(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2004-534767
(P2004-534767A)
(43)公表日　平成16年11月18日(2004.11.18)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
A61K 45/06	A61K 45/06	4C057
A61K 31/46	A61K 31/46	4C064
A61K 31/7076	A61K 31/7076	4C084
A61P 11/00	A61P 11/00	4C086
A61P 11/06	A61P 11/06	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 223 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-590990(P2002-590990)
(86)(22)出願日　平成14年5月25日(2002.5.25)
(85)翻訳文提出日　平成15年11月25日(2003.11.25)
(86)国際出願番号　PCT/EP2002/005764
(87)国際公開番号　WO2002/094273
(87)国際公開日　平成14年11月28日(2002.11.28)
(31)優先権主張番号　60/293,530
(32)優先日　平成13年5月25日(2001.5.25)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/303,934
(32)優先日　平成13年7月9日(2001.7.9)
(33)優先権主張国　米国(US)

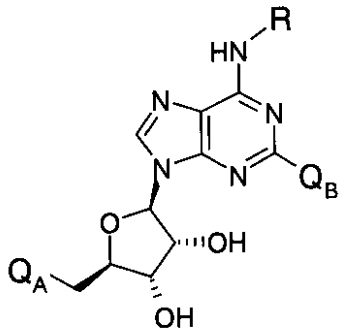
(71)出願人　503137975
ベーリンガー　インゲルハイム　ファルマ　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング　ウント　コンパニー　コマンディトゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　（番地なし）
(74)代理人　100082005
弁理士　熊倉　禎男
(74)代理人　100084009
弁理士　小川　信夫
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤
(74)代理人　100093300
弁理士　浅井　賢治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患を治療するためのアデノシンＡ２Ａ受容体アゴニスト及びチオトロピウム又はその誘導体の組合せ

(57)【要約】
(i)アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト、及び(ii)好ましくはチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む、抗コリン作用薬を含む閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療に有益な治療薬の組み合わせ（その組み合わせは吸入により投与された場合にこれらの疾患の治療に治療上有効である）、治療有効量の治療薬の組み合わせを吸入により哺乳類に別々に、同時に、又は逐次投与することを含む閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療方法、治療薬の組み合わせと一緒に医薬上許される担体を含む医薬組成物、並びに閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療のために吸入による哺乳類への別々の、同時の、又は逐次の投与のための組み合わせの化合物を含む製品。抗コリン作用薬成分はチオトロピウムブロミドであることが好ましい。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
(i)アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬、及び
(ii)抗コリン作用薬
を含む医薬組成物であって、
その組み合わせが吸入により投与された場合に閉塞性気道疾患の治療に治療上有効であることを特徴とする医薬組成物。
【請求項２】
(i)アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬、及び
(ii)チオトロピウム及びその誘導体を含む抗コリン作用薬
を含む医薬組成物であって、
その組み合わせが吸入により投与された場合に閉塞性気道疾患の治療に治療上有効であることを特徴とする医薬組成物。
【請求項３】
閉塞性気道疾患が喘息、COPD、又は高められた気管支反射、炎症、気管支高反応性及び気管支痙攣により悪化されるその他の閉塞性気道疾患である、請求項１又は２の１項に記載の医薬組成物。
【請求項４】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が式(3.0.1)：
【化１】



(3.0.1)

の化合物又はその医薬上許される塩を含む、請求項１又は２の１項に記載の医薬組成物。
〔式中、
Q_Aは-OR^1、-C(=O)NHR^3、-R^5、又は-R^7であり、式中、
R^1は-H、(C_1-C_4)アルキル、又はシクロプロピルメチルであり、
R^3は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、シクロプロピルメチル、フェニル、ナフチル、アゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、又はHETであり、アゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル及びピペリジン-4-イルは０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、
HETはＣ結合されたピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、フタラジニル、ベンゾオキサゾリル、又はキノキサリニルであり、夫々が0-3個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、シアノ、又はハロにより置換されており、
R^5は-CH_2OH又は-C(=O)$NR^{14}R^{16}$であり、式中、
R^{14}及びR^{16}は夫々独立に-H、又は０もしくは１個のシクロプロピルにより置換された(C_1-C_6)アルキルであり、
R^7は(a)1-4個の環窒素原子、又は(b)1-2個の環窒素原子と１個の酸素環原子もしくは１個

の硫黄環原子を含むC結合された５員芳香族複素環であり、その複素環は０又は１個のフェニルにより置換された０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、-OH、(C_1-C_6)アルコキシ、又は$-NR^{18}R^{20}$により置換されており、式中、
R^{18}及びR^{20}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキルであり、又はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルであり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、かつ
Q_Bは$-(CH_2)_n-A-R^9$、$-C(=O)N(R^{11})-B-R^{13}$、$-CH_2-NHS(=O)_2-B-R^{15}$、又は$-L-D-N(R^{17})-E-NR^{19}R^{21}$であり、
式中、
ｎは１又は２であり、かつ
Ａは$-NR^{22}-$、$-NR^{22}C(=O)-$、$-NR^{22}C(=O)NR^{24}-$、$-NR^{22}C(=O)O-$、$-OC(=O)NR^{22}-$、$-C(=O)NR^{22}-$、$-NR^{22}S(=O)_2-$、$-S(=O)_2NR^{22}-$、-O-、-S-、又は$-S(=O)_2-$であり、式中、
R^{22}及びR^{24}は夫々独立に-H、(C_1-C_4)アルキル、又は0-3個の(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、ハロ、もしくはシアノにより置換されたベンジルであり、
R^9は式$-(CH_2)_p-R^{26}-W$の基であり、式中、
ｐは０、１、又は２であり、
R^{26}は結合、(C_1-C_4)アルキレン、(C_3-C_7)シクロアルキレン、フェニレン、又はナフチレンであり、そのシクロアルキレン、フェニレン、及びナフチレンは夫々0-3個の(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、ハロ、又は(C_1-C_4)アルコキシ(C_1-C_4)アルキレンにより置換されており、かつ
Ｗは
(a)-H、$-NR^{28}R^{30}$、$R^{28}R^{30}N-$アルキレン-、$-OR^{28}$、$-C(=O)OR^{28}$、$-OC(=O)R^{28}$、$-S(=O)_2R^{28}$、-CN、$-S(=O)_2NR^{28}R^{30}$、$-NR^{28}C(=O)R^{30}$、$-NR^{28}S(=O)_2R^{30}$、又は$-C(=O)NR^{28}R^{30}$
（式中、R^{28}及びR^{30}は同じであり、又は異なり、-H、(C_1-C_4)アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選ばれ、但し、
(i)Ｗが$-OC(=O)R^{28}$、$-S(=O)_2R^{28}$、$-NR^{28}C(=O)R^{30}$、又は$-NR^{28}S(=O)_2R^{30}$である場合には、末端R^{30}が-Hではなく、また
(ii)Ａが$-NR^{22}$、$-NR^{22}C(=O)NR^{24}$、$-OC(=O)NR^{22}$、$-C(=O)NR^{22}$、$-S(=O)_2NR^{22}$、-O-、又は-S-である場合にのみ、R^{26}が結合であり、ｐが０であり、かつＷが-Hであることを条件とする）、
(b)必要により置換されていてもよく、完全又は部分飽和又は不飽和の、単環式又は二環式の複素環基（これは環炭素原子によりR^{26}に結合されている）、及び
(c)Ｎ結合されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル（夫々が0-3個の(C_1-C_4)アルキルにより置換されており、但し、$-(CH_2)_p-R^{26}-$が$-CH_2-$ではないことを条件とする）
からなる群から選ばれた員であり、またＡが$-NR^{22}$、$-C(=O)NR^{22}$、$-OC(=O)NR^{22}$、又は$-S(=O)_2NR^{22}$である場合には、R^{22}及びR^9はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされて0-3個の(C_1-C_4)アルキルにより置換された、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、又はピペラジン環を形成してもよく、
R^{11}は-H又は(C_1-C_6)アルキルであり、
Ｂは結合又は(C_1-C_6)アルキレンであり、かつ
R^{13}は
(a)-H、(C_1-C_6)アルキル、$-C(=O)OR^{32}$、-CN、$-C(=O)NR^{32}R^{34}$、$-(C_3-C_8)$シクロアルキル、フェニル又はナフチル（その$-(C_3-C_8)$シクロアルキル、フェニル、又はナフチルは０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_1-_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ、$-OR^{32}$、シアノ、$-C(=O)OR^{32}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、$-S(=O)_mR^{35}$（式中、ｍは０、１、又は２である）、$-NR^{32}R^{34}$、$-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、$-C(=O)NR^{32}R^{34}$、$-NR^{32}C(=O)R^{35}$、又は$-NR^{32}S(=O)_2R^{35}$により置換されており、但し、Ｂが結合である場合にはR^{13}は-Hではないことを条件とする）、

(b)-$NR^{32}R^{34}$、-OR^{32}、-$C(=O)OR^{32}$、-$OC(=O)R^{34}$、-$S(=O)_2R^{34}$、-CN、-$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、-$NR^{32}COR^{34}$、又は-$C(=O)NR^{32}R^{34}$（Bが(C_2-C_6)アルキレンである場合）、
(c)１個から４個までの環窒素原子、又は１個もしくは２個の窒素環原子と１個の酸素環原子もしくは１個の硫黄環原子を有するC結合された４～11員環の単環式又は二環式の複素環
（0-2個のオキソ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、$R^{36}R^{38}N(C_1-C_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、フルオロ(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ、シアノ、-OR^{36}、-R^{37}、-$C(=O)R^{36}$、-$NR^{36}R^{38}$、-$C(=O)OR^{36}$、-$S(=O)_mR^{37}$（式中、mは０、１、又は２である）、-$S(=O)_2NR^{36}R^{38}$、-$C(=O)NR^{36}R^{38}$、-$NR^{36}S(=O)_2R^{37}$、又は-$NR^{36}C(=O)R^{37}$によりC置換され、かつ
0-2個の(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{36}R^{38}N(C_2-C_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_2-C_5)アルカノイル、-R^{37}、-$C(=O)R^{36}$、-$C(=O)OR^{37}$、-$S(=O)_2R^{37}$、-$S(=O)_2NR^{36}R^{38}$、又は-$C(=O)NR^{36}R^{38}$によりN置換されている）、及び
(d)N結合されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はモルホリニル（BがC_2-C_6アルキレンである場合）
（夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_1-C_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ、-OR^{32}、シアノ、-$C(=O)OR^{32}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、-$S(=O)_mR^{35}$（式中、mは０、１、又は２である）、-$NR^{32}R^{34}$、-$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、-$C(=O)NR^{32}R^{34}$、-$NR^{32}C(=O)R^{35}$、又は-$NR^{32}S(=O)_2R^{35}$によりC置換され、また
ピペラジニル又はホモピペラニルの夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_2-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_2-C_6)$アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、-$C(=O)OR^{35}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、-$S(=O)_2R^{35}$、-$S(=O)_2R^{32}R^{34}$、又は-$C(=O)NR^{32}R^{34}$によりN置換されている）
からなる群から選ばれた員であり、式中、
R^{32}及びR^{34}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、もしくはフェニルであり、又はR^{32}及びR^{34}はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、もしくはテトラヒドロイソキノリニルを形成し、夫々が環炭素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_6)シクロアルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}N-(C_1-C_6)$アルキル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、-$C(=O)NR^{54}R^{56}$、-$C(=O)OR^{54}$、又は(C_2-C_5)アルカノイルにより置換され、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で０又は１個のフルオロ-(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、-OR^{54}、シアノ、-$S(=O)_mR^{55}$、-$NR^{54}R^{56}$、-$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、-$NR^{54}C(=O)R^{55}$、又は-$NR^{54}S(=O)_2R^{55}$により置換され、またそのピペラジン-1-イル及びホモピペラジン-1-イルは二級窒素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_2-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}N(C_2-C_6)$アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、-$C(=O)OR^{55}$、(C_3-C_6)シクロアルキル、-$S(=O)_2R^{55}$、-$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、又は-$C(=O)NR^{54}R^{56}$により置換されており、
R^{35}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、
R^{36}及びR^{38}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、又は先に定義されたとおりのHETであり、かつ
R^{37}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、又は先に定義されたとおりのHETであり、
R^{15}はその全ての置換基を含む、先に定義されたR^{13}のパート(a)、(b)、及び(c)と同じ意味を有し、
Lは結合又は結合基-$C(=O)NR^{40}$（式中、R^{40}は先に定義されたR^{11}と同じ意味を有する）であり、
Dは-CH_2-、-CH_2CH_2-、又は-$CH_2CH_2CH_2$-であり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキル又は(C_3-C_8)シクロアルキルにより置換されており、

Ｅは-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)$_2$-、又は-C〔=N(CN)〕-であり、
R^{17}は先に定義されたとおりのR^{11}であり、
R^{19}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルであり、
R^{21}はアゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ホモピペリジン-3-イル、又はホモピペリジン-4-イル（夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルにより置換されている）；又は-(C_2-C_6)アルキレン-R^{42}、もしくは-(C_1-C_6)アルキレン-R^{44}であり、又は
R^{19}及びR^{21}はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペリジニル、又はホモピペラジニルを形成し、夫々が環窒素原子又は環炭素原子の位置で0-3個の(C_1-C_6)アルキル又は(C_3-C_8)シクロアルキルにより置換されており、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で0-3個の-$NR^{46}R^{48}$により置換されており、
R^{42}は$NR^{50}R^{52}$、又はアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル、もしくはテトラヒドロイソキノリン-1-イルであり、夫々が環炭素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}$N-(C_1-C_6)アルキル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、-C(=O)$NR^{54}R^{56}$、-C(=O)OR^{54}、又は(C_2-C_5)アルカノイルにより置換されており、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で０又は１個のフルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、-OR^{54}、シアノ、-S(=O)$_m$$R^{55}$、-$NR^{54}R^{56}$、-S(=O)$_2$$NR^{54}R^{56}$、-$NR^{54}$C(=O)$R^{55}$、又は-$NR^{54}$S(=O)$_2$$R^{55}$により置換されており、更にそのピペラジン-1-イル及びホモピペラジン-1-イルはその(C_2-C_6)アルキレン基に結合されていない環窒素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_2-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}$N-(C_2-C_6)アルキル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、-C(=O)OR^{55}、(C_3-C_8)シクロアルキル、-S(=O)$_2$$R^{55}$、-S(=O)$_2$$NR^{54}R^{56}$、又は-C(=O)$NR^{54}R^{56}$により置換されており、
R^{44}はフェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、又はピリジン-4-イルであり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、又はシアノにより置換されており、
R^{46}及びR^{48}は夫々独立に-Hもしくは(C_1-C_6)アルキルであり、又はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニルを表し、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、
R^{50}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルであり、
R^{52}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、-C(=O)$NR^{54}R^{56}$、-C(=O)OR^{55}、(C_2-C_5)アルカノイル、又は-S(=O)$_2$$NR^{54}R^{56}$であり、
R^{54}及びR^{56}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、
R^{55}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、かつ
Ｒは-H、(C_1-C_6)アルキル、又はフルオレニルであり、その(C_1-C_6)アルキルは0-2個のフェニル、又はナフチルにより置換されており、そのフェニル又はナフチルは０又は２個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-$_6$)アルコキシ、ハロ、又はシアノにより置換されている〕

【請求項５】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が
9-〔(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(アミノメチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}-2-フェニルアセトアミド、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンズアミド、

N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンゼンスルホンアミド、
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(ベンジルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(シクロヘキシルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-{〔(シクロヘキシルメチル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(シクロペンチルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}-1-プロパンスルホンアミド、
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(2-アミノエチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-{2-〔2-(シクロヘキシルアミノ)エチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-(2-{9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)ベンゼンスルホンアミド、
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔2-（イソプロピルアミノ）エチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-フェニルエチル-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔3-(1-ピロリジニル)プロピル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(4-モルホリニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-(2-ピリジニルメチル)-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル

〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(2-ピリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-N-〔2-(ジメアミノ)エチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-(フェニルエチルアミノ)-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンゼンスルホンアミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(1-ナフチルメチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)ベンゼンスルホンアミド、
2-〔シクロペンチル（イソプロピル）アミノ〕-N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-エタンスルホンアミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔(ベンジルスルホニル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（プロピルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（イソプロピルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（フェニルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔(〔1,1'-ビフェニル〕-4-イルスルホニル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（ナフチルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-ジイソプロピルアミノ)エチル〕尿素、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕尿素、
(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔（{〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル）アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-{2-{〔（{〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
N-({6-{〔2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチル〕アミノ}-9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-(2-ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕尿素、

N-〔2-(ジシクロブチルアミノ)エチル〕-N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)尿素、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-{2-〔({〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-{2-〔({〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-{2-〔({〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-N-{2-〔({〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-{2-〔({〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-(2-{〔({2-〔シクロペンチル(イソプロピル)アミノ〕エチル}アミノ)カルボニル〕アミノ}エチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、及び
N-(2-{〔({2-〔シクロヘキシル(イソプロピル)アミノ〕エチル}アミノ)カルボニル〕アミノ}エチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミドからなる群から選ばれた化合物である、請求項１又は２の１項に記載の医薬組成物。

【請求項６】

アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬がWO 00/23457、WO 00/77018、WO 01/27131、又はWO-A-01/27130に一般に、又は特別に開示された化合物である、請求項１又は２の１項に記載の医薬組成物。

【請求項７】

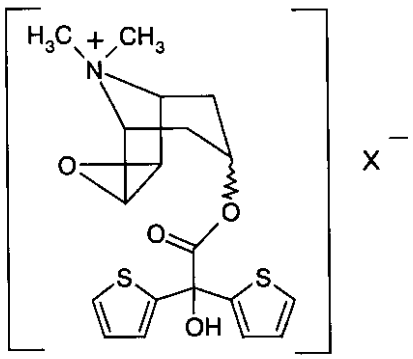
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド、
シス-(2R,3R,4S,5R)-2-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔(4-イソプロピルシクロヘキシル)アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
トランス-(2R,3R,4S,5R)-2-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔(4-イソプロピルシクロヘキシル)アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニ

ル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（イソプロピルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔（エチルアミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N'-〔2-(ジイソプロピルアミノ)エチル〕尿素、及び
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔（エチルアミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-{2-〔({〔1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル〕アミノ}カルボニル）アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミドからなる群から選ばれた化合物並びにこれらの医薬上許される塩及び溶媒和物である、請求項１又は２の１項に記載の医薬組成物。

【請求項８】

チオトロピウム及びその誘導体が式(1.1.1)：

【化２】



(1.1.1)

（式中、X^-は生理学上許される陰イオンである）
の化合物である、請求項２記載の医薬組成物。

【請求項９】

生理学上許される陰イオン、X^-がフッ化物イオン、F^-；塩化物イオン、Cl^-；臭化物イオン、Br^-；ヨウ化物イオン、I^-；メタンスルホン酸イオン、$CH_3S(=O)_2O^-$；エタンスルホン酸イオン、$CH_3CH_2S(=O)_2O^-$；メチル硫酸イオン、$CH_3OS(=O)_2O^-$；ベンゼンスルホン酸イオン、$C_6H_5S(=O)_2O^-$；及びp-トルエンスルホン酸イオン、$4\text{-}CH_3\text{-}C_6H_5S(=O)_2O^-$からなる群から選ばれる、請求項８記載の医薬組成物。

【請求項１０】

生理学上許される陰イオン、X^-が臭化物イオン、Br^-である、請求項８記載の医薬組成物。

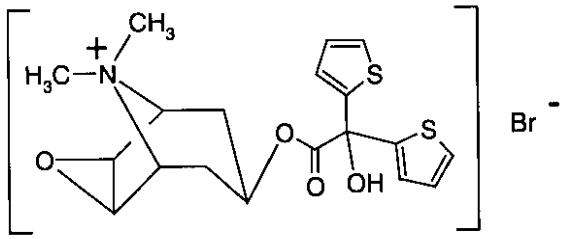
【請求項１１】

チオトロピウム及びその誘導体が3-α化合物である、請求項８記載の医薬組成物。

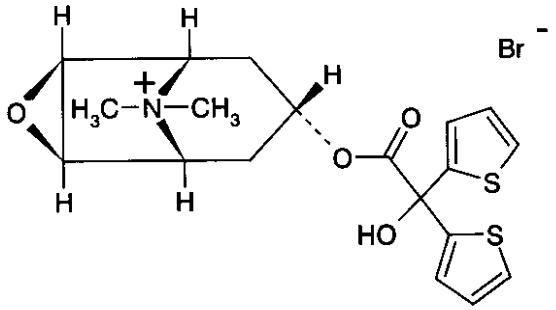
【請求項１２】

チオトロピウム及びその誘導体が式(1.1.2)又は式(1.1.3)：

【化３】



(1.1.2)



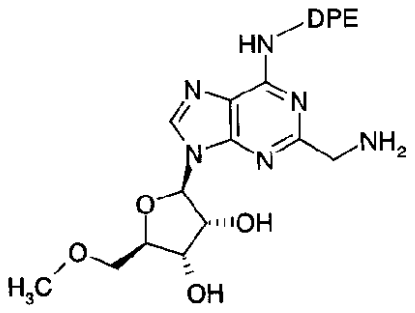
(1.1.3).

により表される、チオトロピウムブロミド、（１α，２β，４β，５α，７β）-7-〔（ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル）オキシ〕-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ〔3.3.1.$0^{2,4}$〕ノナンブロミドである、請求項１１記載の医薬組成物。

【請求項１３】

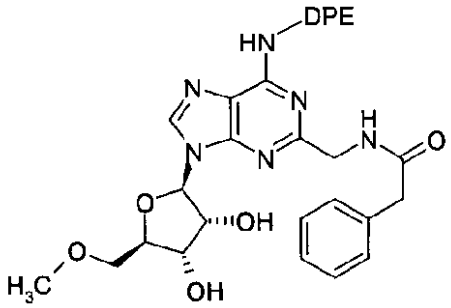
(a)アデノシンA_{2A}受容体アゴニストが

【化４】



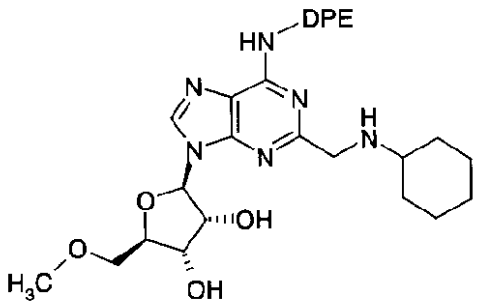
(3.0.6)

9-[(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(アミノメチル)-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール



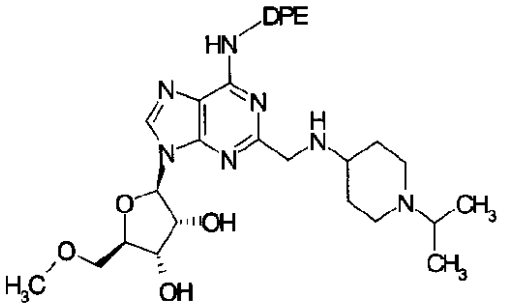
(3.0.7)

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル]メチル}-2-フェニルアセトアミド



(3.0.9)

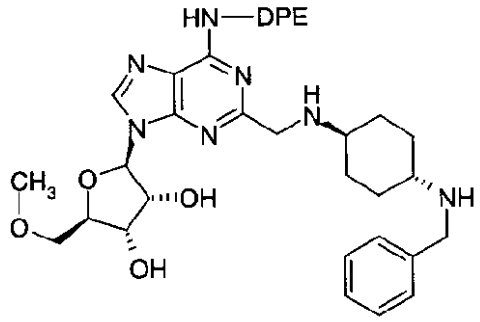
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(シクロヘキシルアミノ)メチル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル]-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール



(3.0.11)

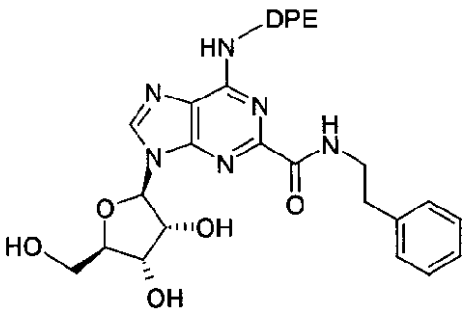
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-{[(1-イソプロピル-4-ピペリジニル)アミノ]メチル}-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)-テトラヒドロ-3,4-フランジオール

【化５】



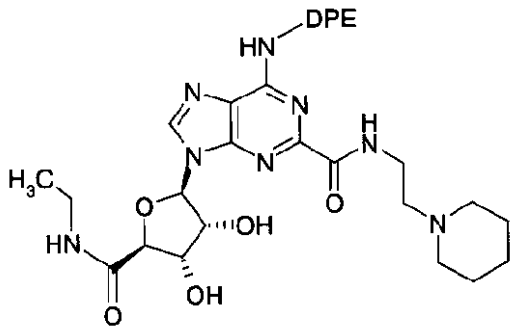
(3.0.17)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-({[トランス-4-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}メチル)-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール



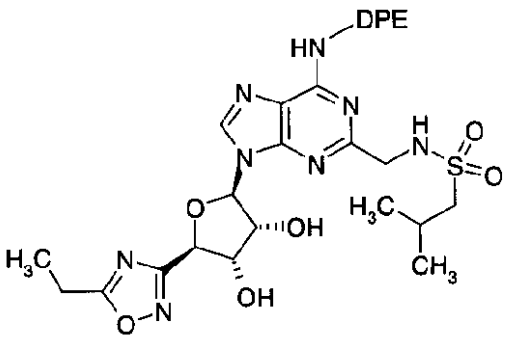
(3.0.25)

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-*N*-フェネチル-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



(3.0.28)

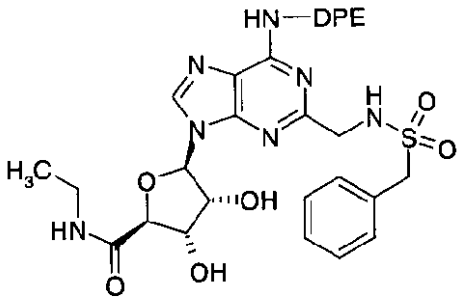
6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-*N*-[2-(1-ピペリジニル)エチル]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



(3.0.34)

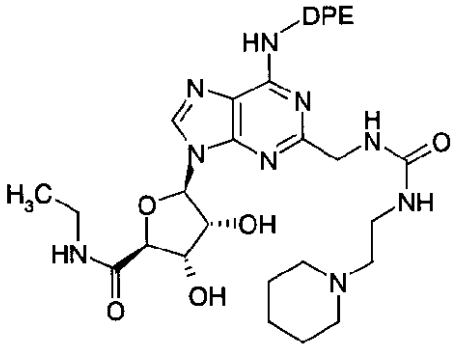
N-({6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド

【化６】



(3.0.40)

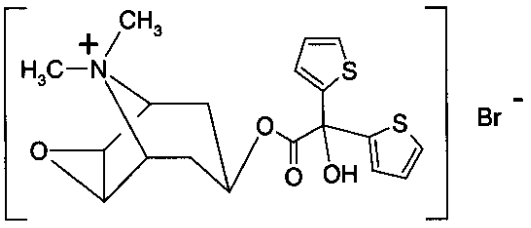
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[(ベンジルスルホニル)アミノ]メチル}-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-*N*-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド



(3.0.46)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-{[({[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ}-9*H*-プリン-9-イル}-*N*-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド

からなる群から選ばれ、かつ
(b)抗コリン作用薬が式(1.1.2)：
【化７】

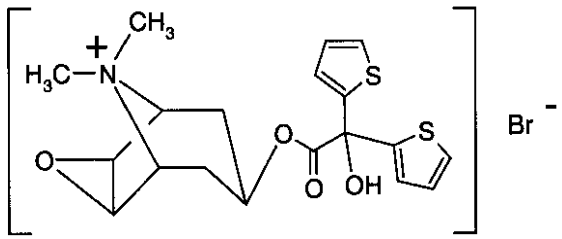


(1.1.2).

のチオトロピウムブロミドである、請求項２記載の医薬組成物。
【請求項１４】
(i)アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト、及び
(ii)抗コリン作用薬
を含む治療薬の組み合わせの治療有効量を吸入により閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療を要する哺乳類に投与することを特徴とする、このような治療を要する哺乳類の閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療方法。
【請求項１５】
(i)アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト、及び
(ii)チオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた抗コリン作用薬
を含む治療薬の組み合わせの治療有効量を吸入により閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療を要する哺乳類に投与することを特徴とする、このような治療を要する哺乳類の閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療方法。
【請求項１６】
閉塞性気道疾患が喘息、COPD、又は高められた気管支反射、炎症、気管支高反応性及び気管支痙攣により悪化されるその他の閉塞性気道疾患である、請求項１４又は１５の１項に記載の治療方法。

【請求項１７】
治療を要する哺乳類が人間である、請求項１６記載の治療方法。
【請求項１８】
吸入による投与がエアゾール又は乾燥粉末分散物の形態の治療薬の組み合わせの同時又は逐次の送出を含む、請求項１７記載の治療方法。
【請求項１９】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が請求項４記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬である、請求項１８記載の治療方法。
【請求項２０】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が請求項５記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬である、請求項１８記載の治療方法。
【請求項２１】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が請求項６記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬である、請求項１８記載の治療方法。
【請求項２２】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が請求項７記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬である、請求項１８記載の治療方法。
【請求項２３】
抗コリン作用薬が請求項８記載の抗コリン作用薬である、請求項１８記載の治療方法。
【請求項２４】
吸入による投与に適した医薬組成物であって、その医薬組成物が
(a)医薬上許される担体、
(b)アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト、及び
(c)抗コリン作用薬
を含み、
医薬組成物が閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療を要する哺乳類のこのような治療に治療上有効であることを特徴とする医薬組成物。
【請求項２５】
吸入による投与に適した医薬組成物であって、その医薬組成物が
(a)医薬上許される担体、
(b)アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト、及び
(c)チオトロピウム及びその誘導体から選ばれた抗コリン作用薬
を含み、
医薬組成物が閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療を要する哺乳類のこのような治療に治療上有効であることを特徴とする医薬組成物。
【請求項２６】
閉塞性気道疾患が喘息、COPD、又は高められた気管支反射、炎症、気管支高反応性及び気管支痙攣により悪化されるその他の閉塞性気道疾患である、請求項２４又は２５の１項に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
治療を要する哺乳類が人間である、請求項２６記載の医薬組成物。
【請求項２８】
吸入による投与がエアゾール又は乾燥粉末分散物の形態の医薬組成物の同時又は逐次の送出を含む、請求項２７記載の医薬組成物。
【請求項２９】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が請求項４記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬である、請求項２８記載の医薬組成物。
【請求項３０】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が請求項５記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬である、請求項２８記載の医薬組成物。

【請求項３１】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が請求項６記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬である、請求項２８記載の医薬組成物。
【請求項３２】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬が請求項７記載のアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬である、請求項２８記載の医薬組成物。
【請求項３３】
抗コリン作用薬が請求項８記載の抗コリン作用薬である、請求項２８記載の医薬組成物。
【請求項３４】
生理学上許される陰イオン、X^-がフッ化物イオン、F^-；塩化物イオン、Cl^-；臭化物イオン、Br^-；ヨウ化物イオン、I^-；メタンスルホン酸イオン、$CH_3S(=O)_2O^-$；エタンスルホン酸イオン、$CH_3CH_2S(=O)_2O^-$；メチル硫酸イオン、$CH_3OS(=O)_2O^-$；ベンゼンスルホン酸イオン、$C_6H_5S(=O)_2O^-$；及びp-トルエンスルホン酸イオン、$4\text{-}CH_3\text{-}C_6H_5S(=O)_2O^-$からなる群から選ばれた員である、請求項３３記載の医薬組成物。
【請求項３５】
生理学上許される陰イオン、X^-が臭化物イオン、Br^-である、請求項３４記載の医薬組成物。
【請求項３６】
チオトロピウム及びその誘導体からなる群の員が3-α化合物である、請求項３３記載の医薬組成物。
【請求項３７】
チオトロピウム及びその誘導体が式(1.1.2)：
【化８】



(1.1.2).

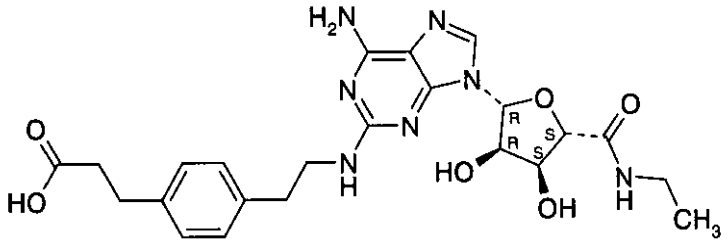
により表される、チオトロピウムブロミド、（１α,２β,４β,５α,７β）-7-〔（ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル）オキシ〕-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ〔3.3.1.$0^{2,4}$〕ノナンブロミドである、請求項３６記載の医薬組成物。
【請求項３８】
治療を要する哺乳類に、エアゾール又は乾燥粉末分散物の形態の医薬組成物を同時又は逐次に送出することができる装置への挿入のために医薬組成物を含むパッケージであって、その医薬組成物が請求項２４又は２５の１項に記載の医薬組成物であることを特徴とするパッケージ。
【請求項３９】
医薬組成物が請求項２７記載の医薬組成物である、請求項３８記載のパッケージ。
【請求項４０】
医薬組成物が請求項２８記載の医薬組成物である、請求項３８記載のパッケージ。
【請求項４１】
装置が計量用量吸入器、又は乾燥粉末吸入器である、請求項３９記載のパッケージ。
【請求項４２】
装置が計量用量吸入器、又は乾燥粉末吸入器である、請求項４０記載のパッケージ。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は吸入により投与された場合に閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療に治療上有効であるチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む抗コリン作用薬と一緒に、吸入により投与された場合に前記疾患の治療に治療上有効であるアデノシンA_{2A}受容体アゴニストインヒビターを含む前記治療の治療に有益な治療薬の組み合わせに関する。
更に、本発明は治療上有効な量の治療薬の前記組み合わせを吸入により前記哺乳類に投与することを含む前記閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療方法、及び治療薬の前記組み合わせと一緒に医薬上許される担体を含む医薬組成物、並びに前記哺乳類にエアゾール又は乾燥粉末分散物の形態の前記医薬組成物を同時又は逐次に送出できる装置への挿入のための医薬組成物を含むパッケージに関するものであり、前記装置は計量用量吸入器又は乾燥粉末吸入器である。前記抗コリン作用薬はチオトロピウムブロミドであることが好ましい。
【背景技術】
【０００２】
本発明は閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療に有益である、アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト及びチオトロピウム、又はその誘導体の新規組み合わせに関する。閉塞性気道疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、及び高められた気管支反射、炎症、気管支高反応性及び気管支痙攣により悪化されるその他の閉塞性気道疾患、特にCOPDがこれらの治療組み合わせの対象として特に重要である。
特に、本発明の化合物の組み合わせは喘息、急性呼吸困難症候群、慢性肺炎症性疾患、気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺（気道）疾患、及びけい肺を含む呼吸系疾患及び症状、又はアレルギー性鼻炎及び慢性副鼻腔炎を含む免疫疾患及び症状の治療に有益である。
本発明が関係し、閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患、特に喘息、COPD、及び気管支高反応性及び気管支痙攣により悪化されるその他の閉塞性気道疾患の治療に使用される治療薬の新規組み合わせは下記のものを含む：チオトロピウム及びその誘導体、特にチオトロピウムブロミドからなる群から選ばれた員を含む抗コリン作用薬と一緒に、アレンテモール、アポモルヒネ、ブロモクリプチン、カベルゴリン、フェノルドパム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリド、レボドーパ、プラミペキソール、キンピロール、ロピニロール、又はタリペキソールを含むアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト。
【０００３】
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト
本発明の治療薬の新規組み合わせに有益なアデノシンA_{2A}受容体アゴニストのクラスはアデノシン受容体のA_{2A}サブタイプに対し許される程に高いアフィニティー及び吸入後に周辺における効果と較べて肺効果について許される程に高い治療インデックスを示す化合物を含む。アデノシンは免疫応答及び炎症応答（これらは受容体介在性であり、原形質膜受容体の少なくとも四つの型との相互作用を伴う）を含む、広範囲の生理活性を有する。これらの受容体はA_1、A_{2A}、A_{2B}、及びA_3と普通称される。アデノシンの合成アゴニスト類似体がin vivoのアデノシンの極めて短い半減期の如き問題を解決するために従来調製されていた。アデノシン及びその類似体は好中球及び好酸球を含む、かなりの種類の免疫細胞及び炎症性細胞を伴う広いスペクトルの抗炎症活性を有することが判明されていた。好中球に対するA_{2A}受容体の活性化はこれらの細胞による反応性酸化剤及び炎症のその他の媒介物質、例えば、エラスターゼの生成の抑制だけでなく、β_2-インテグリンの低下された発現をもたらす。
A_{2A}受容体はリンパ球、好中球、好酸球、好塩基球、単球／マクロファージ、上皮細胞、及びそれらが相互作用する血管内皮細胞に存在することが知られている。A_{2A}受容体に結合するアデノシンは幾つかのこれらの細胞型の活性化に影響することにより炎症を低減し

得る。例えば、A_{2A}受容体アゴニストは生理刺激物質、例えば、好中球ケモアトラクタント、サイトカイン、及び脂質産物により誘発される酸化性種を著しく抑制する。合成の選択的A_{2A}アデノシン受容体アゴニストCGS 21680は好中球スーパーオキシダーゼ放出を抑制する。Visserら,“ヒト好中球とのCGS 21680、シクロペンチルアデノシン、及びIB-MECAの抗炎症相互作用におけるA_{2A}サブタイプアデノシン受容体の明らかな関与”, Biochem. Pharmacol., 60 993-999, 2000を参照のこと。CGS 21680は式(0.2.1)：

【０００４】

【化１】



CGS 21680

(0.2.1)

【０００５】

により表し得る。

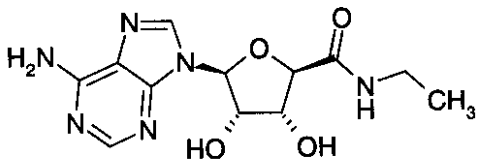
アデノシンA_{2A}受容体の占有は好中球アデニリルサイクラーゼを刺激し、これが細胞内環状AMPの増加をもたらす。順に、増加された好中球環状AMPが刺激された好中球酸化活性の低下をもたらす。種々のその他の炎症性細胞型に対する関連作用により、A_{2A}アゴニストの抗炎症性が好中球に対する抑制活性を超えて拡張する。また、アデノシンはエンドトキシン刺激単球／マクロファージTNFα放出を低下し、内因性アデノシンだけでなく、アデノシン類似体がアデノシンA_{2A}受容体に結合することによりヒト単球TNFα生成を減少することが観察されていた。CGS 21680はエンドトキシン刺激接着性ヒト単球TNFα生成、特にヒト末梢血単球TNFα生成を減少する。

インターロイキン-6(IL-6)及びインターロイキン-8(IL-8)のエンドトキシン刺激放出はA_{2A}アデノシン受容体活性を示唆する効力の大きさでアデノシン類似体により低下される。インターロイキン-10(IL-10)は単球からのエンドトキシン刺激TNFα放出を低下し、酸化活性を抑制し、白血球接着分子の発現を低下するその能力の結果として抗炎症活性を有する。アデノシンはIL-10の刺激されたヒト単球生成を増進する。その結果、A_{2A}受容体におけるアデノシンの結合が関係し得る進行中の炎症応答の消炎を促進する。

活性化された好酸球は組織に移行し、アレルギー性喘息及び非アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、及びアトピー性皮膚炎の如き疾患で細胞損傷及び炎症を生じる。NECAはモルモット好酸球でザイモサン刺激酸化活性を抑制し、A_{2A}媒介プロセスを示唆する。こうして、アデノシン及びアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト類似体は、好酸球のA_{2A}受容体に結合することにより、好中球のA_{2A}受容体の抑制効果と平行に進む応答である、反応性酸素種の刺激放出を抑制する。NECAは式(0.2.2)により表し得る。

【０００６】

【化２】



NECA

(0.2.2)

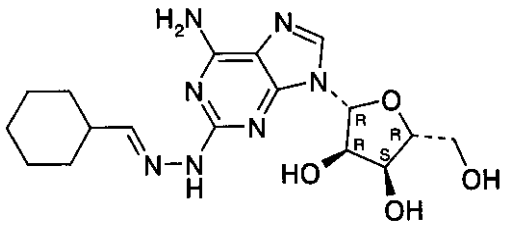
【０００７】

更に、吸入されたアデノシンA_{2A}受容体アゴニストは肺中の作用により感作されたモルモットの肺への好酸球の動員を抑制する（WO 99/67263を参照のこと）。これは重要である。何とならば、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストが血管を弛緩し、動物の血圧を低下し、こうしてアデノシンA_{2A}受容体アゴニストの抗炎症作用が末梢区画と較べて肺中の活性に関する高い治療インデックスを有する吸入された薬剤により理想的に生じられるからである。

選択的アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト、2-シクロヘキシル-メチリデン-ヒドラジノ-アデノシン(WRC-0470)は炎症の二つのin vivoモデルで炎症応答を減少することが知られている。Martinら,“2-シクロヘキシル-メチリデン-ヒドラジノ-アデノシン(WRC-0470)の薬理学、選択的冠血管拡張を生じる新規な短時間作用性アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト”, Drug Dev. Res., 40 313-324, 1997を参照のこと。WRC-0470は式(0.2.3)により表し得る。

【０００８】

【化３】



WRC-0470

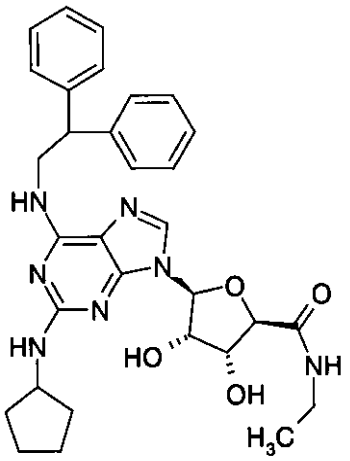
(0.2.3)

【０００９】

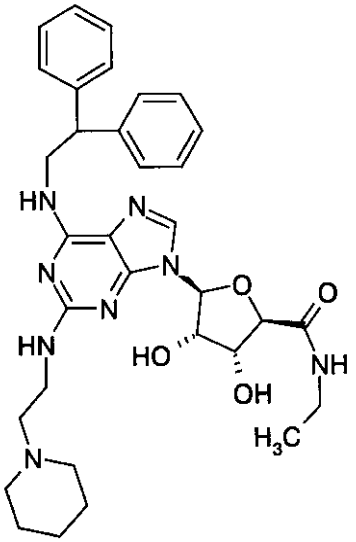
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト類似体が従来調製され、それらの構造-活性関係が種々の型の結合アッセイを使用して研究されていた。一つのこのような研究において、親油性N6-置換基及びアミノ官能化された２位の置換基の両方を有する化合物がヒト好中球のA_{2A}受容体で高度に活性であることが判明されていた。更に、有意に改良された水溶性を有するとともにNECAの活性の少なくとも10倍の大きさのヒト好中球のA_{2A}受容体における活性を依然として保持する類似体が発見されていた。Keelingら,“高度に強力なA_{2A}受容体アゴニストの発見及び合成”, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 403-406, 2000を参照のこと。Keelingらにより記載された類似体のうちの４種が式(0.2.4)、(0.2.5)、(0.2.6)、及び(0.2.7)により表し得る。

【００１０】

【化４】

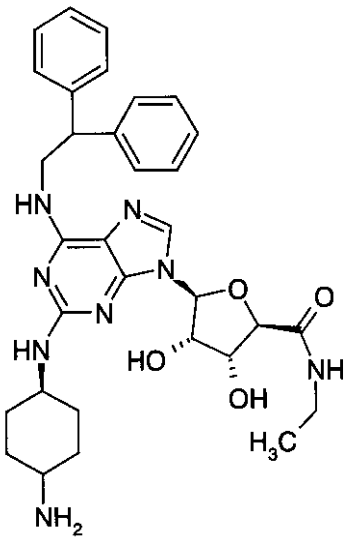


(0.2.4)

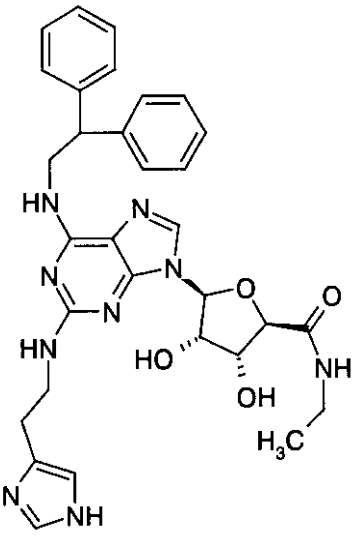


(0.2.5)

【００１１】
【化５】

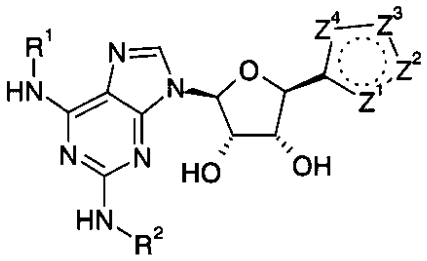


(0.2.6)



(0.2.7)

【００１２】
バージニア特許基礎大学に譲渡され、1999年７月15日に公開されたWO 99/34804（Lindenら）は、炎症性疾患を治療し、特にバルーン血管形成後の再狭窄を軽減するためのアデノシンA_{2A}受容体アゴニストと一緒に、又は遺伝子送出方法と連係して、好ましくはロリプラム又はロリプラム誘導体であるPDE4インヒビターの組み合わせを開示している。A_{2A}アゴニスト成分はWRC-0470化合物及び関連化合物を含むと記載されている。
グラクソグループ社に譲渡され、1999年12月29日に公開されたWO 99/67263（Allenら）は白血球動員を抑制し、それらを白血球誘発組織損傷からの保護を得るのに有益にする抗炎症性アデノシンA_{2A}受容体アゴニストを開示している。開示されたA_{2A}アゴニストは式(0.2.8)により表し得る。
【００１３】
【化６】



(0.2.8)

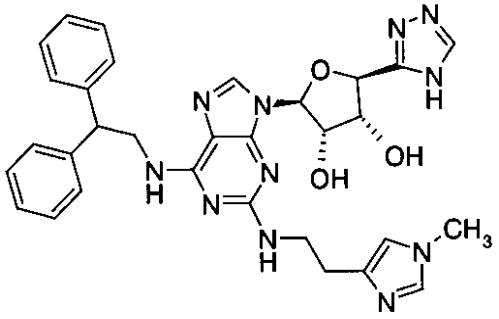
【００１４】

（式中、R^1及びR^2は-H、(C_1-C_8)アルキル、０～３個の基$-(CH_2)_pR^6$により置換された(C_3-C_8)シクロアルキル、$H_2NC(=NH)NH(C_1-C_6)$アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル(C_1-C_6)アルキル、アリール(C_1-C_6)アルキル、アリール$_2CHCH_2$-、$R^4R^5N(C_1-C_6)$アルキル（式中、R^4及びR^5は-H、(C_1-C_6)アルキル、アリール、アリール(C_1-C_6)アルキルであり、又は一緒になってNR^4R^5がピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、アゼピニル、ピペラジニル、又はN-(C_1-C_6)アルキル-ピペラジニルである）、(C_1-C_6)アルキル-$CH(CH_2OH)$-、アリール(C_1-C_5)アルキル-$CH(CH_2OH)$-、アリール(C_1-C_5)アルキル-$C(CH_2OH)_2$-、３～７員複素環基、-(C_1-C_6)アルキル-OH、-(C_1-C_6)ハロアルキル、Ｎ置換R^7を有するピロリジノン又はピペリジノン、アリール、$-(CH_2)_fSO_2NH_g$（C_1-C_4アルキル-）$_{2-g}$、又は$-(CH_2)_fSO_2NH_g$（アリールC_1-C_4アルキル-）$_{2-g}$であり、かつZ^1、Z^2、Z^3、及びZ^4は炭素原子と一緒に５員複素環芳香族環を形成する）更に、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストはその他の治療薬、例えば、コルチコステロイド、例えば、フルチカゾンプロピオネート、ベクロメタゾンジプロピオネート、モメンタゾンフロエート、トリアムシノロンアセトニド、又はブデソニド、NTHE、例えば、ナトリウムクロモグリケート、β-アドレナリン性薬剤、例えば、サルメテロール、サルブタモル、フォルメテロール、フェノテロール、又はテルブタリン、及び抗感染薬、例えば、抗菌剤又は抗ウイルス薬と組み合わせて使用し得ることが開示されている。

好ましいアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬は式(0.2.9)により表される。

【００１５】

【化７】



(0.2.9)

【００１６】

アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト及び炎症を治療する際のそれらの使用に関する更なる詳細について、Kullら,“ヒト及びラットのアデノシンA_{2A}受容体におけるアンタゴニストではなくアゴニストに関する効力の大きさの差異”, Biochem. Pharmacol. 57 65-75, 1999、並びにSullivan及びLinden,“炎症におけるA_{2A}アデノシン受容体の役割”, Drug. Dev. Res. 45 103-112, 1998を参照のこと。

従来技術のいずれもがチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む抗

コリン作用薬と一緒にアデノシンA_{2A}受容体アゴニストを含む本発明の治療薬の新規組み合わせを開示していないし、又は当業者に示唆していないであろう。

ムスカリン性受容体アンタゴニスト（抗コリン作用薬）

ムスカリン性受容体アンタゴニストは副交感神経中のインパルスの通過、又はその通過により得られる効果を防止する。この作用はムスカリン性コリン作用性受容体への結合を遮断することにより神経伝達物質アセチルコリンの作用を抑制するそれらの能力から生じる。ムスカリン性受容体サブタイプの少なくとも三つの型がある。M_1受容体は主として脳及び中枢神経系のその他の組織中に見られ、M_2受容体は心臓及びその他の心血管組織中に見られ、またM_3受容体は平滑筋及び腺状組織中に見られる。ムスカリン性受容体は、例えば、平滑筋の神経エフェクター部位に位置され、特に、M_3ムスカリン性受容体は気道平滑筋に位置される。従って、ムスカリン性受容体アンタゴニストはまた抗コリン作用薬と称し得る。アトロピン及びスコポラミンが治療薬のこのクラスの最も良く知られている員である。

【００１７】

副交感神経系は気管支運動調子を調節するのに重要な役割を果たし、気管支収縮は主として多様な刺激の組により順に生じた副交感神経活性の反射増大の結果である。抗コリン作用薬は部分的に可逆の気道狭化を特徴とする慢性気道疾患、例えば、COPD及び喘息の治療における使用の長い歴史を有し、エピネフリンの出現の前に気管支拡張剤として使用された。それらはその後にβ-アドレナリン性薬剤及びメチルキサンチンにより取って代わられた。しかしながら、イプラトロピウムブロミドの最近の導入が呼吸系疾患の治療における抗コリン作用療法の使用のリバイバルをもたらした。しかしながら、末梢器官系、例えば、唾液腺及び腸にムスカリン性受容体があり、それ故、全身活性ムスカリン性受容体アンタゴニストは乾いた口及び便秘により制限される。こうして、ムスカリン性受容体アンタゴニストの気管支拡張作用及びその他の有益な作用は末梢区画と較べて肺中で活性についての高い治療インデックスを有する吸入薬剤により理想的に生じられる。

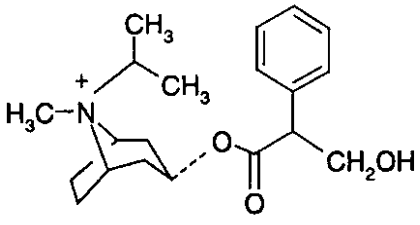
抗コリン作用薬はまたヒスタミン、ブラジキニン、又はプロスタグランジン$F_{2\alpha}$により誘発される気管支収縮に部分的に拮抗作用し、これはこれらの薬剤により誘発される気管支反射における副交感神経遠心の関与を反映すると考えられる。

抗コリン作用薬チオトロピウム、イプラトロピウム、及びオキシトロピウムは構造上四級アンモニウム化合物であり、これらの薬剤からの主効果は一般に欠けている。何とならば、これらの薬剤は血液脳関門と容易に交差しないからである。これらの薬剤が吸入される場合、それらの作用は口及び気道に殆ど完全に制限される。推奨用量を数回吸入した場合でさえも、これらの薬剤は心拍数、血圧、膀胱機能、眼内圧、又は瞳孔直径に変化を殆ど又は全く生じなかった。この選択性は肺又は胃腸道からのこれらの薬剤の非常に有効ではない吸収から生じる。チオトロピウムの予備臨床プロフィール及び臨床プロフィールは全くこれらの特性によるものであり、チオトロピウムが作用の延長期間を有するという顕著な差異はムスカリン性M_3受容体からのその遅い解離から生じる。

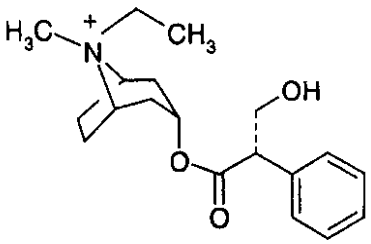
イプラトロピウム及びオキシトロピウムは夫々式(1.0.1)及び(1.0.2)により表し得る。

【００１８】

【化８】

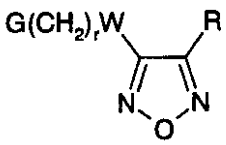


(1.0.1)

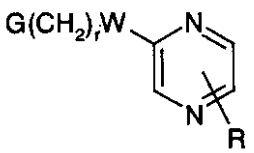


(1.0.2)

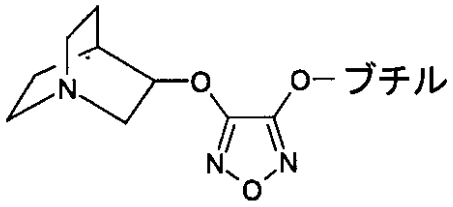
【００１９】
当業界で知られている気管支拡張活性を有する抗コリン作用薬として、アムブトニウムブロミド、アポアトロピン、ベンジロニウムブロミド、ベンズトロピンメシレート、ベボニウムメチルスルフェート、ブトロピウムブロミド、N-ブチルスコポルアンモニウムブロミド、シメトロピウムブロミド、クリジニウムブロミド、シクロニウムヨージド、ジフェメリン、ジポニウムブロミド、エメプロニウムブロミド、エトミドリン、フェンピベリニウムブロミド、フェントニウムブロミド、フルトロピウムブロミド、ヘテロニウムブロミド、ヘキソシクリウムメチルスルフェート、オクタミルアミン、オキシフェノニウムブロミド、ペンタピペリド、ピペリレート、ポルジンメチルスルフェート、プリフィニウムブロミド、プロピロマジン、スルトロポニウム、テマトロピウムメチルスルフェート、チエモニウムヨージド、チクイジウムブロミド、トリメブチン、トロペンジル、トロスピウムクロリド、及びキセニトロピウムブロミドが挙げられる。
アデノシンA_{2A}受容体アゴニストは以下の節に示される公開特許出願及び発行特許に詳しく開示され、記載されている。
エリ・リリィ社に譲渡された米国特許第5,605,908号及び同第5,998,404号はアザシクロアルコキシ置換ピラジン、オキサジアゾール、及び関連化合物を認識機能の刺激剤及びアルツハイマー病の治療として有益なムスカリン性及びニコチン性のコリン作用薬として開示しており、これらの化合物は式(1.0.5)の種化合物を含む、式(1.0.3)及び(1.0.4)のものである。
【００２０】
【化９】



(1.0.3)

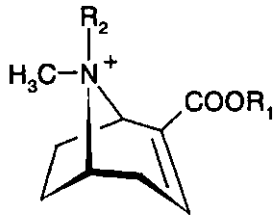


(1.0.4)

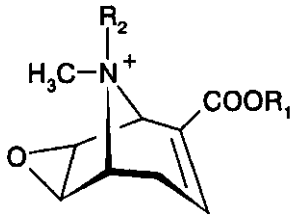


(1.0.5)

【００２１】
（式中、ＷはＯ又はＳであり、ＲはＨ、アミノ、ハロ、R^4、OR^4、SR^4、SOR^4、又はSO_2R^4（式中、R^4は必要により置換されていてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルである）、シクロアルキル、必要により置換されていてもよいフェニル、フェニル-CH_2-O(=O)C-であり、Ｇは必要により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アザビシクロ〔2.2.2〕オクチルであり、かつｒは０～２である）
ロチェスター大学に譲渡された米国特許第5,821,249号は抗ムスカリン性抗コリン作用薬、抗フスタミン薬又は鎮痙薬により治療可能な疾患又は障害、特に幾つかの肺疾患、例えば、喘息における気管支収縮の予防又は治療に有益であるメチルエクゴニジン及びその抗コリン作用活性誘導体又は類似体を開示している。上記メチルエクゴニジン及びその誘導体並びにエポキシド類似体は夫々式(1.0.6)及び(1.0.7)により表し得る。
【００２２】
【化１０】

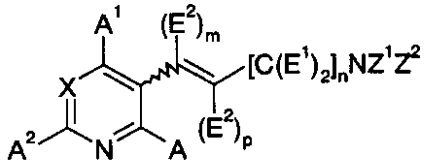


(1.0.6)



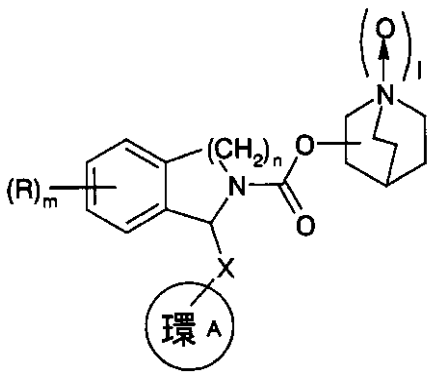
(1.0.7)

【００２３】
（式中、R_2は-H、$(C_1\text{-}C_{10})$アルキル、又はアミジンであり、かつR_1は$(C_1\text{-}C_{10})$アルキル、又はアリール置換$(C_1\text{-}C_{10})$アルキルである）
R.J.レイノルズ・タバコ社に譲渡された米国特許第5,861,423号は式(1.0.8)：
【００２４】
【化１１】



(1.0.8)

【００２５】
（式中、ＸはCR'、COR'、又はCCH_2OR'（式中、R'はＨ、アルキル、又は必要により置換されていてもよい芳香族基含有部分である）であり、E^1はＨ、アルキル、又はハロアルキルであり、E^2はアルキル、又はハロアルキルであり、Z^1及びZ^2はＨ、アルキル、又はアリールであり、Z^1Z^2Nは複素環であり、Ａ、A^1、及びA^2はＨ、アルキル、又はハロであり、ｍは０又は１であり、ｎは１～８であり、かつｐは０又は１である）
の化合物を含むピリジニルブテニルアミンニコチン性コリン作用薬を開示している。
山之内製薬社に譲渡された米国特許第6,017,927号はムスカリン性M_3受容体に対する選択的拮抗作用を有し、かつ泌尿器疾患、呼吸器疾患、又は消化疾患に対する予防治療又は治療薬として有益であるキヌクリジン誘導体を開示している。上記誘導体は式(1.0.9)により表し得る。
【００２６】
【化１２】



(1.0.9)

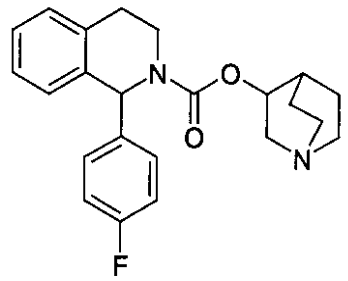
【００２７】

（式中、環Ａはアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、1-4個のヘテロ原子Ｎ、Ｏ、もしくはＳのヘテロアリール、又は必要により置換されていてもよい5-7員飽和複素環であり、Ｘは単結合又はメチレンであり、Ｒはハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、低級アシル、メルカプト、低級アルキルチオ、スルホニル、低級アルキルスルホニル、スルフィニル、低級アルキルスルフィニル、スルホンアミド、低級アルキルスルホンアミド、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-又はジ-低級アルキルカルバモイル、ニトロ、シアノ、アミノ、モノ-又はジ-低級アルキルアミノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又は必要によりハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、もしくはモノ-もしくはジ-低級アルキルアミノにより置換されていてもよい低級アルキルであり、ｌは０又は１であり、ｍは０又は1-3であり、かつｎは１又は２である）

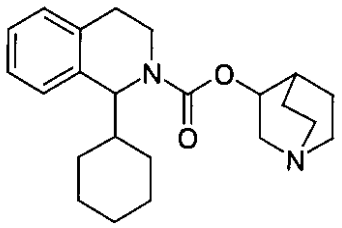
記載された型の好ましい化合物として、例えば、式(1.0.10)及び(1.0.11)により表される化合物が挙げられる。

【００２８】

【化１３】



(1.0.10)



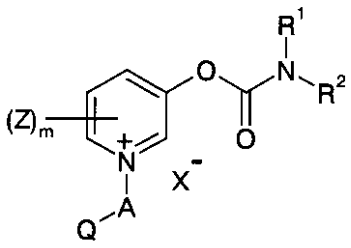
(1.0.11)

【００２９】

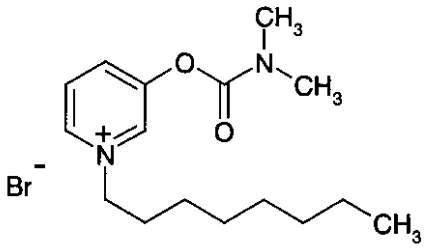
WO 97/08146（Rachamanら）は式(1.0.13)の種化合物を含む、式(1.0.12)の化合物を含むコリン作用の乱れと関連する認識障害、例えば、アルツハイマー病の治療に有益なピリドスチグミンのカルバメート誘導体を開示している。

【００３０】

【化１４】



(1.0.12)



(1.0.13)

【００３１】

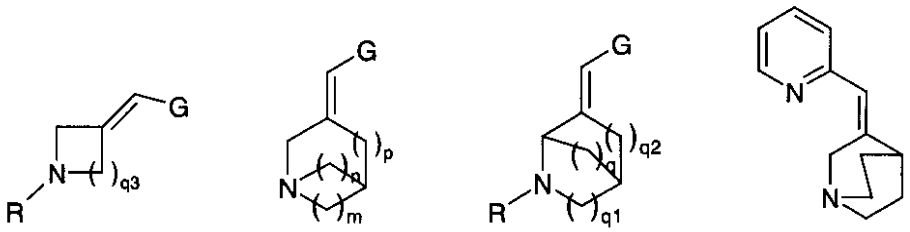
（式中、R^1はＨ、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、R^2はＨ、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、Ａはアルキレン（アルケン／アルキン）であり、Ｚはジアルキルカルバモイル又はアルキルであり、ｍは０又は１であり、Ｑは必要により生理活性の許される部分に結合されていてもよい、生物膜に関する輸送分子認識部分であり、かつＸは陰イオンである）

ノボ・ノルディスクA/Sに譲渡されたWO 97/11072は式(1.0.17)の種化合物を含む、式(1.0

.14)、(1.0.15)又は(1.0.16)の化合物を含むアルツハイマー病、パーキンソン病、肥満、ひどい痛み、タバコ禁断症、及び不安の治療に有益なアザ環式及びアザ二環式のニコチン性コリン作用薬を開示している。

【００３２】

【化１５】



(1.0.14) (1.0.15) (1.0.16) (1.0.17)

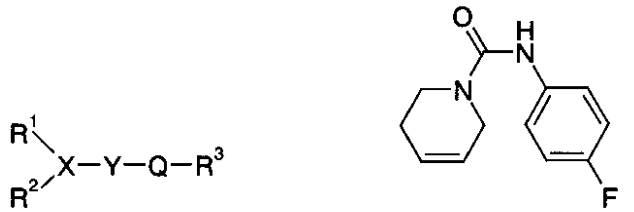
【００３３】

（式中、ｍ及びｎは１～３であり、ｐ、ｑ、q1、及びq2は０～２であり、q3は１～５であり、ＲはＨ、又はアルキルであり、かつＧは１～４個のＮ原子を含む必要により置換されていてもよい、６員Ｎ複素環から選ばれる）

藤沢製薬社に譲渡されたWO 00/51970は式(1.0.19)の種化合物を含む、式(1.0.18)の化合物を含む抗健忘症薬又は抗痴呆症薬として有益なコリン作用活性のアリールアミド強化剤及びヘテロアリールアミド強化剤を開示している。

【００３４】

【化１６】



(1.0.18) (1.0.19)

【００３５】

（式中、R^1及びR^2はアリール又はアリール（低級）アルキルであり、又は一緒に低級アルキレン（これらの夫々は必要によりアリールで置換されていてもよく、又は必要により低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、アリールアミノ、もしくはアリールオキシにより置換されていてもよい環状炭化水素と縮合されていてもよく、これらの夫々は必要により低級アルコキシ又はハロゲンにより置換されていてもよい）、ピリジル、又はピリジルアミノを形成し、ＸはCH又はＮであり、Ｙは単結合又は-NH-であり、かつＱは-C(=O)-である）

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００３６】

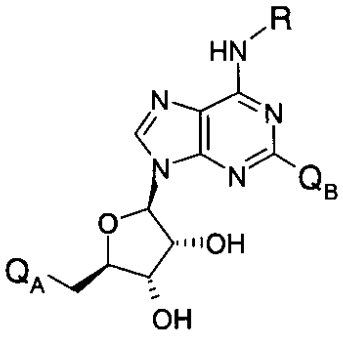
本発明は閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患、特に喘息、COPD、及び気管支高反応性及び気管支痙攣により悪化されるその他の閉塞性気道疾患の治療に有益である治療薬の新規組み合わせに関する。新規組み合わせは下記のもの：(ii)好ましくはチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む、抗コリン作用薬と一緒に、(i)アデノシンA_{2A}受容体アゴニストを含み、その組み合わせは吸入により投与された場合にこれらの疾患の治療に治療上有効である。

本組み合わせの利点は不適当な炎症の有効な抑制と一緒に、疾患病理学に最も適したメカ

ニズム、即ち、ムスカリン性受容体拮抗作用により気道径の最適の調節を与えることである。吸入経路により抗ムスカリン性薬剤及びアデノシンA_{2A}受容体アゴニストを組み合わせることにより、夫々のクラスの利益が望ましくない末梢作用を生じないで実現される。更に、その組み合わせは予期しない相乗作用をもたらし、単独で使用されて作用する薬剤の夫々のクラスの最大寛容用量よりも大きい効力を生じる。何とならば、それらが患者により患われる兆候及び症候に重要な異なる疾患プロセスについて作用するからである。
更に、本発明は治療薬の上記組み合わせに関するものであり、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストは直下の節に記載される、式(3.0.1)の化合物、又はその化合物の医薬上許される塩である。

【００３７】

【化１７】



(3.0.1)

【００３８】

式中、
Q_Aは$-OR^1$、$-C(=O)NHR^3$、$-R^5$、又は$-R^7$であり、式中、
R^1は-H、(C_1-C_4)アルキル、又はシクロプロピルメチルであり、
R^3は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、シクロプロピルメチル、フェニル、ナフチル、アゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、又はHETであり、アゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル及びピペリジン-4-イルは０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、
HETはＣ結合されたピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、フタラジニル、ベンゾオキサゾリル、又はキノキサリニルであり、夫々が0-3個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、シアノ、又はハロにより置換されており、
R^5は$-CH_2OH$又は$-C(=O)NR^{14}R^{16}$であり、式中、
R^{14}及びR^{16}は夫々独立に-H、又は０もしくは１個のシクロプロピルにより置換された(C_1-C_6)アルキルであり、
R^7は(a)1-4個の環窒素原子、又は(b)1-2個の環窒素原子と１個の酸素環原子もしくは１個の硫黄環原子を含むＣ結合された５員芳香族複素環であり、その複素環は０又は１個のフェニルにより置換された０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、-OH、(C_1-C_6)アルコキシ、又は$-NR^{18}R^{20}$により置換されており、式中、
R^{18}及びR^{20}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキルであり、又はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルであり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、かつ

【００３９】

Q_Bは$-(CH_2)_n-A-R^9$、$-C(=O)N(R^{11})-B-R^{13}$、$-CH_2-NHS(=O)_2-B-R^{15}$、又は$-L-D-N(R^{17})-E-NR^{19}R^{21}$であり、

式中、
ｎは１又は２であり、かつ
Ａは-NR^{22}-、-$NR^{22}C(=O)$-、-$NR^{22}C(=O)NR^{24}$-、-$NR^{22}C(=O)O$-、-$OC(=O)NR^{22}$-、-$C(=O)NR^{22}$-、-$NR^{22}S(=O)_2$-、-$S(=O)_2NR^{22}$-、-O-、-S-、又は-$S(=O)_2$-であり、式中、
R^{22}及びR^{24}は夫々独立に-H、(C_1-C_4)アルキル、又は0-3個の(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、ハロ、もしくはシアノにより置換されたベンジルであり、
R^9は式-$(CH_2)_p$-R^{26}-Wの基であり、式中、
ｐは０、１、又は２であり、
R^{26}は結合、(C_1-C_4)アルキレン、(C_3-C_7)シクロアルキレン、フェニレン、又はナフチレンであり、そのシクロアルキレン、フェニレン、及びナフチレンは夫々0-3個の(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、ハロ、又は(C_1-C_4)アルコキシ(C_1-C_4)アルキレンにより置換されており、
Ｗは
(a)-H、-$NR^{28}R^{30}$、$R^{28}R^{30}N$-アルキレン-、-OR^{28}、-$C(=O)OR^{28}$、-$OC(=O)R^{28}$、-$S(=O)_2R^{28}$、-CN、-$S(=O)_2NR^{28}R^{30}$、-$NR^{28}C(=O)R^{30}$、-$NR^{28}S(=O)_2R^{30}$、又は-$C(=O)NR^{28}R^{30}$
（式中、R^{28}及びR^{30}は同じであり、又は異なり、-H、(C_1-C_4)アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選ばれ、但し、
(i)Ｗが-$OC(=O)R^{28}$、-$S(=O)_2R^{28}$、-$NR^{28}C(=O)R^{30}$、又は-$NR^{28}S(=O)_2R^{30}$である場合には、末端R^{30}が-Hではなく、また
(ii)Ａが-NR^{22}、-$NR^{22}C(=O)NR^{24}$、-$OC(=O)NR^{22}$、-$C(=O)NR^{22}$、-$S(=O)_2NR^{22}$、-O-、又は-S-である場合にのみ、R^{26}が結合であり、ｐが０であり、かつＷが-Hであることを条件とする）、
(b)必要により置換されていてもよく、完全又は部分飽和又は不飽和の、単環式又は二環式の複素環基（これは環炭素原子によりR^{26}に結合されている）、及び
(c)Ｎ結合されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル（夫々が0-3個の(C_1-C_4)アルキルにより置換されており、但し、-$(CH_2)_p$-R^{26}-が-CH_2-ではないことを条件とする）
からなる群から選ばれた員であり、またＡが-NR^{22}、-$C(=O)NR^{22}$、-$OC(=O)NR^{22}$、又は-$S(=O)_2NR^{22}$である場合には、R^{22}及びR^9はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされて0-3個の(C_1-C_4)アルキルにより置換された、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環又はピペラジン環を形成してもよく、
R^{11}は-H又は(C_1-C_6)アルキルであり、
【００４０】
Ｂは結合又は(C_1-C_6)アルキレンであり、かつ
R^{13}は
(a)-H、(C_1-C_6)アルキル、-$C(=O)OR^{32}$、-CN、-$C(=O)NR^{32}R^{34}$、-(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル又はナフチル（その-(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、又はナフチルは０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_1$-$_6$)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ、-OR^{32}、シアノ、-$C(=O)OR^{32}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、-$S(=O)_mR^{35}$（式中、ｍは０、１、又は２である）、-$NR^{32}R^{34}$、-$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、-$C(=O)NR^{32}R^{34}$、-$NR^{32}C(=O)R^{35}$、又は-$NR^{32}S(=O)_2R^{35}$により置換されており、但し、Ｂが結合である場合にはR^{13}は-Hではないことを条件とする）、
(b)-$NR^{32}R^{34}$、-OR^{32}、-$C(=O)OR^{32}$、-$OC(=O)R^{34}$、-$S(=O)_2R^{34}$、-CN、-$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、-$NR^{32}COR^{34}$、又は-$C(=O)NR^{32}R^{34}$（Ｂが(C_2-C_6)アルキレンである場合）、
(c)１個から４個までの環窒素原子、又は１個もしくは２個の窒素環原子と１個の酸素環原子もしくは１個の硫黄環原子を有するＣ結合された４～11員環の単環式又は二環式の複素環
（0-2個のオキソ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、$R^{36}R^{38}N(C_1$-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、フルオロ(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ

、シアノ、-OR^{36}、-R^{37}、-$C(=O)R^{36}$、-$NR^{36}R^{38}$、-$C(=O)OR^{36}$、-$S(=O)_mR^{37}$（式中、ｍは０、１、又は２である）、-$S(=O)_2NR^{36}R^{38}$、-$C(=O)NR^{36}R^{38}$、-$NR^{36}S(=O)_2R^{37}$、又は-$NR^{36}C(=O)R^{37}$によりＣ置換され、かつ
0-2個の(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{36}R^{38}N(C_2-C_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_2-C_5)アルカノイル、-R^{37}、-$C(=O)R^{36}$、-$C(=O)OR^{37}$、-$S(=O)_2R^{37}$、-$S(=O)_2NR^{36}R^{38}$、又は-$C(=O)NR^{36}R^{38}$によりＮ置換されている）、及び

【００４１】

(d)Ｎ結合されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はモルホリニル（ＢがC_2-C_6アルキレンである場合）
（夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_1-C_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ、-OR^{32}、シアノ、-$C(=O)OR^{32}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、-$S(=O)_mR^{35}$（式中、ｍは０、１、又は２である）、-$NR^{32}R^{34}$、-$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、-$C(=O)NR^{32}R^{34}$、-$NR^{32}C(=O)R^{35}$、又は-$NR^{32}S(=O)_2R^{35}$によりＣ置換され、また
ピペラジニル又はホモピペラニルの夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_2-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_2-C_6)$アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、-$C(=O)OR^{35}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、-$S(=O)_2R^{35}$、-$S(=O)_2R^{32}R^{34}$、又は-$C(=O)NR^{32}R^{34}$によりＮ置換されている）
からなる群から選ばれた員であり、式中、
R^{32}及びR^{34}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、もしくはフェニルであり、又はR^{32}及びR^{34}はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、もしくはテトラヒドロイソキノリニルを形成し、夫々が環炭素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_6)シクロアルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}N$-(C_1-C_6)アルキル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、-$C(=O)NR^{54}R^{56}$、-$C(=O)OR^{54}$、又は(C_2-C_5)アルカノイルにより置換され、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で０又は１個のフルオロ-(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、-OR^{54}、シアノ、-$S(=O)_mR^{55}$、-$NR^{54}R^{56}$、-$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、-$NR^{54}C(=O)R^{55}$、又は-$NR^{54}S(=O)_2R^{55}$により置換され、またそのピペラジン-1-イル及びホモピペラジン-1-イルは二級窒素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_2-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}N(C_2-C_6)$アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、-$C(=O)OR^{55}$、(C_3-C_6)シクロアルキル、-$S(=O)_2R^{55}$、-$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、又は-$C(=O)NR^{54}R^{56}$により置換されており、
R^{35}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、

【００４２】

R^{36}及びR^{38}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、又はHET（HETは先に定義されたのと同じ意味を有する）であり、かつ
R^{37}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、又はHET（HETは先に定義されたのと同じ意味を有する）であり、
R^{15}はその全ての置換基を含む、先に定義されたR^{13}のパート(a)、(b)、及び(c)と同じ意味を有し、
Ｌは結合又は結合基-$C(=O)NR^{40}$（式中、R^{40}は先に定義されたR^{11}と同じ意味を有する）であり、
Ｄは-CH_2-、-CH_2CH_2-、又は-$CH_2CH_2CH_2$-であり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキル又は(C_3-C_8)シクロアルキルにより置換されており、
Ｅは-$C(=O)$-、-$C(=S)$-、-$S(=O)_2$-、又は-$C〔=N(CN)〕$-であり、
R^{17}は先に定義されたR^{11}と同じ意味を有し、
R^{19}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルであり、
R^{21}はアゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ホモピペリジン-3-イル、又はホモピペリジン-4-イル（夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル

、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルにより置換されている）；又は-(C_2-C_6)アルキレン-R^{42}、もしくは-(C_1-C_6)アルキレン-R^{44}であり、又は

【００４３】

R^{19}及びR^{21}はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペリジニル、又はホモピペラジニルを形成し、夫々が環窒素原子又は環炭素原子の位置で0-3個の(C_1-C_6)アルキル又は(C_3-C_8)シクロアルキルにより置換されており、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で0-3個の-$NR^{46}R^{48}$により置換されており、

R^{42}は$NR^{50}R^{52}$、又はアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル、もしくはテトラヒドロイソキノリン-1-イルであり、夫々が環炭素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}$N-(C_1-C_6)アルキル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、-C(=O)$NR^{54}R^{56}$、-C(=O)OR^{54}、又は(C_2-C_5)アルカノイルにより置換されており、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で０又は１個のフルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、-OR^{54}、シアノ、-S(=O)$_m$$R^{55}$、-$NR^{54}R^{56}$、-$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、-$NR^{54}$C(=O)$R^{55}$、又は-$NR^{54}S(=O)_2R^{55}$により置換されており、更にそのピペラジン-1-イル及びホモピペラジン-1-イルはその(C_2-C_6)アルキレン基に結合されていない環窒素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_2-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}$N-(C_2-C_6)アルキル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、-C(=O)OR^{55}、(C_3-C_8)シクロアルキル、-$S(=O)_2R^{55}$、-$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、又は-C(=O)$NR^{54}R^{56}$により置換されており、

【００４４】

R^{44}はフェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、又はピリジン-4-イルであり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、又はシアノにより置換されており、

R^{46}及びR^{48}は夫々独立に-Hもしくは(C_1-C_6)アルキルであり、又はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニルを表し、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、

R^{50}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルであり、

R^{52}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、-C(=O)$NR^{54}R^{56}$、-C(=O)OR^{55}、(C_2-C_5)アルカノイル、又は-$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$であり、

R^{54}及びR^{56}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、

R^{55}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、

Ｒは-H、(C_1-C_6)アルキル、又はフルオレニルであり、その(C_1-C_6)アルキルは0-2個のフェニル、又はナフチルにより置換されており、そのフェニル又はナフチルは０又は２個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-$_6$)アルコキシ、ハロ、又はシアノにより置換されている。

【００４５】

本発明における使用に適したアデノシンA_{2A}受容体アゴニストとして、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 01/27131及びWO 01/27130（これらの夫々が参考としてそのまま本明細書に含まれる）、並びに添付１、添付２、及び添付３としてこの出願に付加された未公表の出願に一般に、また特別に開示された化合物が挙げられる。

本発明における使用に好ましいアデノシンA_{2A}受容体アゴニストとして、

N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド（WO 00/23457の実施例15）、

シス-(2R,3R,4S,5R)-2-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔(4-イソプロピルシクロヘキシル)アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール及びトランス-(2R,3R,4S,5R)-2-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕

-2-{〔(4-イソプロピルシクロヘキシル)アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール（WO 00/23457の実施例17）、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド（WO 01/27130の実施例１）、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（イソプロピルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド（WO 01/27131の実施例３）、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド（WO 00/77018の実施例１）、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔（エチルアミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド（添付１の実施例１）、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N'-〔2-(ジイソプロピルアミノ)エチル〕尿素（添付２の実施例１）、及び
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔（エチルアミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-{2-〔({〔1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル〕アミノ}カルボニル）アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド（添付３の実施例８）、並びにこれらの医薬上許される塩及び溶媒和物が挙げられる。

【００４６】

本発明はまたアデノシンA_{2A}受容体アゴニストが下記の化合物からなる群から選ばれた印である治療薬の新規組み合わせに関する。
9-〔(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(アミノメチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}-2-フェニルアセトアミド、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンズアミド、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンゼンスルホンアミド、
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(ベンジルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(シクロヘキシルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-{〔(シクロヘキシルメチル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(シクロペンチルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}-1-プロパンスルホンアミド、
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

【００４７】

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(2-アミノエチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イ

ソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
(2R,3R,4S,5R)-2-{2-〔2-(シクロヘキシルアミノ)エチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-(2-{9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)ベンゼンスルホンアミド、
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔2-（イソプロピルアミノ）エチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-フェニルエチル-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔3-(1-ピロリジニル)プロピル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、

【００４８】

9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(4-モルホリニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-(2-ピリジニルメチル)-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(2-ピリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-N-〔2-(ジメアミノ)エチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-(フェニルエチルアミノ)-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンゼンスルホンアミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(1-ナフチルメチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)ベンゼンスルホンアミド、
2-〔シクロペンチル（イソプロピル）アミノ〕-N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-エタンスルホンアミド、

(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔(ベンジルスルホニル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

【００４９】

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（プロピルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（イソプロピルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（フェニルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔(〔1,1'-ビフェニル〕-4-イルスルホニル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（ナフチルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-ジイソプロピルアミノ）エチル〕尿素、

N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕尿素、

【００５０】

(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔（({〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル）アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-{2-{〔（({〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

N-({6-{〔2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチル〕アミノ}-9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-(2-ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕尿素、

N-〔2-(ジシクロブチルアミノ)エチル〕-N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)尿素、

6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔（エチルアミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、

6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔（エチルアミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、

6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔（エチルアミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-{2-〔（({〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル）アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、

N-{2-〔（({〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル）アミノ〕エチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔（エチルアミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、

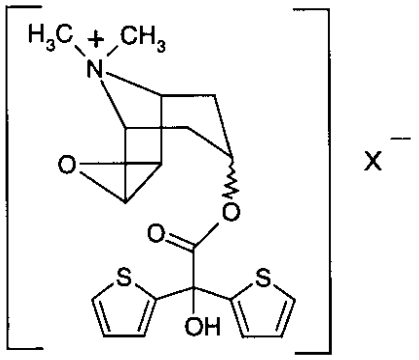
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-{2-〔({〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-N-{2-〔({〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、

【００５１】

6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-{2-〔({〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-(2-{〔({2-〔シクロペンチル(イソプロピル)アミノ〕エチル}アミノ)カルボニル〕アミノ}エチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、及び
N-(2-{〔({2-〔シクロヘキシル(イソプロピル)アミノ〕エチル}アミノ)カルボニル〕アミノ}エチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、並びにこれらの医薬上許される塩及び溶媒和物。
チオトロピウム及びその誘導体は式(1.1.1)：

【００５２】

【化１８】



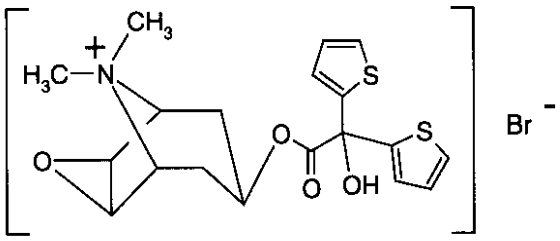
(1.1.1)

【００５３】

（式中、X^-は生理学上許される陰イオンであり、好ましくはF^-；塩化物イオン、Cl^-；臭化物イオン、Br^-；ヨウ化物イオン、I^-；メタンスルホン酸イオン、$CH_3S(=O)_2O^-$；エタンスルホン酸イオン、$CH_3CH_2S(=O)_2O^-$；メチル硫酸イオン、$CH_3OS(=O)_2O^-$；ベンゼンスルホン酸イオン、$C_6H_5S(=O)_2O^-$；及びp-トルエンスルホン酸イオン、4-CH_3-$C_6H_5S(=O)_2O^-$からなる群から選ばれる）の化合物である。
本発明は特に生理学上許される陰イオン、X^-が臭化物イオン、Br^-であり、更にチオトロピウム及びその誘導体が3-α化合物である、チオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む上記抗コリン作用薬に関する。
更に本発明はチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む上記抗コリン作用薬に関するものであり、その員が式(1.1.2)又は式(1.1.3)：

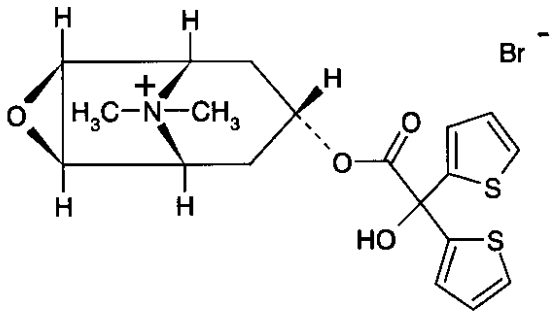
【００５４】

【化１９】



(1.1.2)

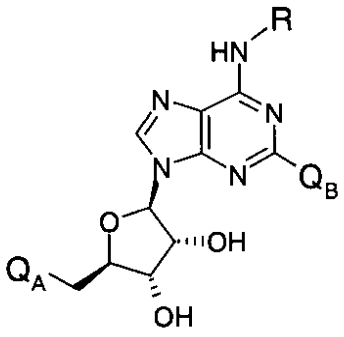
【００５５】
【化２０】



(1.1.3)

【００５６】
により表される、チオトロピウムブロミド、（１α,２β,４β,５α,７β）-7-〔（ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル）オキシ〕-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ〔3.3.1.$0^{2,4}$〕ノナンブロミドである。
WO 02/30928（これは参考として本明細書にそのまま含まれる）に開示されたような結晶性一水和物の形態のチオトロピウムブロミドが特に重要である。
また、本発明は(i)アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト、及び(ii)好ましくはチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む、抗コリン作用薬を含む治療薬の組み合わせの治療有効量を吸入により閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療を要する哺乳類に投与することを特徴とする、このような治療を要する哺乳類の閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療方法に関する。
本発明は閉塞性気道疾患又はその他の炎症性疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、並びに気管支高反応性及び気管支痙攣により悪化されるその他の閉塞性気道疾患を含む上記治療方法に関する。
本発明は更に治療を要する哺乳類が人間である上記治療方法に関する。
本発明は更に吸入による投与がエアゾール又は乾燥粉末分散物の形態の本発明の治療薬の組み合わせの同時又は逐次の送出を含む上記治療方法に関する。
本発明は(i)吸入により投与された場合に治療上有効であるアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト、及び(ii)吸入により投与された場合に治療上有効である、好ましくはチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む、抗コリン作用薬を含む治療薬の組み合わせと一緒に医薬上許される担体を含む吸入による投与に適した医薬組成物に関する。
本発明は更に治療を要する哺乳類に、エアゾール又は乾燥粉末分散物の形態の医薬組成物を同時又は逐次に送出することができる装置への挿入のために医薬組成物を含むパッケージを含む吸入による投与に適した上記医薬組成物に関する。
本発明は更に装置が計量用量吸入器、又は乾燥粉末吸入器である、上記装置とその中に挿入されたパッケージの組み合わせに関する。

【発明を実施するための最良の形態】
【００５７】
最も広義の用語において、本発明は化合物の２種の異なるグループの組み合わせに関する。化合物の夫々のグループは、異なる作用のメカニズム及び異なる治療有用性を有すると当業界で知られている、異なる源から得られる。化合物の第一グループの員はアデノシンA_{2A}受容体アゴニストであり、かつ例えばパーキンソン病、鬱病、精神分裂、トゥレット症候群、及び薬物乱用を治療するための神経系薬剤として有益であると当業界で知られている。化合物の第一グループは特にCOPD及び喘息を含む、閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療の単一療法として有益であると当業界で従来知られていなかった。
化合物の第二グループの員はM_3ムスカリン性受容体を選択的に拮抗作用する抗コリン作用薬であり、かつ閉塞性気道疾患と関連する気管支収縮を治療するための呼吸系薬剤として有益であると当業界で知られているチオトロピウムをベースとする化合物の小亜属からなる。
本発明の治療薬の組み合わせにおける有望な使用の成分候補が化合物の上記グループからなる夫々の源から一旦選ばれると、それは或る更なる試験を満足する必要がある。組み合わせにおける使用に選ばれた化合物のグループの夫々の員はそれらが吸入により投与された場合に本明細書に記載された閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療に治療上有効であるという基準を満たす必要がある。このような治療有効性を測定するための操作及びアッセイが当業界で公知であり、これらの幾つかが本明細書に更に詳しく記載される。
アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト成分
本発明は薬剤の一種が吸入により患者に投与された場合に、アデノシンA_{2A}受容体アゴニスト（これは本明細書に閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患、特にCOPD及び喘息を治療するのに治療上の活性を有するものであると広義に定義される）である、治療薬の組み合わせに関する。本発明の化合物の組み合わせにおける使用に好適であるアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト薬のこのグループの範囲内で、式(3.0.1)の化合物又はその医薬上許される塩を含むアデノシンA_{2A}受容体アゴニストが特に重要である。
【００５８】
【化２１】



(3.0.1)

【００５９】
式中、
Q_Aは$-OR^1$、$-C(=O)NHR^3$、$-R^5$、又は$-R^7$であり、式中、
R^1は-H、(C_1-C_4)アルキル、又はシクロプロピルメチルであり、
R^3は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、シクロプロピルメチル、フェニル、ナフチル、アゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、又はHETであり、アゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル及びピペリジン-4-イルは０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、
HETはＣ結合されたピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、

ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、キナゾリニル、フタラジニル、ベンゾオキサゾリル、又はキノキサリニルであり、夫々が0-3個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、シアノ、又はハロにより置換されており、

R^5は$-CH_2OH$又は$-C(=O)NR^{14}R^{16}$であり、式中、

R^{14}及びR^{16}は夫々独立に-H、又は０もしくは１個のシクロプロピルにより置換された(C_1-C_6)アルキルであり、

R^7は(a)1-4個の環窒素原子、又は(b)1-2個の環窒素原子と１個の酸素環原子もしくは１個の硫黄環原子を含むＣ結合された５員芳香族複素環であり、その複素環は０又は１個のフェニルにより置換された０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、-OH、(C_1-C_6)アルコキシ、又は$-NR^{18}R^{20}$により置換されており、式中、

R^{18}及びR^{20}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキルであり、又はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、又はピペリジニルであり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、かつ

【００６０】

Q_Bは$-(CH_2)_n-A-R^9$、$-C(=O)N(R^{11})-B-R^{13}$、$-CH_2-NHS(=O)_2-B-R^{15}$、又は$-L-D-N(R^{17})-E-NR^{19}R^{21}$であり、

式中、

ｎは１又は２であり、

Ａは$-NR^{22}-$、$-NR^{22}C(=O)-$、$-NR^{22}C(=O)NR^{24}-$、$-NR^{22}C(=O)O-$、$-OC(=O)NR^{22}-$、$-C(=O)NR^{22}-$、$-NR^{22}S(=O)_2-$、$-S(=O)_2NR^{22}-$、-O-、-S-、又は$-S(=O)_2-$であり、式中、

R^{22}及びR^{24}は夫々独立に-H、(C_1-C_4)アルキル、又は0-3個の(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、ハロ、もしくはシアノにより置換されたベンジルであり、

R^9は式$-(CH_2)_p-R^{26}-W$の基であり、式中、

ｐは０、１、又は２であり、

R^{26}は結合、(C_1-C_4)アルキレン、(C_3-C_7)シクロアルキレン、フェニレン、又はナフチレンであり、そのシクロアルキレン、フェニレン、及びナフチレンは夫々0-3個の(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、ハロ、又は(C_1-C_4)アルコキシ(C_1-C_4)アルキレンにより置換されており、

Ｗは

(a)-H、$-NR^{28}R^{30}$、$R^{28}R^{30}N$-アルキレン-、$-OR^{28}$、$-C(=O)OR^{28}$、$-OC(=O)R^{28}$、$-S(=O)_2R^{28}$、-CN、$-S(=O)_2NR^{28}R^{30}$、$-NR^{28}C(=O)R^{30}$、$-NR^{28}S(=O)_2R^{30}$、又は$-C(=O)NR^{28}R^{30}$

（式中、R^{28}及びR^{30}は同じであり、又は異なり、-H、(C_1-C_4)アルキル、フェニル及びベンジルからなる群から選ばれ、但し、

(i)Ｗが$-OC(=O)R^{28}$、$-S(=O)_2R^{28}$、$-NR^{28}C(=O)R^{30}$、又は$-NR^{28}S(=O)_2R^{30}$である場合には、末端R^{30}が-Hではなく、また

(ii)Ａが$-NR^{22}$、$-NR^{22}C(=O)NR^{24}$、$-OC(=O)NR^{22}$、$-C(=O)NR^{22}$、$-S(=O)_2NR^{22}$、-O-、又は-S-である場合にのみ、R^{26}が結合であり、ｐが０であり、かつＷが-Hであることを条件とする）、

(b)必要により置換されていてもよく、完全又は部分飽和又は不飽和の、単環式又は二環式の複素環基（これは環炭素原子によりR^{26}に結合されている）、及び

(c)Ｎ結合されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル（夫々が0-3個の(C_1-C_4)アルキルにより置換されており、但し、$-(CH_2)_p-R^{26}-$が$-CH_2-$ではないことを条件とする）

からなる群から選ばれた員であり、またＡが$-NR^{22}$、$-C(=O)NR^{22}$、$-OC(=O)NR^{22}$、又は$-S(=O)_2NR^{22}$である場合には、R^{22}及びR^9はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされて0-3個の(C_1-C_4)アルキルにより置換された、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、又はピペラジン環を形成してもよく、

R^{11}は-H又は(C_1-C_6)アルキルであり、

【００６１】

Ｂは結合又は(C_1-C_6)アルキレンであり、かつ
R^{13}は
(a)-H、(C_1-C_6)アルキル、$-C(=O)OR^{32}$、-CN、$-C(=O)NR^{32}R^{34}$、$-(C_3-C_8)$シクロアルキル、フェニル又はナフチル（その$-(C_3-C_8)$シクロアルキル、フェニル、又はナフチルは０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_1-_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ、$-OR^{32}$、シアノ、$-C(=O)OR^{32}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、$-S(=O)_mR^{35}$（式中、ｍは０、１、又は２である）、$-NR^{32}R^{34}$、$-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、$-C(=O)NR^{32}R^{34}$、$-NR^{32}C(=O)R^{35}$、又は$-NR^{32}S(=O)_2R^{35}$により置換されており、但し、Ｂが結合である場合にはR^{13}は-Hではないことを条件とする）、
(b)$-NR^{32}R^{34}$、$-OR^{32}$、$-C(=O)OR^{32}$、$-OC(=O)R^{34}$、$-S(=O)_2R^{34}$、-CN、$-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、$-NR^{32}COR^{34}$、又は$-C(=O)NR^{32}R^{34}$（Ｂが(C_2-C_6)アルキレンである場合）、
(c)１個から４個までの環窒素原子、又は１個もしくは２個の窒素環原子と１個の酸素環原子もしくは１個の硫黄環原子を有するＣ結合された４～11員環の単環式又は二環式の複素環
（0-2個のオキソ、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、$R^{36}R^{38}N(C_1-C_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、フルオロ(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ、シアノ、$-OR^{36}$、$-R^{37}$、$-C(=O)R^{36}$、$-NR^{36}R^{38}$、$-C(=O)OR^{36}$、$-S(=O)_mR^{37}$（式中、ｍは０、１、又は２である）、$-S(=O)_2NR^{36}R^{38}$、$-C(=O)NR^{36}R^{38}$、$-NR^{36}S(=O)_2R^{37}$、又は$-NR^{36}C(=O)R^{37}$によりＣ置換され、かつ
0-2個の(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{36}R^{38}N(C_2-C_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_2-C_5)アルカノイル、$-R^{37}$、$-C(=O)R^{36}$、$-C(=O)OR^{37}$、$-S(=O)_2R^{37}$、$-S(=O)_2NR^{36}R^{38}$、又は$-C(=O)NR^{36}R^{38}$によりＮ置換されている）、及び
【００６２】
(d)Ｎ結合されたアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、又はモルホリニル（ＢがC_2-C_6アルキレンである場合）
（夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_1-C_6)$アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、(C_2-C_5)アルカノイル、ハロ、$-OR^{32}$、シアノ、$-C(=O)OR^{32}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、$-S(=O)_mR^{35}$（式中、ｍは０、１、又は２である）、$-NR^{32}R^{34}$、$-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$、$-C(=O)NR^{32}R^{34}$、$-NR^{32}C(=O)R^{35}$、又は$-NR^{32}S(=O)_2R^{35}$によりＣ置換され、また
ピペラジニル又はホモピペラニルの夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_2-C_6)アルキル、$R^{32}R^{34}N(C_2-C_6)$アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、$-C(=O)OR^{35}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、$-S(=O)_2R^{35}$、$-S(=O)_2R^{32}R^{34}$、又は$-C(=O)NR^{32}R^{34}$によりＮ置換されている）
からなる群から選ばれた員であり、式中、
R^{32}及びR^{34}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、もしくはフェニルであり、又はR^{32}及びR^{34}はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、もしくはテトラヒドロイソキノリニルを形成し、夫々が環炭素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_6)シクロアルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_1-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}N-(C_1-C_6)$アルキル、フルオロ-(C_1-C_6)アルキル、$-C(=O)NR^{54}R^{56}$、$-C(=O)OR^{54}$、又は(C_2-C_5)アルカノイルにより置換され、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で０又は１個のフルオロ-(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、$-OR^{54}$、シアノ、$-S(=O)_mR^{55}$、$-NR^{54}R^{56}$、$-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、$-NR^{54}C(=O)R^{55}$、又は$-NR^{54}S(=O)_2R^{55}$により置換され、またそのピペラジン-1-イル及びホモピペラジン-1-イルは二級窒素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ-(C_2-C_6)アルキル、$R^{54}R^{56}N(C_2-C_6)$アルキル、フルオロ(C_1-C_6)アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、$-C(=O)OR^{55}$、(C_3-C_6)シクロアルキル、$-S(=O)_2R^{55}$、$-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、又は$-C(=O)NR^{54}R^{56}$により置換されており、

R^{35}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、

【００６３】

R^{36}及びR^{38}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、又はHET（HETは先に定義されたのと同じ意味を有する）であり、かつ

R^{37}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ナフチル、又はHET（HETは先に定義されたのと同じ意味を有する）であり、

R^{15}はその全ての置換基を含む、先に定義されたR^{13}のパート(a)、(b)、及び(c)と同じ意味を有し、

Ｌは結合又は結合基$-C(=O)NR^{40}$（式中、R^{40}は先に定義されたR^{11}と同じ意味を有する）であり、

Ｄは$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、又は$-CH_2CH_2CH_2-$であり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキル又は(C_3-C_8)シクロアルキルにより置換されており、

Ｅは$-C(=O)-$、$-C(=S)-$、$-S(=O)_2-$、又は$-C〔=N(CN)〕-$であり、

R^{17}は先に定義されたR^{11}と同じ意味を有し、

R^{19}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルであり、

R^{21}はアゼチジン-3-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ホモピペリジン-3-イル、又はホモピペリジン-4-イル（夫々が0-2個の(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルにより置換されている）；又は$-(C_2-C_6)$アルキレン$-R^{42}$、もしくは$-(C_1-C_6)$アルキレン$-R^{44}$であり、又は

【００６４】

R^{19}及びR^{21}はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペリジニル、又はホモピペラジニルを形成し、夫々が環窒素原子又は環炭素原子の位置で0-3個の(C_1-C_6)アルキル又は(C_3-C_8)シクロアルキルにより置換されており、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で0-3個の$-NR^{46}R^{48}$により置換されており、

R^{42}は$NR^{50}R^{52}$、又はアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペリジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル、もしくはテトラヒドロイソキノリン-1-イルであり、夫々が環炭素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ$-(C_1-C_6)$アルキル、$R^{54}R^{56}N-(C_1-C_6)$アルキル、フルオロ$-(C_1-C_6)$アルキル、$-C(=O)NR^{54}R^{56}$、$-C(=O)OR^{54}$、又は(C_2-C_5)アルカノイルにより置換されており、更に環窒素原子に隣接しない環炭素原子の位置で０又は１個のフルオロ(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、$-OR^{54}$、シアノ、$-S(=O)_mR^{55}$、$-NR^{54}R^{56}$、$-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、$-NR^{54}C(=O)R^{55}$、又は$-NR^{54}S(=O)_2R^{55}$により置換されており、更にそのピペラジン-1-イル及びホモピペラジン-1-イルはその(C_2-C_6)アルキレン基に結合されていない環窒素原子の位置で０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、フェニル、(C_1-C_6)アルコキシ$-(C_2-C_6)$アルキル、$R^{54}R^{56}N-(C_2-C_6)$アルキル、フルオロ$-(C_1-C_6)$アルキル、(C_2-C_5)アルカノイル、$-C(=O)OR^{55}$、(C_3-C_8)シクロアルキル、$-S(=O)_2R^{55}$、$-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$、又は$-C(=O)NR^{54}R^{56}$により置換されており、

R^{44}はフェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、又はピリジン-4-イルであり、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ハロ、又はシアノにより置換されており、

R^{46}及びR^{48}は夫々独立に-Hもしくは(C_1-C_6)アルキルであり、又はそれらが結合されている窒素原子と一緒にされてアゼチジニル、ピロリジニル、もしくはピペリジニルを表し、夫々が０又は１個の(C_1-C_6)アルキルにより置換されており、

R^{50}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はベンジルであり、

R^{52}は-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フルオロ$-(C_1-C_6)$アルキル、$-C(=O)NR^{54}R^{56}$、$-C(=O)OR^{55}$、(C_2-C_5)アルカノイル、又は$-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$であり、

R^{54}及びR^{56}は夫々独立に-H、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、

R^{55}は(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルキル、又はフェニルであり、
Ｒは-H、(C_1-C_6)アルキル、又はフルオレニルであり、その(C_1-C_6)アルキルは0-2個のフェニル、又はナフチルにより置換されており、そのフェニル又はナフチルは０又は２個の(C_1-C_6)アルキル、(C_1-$_6$)アルコキシ、ハロ、又はシアノにより置換されている。

【００６５】

本発明の好ましい実施態様は、特に、アデノシンA_{2A}受容体アゴニストが下記の化合物からなる群から選ばれた員である本明細書に記載された治療薬の組み合わせを含む。

9-〔(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(アミノメチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}-2-フェニルアセトアミド、

N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンズアミド、

N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンゼンスルホンアミド、

(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(ベンジルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(シクロヘキシルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-{〔(シクロヘキシルメチル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(シクロペンチルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}-1-プロパンスルホンアミド、

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

【００６６】

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(2-アミノエチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

(2R,3R,4S,5R)-2-{2-〔2-(シクロヘキシルアミノ)エチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

N-(2-{9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)ベンゼンスルホンアミド、

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔2-（イソプロピルアミノ）エチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール、

N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド、

9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、

9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル

〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-フェニルエチル-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔3-(1-ピロリジニル)プロピル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、

【００６７】

9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(4-モルホリニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-(2-ピリジニルメチル)-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-〔2-(2-ピリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-N-〔2-(ジメアミノ)エチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド、
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-(フェニルエチルアミノ)-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンゼンスルホンアミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(1-ナフチルメチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)ベンゼンスルホンアミド、
2-〔シクロペンチル（イソプロピル）アミノ〕-N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-エタンスルホンアミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔(ベンジルスルホニル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、

【００６８】

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（プロピルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（イソプロピルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（フェニルスルホニル）アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔(〔1,1'-ビフェニル〕-4-イルスルホニル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-{〔（ナフチルスルホニル）

アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル)-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-ジイソプロピルアミノ〕エチル〕尿素、
N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕尿素、

【００６９】

(2S,3S,4R,5R)-5-{2-{〔({〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
(2S,3S,4R,5R)-5-(6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-{2-{〔({〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕メチル}-9H-プリン-9-イル}-N-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド、
N-({6-{〔2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチル〕アミノ}-9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)-N-〔2-(2-ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕尿素、
N-〔2-(ジシクロブチルアミノ)エチル〕-N-({9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル}メチル)尿素、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-{2-〔({〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-{2-〔({〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-N-{2-〔({〔2-(1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-N-{2-〔({〔2-(ジ-イソプロピルアミノ)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-カルボキサミド、

【００７０】

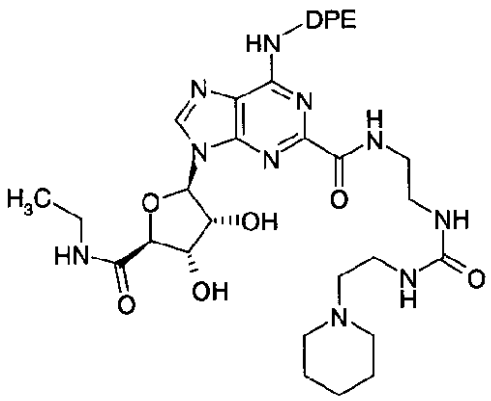
6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-N-{2-〔({〔2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル〕アミノ}カルボニル)アミノ〕エチル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、
N-(2-{〔({2-〔シクロペンチル(イソプロピル)アミノ〕エチル}アミノ)カルボニル〕アミノ}エチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチルアミノ)カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミド、及び
N-(2-{〔({2-〔シクロヘキシル(イソプロピル)アミノ〕エチル}アミノ)カルボニル〕アミノ}エチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-〔(エチル

アミノ）カルボニル〕-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-9H-プリン-2-カルボキサミド。

本発明の治療薬の組み合わせ中の成分化合物としての使用のために特定のアデノシンA_{2A}受容体アゴニストを含む本発明の好ましい実施態様を更に説明するために、DPEが部分ジフェニルエチル-の略号として使用される、式(3.0.2)～(3.0.46)が以下に示される。

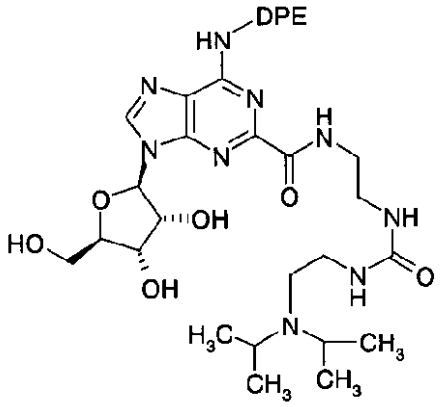
【００７１】

【化２２】



(3.0.2)

6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-*N*-{2-[({[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ}カルボニル)-アミノ]エチル}-9*H*-プリン-2-カルボキサミド

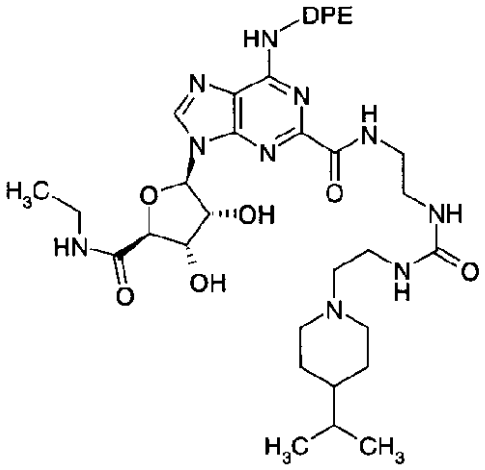


(3.0.3)

9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシ-メチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-*N*-{2-[({[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]アミノ}-カルボニル)アミノ]-エチル}-6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド

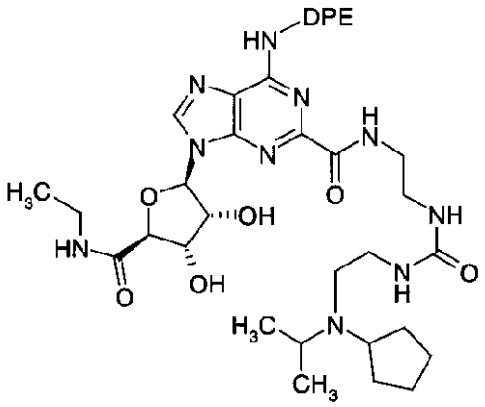
【００７２】

【化２３】



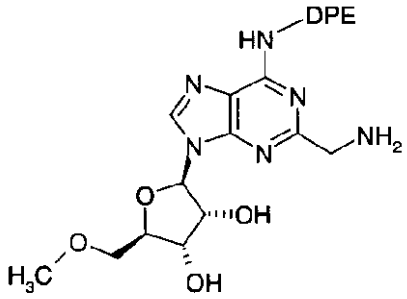
(3.0.4)

6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-*N*-{2-[({[2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル]アミノ}-カルボニル)-アミノ]エチル}-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



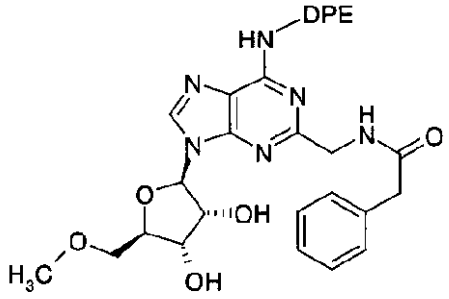
(3.0.5)

N-(2-{[({2-[シクロペンチル(イソプロピル)アミノ]-エチル}-アミノ)カルボニル]アミノ}エチル)-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(エチル-アミノ)カルボニル]-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-2-フラニル}-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



(3.0.6)

9-[(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(アミノメチル)-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール

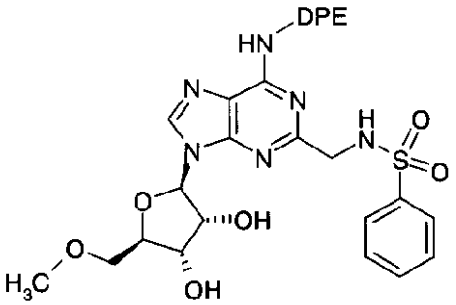


(3.0.7)

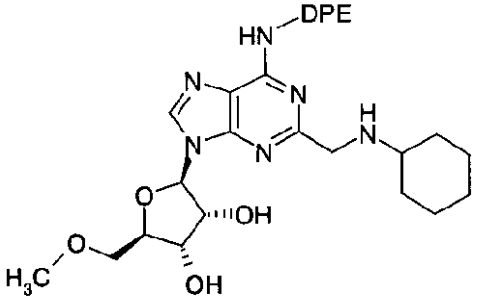
N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-9*H*-プリン-2-イル]メチル}-2-フェニルアセトアミド

【００７３】

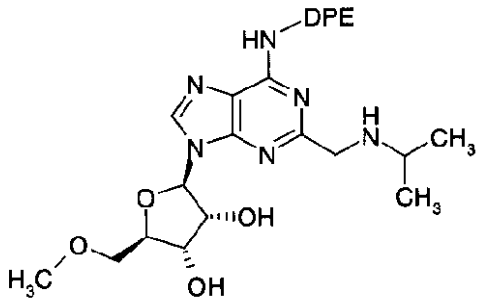
【化２４】



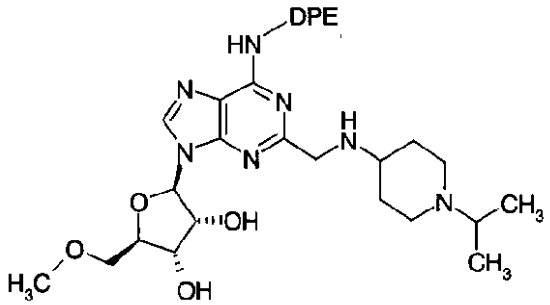
(3.0.8)
N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル]メチル}-ベンゼンスルホンアミド



(3.0.9)
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(シクロヘキシルアミノ)メチル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-9*H*-プリン-9-イル]-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール

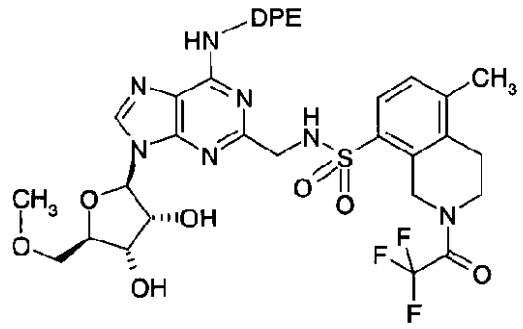


(3.0.10)
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-[(イソプロピルアミノ)メチル]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール



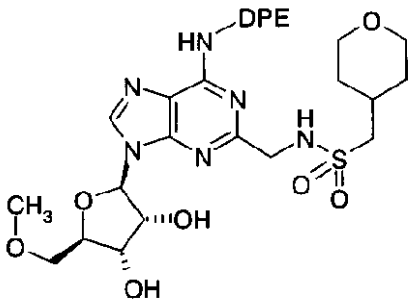
(3.0.11)
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-{[(1-イソプロピル-4-ピペリジニル)アミノ]-メチル}-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)-テトラヒドロ-3,4-フランジオール

【００７４】
【化２５】



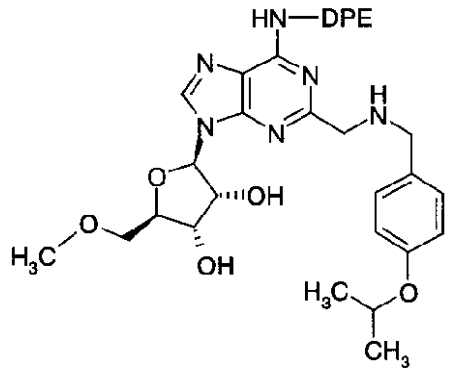
(3.0.12)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-イソキノリンスルホンアミド



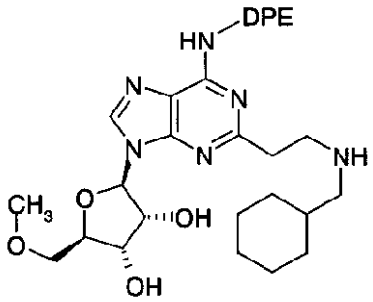
(3.0.13)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メタン-スルホンアミド



(3.0.14)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-{[(4-イソプロポキシベンジル)アミノ]-メチル}-9*H*-プリン-9-イル)-5-(メトキシメチル)-テトラヒドロ-3,4-フランジオール

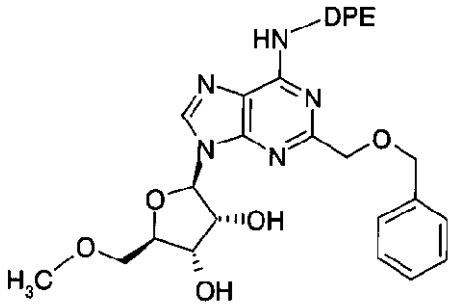


(3.0.15)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-{2-[(シクロヘキシル-メチル)-アミノ]エチル}-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール

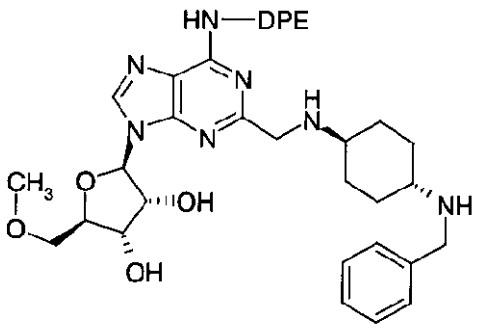
【００７５】

【化２６】



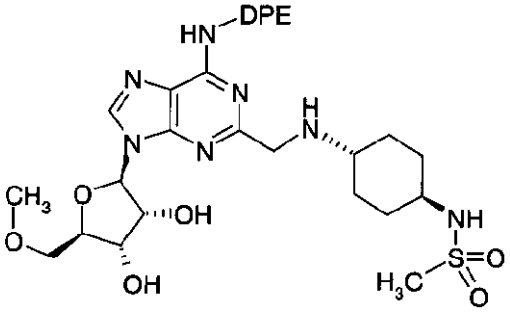
(3.0.16)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[(ベンジルオキシ)メチル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール



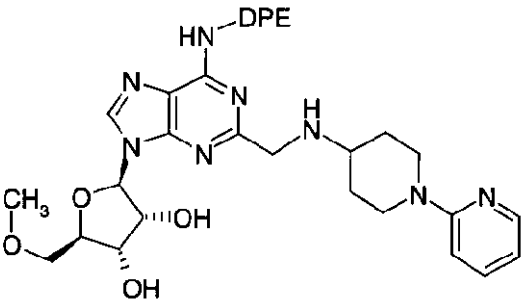
(3.0.17)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-({[トランス-4-(ベンジルアミノ)-シクロヘキシル]アミノ}メチル)-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール



(3.0.18)

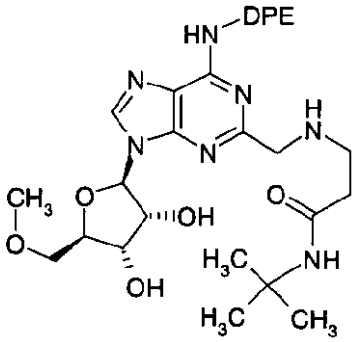
N-{4-[({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-アミノ]トランス-シクロヘキシル}メタンスルホンアミド



(3.0.19)

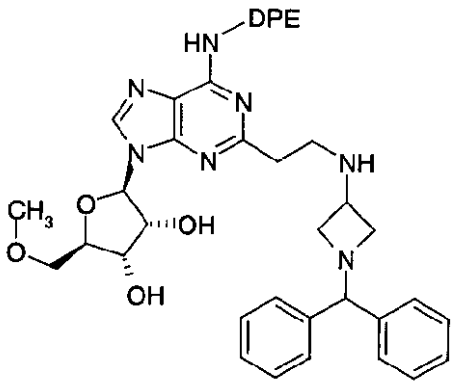
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-({[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル]-アミノ}メチル)-9*H*-プリン-9-イル]-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール

【００７６】
【化２７】



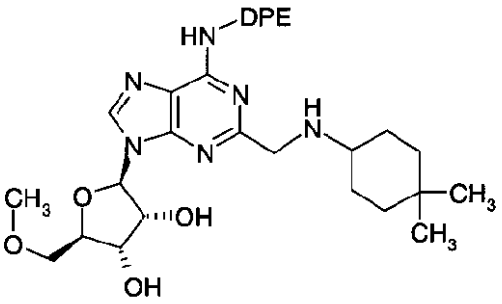
(3.0.20)

N-(*tert*-ブチル)-3-[({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)アミノ]プロパンアミド



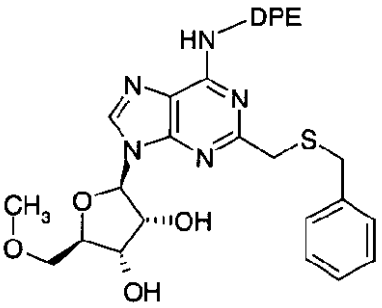
(3.0.21)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-{2-[(1-ベンズヒドリル-3-アゼチジニル)アミノ]エチル}-6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)-テトラヒドロ-3,4-フランジオール



(3.0.22)

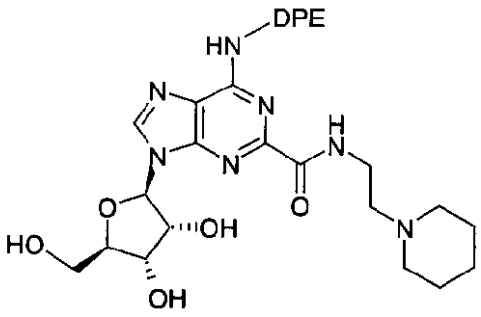
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-{[(4,4 ジメチルシクロヘキシル)-アミノ]メチル}-6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)-テトラヒドロ-3,4-フランジオール



(3.0.23)

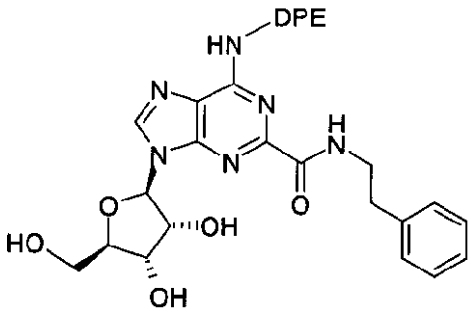
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[(ベンジル-スルファニル)メチル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール

【００７７】
【化２８】



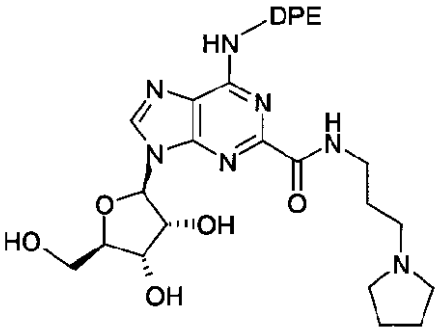
(3.0.24)

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシ-メチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-*N*-[2-(1-ピペリジニル)エチル]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



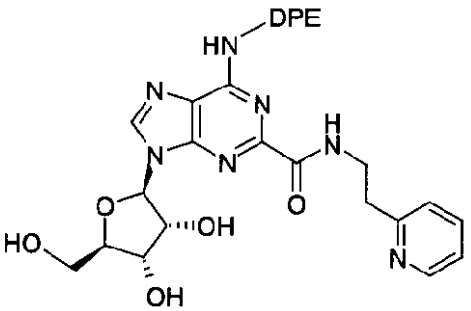
(3.0.25)

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシ-メチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-*N*-フェネチル-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



(3.0.26)

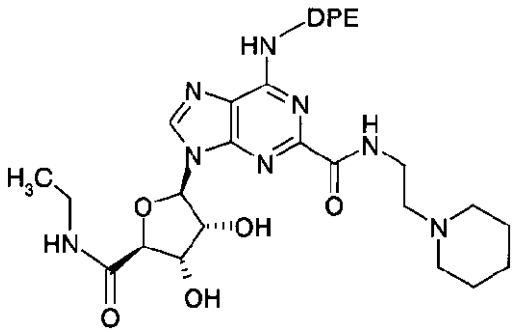
9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシ-メチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-*N*-[3-(1-ピロリジニル)プロピル]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



(3.0.27)

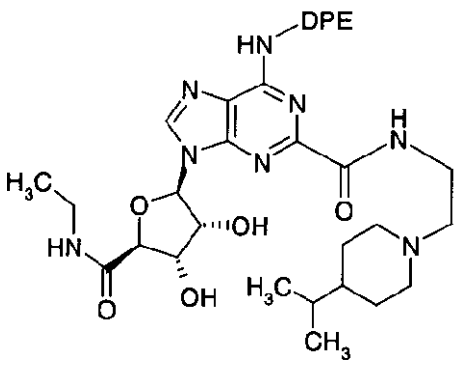
9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシ-メチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-*N*-[2-(2-ピリジニル)エチル]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド

【００７８】
【化２９】



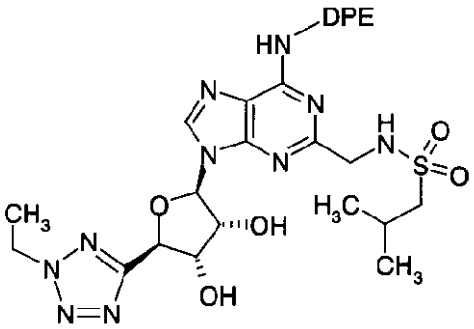
(3.0.28)

6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(エチルアミノ)カルボニル]-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル}-*N*-[2-(1-ピペリジニル)エチル]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



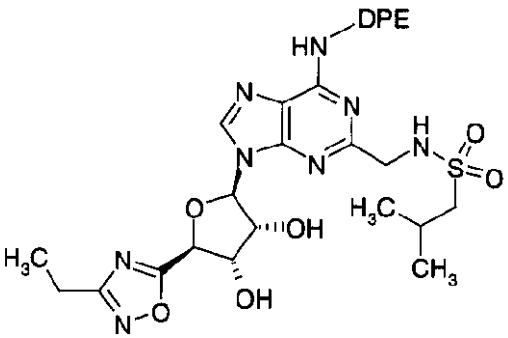
(3.0.29)

6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(エチルアミノ)-カルボニル]-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-2-フラニル}-*N*-[2-(4-イソプロピル-1-ピペリジニル)エチル]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



(3.0.30)

N-({6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-エチル-2*H*-テトラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド

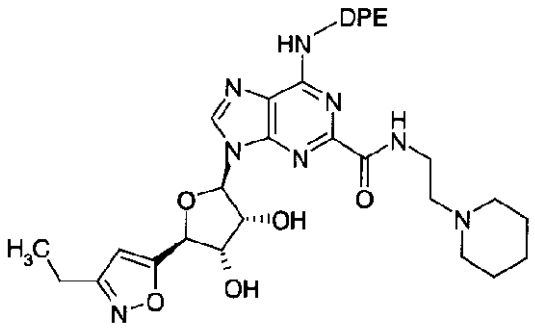


(3.0.31)

N-({6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]-9*H*-プリン-2-イル}-メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド

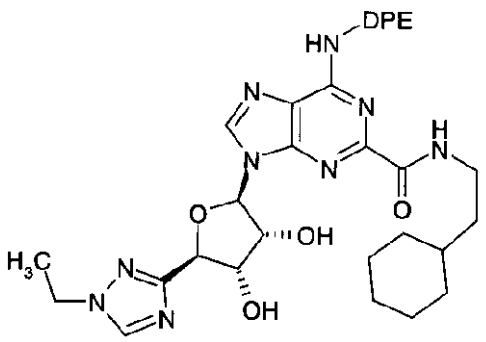
【００７９】

【化３０】



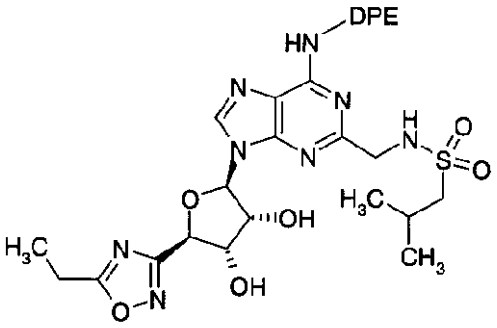
(3.0.32)

6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-エチル-5-イソオキサゾリル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]-*N*-[2-(1-ピペリジニル)エチル]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



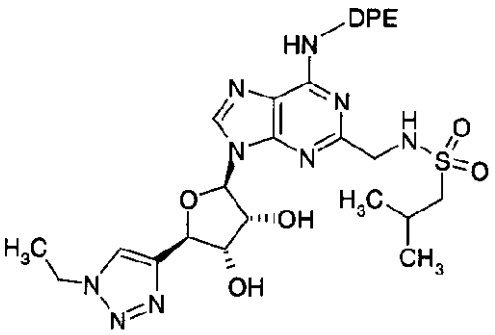
(3.0.33)

6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(1-エチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]-*N*-[2-(1-ピペリジニル)エチル]-9*H*-プリン-2-カルボキサミド



(3.0.34)

N-({6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパン-スルホンアミド

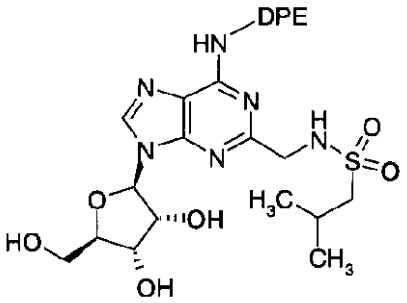


(3.0.35)

N-({6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フラニル]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパン-スルホンアミド

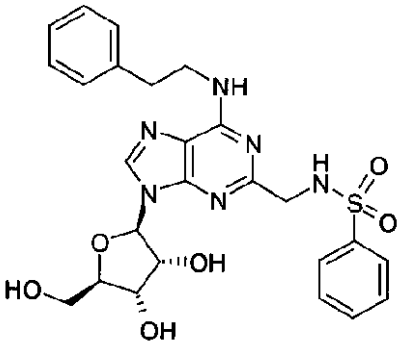
【００８０】

【化３１】



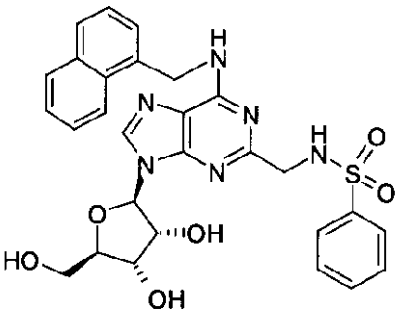
(3.0.36)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-2-メチル-1-プロパンスルホンアミド



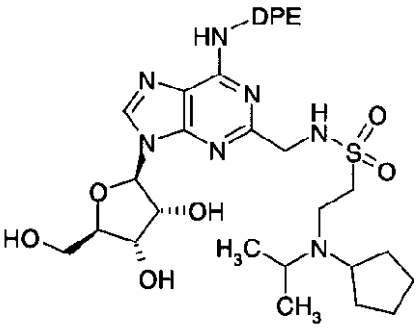
(3.0.37)

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-(フェニルエチルアミノ)-9*H*-プリン-2-イル]-メチル}-ベンゼンスルホンアミド



(3.0.38)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(1-ナフチルメチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-ベンゼンスルホンアミド

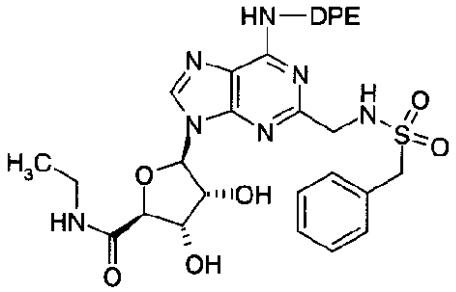


(3.0.39)

2-[シクロペンチル(イソプロピル)アミノ]-*N*-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシ-メチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-エタン-スルホンアミド

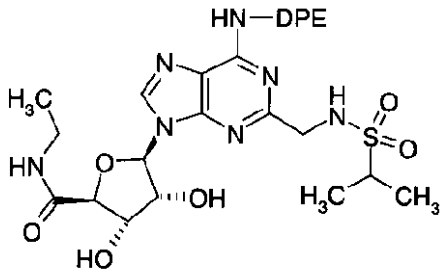
【００８１】

【化３２】



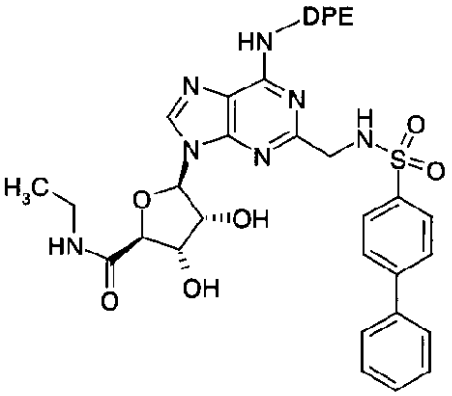
(3.0.40)

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[(ベンジルスルホニル)アミノ]-メチル}-6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-*N*-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド



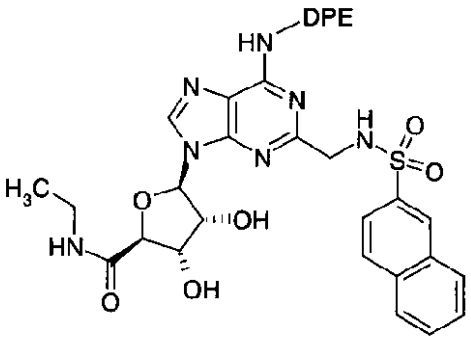
(3.0.41)

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-{[(イソプロピルスルホニル)-アミノ]-メチル}-9*H*-プリン-9-イル}-*N*-エチル-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-2-フランカルボキサミド



(3.0.42)

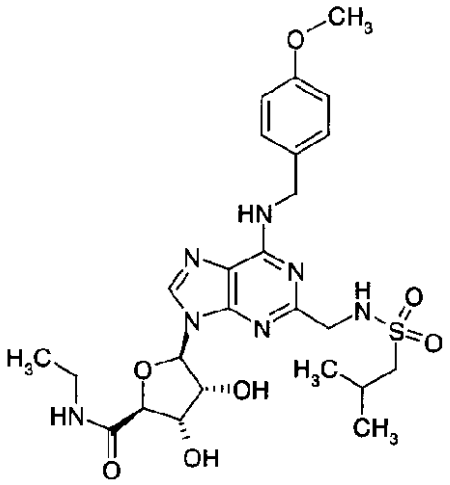
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)アミノ]メチル}-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-*N*-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド



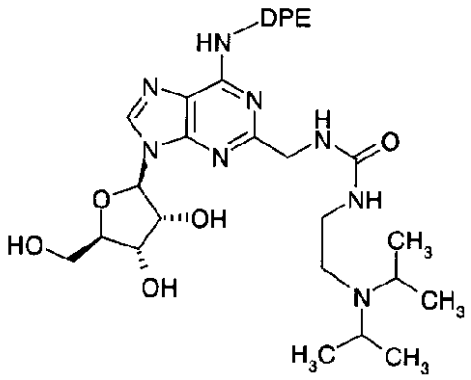
(3.0.43)

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-{[(2-ナフチルスルホニル)-アミノ]メチル}-9*H*-プリン-9-イル}-*N*-エチル-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-2-フランカルボキサミド

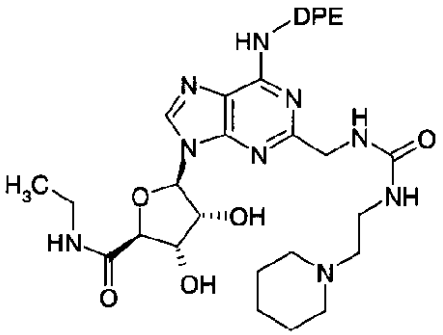
【００８２】
【化３３】



(3.0.44)
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-エチル-3,4-ジヒドロキシ-5-{2-{[(イソブチルスルホニル)アミノ]メチル}-6-[(4-メトキシベンジル)-アミノ]-9*H*-プリン-9-イル}-テトラヒドロ-2-フランカルボキサミド

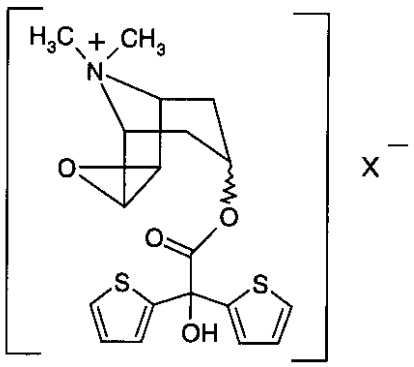


(3.0.45)
N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル]-6-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-9*H*-プリン-2-イル}メチル)-*N*'-[2-ジイソプロピルアミノ)-エチル]尿素



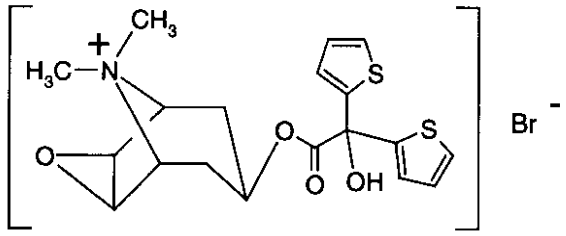
(3.0.46)
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-[(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ]-2-{[({[2-(1-ピペリジニル)-エチル]アミノ}-9*H*-プリン-9-イル)-*N*-エチル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロ-2-フランカルボキサミド.

【００８３】
抗コリン作用薬成分
本発明の治療薬の組み合わせの第二成分は吸入により投与された場合に本明細書に記載された閉塞性気道疾患及びその他の炎症性疾患の治療に治療上有効であるチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む抗コリン作用薬を含む。チオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む抗コリン作用薬は式(1.1.1)の化合物である。
【００８４】
【化３４】

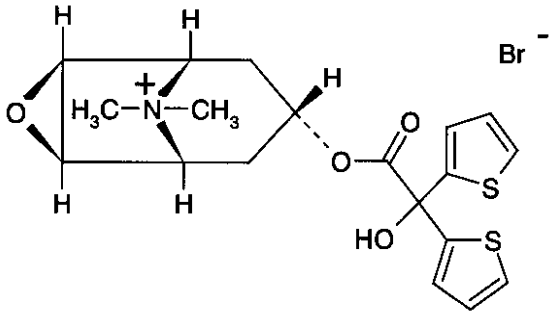


(1.1.1)

【００８５】
式中、X^-は生理学上許される陰イオンである。最も普通には、このような生理学上許される陰イオンはハロゲン陰イオンであるが、幾つかのその他の好適な生理学上許される陰イオンがこのような治療薬を調製する当業者の医療化学者にそれ自体を示唆するであろう。チオトロピウムをベースとする抗コリン作用薬の亜属の好ましい実施態様において、生理学上許される陰イオンはフッ化物イオン、F^-；塩化物イオン、Cl^-；臭化物イオン、Br^-；ヨウ化物イオン、I^-；メタンスルホン酸イオン、$CH_3S(=O)_2O^-$；エタンスルホン酸イオン、$CH_3CH_2S(=O)_2O^-$；メチル硫酸イオン、$CH_3OS(=O)_2O^-$；ベンゼンスルホン酸イオン、$C_6H_5S(=O)_2O^-$；及びp-トルエンスルホン酸イオン、$4\text{-}CH_3\text{-}C_6H_5S(=O)_2O^-$からなる群から選ばれる。更に好ましい実施態様において、生理学上許される陰イオンは塩化物イオン、Cl^-；及び臭化物イオン、Br^-からなる群から選ばれる。本発明の最も好ましい実施態様において、生理学上許される陰イオンは臭化物イオン、Br^-である。
生理学上許される陰イオンの選択に加えて、式(1.1.1)により表されるチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員を含む抗コリン作用薬はその化合物が３α化合物又は３β化合物のいずれであるかに関する選択を与えることが認められるであろう。この選択は式(1.1.1)中の非特定結合（波形で表された結合）により表される。α配置を有する亜属の員が好ましい。また、エポキシ基が６β,７β配置を有することが好ましい。
本発明の組み合わせの成分の一つを構成するチオトロピウム及びその誘導体からなる群から選ばれた員の上記の好ましい局面の全てを考慮して、そのグループの最も好ましい種員はチオトロピウムブロミドである。チオトロピウムブロミドは（１α,２β,４β,５α,７β）-7-〔（ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル）オキシ〕-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ〔$3.3.1.0^{2,4}$〕ノナンブロミド、又は６β,７β-エポキシ-３β-ヒドロキシ-8-メチル-１αH, ５αH-トロパニウムブロミド、ジ-2-チエニルグリコレートと称されてもよい。これらの名称は異なる命名系に基づいているが、同じ化合物を同定し、これが本明細書ではチオトロピウムブロミドと称される。チオトロピウムブロミドは式(1.1.2)又は式(1.1.3)により表し得る。
【００８６】
【化３５】

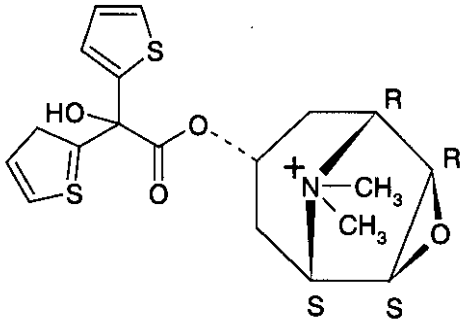


(1.1.2)



(1.1.3)

【００８７】
チオトロピウムブロミドの相対的立体化学はまた式(1.1.4)により示し得る。
【００８８】
【化３６】



(1.1.4)

【００８９】
医薬塩及びその他の形態
本発明の化合物の上記組み合わせの個々の成分はそれらの最終の非塩形態で利用されてもよい。一方、これらの成分化合物を当業界で公知の操作に従って種々の有機及び無機の酸及び塩基から誘導されたそれらの医薬上許される塩の形態で利用することがまた本発明の範囲内である。
本発明の化合物の組み合わせの医薬上許される塩形態はたいていは通常の手段により調製される。成分化合物がカルボン酸基を含む場合、その好適な塩はその化合物を適当な塩基と反応させて相当する塩基付加塩を得ることにより生成されてもよい。このような塩基の例は水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、及び水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；アルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化バリウム及び水酸化カルシウム；アルカリ金属アルコキシド、例えば、カリウムエタノレート及びナトリウムプロパノレート；並びに種々の有機塩基、例えば、ピペリジン、ジエタノールアミン、及びN-メチルグルタミンである。また、本発明の成分化合物のアルミニウム塩が含まれる。

或る種の成分化合物について、酸付加塩が化合物を医薬上許される有機及び無機の酸で処理することにより生成されてもよく、例えば、ハロゲン化水素酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩が生成されてもよく、その他の鉱酸からそれらの相当する塩、例えば、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が生成されてもよく、またアルキルスルホネート及びモノ-アリールスルホネート、例えば、エタンスルホネート、トルエンスルホネート、及びベンゼンスルホネートが生成されてもよく、またその他の有機酸からそれらの相当する塩、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩等が生成されてもよい。

【００９０】

それ故、本発明の成分化合物の医薬上許される酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシレート）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物塩、酪酸塩、カンフォレート、ショウノウスルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物塩、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクテレート（粘液酸から）、ガラクツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、半コハク酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモエート、ペクチネート、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９１】

更に、本発明の成分化合物の塩基塩として、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、鉄(III)塩、鉄(II)塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン(III)塩、マンガン(II)塩、カリウム塩、ナトリウム塩、及び亜鉛塩が挙げられるが、これらに限定されない。上記塩の中で、アンモニウム塩；アルカリ金属塩、ナトリウム塩及びカリウム塩；並びにアルカリ土類金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が好ましい。医薬上許される有機無毒性塩基から誘導された本発明の成分化合物の塩として、一級、二級、及び三級のアミン、天然産置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、並びに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、及びトリス-(ヒドロキシメチル)-メチルアミン（トロメタミン）の塩が挙げられるが、これらに限定されない。

塩基性窒素含有基を含む本発明の成分化合物は(C_1-C_4)アルキルハライド、例えば、メチル、エチル、イソプロピル及びtert-ブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物；ジ(C_1-C_4)アルキルスルフェート、例えば、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸及びジアミル硫酸；(C_{10}-C_{18})アルキルハライド、例えば、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ化物；並びにアリール-(C_1-C_4)アルキルハライド、例えば、塩化ベンジル及び臭化フェネチルの如き薬剤で四級化されてもよい。このような塩は本発明の水溶性化合物及び油溶性化合物の両方の調製を可能にする。

【００９２】

上記医薬上許される塩の中で好ましいものとして、酢酸塩、ベシレート、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、半コハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン

酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバレート、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシレート、及びトロメタミンが挙げられるが、これらに限定されない。
本発明の塩基性成分化合物の酸付加塩は遊離塩基形態を充分な量の所望の酸と接触させて通常の様式で塩を生成することにより調製される。遊離塩基は塩形態を塩基と接触させ、遊離塩基を通常の様式で単離することにより再生し得る。遊離塩基形態は或る物理的性質、例えば、極性溶媒中の溶解性の点でそれらの夫々の塩形態とは若干異なるが、それ以外は塩は本発明の目的のためにそれらの夫々の遊離塩基形態と同等である。
示されるように、本発明の成分化合物の医薬上許される塩基付加塩は金属又はアミン、例えば、アルカリ金属及びアルカリ土類金属、又は有機アミンで生成される。好ましい金属はナトリウム、カリウム、マグネシウム、及びカルシウムである。好ましい有機アミンはN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミン、及びプロカインである。
本発明の酸性成分化合物の塩基付加塩は遊離酸形態を充分な量の所望の塩基と接触させて通常の様式で塩を生成することにより調製される。遊離酸形態は塩形態を酸と接触させ、遊離酸形態を通常の様式で単離することにより再生されてもよい。遊離塩基形態は或る物理的性質、例えば、極性溶媒中の溶解性の点でそれらの夫々の塩形態とは若干異なるが、それ以外は塩は本発明の目的のためにそれらの夫々の遊離塩基形態と同等である。

【００９３】

本発明の成分化合物がこのような医薬上許される塩を生成することができる一つよりも多い基を含む場合、多塩形態が本発明の範囲内に含まれる。典型的な多塩形態の例として、二酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウム塩、及び三塩酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。
上記に鑑みて、本明細書に使用される“医薬上許される塩”という表現は、特に塩形態が活性成分の遊離形態又は従来利用された活性成分の或る種のその他の塩形態と較べて改良された薬物速度論的性質を活性成分に与える場合に、その塩の形態で利用される本発明の成分化合物を含む活性成分を意味するものと意図されることがわかる。活性成分の医薬上許される塩形態はまたそれが従来有していなかった望ましい薬物速度論的性質を活性成分に初期に与えてもよく、また生体中のその治療活性に関して活性成分の薬力学に積極的に影響し得る。
有利に影響し得る活性成分の薬物速度論的性質として、例えば、活性成分が細胞膜を横切って輸送される様式が挙げられ、これは順に活性成分の吸収、分布、生物変換及び排泄に直接かつ積極的に影響し得る。
本明細書に記載された方法に従って調製された成分は有機化合物の調製に熟練した化学者に知られているあらゆる通常の手段によりそれが最後に生成される反応混合物から分離し得る。一旦分離されると、化合物は既知の方法により精製し得る。種々の方法及び技術が分離及び精製の手段として使用でき、例えば、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー、及び溶媒抽出が挙げられる。

【００９４】

立体異性体
多くの場合、本発明の組み合わせの成分パートを構成するアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト又は抗コリン作用薬、特にチオトロピウムもしくはその誘導体はその構成原子が同じ連結を有するにもかかわらず二つ以上の異なる方法で空間中に配置し得るようなものであってもよい。結果として、このような活性薬剤は立体異性体の形態で存在する。シス-トランス異性は立体異性の一つの型にすぎない。立体異性体が互いに重ならない鏡像である場合、それらはそれらの構成構造中の一つ以上の不斉炭素原子の存在のためにキラリティ又は手掌性を有する鏡像体である。鏡像体は光学活性であり、それ故、区別し得る。何となれば、それらは反対方向ではあるが、等しい量だけ偏光の面を回転するからである。
二つ以上の不斉炭素原子が本発明の組み合わせの一部を形成する活性薬剤中に存在する場

合、夫々の炭素原子に二つの可能な配置がある。例えば、二つの不斉炭素原子が存在する場合、４種の可能な立体異性体がある。更に、これらの４種の可能な異性体は互いに異なる立体異性体の六つの可能な対に配置し得る。一つより多い不斉炭素を有する分子の対が鏡像体であるためには、それらは不斉炭素毎に異なる配置を有する必要がある。鏡像体として関連されないこれらの対はジアステレオマー関係と称される異なる立体化学関係を有する。鏡像体ではない立体異性体はジアステレオ異性体、又は更に普通にジアステレオマーと称される。

本発明の組み合わせの一部を形成する活性薬剤の立体化学のこれらの公知の局面の全てが本発明の一部であると意図されている。本発明の範囲内に、立体異性体である活性薬剤、及びこれらが鏡像体である場合には、個々の鏡像体、鏡像体のラセミ混合物、並びにラセミ混合物中に見られる鏡像体の比率とは異なる比率の鏡像体を含む人工の、即ち、製造された混合物がこうして含まれる。本発明の組み合わせの一部を形成する活性薬剤がジアステレオマーである立体異性体を含む場合、活性薬剤の範囲内に個々のジアステレオマーだけでなく、あらゆる比率のあらゆる２種以上のジアステレオマーの混合物が含まれる。

【００９５】

例示のために、本発明の組み合わせの活性薬剤中に単一不斉炭素原子があり、その(-)(R)鏡像体及び(+)(S)鏡像体をもたらす場合、活性薬剤の範囲内に、治療上活性であり、かつ本明細書に記載される疾患及び症状を治療又は予防するのに有益である全ての医薬上許される塩形態、プロドラッグ及びこれらの代謝産物が含まれる。本発明の組み合わせの活性薬剤が(-)(R)鏡像体及び(+)(S)鏡像体の形態で存在する場合、活性薬剤の範囲内に、治療活性の全て、実質的に全て、又は主たるシェアーが唯一の鏡像体中にあり、かつ／又は望ましくない副作用が唯一の鏡像体にある場合、(+)(S)鏡像体単独、又は(-)(R)鏡像体単独がまた含まれる。両鏡像体の生物活性の間に実質的な差異がない場合、本発明の組み合わせの活性成分の範囲内に、ラセミ混合物として、又はあらゆる比率量の比の非ラセミ混合物として一緒に存在する(+)(S)鏡像体と(-)(R)鏡像体が更に含まれる。

例えば、本発明の組み合わせの活性薬剤の鏡像体の対又は組の特別な生物活性及び／又は物理的性質及び化学的性質は、このようなものが存在する場合には、最終治療製品を構成するための或る比の鏡像体の使用を示唆し得る。例示のために、一対の鏡像体がある場合、それらは90％(R)-10％(S)；80％(R)-20％(S)；70％(R)-30％(S)；60％(R)-40％(S)；50％(R)-50％(S)；40％(R)-60％(S)；30％(R)-70％(S)；20％(R)-80％(S)；及び10％(R)-90％(S)の如き比で使用されてもよい。本発明の組み合わせの活性薬剤の種々の鏡像体の性質を評価した後に、このようなものが存在する場合、最終治療製品を構成する或る所望の性質を有する一種以上の鏡像体の比率量が直接的な様式で測定し得る。

同位元素

本発明はアデノシンA_{2A}受容体アゴニスト又はその抗コリン作用薬の同位元素標識形態を含む。本発明の組み合わせの活性薬剤の同位元素標識形態は活性薬剤の一つ以上の原子が天然に通常見られる原子の原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する一つ以上の原子により置換されたという事実以外は活性薬剤と同じである。容易に商業上入手でき、かつ良く確立された操作に従って本発明の組み合わせの活性薬剤にとり込まれる同位元素の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位元素、例えば、^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、及び^{36}Clが夫々挙げられる。

上記同位元素及び／又はその他の原子のその他の同位元素の一つ以上を含む本発明の組み合わせの活性薬剤、そのプロドラッグ、又はその医薬上許される塩は本発明の範囲内であると意図されている。

本発明の組み合わせの同位元素標識活性薬剤は幾つかの有益な方法で使用されてもよい。例えば、本発明の組み合わせの同位元素標識活性薬剤、例えば、放射性同位元素、例えば、^{3}H又は^{14}Cがとり込まれた活性薬剤は、薬物及び／又は基質組織分布アッセイに有益であろう。これらの放射性同位元素、即ち、トリチウム、^{3}H、及び炭素14、^{14}Cはそれらの調製の容易さ及び顕著な検出可能性のために特に好ましい。本発明の組み合わせの活性薬剤への一層重い同位元素、例えば、重水素、^{2}Hのとり込みは同位元素標識化合物の一層大

きい代謝安定性に基づいて治療上の利点を与えるであろう。一層大きい代謝安定性は増大されたin vivo半減期又は減少された用量要件と直接言い換えられ、これらは殆どの状況下で本発明の好ましい実施態様を構成するであろう。本発明の組み合わせの同位元素標識活性薬剤は本明細書中の合成スキーム及び関連記載、実施例、及び製剤に開示された操作を行なって、その相当する非同位元素標識試薬を容易に入手し得る同位元素標識試薬に代えることにより通常調製し得る。

【００９６】

重水素、^{2}Hはまた一次速度論的同位元素効果により活性薬剤の酸化代謝を操作する目的のために本発明の組み合わせの活性薬剤にとり込まれる。一次速度論的同位元素効果は同位元素核の置換から生じる化学反応に関する速度の変化であり、これは順に同位元素置換に続いて共有結合形成に必要とされる基底状態エネルギーの変化により生じられる。一層重い同位元素の置換は通常化学結合のための基底状態エネルギーの低下をもたらし、それにより速度制限結合破壊工程に関する速度の低下を生じるであろう。結合破壊イベントが多生成物反応の座標に沿ったサドル点領域付近で起こる場合、生成物分布比が実質的に変化し得る。例示のために、重水素が非交換可能部位で炭素原子に結合される場合、k_M/k_D=2-7の速度差が典型的である。本発明の組み合わせの酸化に不安定の活性薬剤に成功裏に適用された、この速度差はin vivoの活性薬剤のプロフィールに著しく影響し、改良された薬物速度論的性質をもたらし得る。

治療薬を発見し、開発する際に、当業者は薬物速度論パラメーターを最適化するとともに望ましいin vitro性質を保持しようと探求する。不十分な薬物速度論的プロフィールを有する多くの化合物が酸化代謝に対する不安定性を問題とすることは妥当な推量である。現在利用できるin vitro肝臓ミクロソームアッセイはこの酸化代謝の経過についての有益な情報を与え、これは順にこのような酸化代謝に対する抵抗により改良された安定性を有する本発明の組み合わせに使用される重水素化活性薬剤の合理的な設計を可能にする。本発明の組み合わせの活性薬剤の薬物速度論的プロフィールの有意な改良がそれにより得られ、in vivo半減期(t/2)、最大治療効果における濃度(C_{max})、用量応答曲線(AUC)の下の面積、及びFの増加に関して、またクレアランス、用量、及び製品のコストの低減に関して定量的に表し得る。

【００９７】

上記の説明のために、酸化代謝の多くの潜在的部位、例えば、ベンジルの水素原子及び窒素原子にα位の水素原子を有する本発明の組み合わせの活性薬剤は、水素原子の種々の組み合わせが重水素原子により置換され、その結果、水素原子の一部、殆ど又は全部が重水素原子で置換されている一連の類似体として調製される。半減期測定は酸化代謝に対する抵抗の改良の程度の適切かつ正確な測定を与える。この様式において、親化合物の半減期がこのような水素に代えての重水素置換の結果として100%程度に大きく延長し得ることが測定される。

本発明の組み合わせの活性薬剤中の水素に代えての重水素置換はまた望まれない毒性代謝産物を減少又は排除する方法として親化合物の代謝産物プロフィールの有利な変化を得るのに使用し得る。例えば、毒性代謝産物が酸化的炭素-水素、C-H結合開裂により生じる場合、重水素化類似体は特別な酸化が律速段階ではない場合でさえも望まれない代謝産物の生成を大いに減少又は排除するものと妥当に予想される。

水素に代えての重水素置換に関する技術水準に関する更なる情報が、例えば、Hanzlikら, J. Org. Chem. 55 3992-3997, 1990; Reiderら, J. Org. Chem. 52 3326-3334, 1987; Foster, Adv. Drug Res. 14 1-40, 1985; Gillietteら, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994;及びJarmanら, Carcinogenesis 16(4) 683-688, 1993に見られる。

【００９８】

治療適用及び臨床終点

以下の記載は本発明の化合物の組み合わせが用いられてもよい治療適用、及び適用可能な場合にこのような治療適用と関連する臨床終点の説明に関する。また、種々のin vitroアッセイ及び動物モデル実験の開示が示され、これらは本発明の化合物の組み合わせの治療

上の実用性を特定し、実証するのに充分なデータを与えることができる。
本発明の化合物の組み合わせの治療上の実用性は本明細書に示された疾患又は症状に冒かされ、それ故、このような治療を要する患者又は被験者に適用し得る。有益な結果は動物又はヒトに投与される治療薬である。本明細書に使用される“動物”という用語は動物王国のその他の員と反対にヒトを指摘する目的のためにのみ使用される。本発明の化合物の組み合わせは哺乳類、特にヒトの治療における治療上の適用可能性を有する。哺乳類のクラスの主要な細区分の全てが本明細書に記載されるような治療のレシピエントであることに関して本発明の範囲内に含まれる。哺乳類はヒトのペットとしての価値を有し、それ故、おそらく治療の被験者であるべきである。これは特に哺乳類のイヌグループ及びネコグループに当てはまる。その他の哺乳類は家畜動物として価値があり、本発明によるそれらの治療はおそらく本明細書に記載された疾患及び症状を治療しないことの経済的悪影響のためである。これは特に哺乳類のウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジのグループに当てはまる。
本発明の化合物の新規組み合わせを使用して治療し得る疾患の型として、喘息；慢性又は急性の気管支収縮；気管支炎；慢性気管支炎；小気道閉塞；気腫；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；慢性気管支炎、肺気腫又はそれと関連する呼吸困難を有するCOPD；不可逆の進行性気道閉塞を特徴とするCOPD；成人呼吸困難症候群(ARDS)；薬物療法後の気道高反応性の悪化；塵肺症；急性気管支炎；急性喉頭気管気管支炎；アラキディック気管支炎；カタル性気管支炎；クループ性気管支炎；乾性気管支炎；感染性喘息性気管支炎；増殖気管支炎；スタフィロコッカス又はストレプトコッカス気管支炎；肺胞性気管支炎；円柱性気管支拡張症；小のう気管支拡張症；紡鐘菌気管支拡張症；毛細管性気管支拡張症；球状気管支拡張症；乾性気管支拡張症；濾胞性気管支拡張症；季節性アレルギー性鼻炎；多年性アレルギー性鼻炎；化膿性又は非化膿性副鼻腔炎；急性又は慢性副鼻腔炎；師骨、前頭骨、上顎、又は蝶形骨の副鼻腔炎；好酸球増加；肺浸潤好酸球増加；レフレル症候群；慢性好酸球肺炎；熱帯性肺好酸球増加；気管支肺炎アスペルギルス症；アスペルギルス腫；好酸球を含む肉芽腫；アレルギー性肉芽腫性血管炎又はチャージ-シュトラウス症候群；サルコイドーシス；肺胞炎；慢性高感受性肺炎；拡散性間質性肺繊維症又は間質性肺繊維症；及び突発性肺繊維症が挙げられるが、これらに限定されない。
【００９９】
喘息
本発明の治療薬の組み合わせで治療し得る最も重要な呼吸系疾患の一つは世界中で見られ、間欠性可逆性気道閉塞、気道高応答性及び炎症を特徴とする慢性の普通になりつつある疾患である喘息である。喘息の原因は未だ測定される必要があるが、喘息の最も普通の病的発現は気道の炎症であり、これは軽度の喘息を有する患者の気道中でさえも重大であり得る。この炎症は血漿タンパク質血管外遊出、呼吸困難、及び気管支収縮をもたらす反射気道イベントを誘導する。気管支バイオプシー研究及び洗浄研究に基づいて、喘息は患者の気道へのマスト細胞、好酸球、及びＴリンパ球による浸潤を伴うことが明らかに示された。アトピー性喘息における気管支肺胞洗浄(BAL)はインターロイキン(IL)-3、IL-4、IL-5及び顆粒細胞／マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の活性化を示し、Ｔヘルパー２(Th-2)様Ｔ細胞集団の存在を示唆する。
本発明の治療薬の組み合わせはアトピー性喘息及び非アトピー性喘息の治療に有益である。“アトピー”という用語は普通の環境抗原に対するＩ型（即時）高感受性反応の発生に向かっての遺伝的疾病素質を表す。最も普通の臨床発現はアレルギー性鼻炎であり、一方、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、及び食事アレルギーはそれ程頻繁には起こらない。それ故、本明細書に使用される“アトピー性喘息”という表現は“アレルギー性喘息”、即ち、感作されたヒトのアレルギー性発現である気管支喘息と同義であると意図されている。本明細書に使用される“非アトピー性喘息”という用語はあらゆるその他の喘息、特に本態性又は“真の”喘息を表すと意図されており、これは激しい運動、刺激性粒子、精神的ストレス等を含む、種々の因子により誘発される。
アトピー性喘息もしくは非アトピー性喘息、COPD又はその他の慢性気道疾患を治療するた

めの本発明の治療薬の組み合わせの使用が以下に記載される血漿血管外遊出モデル及び気管支痙攣モデルを含む気道中の抑制反射イベントの当業界で知られている幾つかの異なるモデルの使用により証明され、実証し得る。

【０１００】

気管支拡張活性：cAMPは平滑筋弛緩に関係するだけでなく、気道平滑筋増殖に関する総合の抑制影響を与え、これらの両方が本発明の成分によりA_{2A}受容体から生じ得る。気道平滑筋肥大及び過形成はcAMPにより変調でき、これらの症状は慢性喘息の普通の形態学的特徴である。

ヒト気管支の弛緩：癌の手術中に切開されたヒトの肺のサンプルが除去の３日以内に得られる。小気管支（内径約2-5mm）が切除され、セグメントに切断され、1.8Mのジメチルスルホキシド(DMSO)及び低温保護剤としての0.1Mの蔗糖を含むウシ胎児血清(FCS)入りの液体窒素貯蔵サンプル2ml中に入れられる。アンプルがポリスチロールボックス（11x11x22cm）に入れられ、-70℃に保たれた冷蔵庫中で約0.6℃／分の平均冷却速度で徐々に凍結される。3-15時間後に、アンプルが液体窒素（-196℃）に移され、そこでそれらが使用まで貯蔵される。使用前に、組織が-70℃に30-60分間暴露され、その後にアンプルを37℃の水浴に入れることにより2.5分以内に解凍される。その後、気管支セグメントがそれらをクレブス-ヘンセライト溶液（μM：NaCl 118、KCl 4.7、$MgSO_4$ 1.2、$CaCl_2$ 1.2、KH_2PO_4 1.2、$NaHCO_3$ 25、グルコース 11、EDTA 0.03）を含む皿に37℃で入れることによりすすがれ、リングに切断され、約1gの前負荷のもとに等張記録用の臓器浴10ml中で懸濁される。緊張の更なる増大が現場刺激の適用により誘発され、これは気道サンプル中の神経の活性化を誘発し、アセチルコリン及びその他の神経由来の媒介物質の放出により緊張を発生することが知られている。濃度-応答曲線が累積添加により生じられ、最大の効果が先の濃度により生じられた時に夫々の濃度が加えられる。パパベリン（300μM）が濃度応答曲線の最後に添加されて気管支リングの完全弛緩を誘発する。この効果が100%弛緩とされる。上記試験モデルにおいて、本発明の治療薬の組み合わせは0.001μM～1.0μMの範囲の濃度でヒト気管支リング製剤の濃度関連弛緩を生じ、好ましい実施態様は5.0nM～50nMの範囲の濃度で活性である。

【０１０１】

カプサイシン誘発気管支収縮の抑制：実験の前に食物及び水に自由に近づける雄のダンキン-ハートレイモルモット(400-800g)がナトリウムフェノバルビタール（100mg/kg i.p.〔腹腔内〕）で麻酔される。直腸温度計により調節された、加熱パッドで37℃に保たれた、動物が空気及び酸素の混合物（45:55 v/v）で気管内カニューレ（約8ml/kg、1Hz）により通気される。通気が呼吸ポンプと一列の圧力差変換機に連結された気流速度計により気管で監視される。胸郭内の圧力変化が圧力差変換機を使用して胸内のカニューレにより直接監視され、その結果、気管と胸の間の圧力差が測定され、表示し得る。空気流量及び経肺圧力のこれらの測定から、気道抵抗（R_1 $cmH_2O/l/s$）及びコンプライアンス(Cd_{dyn})の両方が夫々の呼吸サイクルについてデジタル電子呼吸アナライザーで計算される。血圧及び心拍数が圧力変換機を使用して冠動脈から記録される。

基本の抵抗及びコンプライアンスに関する値が安定である場合、気管支収縮の急のエピソードがカプサイシンの静脈内巨丸剤により誘発される。カプサイシンは100%エタノールに溶解され、食塩加リン酸緩衝液で希釈される。カプサイシンに対する応答が安定である場合（これは10分間隔で2-3回のこのような投与後であると計算される）、本発明の治療薬の試験組み合わせが投与される。気管支収縮の反転が気管内もしくは十二指腸内の点滴注入又は静脈内巨丸剤注射後の1-8時間にわたって評価される。気管支痙攣活性がカプサイシンの注入後の初期の最大抵抗(R_D)の抑制％として表される。ED_{50}値はカプサイシンにより誘発された抵抗の増大の50%減少を生じる用量を表す。作用の期間は気管支収縮が50%以上減少される時間（分）と定義される。血圧(BP)及び心拍数(HR)に関する効果はED_{20}値、即ち、投与５分後に測定されたBP又はHRを20%減少する用量により特徴づけられる。上記試験モデルにおいて、本発明の治療薬の組み合わせは0.001～0.1 mg/kg i.v.もしくは0.1～5.0 mg/kg i.d.又は0.0001～0.01 mg/kg i.t.〔気管内〕の範囲の用量で気管支拡

張活性を示す。更に、i.t.送出された組み合わせは気管支痙攣に関して少なくとも累積的抑制効果を示し、夫々の成分単独は観察された対照応答の50%より多くを抑制することができる。

【０１０２】

アレルギー性モルモットアッセイ：呼吸困難及び気管支痙攣の症候、即ち、困難な、又は苦しい呼吸及び増大された肺抵抗、炎症の症候、即ち、肺好中球増加及び好酸球増加に関する本発明の治療薬の32種の組み合わせの治療効果を評価するための試験は、ダンキン-ハートレイモルモット（体重400-600g）を使用する。

この試験に使用されるグレードＶの、結晶化され、凍結乾燥された卵アルブミン(EA)、水酸化アルミニウム、及びメピラミンマレエートは市販されている。抗原投与及びその後の呼吸読み取りが10x6x4インチの内部寸法を有する透明なプラスチックボックス中で行なわれる。ボックスの頭部及びボディ部分は分離可能である。使用中、二つの部分がクランプにより一緒にしっかりと保持され、チャンバー間の気密シールが軟質ゴムシールにより維持される。チャンバーの頭部端部の中央を通って、ネブライザーが気密シールを介して挿入され、ボックスの夫々の端部がまた出口を有する。気流速度計がボックスの一端に挿入され、体積圧力変換機に結合され、これが次いで適当なカップラーによりダイノグラフに連結される。抗原を噴霧化する間に、出口が開き、気流速度計がチャンバーから分離される。次いで出口が閉じられ、気流速度計及びチャンバーが呼吸パターンの記録中に連結される。抗原投与のために、食塩水中の抗原の３％溶液2mlが夫々のネブライザー中に入れられ、エアゾールが8l/mの流量で10psiで運転する小型隔膜ポンプからの空気で発生される。

【０１０３】

モルモットが食塩水中にEA1mg及び水酸化アルミニウム200mgを含む懸濁液1mlの皮下及びi.p.注射により感作される。それらが感作後12-24日の間で使用される。応答のヒスタミン成分を排除するために、モルモットが2.0mg/kgのメピラミンでエアゾール抗原投与の30分前にi.p.前処理される。次いでモルモットが正確に１分間にわたって食塩水中の３％EAのエアゾールに暴露され、次いで呼吸プロフィールが更に30分間にわたって記録される。続いて、肺炎症が1-48時間の期間にわたって死後測定される。連続の呼吸困難の期間が呼吸記録から測定される。

本発明の治療薬の10種の組み合わせが一般に抗原投与の0.5-4時間前にi.t.投与され、又はエアゾールにより投与される。化合物の組み合わせは食塩水又は生体適合性溶媒中に溶解される。化合物の活性がビヒクル処理対照のグループと比較して呼吸困難及び気管支痙攣の症候の大きさ及び期間及び／又は肺炎症の大きさを減少するそれらの能力に基づいて測定される。本発明の治療薬の組み合わせの試験が一連の用量で評価され、症候の期間を50%抑制する用量(mg/kg)と定義されるED50が誘導される。

訓練された、意識のあるリスザルの肺力学：リスザル試験被験者の呼吸パラメーター、例えば、気道抵抗の回虫属抗原誘発変化を抑制する本発明の治療薬の組み合わせの能力がこの方法で評価される。この試験操作は訓練されたリスザルをエアゾール暴露チャンバー中でイスに置くことを伴う。対照目的のために、呼吸パラメーターの肺力学測定が約30分の期間にわたって記録されてその日に関する夫々のサルの通常の対照値を証明する。経口投与のために、本発明の化合物の組み合わせが１％のメトセル溶液（メチルセルロース、65HG、400cps）に溶解又は懸濁され、体重1kg当り1mlの容積で投与される。

抗原投与後に、毎分のデータが気道抵抗(R_L)及び動的コンプライアンス(C_{dyn})を含む夫々の呼吸パラメーターについて対照値から変化率（％）として計算される。続いて夫々の試験化合物に関する結果が抗原投与の後の60分の最小期間にわたって得られ、次いでこれらが関係する特別なサルについて既に得られた履歴基準対照値と比較される。更に、夫々のサルについての抗原投与60分後についての総合値、即ち、履歴基準値及び試験値が、別々に平均され、試験化合物による回虫属抗原応答の総合抑制率（％）を計算するのに使用される。結果の統計分析のために、対ｔ検定が使用される。

【０１０４】

アレルギーヒツジの誘発気管支収縮の予防：気管支収縮を予防する際の本発明の治療薬の組み合わせの治療活性を試験するための操作が以下に記載される。それは急の気管支応答だけでなく後期の気管支応答で吸入抗原投与に応答する特定の抗原、アスカリス・スウム（Ascaris suum）に対する既知の感受性を有するアレルギーヒツジの或る品種の発見に基づく。経時の急の気管支応答及び後期気管支応答の両方の進行が喘息のヒトで観察される時間経過に近似する。更に、急の応答及び後期応答の両方の薬理学的変調がヒトに見られるものに似ている。抗原投与に対するこれらのヒツジの応答がそれらの大気道中の殆どの部分について観察され、これは効果を肺抵抗の変化、即ち、比肺抵抗として監視することを可能にする。

35kgの平均体重（範囲：18-50kg）を有する成体ヒツジが使用される。使用される全ての動物は二つの基準を満足する：1)それらはアスカリス・スウムエキスの1:1000又は1:10000希釈液に対し自然な皮膚反応を有し、かつ2)それらは急性気管支収縮及び後期気管支閉塞の両方でアスカリス・スウムによる吸入抗原投与に対し既に応答していた。Abrahamら，Am. Rev. Resp. Dis. 128 839-844, 1983を参照のこと。

【０１０５】

鎮静されなかったヒツジがそれらの頭部を固定して傾斜位置でカート中に拘束される。２％のリドカイン溶液による鼻通路の局所麻酔後に、バルーンカテーテルが一つの鼻孔を通って下部の食道に進められる。次いで動物が可撓性光学繊維気管支鏡をガイドとして使用してその他の鼻孔を通ってカフ付き気管内チューブで挿管される。胸腔内圧が食道バルーンカテーテル（空気1mlで充満される）で推定され、これは給気作用が明らかに識別できる心臓振動でもって負圧偏向を生じるように配置される。気管中の横の圧力が鼻気管チューブの先端を通って進められ、その先端に遠位に配置される側穴カテーテル（内部寸法：2.5mm）で測定される。経肺圧力、即ち、気管圧力と胸腔内圧の差が差別圧力変換機で測定される。圧力変換機カテーテル系の試験は9Hzの周波数まで圧力と流量の間に相シフトを明らかにしない。肺抵抗(R_L)の測定のために、鼻気管チューブの最大端部が気流速度計に連結される。流量及び経肺圧力のシグナルが経肺圧力、積分により得られる呼吸体積、及び流量からのR_Lのオンライン計算のためのコンピュータにリンクされるオシロスコープで記録される。10-15の息の分析がR_Lの測定に使用される。胸のガス体積(V_{tg})が生体体積記録器中で測定されて肺抵抗（$SR_L=R_L-V_{tg}$）を得る。

アスカリス・スウムエキスのエアゾール(1:20)が電気サイズアナライザーにより測定して6.2 m（幾何標準偏差、2.1）の質量中央空気動力学的直径を有するエアゾールを生じる使い捨て医療ネブライザーを使用して発生される。ネブライザーからのアウトプットがプラスチックT片に誘導され、その一端が鼻気管チューブに取り付けられ、その他端が通常のレスピレーターの吸気部分に連結される。エアゾールが20ml/分の速度で500mlの全体積で送出される。こうして、夫々のヒツジが偽薬試験及び薬物試験の両方で抗原の等しい用量を受け取る。

抗原投与の前に、SR_Lの基準線測定が得られ、試験化合物の注入が抗原投与の１時間前に開始され、SR_Lの測定が繰り返され、次いでヒツジがアスカリス・スウム抗原による吸入抗原投与を受ける。SR_Lの測定が抗原投与直後並びに抗原投与後１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、6.5時間、７時間、7.5時間、及び８時間で得られる。偽薬試験及び薬物試験は少なくとも14日だけ分離される。更なる研究において、ヒツジが試験化合物の巨丸剤用量続いてアスカリス投与前に0.5-1時間そして上記のようにアスカリス投与後に８時間にわたる試験化合物の注入を施される。クルスカール-ワリス一方向ANOVA検定が対照及び薬物治療動物で抗原に対する急な即時応答及び後期ピーク応答を比較するのに使用される。

霊長類の使用に基づく、別の有益なアッセイはTurnerら，“抗アレルギー薬／抗喘息薬を使用する喘息の霊長類モデルの特性決定”，Inflammation Research 45 239-245, 1996に記載されたアッセイである。

【０１０６】

抗炎症活性：本発明の治療薬の組み合わせの抗炎症活性が好酸球活性化の抑制により実証

される。このアッセイにおいて、血液サンプル(50ml)が0.06-0.47 x $10^9 L^{-1}$の範囲の好酸球数を有する非アトピー性ボランティアから集められる。静脈血がクエン酸三ナトリウム（3.8%、pH 7.4）を含む遠心分離管に集められる。
凝固防止血液が食塩加リン酸緩衝液（PBS；カルシウム又はマグネシウムを含まない）で希釈され（1:1、v:v）、50mlの遠心分離管中で等張パーコール（密度1.082-1.085g/ml、pH 7.4）15mlの上に層形成される。遠心分離（30分、1000xg、20℃）後に、血漿／パーコール界面にある単核細胞が慎重に吸引され、捨てられる。
好中球／好酸球／赤血球ペレット（容積で約5ml）が等張塩化アンモニウム溶液35ml（NH_4Cl, 155mM; $KHCO_3$, 10mM; EDTA, 0.1mM; 0-4℃）中で穏やかに再懸濁される。15分後に、細胞がウシ胎児血清（２%、FCS）を含むPBS中で２回洗浄される（10分、400xg、４℃）。
磁気細胞分離系が好酸球及び好中球を分離するのに使用される。この系は表面マーカーに従って懸濁液中で細胞を分離することができ、磁化可能な鋼マトリックスを含むカラムが入れられている永久磁石を含む。使用前に、カラムが１時間にわたってPBS/FCSで平衡にされ、次いで20mlのシリンジによりレトログレード基準で氷冷PBS/FCSでフラッシされる。21G皮下組織針がカラムのベースに取り付けられ、氷冷緩衝液1-2mlが針により流出される。

【０１０７】

顆粒細胞の遠心分離後に、上澄みが吸引され、細胞が磁性粒子（超常磁性粒子にコンジュゲートされた、抗CD16モノクローナル抗体）100μlとともに穏やかに再懸濁される。好酸球／好中球／抗CD16磁性粒子混合物が氷の上で40分間インキュベートされ、次いで氷冷PBS/FCSで5mlに希釈される。細胞懸濁液がカラムの上部に徐々に導入され、タップが開けられて細胞を鋼マトリックスに徐々に移動させる。次いでカラムがPBS/FCS(35ml)で洗浄され、これは鋼マトリックス中で既にトラップされた磁気標識好中球を乱さないようにカラムの上部に慎重に添加される。標識されなかった好酸球が50ml遠心分離管中に集められ、洗浄される（10分、400xg、４℃）。得られるペレットがハンクス平衡塩溶液(HBSS)5ml中で再懸濁され、その結果、細胞数及び純度が使用前に評価し得る。分離カラムが磁石から除去され、好中球画分が溶離される。次いでカラムがPBS(50ml)及びエタノール（無水）で洗浄され、４℃で貯蔵される。
全細胞がミクロセルカウンターでカウントされる。溶原性溶液１滴がサンプルに添加され、その30秒後に再度カウントされて赤血球による汚染を評価する。サイトスピンスミアがシャンドン・サイトスピン２サイトスピナーで調製される（100μlのサンプル、３分、500rpm）。これらの製剤が染色され、差別細胞カウントが光学顕微鏡により測定され、少なくとも500の細胞を調べる。細胞生存度がトリパンブルーの排除により評価される。
好酸球又は好中球がHBSS中で希釈され、1-10 x 10^3細胞／ウェルで96ウェル・ミクロタイタ・プレート(MTP)にピペットで入れられる。夫々のウェルは好酸球懸濁液100μl、HBSS50μl、ルシゲニン10μl、活性化刺激物質20μl；及び試験化合物20μlを含むサンプル200μlを含む。
サンプルがジメチルスルホキシドに溶解された活性化刺激物質fMLP（10μM）又はC5a(1-100nM)の添加の前に10分間にわたって試験化合物又はビヒクルとともにインキュベートされ、その後に緩衝液中で希釈され、その結果、使用される最高溶媒濃度は１%（試験化合物100μMで）である。MTPが撹拌されて細胞と培地の混合を促進し、MTPがルミノメーターに入れられる。夫々のウェルの全ケミルミネセンス及び一時的プロフィールが20分間にわたって同時に測定され、結果が任意の単位として、又は試験化合物の不在下のfMLP誘発ケミルミネセンスの%として表される。結果がヒル式にフィットされ、IC_{50}値が自動的に計算される。

【０１０８】

本発明の治療薬の組み合わせは0.0001μMから0.5μMまでの範囲の濃度で上記試験方法で活性であり、好ましい実施態様は0.5nMから100nMまでの範囲の濃度で活性である。
上から、本発明の治療薬の組み合わせは炎症性又は閉塞性の気道疾患又は気道閉塞を伴う

その他の症状の治療に有益であることがわかる。特に、それらは気管支喘息の治療に有益である。
それらの抗炎症活性及び気道高反応性に対するそれらの影響に鑑みて、本発明の治療薬の組み合わせは閉塞性又は炎症性の気道疾患の治療、特に予防治療に有益である。こうして、時間の延長された期間にわたる連続かつ規則的な投与により、本発明の化合物の組み合わせは気管支収縮又は閉塞性もしくは炎症性の気道疾患の結果として起こるその他の症候発作の再発に対する前もっての保護を与えるのに有益である。また、本発明の化合物の組み合わせはこのような疾患の基本状態の防除、回復又は反転に有益である。
それらの気管支拡張活性に関して、本発明の治療薬の組み合わせは、例えば、慢性又は急性気管支収縮の治療において、また閉塞性又は炎症性の気道疾患の症候治療のために、気管支拡張薬として有益である。
それ故、閉塞性又は炎症性気道疾患に関して本明細書及び特許請求の範囲中に使用される“治療”という用語は治療の予防様式及び症候様式の両方を含むと理解されるべきである。
先の記載に鑑みて、本発明はまた哺乳類の気道高反応性の治療方法、哺乳類の気管支拡張を行なう方法、特に治療を要する哺乳類被験者の閉塞性又は炎症性気道疾患、特に喘息の治療方法に関するものであることがわかり、その方法は被験者哺乳類に有効量の本発明の治療薬の組み合わせを投与することを含む。

【０１０９】

本発明が適用する閉塞性又は炎症性気道疾患として、喘息、塵肺、慢性好酸球肺炎、慢性閉塞性気道又は肺疾患（COAD又はCOPD）、及び成人呼吸困難症候群(ARDS)だけでなく、その他の薬物療法、例えば、アスピリン又はβ-アゴニスト療法の結果として起こる気道高反応性の悪化が挙げられる。
本発明の治療薬の組み合わせは病態生理学的乱れに起因する内因性喘息、環境中の或る因子により生じる外因性喘息、及び未知又は不明の原因の本態性喘息を含む、どんな型、病因、又は病原の喘息の治療にも有益である。本発明の治療薬の組み合わせはアレルギー性（アトピー性／気管支／IgE媒介）喘息の治療に有益であり、それらは、例えば,気管支喘息、肺気腫性喘息、運動誘発喘息、及び職業喘息；微生物、特に細菌、菌類、原生動物、又はウイルス感染症の後遺症である感染性喘息；並びにその他の非アレルギー性喘息、例えば、初期喘息（ぜん鳴乳児症候群）を含む、非アトピー性喘息の治療に同様に有益である。
更に、本発明の治療薬の組み合わせは、例えば、アルミノシス（ボーキサイト作業者疾患）；炭粉症（鉱夫喘息）；アスベスト肺（蒸気管修繕人喘息）；石粉症（フリント病）；ダストをダチョウの羽根から吸引することにより生じるしょう毛脱落；鉄粒子の吸入により生じる鉄症；けい肺（グラインダー病）；綿繊維沈着症（綿ダスト喘息）；及びタルク塵肺を含む、どんな型、病因、又は病原の塵肺の治療にも有益である。

【０１１０】

慢性閉塞性肺疾患(COPD)
更に、本発明の治療薬の組み合わせは慢性気管支炎、肺気腫又はそれと関連する呼吸困難を含むCOPD又はCOADの治療に有益である。COPDは不可逆の、進行性気道閉塞を特徴とする。慢性気管支炎は大軟骨気道中の粘膜下組織の粘液分泌腺の過形成及び肥大と関連している。杯細胞過形成、粘膜及び粘膜下の炎症性細胞浸潤、浮腫、繊維症、粘液栓及び増大された平滑筋の全てが末梢気管支及び呼吸気管支に見られる。小気道は気道閉塞の主要部位であることが知られている。気腫は肺胞壁の破壊及び肺弾性の損失を特徴とする。幾つかのリスク因子がまたCOPDの発生にリンクされると同定されていた。喫煙とCOPDの間のリンクが良く証明される。その他のリスク因子として、石炭ダストへの暴露及び種々の遺伝因子が挙げられる。Sandfordら,“慢性閉塞性肺疾患に関する遺伝リスク因子”, Eur. Respir. J. 10 1380-1391, 1997を参照のこと。COPDの発生は増大しつつあり、それは工業国の集団にとって重大な経済的負担に相当する。また、COPDは無力化のない単純な慢性気管支炎から慢性呼吸不全を伴うひどく無力にされた状態の患者までの広範囲の変化で臨床上

現れる。
COPDは喘息の場合と同様に気道の炎症を特徴とするが、その炎症細胞は患者の好酸球ではなく好中球の気管支肺胞洗浄液及び痰中に見られた。また、炎症媒介物質の上昇レベルがCOPD患者に見られ、IL-8、LTB_4、及びTNFαを含み、このような患者の気管支の表面上皮及び上皮下組織がTリンパ球及びマクロファージにより浸潤されることがわかった。COPD患者の症候軽減がβ-アゴニスト及び抗コリン作用性気管支拡張薬の使用により得られるが、疾患の進行は変化しないままである。COPDはテオフィリンを使用して治療されていたが、それはCOPD患者の痰中の好中球カウントを減少するとしても、大きな成功ではない。また、ステロイドはそれらが抗炎症薬として比較的有効ではないのと同様にCOPDの満足な治療薬として多くの有望さを保てない。
それ故、COPD及びその関連の、かつ含まれる閉塞気道疾患を治療するための本発明の治療薬の組み合わせの使用は、当業界でかなりの進歩に相当する。本発明は所望の治療目的が本発明の治療薬の組み合わせを利用することにより得られた方法についていかなる特別な作用の様式又は如何なる仮説にも限定されない。
【０１１１】
気管支炎及び気管支拡張症
本発明の治療薬の組み合わせにより有される上記の特別かつ多様な抑制活性に従って、それらは、例えば、短いが、ひどい進行を有し、風邪への暴露、刺激性物質の吸入、又は急性感染症により生じられる急性気管支炎；非ジフテリア性クループの形態である急性喉頭気管の気管支炎；気管支中のピーナッツ殻の存在により生じられるアラキン酸気管支炎；過多の粘液膿性排出物を伴う急性気管支炎の形態であるカタール性気管支炎；咳の発作、過多又は不足の痰、及び肺組織中の二次変化を特徴とする、急性気管支炎又は慢性の全身の疾患の反復発作のために、静止段階後に再発する多少顕著な傾向を有する気管支炎の長く持続する形態である慢性気管支炎；激しい咳及び呼吸困難の発作を特徴とするクループ性気管支炎；がんこな痰の少ない分泌を特徴とする乾性気管支炎；喘息のヒトの呼吸道感染後に気管支痙攣の症候の発生によりマークされる症候群である感染性喘息性気管支炎；増殖性咳と関連する気管支炎である増殖性気管支炎；スタフィロコッカス又はストレプトコッカスにより生じられるスタフィロコッカス又はストレプトコッカス性気管支炎；及び炎症が肺胞に及ぶ肺胞性気管支炎（これらは胸膜の下で黄白色の顆粒のような粟粒として時折見られる）を含む、どんな型、病因、又は病原の気管支炎の治療にも有益である。
気管支拡張症は粘液膿性物の痰とともに悪臭の息及び発作性の咳によりマークされる気管支の慢性拡張である。それは管に一様に影響することがあり、その場合、それは円柱性気管支拡張症と称され、又はそれは不規則なポケット中で生じることがあり、その場合、それは小のう性気管支拡張症と称される。拡張された気管支管が末梢の球頭拡大を有する場合、紡錘状気管支拡張症という用語が使用される。拡張の症状が細気管支に及ぶ場合には、それは毛細管性気管支拡張症と称される。気管支の拡張が球の形状である場合、その症状は球状気管支拡張症と称される。乾性気管支拡張症は関係する感染症が偶発性である場合に生じ、それは喀血、血の痰又は血で染められた痰により随伴されることがある。乾性気管支拡張症の静止期中に、生じる咳は非増殖性である。濾胞性気管支拡張症は冒された領域のリンパ系組織が大いに拡大されるようになり、気管支層への突出により、気管支をひどく歪め、部分的に閉塞し得る気管支拡張症の型である。それ故、本発明の治療薬の組み合わせはそれらのPDE4イソ酵素の抑制の直接の結果として気管支拡張症の種々の上記の型の有益な治療に有益である。
本明細書に記載された気管支喘息、慢性気管支炎並びに関連疾患及び障害を治療するための気管支拡張薬又は気管支鎮痙薬としての本発明の治療薬の組み合わせの実用性が、以下の節に記載されたものを含む、当業界で知られている幾つかの異なるin vivo動物モデルの使用により実証し得る。
【０１１２】
in vitro気管支鎮痙活性：モルモットの気管平滑筋の弛緩を生じる本発明の治療薬の組み合わせの能力が下記の試験操作で実証される。モルモット(350-500g)がナトリウムペント

サール（100mg/kg i.p.）で殺される。気管が切開され、長さ2-3cmの切片が切除される。気管が深さ3-5mmの組織のリングを得るように交互軟骨板で横平面で横断切開される。近位及び遠位のリングが捨てられる。個々のリングがステンレス鋼支持体に垂直に取り付けられ、その一つが臓器浴のベースで固定され、一方、他方が等長トランスデゥーサに取り付けられる。リングが37℃でクレブス溶液（組成μM：$NaHCO_3$ 25; NaCl 113; KCl 113; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1.2; KH_2PO_4 1.2; $CaCl_2$ 2.5; グルコース11.7）中に入浴され、O_2/CO_2（95:5, v/v）で通気される。1gに前負荷された、この様式で調製されたリングは自然トーンを発生し、平衡の期間（45-60分）後に、鎮痙薬の添加に合致して弛緩する。鎮痙活性を確かめるために、本発明の治療薬の試験組み合わせが生理食塩水に溶解され、次第に増える量で５分間隔で臓器浴に添加されて累積濃度-効果曲線を得る。

上記試験モデルにおいて、本発明の治療薬の組み合わせは0.001μMから1.0μMまでの範囲の濃度でモルモット気管リング製剤の濃度関連弛緩を生じる。

【０１１３】

PAF治療動物における気道高反応性の抑制：モルモットが麻酔され、上記の“ボムベシン誘発気管支収縮の抑制”に記載されたようにして肺機能の記録のために準備される。低用量ヒスタミン（1.0-1.8μg/kg）の静脈内注射が痙攣原に対する気道感受性を確立する。１時間以上のPAF（血小板活性化因子）の注入（全用量=600ng/kg）後に、注入の停止20分後の低用量ボムベシンの注射が気道高反応性の発生を明らかにし、これはPAF暴露前後の最大応答較差の間の対の差と表される。0.01-0.1mg/kgの範囲の用量におけるPAF暴露中の注入による本発明の治療薬の組み合わせの投与後に、PAF誘発高反応性の抑制が得られる。

アレルギー性鼻炎及びその他の型の鼻炎；副鼻腔炎

アレルギー性鼻炎は鼻の閉塞、かゆみ、水状鼻漏、くしゃみ及び時折の無嗅覚を特徴とする。アレルギー性鼻炎は二つの疾患カテゴリー、季節性及び多年性に分けられ、前者は花粉又は屋外カビ胞子に原因し、一方、後者は普通のアレルゲン、例えば、ハウスダストダニ、動物のふけ、及びカビ胞子に原因する。アレルギー性鼻炎は一般に早期応答及び後期応答を示す。早期応答はマスト細胞顆粒脱落と関連し、一方、後期応答は好酸球、好塩基球、単球、及びＴリンパ球の浸潤を特徴とする。種々の炎症性媒介物質がまたこれらの細胞により放出され、これらの全てが後期応答に示される炎症に寄与し得る。

季節性アレルギー性鼻炎の特に流行形は枯草熱であり、これは流涙及びかゆみ、鼻粘膜の膨潤、鼻カタール、くしゃみの急な発作を伴い、またしばしば喘息の症候を伴う急性結膜炎によりマークされる。本発明の化合物の組み合わせは枯草熱の有益な治療に特に有益である。

【０１１４】

本発明の治療薬の組み合わせが治療薬として使用し得るその他の型の鼻炎として、急性カタール性鼻炎（これは乾燥、続いて膜からの増大された粘液分泌、鼻中の妨げられた呼吸、及び若干の痛みによりマークされる、鼻の粘膜の急性充血を伴う頭部のかぜである）；アトピー性鼻炎（これは粘膜及び腺の消耗によりマークされる慢性形態である）；化膿性鼻炎（これは膿の形成を伴う慢性鼻炎である）；及び血管運動性鼻炎（アレルギー性鼻炎と同じ症候を伴う血管トーン及び透過性の一時的変化が軽度の冷却、疲労、怒り、及び不安の如き刺激によりもたらされる非アレルギー性鼻炎である）が挙げられる。

アレルギー性鼻炎と喘息の間の認められるリンクがある。アレルギー性鼻炎は喘息に頻繁に伴って起こるものであり、アレルギー性鼻炎の治療が喘息を改善することが実証されていた。疫学的データがまた重度の鼻炎と一層重度の喘息の間のリンクを示すのに使用されていた。例えば、アレルギー性鼻炎の治療のための予備臨床開発下の、化合物D-22888は強い抗アレルギー効果を示し、抗原投与されたブタで鼻漏を抑制することが示されていた。Marxら，“D-22888-アレルギー性鼻炎及びその他のアレルギー性疾患の治療のための新規PDE4インヒビター”，J. Allergy Clin. Immunol. 99 S444, 1997を参照のこと。

副鼻腔炎は解剖学的近似性だけでなく、幾つかの症例において共有病因及び病原に関して鼻炎に関係する。副鼻腔炎は副鼻腔の炎症であり、この症状は化膿性又は非化膿性であっ

てもよいだけでなく、急性又は慢性であってもよい。炎症が位置される副鼻腔に応じて、その症状は師骨、前頭、上顎、又は蝶骨の副鼻腔炎として知られている。師骨副鼻腔は師骨中に位置される、鼻傍副鼻腔の一つの型である。前頭副鼻腔は前頭骨中に位置される対の鼻傍副鼻腔の一つである。上顎副鼻腔は上顎のボディ中に位置される対の鼻傍副鼻腔の一つである。それ故、本発明の治療薬の組み合わせは急性又は慢性の副鼻腔炎、特に慢性副鼻腔炎の有益な治療に有益である。

【０１１５】

好酸球関連疾患

それらの総合の抗炎症活性の一部として好酸球活性化を抑制する本発明の化合物の組み合わせの能力が上記された。それ故、本発明の化合物の組み合わせは好酸球関連疾患の治療に有益である。このような疾患として、好酸球増加が挙げられ、これは血液中の異常に多数の好酸球の形成及び蓄積である。その疾患の名称は、こうして容易に同定される患者の血液中の“好酸性白血球”を容易に染色するフルオレセインの臭素誘導体を含むバラ色の染色剤又は染料である、“エオシン”に由来する。本発明に従って治療し得る特別な好酸球疾患は肺浸潤好酸球増加であり、これは好酸球による肺柔組織の浸潤を特徴とする。この疾患として、特にレフレル症候群が挙げられ、これはせき、発熱、呼吸困難、及び好酸球増加により伴われる、肺の一時的浸潤を特徴とする症状である。

その他の好酸球増加疾患として、慢性好酸性肺炎（これは咳、呼吸困難、倦怠感、発熱、寝汗、体重損失、好酸球増加、及び肺末梢中の非セグメント状、非移行性浸潤物を明らかにする胸膜を特徴とする慢性間質肺病である）；熱帯性肺好酸球増加（これは通常マレー糸状虫、バンクロフト糸状虫を伴う、潜伏フィラリア症、又は動物に感染し、熱帯で起こり、偶発性夜間ぜん鳴及び咳、著しく上昇された好酸球増加を特徴とし、肺の網状小結節浸潤を拡散するフィラリア症の亜急性又は慢性の形態である）；気管支肺炎性アスペルギルス症（これは鼻副鼻腔及び肺だけでなく、皮膚、耳、眼球孔、そして時折骨及び髄膜中の炎症性肉芽腫性病変によりマークされる症状をもたらし、気管支又は肺腔中のアスペルギルスの集落化により形成される菌類ボールの最も普通の型である、アスペルギルス腫をもたらすアスペルギルス菌類による気管支及び肺の感染症である）が挙げられる。

“肉芽腫性”という用語は肉芽腫を含むことを意味し、“肉芽腫”という用語は単核炎症性細胞のあらゆる小節の制限されない凝集又はその病変のまわりに普通に見られる繊維症とともに、リンパ球のリムにより通常囲まれた、上皮細胞に似ている変性マクロファージのこのような集合を表す。或る種の肉芽腫は好酸球を含む。肉芽腫形成は種々の感染性物質及び非感染性物質により開始される慢性炎症性応答を表す。幾つかのこのような肉芽腫性症状、例えば、アレルギー性肉芽腫性血管炎（またチャーグ-シュトラウス症候群と称される）（これは一般に好酸球増加、肉芽腫性反応、及び通常重度の喘息により発現される、隆起肺関与がある全身性壊死脈管炎の形態である）が本発明の化合物の組み合わせを使用して治療し得る。関連疾患は結節性多発性動脈炎(PAN)であり、これは多発性炎症及び破壊性動脈病変によりマークされ、冒された臓器系、特に肺の梗塞及び瘢痕形成から生じる兆候及び症候を有する小さいサイズ及び中間サイズの動脈を伴う全身性壊死脈管炎の形態である。本発明に従って治療し得るその他の好酸球関連疾患は本発明の化合物のあらゆる組み合わせに無関係の治療薬に対する反応により誘発され、又は生じられる気道を冒す疾患である。

【０１１６】

医薬組成物、製剤、及び送出装置

以下の記載はその他の治療薬又は非治療薬（これらが所望される場合）と一緒に、本発明の化合物の組み合わせがあらゆる所定の患者への吸入による投与に適するだけでなく、あらゆる所定の患者が治療されている疾患、障害、又は症状に適した投薬形態を形成するためにたいていは通常の医薬上許される担体であるものと合わされる様式に関する。

本発明の医薬組成物は吸入による投与のためのこのような担体（これらは当業界で公知である）の性質及び予想される性能に従って医薬上許される担体と一緒に、本発明の化合物、又はその上記の医薬上許される塩の上記組み合わせの一種以上を含む。

担体物質と合わされてもよい活性成分の量は治療される宿主及び疾患又は症状に応じて変化するであろう。しかしながら、あらゆる特別な患者に特定の用量及び治療レジメは使用される特定成分化合物の活性、年齢、体重、全般の健康、性別、食事、投与の時間、排泄の速度、及び治療医師の判断並びに治療される特別な疾患の重度を含む、種々の因子に依存することが理解されるべきである。

本発明の上記成分化合物は酸、エステル、又は記載された成分が属する化合物のその他の化学クラスの形態で使用し得る。また、先に詳しく記載され、また当業界で公知である操作に従って種々の有機及び無機の酸及び塩基から誘導された医薬上許される塩の形態のこれらの成分化合物を使用することは本発明の範囲内である。本発明の成分化合物を含む活性成分は、特に塩形態が既に使用された活性成分の遊離形態又は活性成分の或る種のその他の塩形態と較べて改良された薬物速度論的性質を活性成分に与える場合に、その塩の形態でしばしば使用される。活性成分の医薬上許される塩形態はまたそれが既に有しておらず、更には生体中のその治療活性に関して活性成分の薬力学に積極的に影響し得る望ましい薬物速度論的性質を活性成分に初期に与え得る。

【０１１７】

本発明の特定の好ましい成分化合物の特定の好ましい塩形態が既に上記された。更に一般に、上記された医薬塩のうち、好ましいものとして、酢酸塩、ベシレート、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、半コハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバレート、リン酸ナトリウム塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオマレイン酸塩、トシレート、及びトロメタミンが挙げられるが、これらに限定されない。多塩形態が本発明の範囲内に含まれ、この場合、本発明の成分化合物はこのような医薬上許される塩を生成することができる一つより多い基を含む。典型的な多塩形態の例として、二酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウム塩、及び三塩酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

本発明の医薬組成物は当業界で公知であるこのような担体の性質及び予想される性能に従って、吸入による投与に適した医薬上許される担体と一緒に、本発明の上記成分化合物、又は上記のようなその医薬上許される塩の一種以上を含む。

本明細書に使用される“担体”という用語は許される希釈剤、賦形剤、アジュバント、ビヒクル、可溶化助剤、粘度改良剤、防腐剤及び吸入により投与すべき最終医薬組成物で有利な性質を与えるために当業者に公知のその他の薬剤を含む。このような担体を説明するために、本発明の医薬組成物中に使用し得る医薬上許される担体の短い概説、その後の種々の型の成分の一層詳しい記載が続く。典型的な担体として、イオン交換組成物、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水添ヤシ油、水、塩又は電解質、例えば、硫酸プロラミン、リン酸水素二カリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１８】

更に特別には、本発明の医薬組成物中に使用される担体は実質的に下記の節に記載されるものからなる群から独立に選ばれた員である添加剤の種々のクラス及び種を含む。酸性化剤及びアルカリ化剤が添加されて所望又は前もって決められたpHを得、酸性化剤、例えば、酢酸、氷酢酸、リンゴ酸、及びプロピオン酸を含む。強酸、例えば、塩酸、硝酸及び硫酸が使用されてもよいが、それ程好ましくない。アルカリ化剤として、例えば、エデトール、炭酸カリウム、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、及び水酸化ナトリウムが挙げられる。活性アミン基を含むアルカリ化剤、例えば、ジエタノールアミン及びトロラミンがまた使用されてもよい。

かなりの圧力のもとにエアゾールとして医薬組成物を送出するのに必要とされるエアゾール噴射剤が以下に更に詳しく記載される。
抗菌剤、抗カビ剤及び抗原生動物剤を含む抗微生物剤が添加され、この場合、医薬組成物は皮膚を細菌、菌類又は原生動物による感染症に暴露するひどい状態又は持続した摩擦もしくは切り傷におそらく悩む皮膚の領域に局所適用される。抗微生物剤として、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、フェニル水銀アセテート、ソルビン酸カリウム、及びソルビン酸の如き化合物が挙げられる。抗カビ剤として、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、及び安息香酸ナトリウムの如き化合物が挙げられる。
抗菌防腐剤が潜在的に有害な微生物（これらは通常水相に侵入するが、或る場合にはまた組成物の油相中で増殖し得る）の増殖に対して本発明の医薬組成物を保護するためにそれらに添加される。こうして、水溶性及び脂溶性の両方を有する防腐剤が望ましい。好適な抗菌防腐剤として、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、プロピオン酸塩、フェノキシエタノール、メチルパラベンナトリウム、プロピルパラベンナトリウム、ナトリウムデヒドロアセテート、ベンザルコニウムクロリド、ベンズエトニウムクロリド、ベンジルアルコール、ヒダントイン誘導体、四級アンモニウム化合物及び陽イオンポリマー、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、及び三ナトリウムエチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)が挙げられる。防腐剤は全組成物の約0.01重量％から約2.0重量％までの範囲の量で使用されることが好ましい。

【０１１９】

酸化防止剤が添加されて組成物それ自体又は使用環境中に存在する酸化性物質による損傷又は分解から医薬組成物の成分の全てを保護し、例えば、アノキソマー、アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、メタ重亜硫酸カリウム、プロピルオクチルガレート及びドデシルガレート、メタ重亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、及びトコフェロールが挙げられる。
緩衝剤が外部薬剤の効果から、一旦確立された組成物の所望のpHを維持し、組成物の成分の平衡をシフトするのに使用される。緩衝剤は医薬組成物の調製の当業者に良く知られているもの、例えば、酢酸カルシウム、メタリン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、及び酒石酸の中から選ばれてもよい。
キレート剤が医薬組成物のイオン濃度を維持することを助け、分解性化合物及び金属に結合し、有効に除去するのに使用され、例えば、エデト酸二カリウム、エデト酸二ナトリウム、及びエデト酸が挙げられる。
分散剤及び懸濁剤が安定な製剤の調製のための助剤として使用され、例えば、ポリゲナン、ポビドン、及び二酸化ケイ素が挙げられる。

【０１２０】

乳化兼補強剤及び乳化助剤を含む、乳化剤は水中油エマルション（これらが本発明の医薬組成物の基礎を形成する場合）を調製するのに使用される。このような乳化剤として、例えば、ノニオン性乳化剤、例えば、C_{10}-C_{20}脂肪アルコール及び２～20モルのエチレンオキサイド又はプロピレンオキサイドと縮合された脂肪アルコール、２～20モルのエチレンオキサイドと縮合された(C_6-C_{12})アルキルフェノール、エチレングリコールのモノ-及びジ-C_{10}-C_{20}脂肪酸エステル、C_{10}-C_{20}脂肪酸モノグリセリド、ジエチレングリコール、MW200-6000のポリエチレングリコール、MW200-3000のポリプロピレングリコール、及び特にソルビトール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタン、親水性ワックスエステル、セトステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、モノ-及びジ-グリセリド、グリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、エチレングリコールとポリオキシエチレングリコールの混合モノ-及びジ-ステアリン酸エステル、プロピレングリコールモノステアレート、及びヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。活性アミン基を含む乳化剤がまた使用されてもよく、典型的には陰イオン乳化剤、例えば、脂肪酸石鹸、例えば、C_{10}-C_{20}脂肪酸のナトリウム石鹸、カリウム石鹸及びトリエタノールアミン石鹸；アルカ

リ金属、アンモニウム又は置換アンモニウム(C_{10}-C_{30})アルキルスルフェート、(C_{10}-C_{30})アルキルスルホネート、及び(C_{10}-C_{50})アルキルエトキシエーテルスルホネートが挙げられる。その他の好適な乳化剤として、ヒマシ油及び水添ヒマシ油；レシチン；並びに種々の粘度を有し、製品名カルボマー910、934、934P、940、941、及び1342により同定された、アクリル酸のポリマーと一緒の2-プロペン酸のポリマー（両方とも、蔗糖及び／又はペンタエリスリトールのアリルエステルで架橋された）が挙げられる。活性アミン基を有する陽イオン乳化剤がまた使用されてもよく、四級アンモニウム化合物、モルホリニウム化合物及びピリジニウム化合物をベースとする乳化剤が挙げられる。同様に、活性アミン基を有する両性乳化剤、例えば、ココベタイン、ラウリルジメチルアミンオキサイド及びココイルイミダゾリンが使用されてもよい。また、有益な乳化兼補強剤として、セチルアルコール及びステアリン酸ナトリウム；並びに乳化助剤、例えば、オレイン酸、ステアリン酸、及びステアリルアルコールが挙げられる。

【０１２１】

賦形剤として、例えば、ラウロカプラム及びポリエチレングリコールモノメチルエーテルが挙げられる。

防腐剤が本発明の医薬組成物を周囲の微生物による分解的侵食から保護するのに使用され、例えば、ベンザルコニウムクロリド、ベンズエトニウムクロリド、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ヒダントイン誘導体、セチルピリジニウムクロリド、モノチオグリセロール、フェノール、フェノキシエタノール、メチルパラゲン、イミダゾリジニル尿素、ナトリウムデヒドロアセテート、プロピルパラベン、四級アンモニウム化合物、特にポリキセトニウムクロリドの如きポリマー、安息香酸カリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、プロピオン酸ナトリウム、及びチメロサールが挙げられる。

金属イオン封鎖剤が本発明の医薬組成物の安定性を改良するのに使用され、例えば、シクロデキストリンが挙げられ、これらは種々の物質と封入錯体を生成することができる天然環状オリゴ糖のファミリーであり、種々の環サイズのもの、夫々α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、及びγ-シクロデキストリンと普通称される環中に6-、7-及び8-グルコース残基を有するものである。好適なシクロデキストリンとして、例えば、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、γ-シクロデキストリン、δ-シクロデキストリン及び陽イオンシクロデキストリンが挙げられる。

本発明の医薬組成物を調製するのに使用し得る溶媒として、例えば、アセトン、アルコール、アミレン水和物、ブチルアルコール、トウモロコシ油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉱油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、プロピレングリコールジアセテート、ゴマ油、及び精製水が挙げられる。

使用に適している安定剤として、例えば、カルシウムサッカレート及びチモールが挙げられる。

【０１２２】

糖が種々の所望の特性を本発明の医薬組成物に付与し、得られる結果を改良するためにしばしば使用され、例えば、単糖類、二糖類及び多糖類、例えば、グルコース、キシロース、フラクトース、レオース、リボース、ペントース、アラビノース、アロース、タロース、アルトロース、マンノース、ガラクトース、ラクトース、蔗糖、エリスロース、グリセルアルデヒド、又はこれらのあらゆる組み合わせが挙げられる。

表面活性剤が本発明の多成分医薬組成物に安定性を与え、これらの組成物の既存の性質を増進し、望ましい新しい特性を組成物に与えるのに使用される。表面活性剤は湿潤剤、消泡剤として、また水の表面張力を低下するために、また乳化剤、分散剤及び浸透剤として使用され、例えば、ラピリウムクロリド、ラウレス４、即ち、α-ドデシル-ω-ヒドロキシ-ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）又はポリエチレングリコールモノドデシルエーテル；ラウレス９、即ち、分子当り平均で約９のエチレンオキサイド基のポリエチレングリコールモノドデシルエーテルの混合物；モノエタノールアミン；ノノキシノール４、９及び

10、即ち、ポリエチレングリコールモノ（p-ノニルフェニル）エーテル；ノノキシノール15、即ち、α-(p-ノニルフェニル)-ω-ヒドロキシペンタデカ（オキシエチレン）；ノノキシノール30、即ち、α-(p-ノニルフェニル)-ω-ヒドロキシトリアコンタ（オキシエチレン）；ポロキサレン、即ち、ポリエチレン-ポリプロピレングリコール型のノニオンポリマー、MW=約3000；上記の軟膏ベースの説明に言及される、ポロキサマー；ポリオキシル８、40及び50ステアレート、即ち、ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）、α-ヒドロ-ω-ヒドロキシ-オクタデカノエート；ポリオキシル10オレイルエーテル、即ち、ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）、α-〔(Z)-9-オクタデセニル-ω-ヒドロキシ-；ポリソルベート20、即ち、ソルビタン、モノドデカノエート、ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）；ポリソルベート40、即ち、ソルビタン、モノヘキサデカノエート、ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）；ポリソルベート60、即ち、ソルビタン、モノオクタデカノエート、ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）；ポリソルベート65、即ち、ソルビタン、トリオクタデカノエート、ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）；ポリソルベート80、即ち、ソルビタン、モノ-9-モノデセノエート、ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）；ポリソルベート85、即ち、ソルビタン、トリ-9-オクタデセノエート、ポリ（オキシ-1,2-エタンジイル）；ラウリル硫酸ナトリウム；ソルビタンモノラウレート；ソルビタンモノオレエート；ソルビタンモノパルミテート；ソルビタンモノステアレート；ソルビタンセスキオレエート；ソルビタントリオレエート；及びソルビタントリステアレートが挙げられる。

【０１２３】

本発明の医薬組成物は当業者により良く理解されている方法を使用して調製し得る。本発明の医薬組成物が単なる水溶液及び／又はその他の溶媒溶液である場合、全組成物の種々の成分があらゆる実用的な順序で一緒にされ、これはたいていは便宜の考慮により指示されるであろう。低下された水溶性を有するが、水との同じ補助溶媒中で充分な溶解性を有するこれらの成分は全て補助溶媒に溶解されてもよく、その後にその補助溶媒溶液が担体の水部分に添加され、その後にその中の溶質が水に溶解されるようになるであろう。この分散液／溶液方法を助けるために、表面活性剤が使用されてもよい。

本発明の活性成分の組み合わせを含む医薬組成物の上記の記載において、“投与”という表現が医薬組成物に関して使用された。こうして使用されるように、これらの表現は治療を要する患者に本明細書に記載された投与の吸入経路により本発明の医薬組成物を与えることを意味すると意図されており、この場合、活性成分は患者の閉塞性気道又はその他の炎症性疾患、障害、もしくは症状を治療するのに有益である本発明の化合物、又はそのプロドラッグ、誘導体、もしくは代謝残物の組み合わせである。それ故、患者への投与後に、本発明の成分化合物を直接又は間接に与えることができるあらゆるその他の化合物が本発明の範囲内に含まれる。このような化合物がプロドラッグとして認められ、幾つかの確立された操作が本発明の成分化合物のこのようなプロドラッグ形態を調製するのに利用できる。

【０１２４】

閉塞性気道又はその他の炎症性疾患、障害、もしくは症状を治療又は予防するのに有効な本発明の成分化合物の用量及び投与率は、種々の因子、例えば、成分化合物の性質、患者のサイズ、治療の目標、治療すべき病気の性質、使用される特定の医薬組成物、並びに治療医師の観察及び結論に依存するであろう。

例えば、投薬形態が、例えば、粉末吸入器、ネブライザー、又は当業界で知られているその他の装置により気管支及び肺に局所投与される場合、本発明の成分化合物の好適な用量レベルは毎日体重1kg当り約0.001μg～約10.0mg、好ましくは毎日体重1kg当り約0.5μg～約0.5mg、更に好ましくは毎日体重1kg当り約1.0μg～約0.1mg、最も好ましくは毎日体重1kg当り約0.2μg～約0.05mgの活性成分であろう。

上記のように使用されてもよい毎日の経口用量の範囲を説明するために10kg及び100kgの代表的な体重を使用して、本発明の成分化合物の好適な用量レベルは毎日約1.0及び10.0μg～500.0及び5000.0mg、好ましくは毎日約50.0～500.0μg～50.0及び500.0mg、更に好ましくは毎日約100.0及び1000.0μg～10.0及び100.0mg、最も好ましくは約200.0及び2000

.0μg～約5.0及び50.0mgの式(1.0.0)の化合物を含む活性成分であろう。用量のこれらの範囲は所定の患者について毎日の夫々の活性成分の合計用量に相当する。用量が投与される毎日の時期の回数は夫々の活性成分の半減期（これは異化作用及びクレアランスのその率を反映する）だけでなく、治療効力に必要とされる患者で得られる夫々の活性成分の最小及び最適の血液血漿レベル又はその他の体液レベルの如き薬理学的因子及び薬物速度論的因子に依存するであろう。

【０１２５】

多くのその他の因子がまた毎日の投与の回数及び投与される投薬当りの夫々の活性成分の量を決める際に考慮される必要がある。このようなその他の因子の最も重要ではないものは治療される患者の個々の応答である。こうして、例えば、活性成分が喘息を治療又は予防するのに使用され、肺へのエアゾール吸入により局所投与される場合、分配装置の発動からなる１～４回の投薬、即ち、吸入器の“吸い数”が毎日投与され、夫々の用量は夫々の活性成分約50.0μg～約10.0mgを含む。

本明細書に記載された化合物の組み合わせの吸入投与に有益である本発明の医薬組成物の好ましい送出形態は好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン、例えば、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA134A)又は1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン(HFA227EA)、二酸化炭素、更に別のペルフッ素化炭化水素、例えば、ペルフルボン又はその他の好適なガスの使用を伴い、又は伴わない、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは微細ミストを生じるために電気流体力学を使用するアトマイザー）からのエアゾールスプレー提供の送出形態である。加圧エアゾールの場合、投薬単位はバルブを用意して計量された量を送出することにより決められてもよい。加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー又はネブライザーは、例えば、エタノール（必要により、水性エタノール）又は分散、可溶化又は放出の延長に適した薬剤と溶媒としての噴射剤（これは更に滑剤、例えば、ソルビタントリオレエートを含んでもよい）の混合物を使用して、活性化合物の溶液又は懸濁液を含んでもよい。エアゾールは、一般に、連続相、即ち、分散媒体がガスであるコロイド系である。本明細書に記載された医薬組成物に関して、エアゾール組成物は本発明の化合物の組み合わせからなる薬物の溶液又は懸濁液を含み、これが吸入療法のために微細ミストに噴霧化し得る。こうして、エアゾール組成物は液体噴射剤及び粒状物質を含む。

一般に、微細ミストを生じるために電気流体力学を使用するアトマイザー中の使用に適した溶液製剤は製剤の活性化合物又はその塩１μg～10mgを含んでもよく、発動容積は１μLから100μLまで変化してもよい。典型的な製剤は製剤の活性化合物又はその塩、プロピレングリコール、無菌水、エタノール、及び塩化ナトリウムを含んでもよい。

薬物及びそれに適した担体の微細粒子が医薬工業で広く使用されており、特に薬物粒子が治療される患者の肺に深く侵入することが所望される吸入薬物の場合に重要である。懸濁液の形態のエアゾール薬物組成物の有効な使用は通常その懸濁液が既知量で存在する必要成分を有するエアゾールを生じることを保証するために粒状物の一様な分散液を含むことを必要とする。均一ではない分散液は通常噴射剤中の粒状物の不十分な分散性及び／又は粒状物が、時として不可逆である程度まで、凝集する傾向の結果である。

【０１２６】

本発明は肺又は上部気道通路への本発明の化合物の組み合わせを含む粒状薬剤の送出に使用される吸入懸濁液からなる粒状物含有エアゾール組成物に関する。吸入懸濁液は一定体積の計量弁とフィットされた加圧容器中に保持されることが好ましい。このような容器は使用するのに容易であり、ポータブルであり、かつ既知用量の薬剤が使用の夫々の場合に投与されることを確実にする。この型の容器が計量用量吸入器と称される。

吸入懸濁液が一貫して、かつ均一に分散されること、また計量弁の性能が容器の寿命中に再現性かつ有効であることが必須である。吸入懸濁液は通常使用中に噴射剤として作用する液化ガス中に分散された薬剤粒子からなる。計量弁の弁ステムが一旦下げられると、計量用量の噴射剤フラクションが懸濁粒状薬剤を噴霧化するように迅速に気化し、次いでこ

れが使用者により吸入される。
従来、クロロフルオロカーボン、例えば、CFC-11、CFC-12及びCFC-14が計量用量吸入器中の噴射剤として使用されていた。肺投与に意図される粒状薬剤は約0.05μm～約11μmのメジアン空気動力学的直径を有する粒子サイズを有することが重要である。それより大きい粒子は肺に必ずしも、又は容易に浸透せず、それより小さいサイズの粒子は容易に吐き出される。一方、約0.05μm～約11μmの粒子は高い表面エネルギーを有することができ、それ故、噴射剤中に初期に分散し難く、一旦分散されると、望ましくなく、かつ迅速に凝集する傾向を示すことがあり、最終的に粒子の不可逆の凝集をもたらす。CFCが噴射剤として使用された場合、この問題がCFCに可溶性の表面活性剤の添加により解決され、これは薬剤粒子を被覆し、立体障害によりそれらの凝集を防止する。このような表面活性剤の存在はまた弁性能への助けであると考えられる。それ故、実際に、薬物粒子が噴射剤可溶性表面活性剤、例えば、レシチン、オレイン酸又はソルビタントリオレエートの混入により液体CFC-11中で均一化されていた。得られるバルク懸濁液が個々の計量用量吸入器に分配され、次いで高い蒸気圧噴射剤、例えば、液化ガスCFC-12/CFC-114が添加された。これらの組成物は使用中に満足であると判明したが、添加された表面活性剤が使用中の吸入剤の認められる味覚に悪影響し得る。例えば、オレイン酸がにがい味覚を与え得る。

【０１２７】

しかしながら、噴射剤CFC-12(CCl_2F_2)と一緒の噴射剤CFC-11(CCl_3F)及び／又は噴射剤CFC-114(CF_2Cl〔CF_2Cl〕)は成層圏オゾンの分解を誘発すると現在考えられており、こうして、所謂“オゾンにやさしい”噴射剤を使用する薬剤用のエアゾール製剤を提供することに対する要望がある。それ故、CFC噴射剤の継続使用が許されなくなり、地方の規制により頻繁に禁止されていた。計量用量吸入器中の使用に示唆されていた別の噴射剤はフルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン、特にHFA-134a及びHFA-227、並びに水素含有クロロフルオロカーボンを含み、このような噴射剤系を使用する幾つかの医療エアゾール製剤が当業界で開示されていた。
問題がヒドロフルオロアルカンを吸入懸濁液の如きエアゾール組成物に製剤化しようと試みる際に遭遇されていた。例えば、CFC系懸濁液中に使用されていた許される表面活性剤は粒状薬剤の不可逆凝集が生じることを防止するためのヒドロフルオロアルカン中に充分に可溶性ではない。更に、HFA-134a又はHFA-227のいずれもが許容温度で液体ではなく、その結果、個々の加圧容器への充填の前の粒状物質とのバルク均一化が加圧下で行なわれる場合にのみ可能である。それ故、幾つかの提案がヒドロフルオロアルカンを加圧計量用量吸入器中の噴射剤として使用しようと試みてなされていた。例えば、WO 91/04011、WO 91/11495、WO 91/114422、WO 92/00107、WO 93/08446、WO 92/08477、WO 93/11743、WO 93/11744、及びWO 93/11745を参照のこと。これらの公表された出願は全て薬剤の投与のための加圧エアゾールの調製に関するものであり、噴射剤の新しいクラスの使用と関連する問題、特に調製された医薬製剤と関連する安定性の問題を解決しようとする。

【０１２８】

WO 92/06675はヒドロフルオロアルカン噴射剤の溶媒特性を改良し、それにより溶解性を増大し、それ故、CFCをベースとする計量用量吸入器中に従来使用された表面活性剤の使用を可能にするための不揮発性補助溶媒の使用を示唆する。補助溶媒はそれが望ましくないエアゾール特性をもたらさず、又は不快な刺激性の味覚を製剤に与えないように選ばれる必要がある。
WO 91/11173及びWO 92/00061はHFA-134a及びHFA-227に充分に可溶性である代わりの表面活性剤の使用を示唆するが、このような表面活性剤はヒトに対し毒性のないことが実証される必要がある。
WO 96/19968は粒状薬剤、少なくとも一種の糖、及びフルオロカーボン又は水素含有クロロフルオロカーボン噴射剤を含む医薬製剤の使用を示唆する。その製剤に使用される糖の粒子サイズは粉砕及び超微粉砕の如き通常の技術を使用して得られるものであり、エアゾール製剤の懸濁安定性は特に良好であるものである。
WO 00/27363はナノ粒子状エアゾール製剤の水性分散液、乾燥粉末ナノ粒子状エアゾール

製剤、噴射剤をベースとするエアゾール製剤、製剤をエアゾール送出装置中で使用する方法、及びこのようなエアゾールの製造方法を開示している。水性分散液又は乾燥粉末エアゾール製剤中のナノ粒子は表面改良剤をその上に有する不溶性薬物粒子を含み、微細メッシュスクリーンをその設計にとり込む超音波ネブライザー中で濃縮ナノ粒子状分散液をエアゾール化する能力が実証されている。治療量の濃縮ナノ粒子状ベクロメタゾンジプロピオネート製剤が２秒未満でエアゾール化し得る。

【０１２９】

WO 00/00181は溶解された状態で存在し、また貯蔵のための濃縮され、実質的に非水性形態で製剤化され、又は送出に供されるために希釈された、水性形態で存在するコルチコステロイド化合物を含む組成物を開示している。コルチコステロイド組成物はビタミンＥのエトキシル化誘導体及び／又は製剤中に存在する高HLB表面活性剤としてのポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含む。例えば、ベクロメタゾンジプロピオネート一水和物がPEG-200とα-トコフェロールポリエチレングリコールスクシネートの2:1 wt./wt.混合物中に溶解され、次いで水で1:6.65（容積基準）に希釈される。

WO 99/47196は乾燥粉末形態もしくは噴霧化形態で、又は噴射剤と混合して活性薬剤製剤を送出するための方法及び装置を開示しており、その製剤は17L/分未満、好ましくは5-10L/分の吸気流量で送出される。活性薬剤の生物利用可能性が肺中の活性薬剤の増大された付着のために増大される。流量リストリクターが使用され、これはアパーチャ又はアパーチャの組及び弁配置を含む。

WO 99/16420はネブライザーを使用して患者の肺に投与し得る安定化分散液を開示しており、これはフルオロカーボン懸濁媒体中に分散された活性薬剤の多孔微小構造を含む安定化コロイド系を含む。懸濁粒子と懸濁媒体の間の密度変化が最小にされ、微小構造間の吸引力が減衰され、その結果、開示された分散液は、例えば、沈降又は凝集によるような分解に対し特に耐性である。

米国特許第5,874,063号は水蒸気に暴露された場合に1.2J/g未満の熱を放出する医薬物質の微細粒子を開示している。例として、55-65%の相対湿度で水で状態調節されたサルブタモールスルフェート（25%）及びラクトース（75%）、状態調節されなかった超微粉砕された物質混合物（5-8J/g）、及び状態調節された超微粉砕された混合物（＜0.5J/g）が示される。

米国特許第5,192,528号は呼吸道疾患の治療のためのコルチコステロイドを含む医薬リポソームを開示している。例えば、リポソーム懸濁液は95%の卵ホスファチジルコリン、29.6mg/ml；95%の卵ホスファチジルグリセロール、0.9mg/ml；ベクロメタゾンジプロピオネート、0.42mg/ml；ビタミンＥ、0.172mg/ml；Na_2HPO_4、1.5mg/ml；NaCl、5.0mg/ml；及び水1.0mlまでを含む。リポソーム懸濁液は10psiの空気圧でネブライザー中で噴霧化されて約0.42μmの質量中央空気動力学的直径を有するエアゾール粒子を得る。

【０１３０】

EP338,670は加圧ガスを含み、一方向出口計量弁を備えたシールされた分配器中にパッケージされた吸入薬物の溶液を開示しており、これは噴霧化により投与し得る。分配器は溶液及び加圧ガスを無菌条件下で分配器に導入することにより準備されてもよく、又は分配器は溶液及び加圧ガスの導入後に滅菌されてもよい。好ましい溶液は閉塞性気道疾患の治療における使用のためのNaクロモグリケート及びクロルブトールを含み、クロルブトールをカバー又はシールされた容器中で20-60℃で水に溶解し、得られる溶液を固体Naクロモグリケートと混合することにより調製される。

米国特許第4,908,382号はNaOHで９に調節されたpHを有する、フロセミド10mg及びNaCl7mgを含む噴霧化された溶液の吸入を開示しており、これは運動誘発気管支収縮を有する喘息患者の治療に有効である。

GB2,204,790は可逆性の閉塞性気道疾患の治療に相乗的である抗コリン作用薬とのネドクロミルNaの混合物を開示している。ネブライザー溶液の例は0.5%（重量／容積）のネドクロミルNa、0.2%のアトロピンメソニトレート、及び100%までの水を含む溶液である。

WO 87/00431は既知のCaチャンネルブロッカーである、ガロパミルの投与による気道高

反応性を特徴とする気管支痙攣疾患の治療を開示している。例は$NaHCO_3$で６に調節されたpHを有する、無菌食塩水中のガロパミル塩酸塩1-20mg、４％のエタノール、及び４％のプロピレングリコールを含む3mlのネブライザー溶液である。

【０１３１】

EP140,434は副交感神経作用性四級アンモニウム塩及び鼻内投与に適した鼻用担体中に含まれた抗コリンステラーゼ、アゴニストコリン作用性、かつ抗ムスカリン活性を有する医薬組成物を開示している。ネブライザー溶液の例はネオスチグミンメチルスルフェート、3g；NaCl、0.9g；KH_2PO_4、0.68g；NaOH、0.056g；メチルp-ヒドロキシベンゾエート、0.080g；プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、0.020g；グリセリン、10g；及び100mlまでの水を含む溶液である。

米国特許第3,715,432号はレシチン、例えば、DL-ジパルミトイル-α-レシチン100mg～5gを水又は等張性塩溶液100ml中に分散させることにより調製され、超音波発生装置中で25-75℃で噴霧化される、蒸発に対し安定であるミクロン以下の（直径0.2-1μ）粒子を含む、肺疾患の治療における肺胞への吸気用の水性エアゾール組成物を開示している。

WO 95/01324は超臨界流体粒子形成系を利用する制御された様式の粒状薬物の生成に適した方法及び装置を開示している。その装置は超臨界流体及び溶液又は懸濁液中の少なくとも一種の薬物物質を含むビヒクルの容器への同時導入のための装置と一緒に、容器の温度及び圧力を制御するための装置を備えた粒子形成容器を含み、その結果、ビヒクルの分散及び抽出が超臨界流体の作用により実質的に同時に起こる。溶液又は懸濁液中の少なくとも一種の薬物物質を含むビヒクルと超臨界流体の同時の導入は、それらが互いに接触する特別な位置で、ビヒクル液体及び超臨界流体の両方のパラメーター、例えば、温度、圧力及び流量の高度の制御を可能にする。これはビヒクルに懸濁又は溶解された薬物物質の粒子が形成される条件の高度の制御、こうして粒子の得られる物理的性質の高度の制御を与える。

WO 95/31964は粒子の実質的に全てが12μm未満の粒子サイズを有するフルチカゾンプロピオネート；一種以上の表面活性剤；一種以上の緩衝剤；及び水を含む噴霧化に適した製剤を開示している。ネブライザー溶液の例は超微粉砕されたフルチカゾンプロピオネート、0.525mg；ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、0.14mg；ソルビタンモノラウレート、0.018mg；NaH_2PO_4、18.80mg；Na_2HPO_4、3.50mg；NaCl、9.60mg；及び2mlまでの水を含む溶液である。

WO 99/18971は水、モメタゾンフロエート一水和物、ノニオン性表面活性剤、可溶性塩、及び必要によりpH緩衝剤を含む水性ネブライザー懸濁液を開示している。その懸濁液は超音波技術又はジェット粉砕技術により調製される。ネブライザー溶液の例はモメタゾンフロエート、500mg；ポリソルベート-80、50mg；クエン酸一水和物、181mg；クエン酸ナトリウム二水和物、335μg；塩化ナトリウム、9mg；及び水1mlにするのに充分な量を含む溶液である。その懸濁物は1.24μmのメジアン粒子サイズ及び1.34μmの平均粒子サイズを有する。

【０１３２】

WO 96/25919はその表面に表面改良剤を有するベクロメタゾン粒子を含むナノ粒子の水性分散液の液滴を含むエアゾールを開示している。ネブライザー溶液の例は表面改良剤としてのポリビニルアルコールの水溶液中の2.5%のベクロメタゾンジプロピオネートの懸濁液を含む溶液である。ナノ粒子は0.26μmの粒子サイズ分布を有する。

WO 96/22764は吸入療法による喘息の治療用の医薬リポソーム又は脱水リポソームを開示している。ネブライザー溶液の例は９α-クロロ-6α-フルオロ-11β-ヒドロキシ-16α-メチル-3-オキソ-17α-プロピオニルオキシアンドロスタ-1,4-ジエン-17β-カルボキシレート及び一種以上の合成リン脂質、特に1-N-ヘキサデカノイル-2-(9-シス-オクタデセノイル)-3-sn-ホスファチジルコリン、700mg；及びtert-BuOHに溶解されたNa1,2-ジ(9-シス-オクタデセノイル)-3-sn-ホスファチジルセリン、300mgを含む溶液であり、それにより得られたその溶液はtert-BuOH5ml中に溶解された上記17β-カルボキシレート100mgと混合される。得られる溶液が食塩加リン酸緩衝液200mlに滴下して添加され、水性リポソーム懸

濁液がPBSに対し透析され、20mlまで濃縮され、濾過され、ネブライザーによる投与のためのバイアルに分配される。

【０１３３】

既に示されたように、微細薬物粒子は超微粉砕又は粉砕を伴う通常の方法により調製されるが、幾つかのその他の技術がまたそれらの製造に利用できる。超微粉砕は部分的に無定形の構造の領域を有するが、一般に医薬用に充分に安定である粒子を製造し得る。しかしながら、これらの粒子は凝集を生じる高湿度の条件に遭遇され得る場合の薬物の貯蔵中のような不利な環境に保たれた場合にそれらの構造を変化し易い。このような不利な条件はまた患者による薬物の使用中に遭遇し得る。通常の方法により製造された薬物粒子は水蒸気に暴露された場合にかなりの量の熱をしばしば放出する。この問題はそれらの粒子サイズを実質的に変えないで粒子の表面処理により回避し得ることが当業界で知られている。このような処理された粒子の追加された利益はそれらが乾燥粉末吸入装置中で使用される場合に粉末形態の薬物の呼吸可能なフラクションを増大することを助けることである。このような粒子はまた更に別の通常の微粒子よりも大きい程度の結晶性を有することがわかった。このような粒子は好ましくは1.0J/g未満、更に好ましくは0.5J/g未満、最も好ましくは0.1J/g未満を放出する。

微細形態の薬物物質の粒子サイズは、このような粒子が治療される患者の肺に深く侵入することが所望される場合には、10μm未満であるべきであり、0.1～10μmの範囲であることが好ましい。微細形態の賦形剤がこのような粒状薬物物質の担体として使用される場合、それらは10μm未満の粒子サイズのものであってもよく、0.1～10μmの範囲であることが好ましい。賦形剤が肺に認められる程度まで侵入しないことが所望される場合、賦形剤粒子は約120μmまで、例えば、約30μmから約120μmまでのサイズを有してもよい。薬物物質又は賦形剤の粒子のサイズはマルバーン・マスター・サイザー、コウルター・カウンター、又は顕微鏡を使用して測定し得る。このような粒子サイズは通常質量中央直径として表される。

本発明の医薬組成物を構成する粒状薬物物質及びそれらの賦形剤の全表面積がまた重要な基準である。粒子の表面積は、例えば、ミクロメトリクス社（米国）から入手し得るフローソーブII2300又はジェミニ2370により測定されるような、BETガス吸収により測定され、3-12m^2/g、好ましくは3-9m^2/gであるべきである。

本発明の医薬組成物中に使用される粒状薬物物質対それらの賦形剤の重量比は1:1～1:1000の範囲、更に好ましくは1:1～1:500の範囲、最も好ましくは1:1～1:200の範囲であることが好ましい。

本発明の医薬組成物中の使用に適した賦形剤は一般に吸入使用に安全と認められるものから選ばれ、例えば、糖、例えば、ラクトース、グルコース、フラクトース、ガラクトース、トレハロース、蔗糖、マルトース、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトール、ラフィノース、マルチトール、及びマレジトースを含む、炭水化物が挙げられる。その他の好適な賦形剤として、アミノ酸、例えば、アラニン及びベタイン；並びに肺中の薬物物質の吸収を増進する化合物、例えば、表面活性剤、例えば、ナトリウムタウロ-ジヒドロフシデートを含む、脂肪酸のアルカリ金属塩、レシチン、ナトリウムグリココレート、ナトリウムタウロコレート、及びオクチルグルコピラノシドが挙げられる。本発明の医薬組成物を生成するのに有益なその他の型の賦形剤として、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸；及び緩衝塩が挙げられる。

【０１３４】

本発明の医薬組成物の成分である物質の全てが溶媒和物、例えば、水和物；エステル；もしくは塩の形態；又はこのような塩もしくはエステルの溶媒和物もしくは水和物の形態で使用し得る。

本発明の或る実施態様において、上記WO 95/01324に開示された方法が使用され、超臨界流体粒子形成系を利用する制御された様式の粒状薬物の生成に適した装置を含む。この方法に従って調製されたエアゾール医薬製剤は、フルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン又は水素含有クロロフルオロカーボン噴射剤と一緒に、制御された粒子サイズ、形状

及び形態を有する本発明の化合物の組み合わせを含む。特に、成分化合物の粒状結晶性形態の使用がエアゾール缶壁、アクチュエーター及び弁成分への薬物物質の凝集及び付着の速度の低下からなる利益を与え得る。このような粒状結晶性形態の使用はまた表面活性剤又は補助溶媒の如き追加の成分を殆ど又は全く使用しないで安定な分散液の生成を可能にし得る。また、送出装置の弁及び／又はアクチュエーター部分のゴム成分への薬物物質の吸収を低減することが可能である。表面活性剤及び補助溶媒の如き製剤化賦形剤の使用を最小にし、又は排除する更なる利益は実質的に味覚及び臭気がなく、通常の製剤よりも刺激性ではなく、毒性ではない製剤である。噴射剤は1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA134a）であることが好ましく、その製剤中、薬物対噴射剤の重量比は0.025:75～0.1:75、例えば、0.05:75であることが好ましい。

超臨界流体粒子形成方法を使用する粒子の調製はまたこれらの粒子の結晶相及び多形相の品質の制御を可能にする。本発明の組み合わせの化合物成分の多くが二つ以上の多形形態で存在し、これらの多形に最良の粒状形態を得ることが同様に望ましい。このような品質制御を得ることが可能である。何とならば、粒子が形成される場合の温度及び圧力の同じ安定な条件を経験するからであろう。この方法はまた粒状最終製品の高められた純度の可能性を与え、これは異なる作業条件下の超臨界流体の高い選択性の結果であり、これが順に関係する薬物を含むビヒクルから存在し得る一種以上の不純物の抽出を可能にする。

【０１３５】

同時の分散及び粒子形成をもたらす、ビヒクル及び超臨界流体の同時導入は、粒子形成がビヒクルの沸点以上の温度で行なわれることを可能にし、そうしないと得られない粒状製品の形成を可能にする温度及び圧力ドメインにおけるその方法の操作を可能にする。こうして、粒状製品のサイズ及び形状の如きパラメーターの制御は超臨界流体方法を行なう場合に使用される操作条件に依存するであろう。変数として、超臨界流体及び／又は薬物物質を含むビヒクルの流量、ビヒクル中の薬物物質の濃度、並びに粒子形成容器内の温度及び圧力が挙げられる。

本発明の化合物組み合わせを含むエアゾール医薬製剤は、フルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン又は水素含有クロロフルオロカーボン噴射剤と一緒に、0.1g/cm^{-3}未満、好ましくは0.01～0.1g/cm^{-3}の範囲、更に好ましくは0.01～0.075g/cm^{-3}の範囲の動的嵩密度を有する形態で調製される。動的嵩密度(W)は表面の流動性を示し、以下のように定義される。

W＝A＋(P-A)C/100

式中、Pは充填嵩密度(g/cm^{-3})であり、Aは通気嵩密度(g/cm^{-3})であり、かつCは圧縮性（％）であり、この場合、Cは下記の式により計算される。

C＝100×（P-A）/ P

Wの値が低い場合には、それに応じて高度の流動性がある。

【０１３６】

その他の通常の方法により調製された本発明の結晶化された化合物成分が、超微粉砕の前後の両方で、上記超臨界流体粒子形成方法により調製されたものと比較される場合、その成分化合物はかなり低い動的嵩密度を示す。吸入された医薬の場合、容易に流動性であり、それによりその吸入性を潜在的に改良する薬物物質を生成することが特に望ましいことが認められるであろう。こうして、本発明の製剤中に使用される成分化合物はその他の通常の方法により結晶化された化合物と比較して改良された取扱特性及び流動特性を有することが観察される。

本発明のものは吸入又は吹送により送出される医薬投薬形態に適した粒子サイズ範囲内にあることが好ましい。この使用に適した粒子サイズ範囲は１～10μm、好ましくは１～５μmである。粒子はまた一般に１～100、典型的には１～20、例えば、５～20の一様性係数により測定されるような、一様な粒子サイズ分布を有する。

本発明の医薬製剤中に使用される薬物物質は、R.L. Carr著Chemical Engineering, 163-168, 1965により記載された方法に基づく測定の方法により証明されるように、低い凝集性、例えば、０～20％、好ましくは０～５％の凝集性を典型的に有する。

本発明に使用される通常に結晶化された成分化合物はまた存在し得る二つ以上の多形形態の間の遷移を示すために示差走査熱量計(DSC)により研究されてもよい。上記超臨界流体粒子形成方法の使用は実質的に純粋な多形又は多形形態の調節された混合物の調製を可能にする。こうして調製された多形はまた安定であり、一種の多形から別の多形への遷移はDSC条件下で観察されないことを意味する。“実質的に純粋な”多形は第一の多形を含むが、その他の一種以上の多形のいずれをも実質的に含まない組成物を意味し、また“実質的に含まない”は第一の多形を基準として0.5%w/w未満、例えば、0.1%以下を意味する。

【０１３７】

上記超臨界流体粒子形成方法により調製された本発明の成分化合物は更に医薬上許される担体を含む医薬組成物を調製するのに使用し得る。この目的に好ましい担体として、ポリマー、例えば、澱粉及びヒドロキシプロピルセルロース；二酸化ケイ素；ソルビトール；マンニトール；並びにラクトース、例えば、ラクトース一水和物が挙げられる。上記超臨界流体粒子形成方法を使用して、成分化合物及び担体が一緒に同時結晶化されて成分化合物及び担体の両方を含む多成分粒子を形成し得る。本発明の医薬製剤はフルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン、又は水素含有クロロフルオロカーボン噴射剤と一緒に多成分粒子を含む。本発明の好ましい実施態様は多成分粒子の形態でラクトースと一緒に成分化合物を含む医薬組成物を含む。

超臨界流体の使用に関する更なる詳細について、J.W. Tom及びP.G. Debendetti,“超臨界流体による粒子形成の総説”, J. Aerosol. Sci., 22 (5), 555-584 (1991)を参照のこと。超臨界流体はその臨界圧(Pc)及びその臨界温度(Tc)以上で同時に存在する流体と定義し得る。超臨界流体はその他の非超臨界液体と較べて高い拡散性、低い粘度、及び低い表面張力を特徴とする。理想ガスのそれと較べて超臨界流体のかなりの圧縮性は圧力のわずかな変化に応答する流体密度の大きい変化を意味し、これは順に高度に制御可能な溶媒和力を意味する。超臨界流体密度は典型的には通常の作業条件下で0.1-0.9g/mlの範囲である。従って、一種の超臨界流体による選択的抽出が可能である。

多くの超臨界流体は通常周囲条件下でガスであり、それにより通常の液体抽出で必要とされる蒸発／濃縮工程を省く。更に、普通使用される超臨界流体の殆どがそれらの不活性及び適温（これらはルーチン作業中に使用し得る）のために非酸化性又は非分解性雰囲気を生じ、こうして感受性かつ熱不安定性化合物の保護環境を与える。二酸化炭素はその安価、無毒性、非可燃性及び低臨界温度のために最も広範に使用される超臨界流体である。

超臨界流体の上記特性の結果として、抽出及び粒子形成の幾つかの技術が開発され、これらは上記WO 95/01324に記載されたものに加えて超臨界流体を利用する。

【０１３８】

本明細書に使用される“超臨界流体”は同時にその臨界圧(Pc)及び臨界温度(Tc)以上の流体を意味する。実際に、流体の圧力はおそらく1.01Pc-7.0Pcの範囲であり、その温度は1.01Tc-4.0Tcの範囲である。本明細書に使用される“ビヒクル”という用語は一種以上の固体を溶解して溶液を生成し、又は流体に溶解せず、さもなければ低い溶解性を有する一種以上の固体の懸濁液を生成する流体を意味する。ビヒクルは一種以上の流体を含んでもよい。

本明細書に使用される“超臨界溶液”という用語はビヒクルを抽出し、溶解した超臨界流体を意味する。本明細書に使用される“分散”という用語は溶液又は懸濁液中に少なくとも一種の薬物物質を含むビヒクルの液滴の形成を意味する。本明細書に使用される“粒状製品”という用語は単一成分形態又は多成分形態の製品、例えば、別の成分のマトリックス中の一種の成分の緊密混合物としての製品を含む。

本明細書に記載されたような使用のための超臨界流体として、二酸化炭素、一酸化二窒素、六フッ化硫黄、キセノン、エチレン、クロロトリフルオロメタン、エタン、及びトリフルオロメタンが挙げられる。二酸化炭素が超臨界流体として特に好ましい選択である。超臨界流体は必要により一種以上の改良剤、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール又はアセトンを含んでもよい。使用される場合、改良剤は超臨界流体の20%以下を

構成することが好ましく、更に特別には１～10％を構成する。本明細書に使用される“改良剤”という用語は当業者に公知である。それ故、改良剤（又は補助溶媒）は、超臨界流体に添加された場合に、臨界点付近で超臨界流体の固有の性質を変化する物質として記載し得る。本明細書に記載された方法の操作の正確な条件は超臨界流体の選択及び改良剤が存在するか否かに依存することが認められるであろう。

【０１３９】

粒子形成容器内の圧力をPcの実質的に過剰、例えば、二酸化炭素について100-300バールに維持することが好ましく、一方、温度がTcよりわずかに上、例えば、二酸化炭素について40-600℃に維持される。超臨界流体及び／又はビヒクルの流量は所望の粒子サイズ、形状及び／又は形態を得るように調節し得る。典型的には、ビヒクル流量対超臨界流量の比は0.001～0.1、好ましくは0.01～0.07、更に好ましくは0.03付近である。その方法は粒状製品をその形成後に集めることを更に伴うことが好ましく、また生成された超臨界溶液を回収し、溶液の成分を分離し、将来の使用のためにこれらの成分の一種以上を循環することを伴ってもよい。超臨界流体、改良剤（存在する場合）、及びビヒクルの好適な組み合わせの選択は当業者の能力内に良くあることが認められるであろう。

自動化背圧レギュレーター、例えば、ジャスコ社により製造されたモデル番号880-81の使用が粒子形成容器にわたる圧力変動を排除し、粒子形成方法中に、狭い液滴サイズ分布を有する、薬物物質を含むビヒクルの超臨界流体による一層一様な分散を確実にし得る。分散された液滴は一層大きい液滴に再度結合しそうにない。何とならば、分散が超臨界流体の作用により生じ、これがまたビヒクルとの充分な混合を確実にし、ビヒクルを薬物物質から迅速に除去し、粒子形成をもたらすからである。粒子形成容器への超臨界流体及びビヒクルの同時導入のための装置は、好ましくは同軸ノズルにより、流れの並行方向を可能にすべきである。この操作はノズル先端領域付近で形成された粒子とビヒクルの無接触を確実にする。このような接触は最終製品サイズ及び形状の制御を低下する。

上記ノズルデザインにより与えられるものに加えて液滴サイズの更なる制御は、超臨界流体及びビヒクル流体の流量を管理することにより得られる。また、粒子形成容器中の粒子の保持はそうしないと超臨界溶液の減圧について起こり得るビヒクル流体との接触の潜在性を排除する。このような接触は粒状製品の形状及びサイズ、そして潜在的には収率を変えるであろう。上記方法の別の利点はそれが粒子形成を完全に密閉された環境（その中で装置が雰囲気からシールされる）で起こらせることができることである。これは無菌操作条件の維持及び酸素、水分、又はその他の汚染物質の排除を促進する。それはまた環境汚染のリスクを低減する。

【０１４０】

本発明の最終エアゾール医薬製剤は製剤の合計重量に対し0.03-0.13％w/w、好ましくは0.07％w/wの薬剤を含むことが望ましい。

本発明の医薬組成物中の使用に適した噴射剤はそれらを噴射剤として有効にするのに十分な蒸気圧を有するあらゆるフルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン、もしくは水素含有クロロフルオロカーボン又はこれらの混合物を含む。噴射剤は関係する薬剤の非溶媒であることが好ましいであろう。好適な噴射剤として、(C_1-C_4)水素含有クロロフルオロカーボン、例えば、CH_2ClF、$CClF_2CHClF$、CF_3CHClF、CHF_2CClF_2、$CHClFCHF_2$、CF_3CH_2Cl、及び$CClF_2CH_3$；(C_1-C_4)水素含有フルオロカーボン、例えば、CHF_2CHF_2、CF_3CH_2F、CHF_2CH_3、及びCF_3CHFCF_3；並びにペルフルオロカーボン、例えば、CF_3CF_3及び$CF_3CF_2CF_3$が挙げられる。

フルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン、又は水素含有クロロフルオロカーボン噴射剤の混合物が使用される場合、それらは先に同定された噴射剤化合物の混合物であってもよく、又はそれらはその他のフルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン、もしくは水素含有クロロフルオロカーボン噴射剤、例えば、$CHClF_2$、CH_2F_2、及びCF_3CH_3との混合物、好ましくは２成分混合物であってもよい。単一のフルオロカーボン、水素含有フルオロカーボン、又は水素含有クロロフルオロカーボンが噴射剤として使用されることが好ましい。(C_1-C_4)水素含有フルオロカーボン、例えば、1,1,1,2-テトラフルオロエタン、CF_3

CH_2F；及び1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン、CF_3CHFCF_3、特に1,1,1,2-テトラフルオロエタンが噴射剤として特に好ましい。成層圏オゾンを分解しない噴射剤が使用されることが好ましいが、必要とされない。それ故、本発明の医薬製剤はクロロフルオロカーボン、例えば、CCl_3F、CCl_2F_2、及びCF_3CCl_3を実質的に含まないことが好ましい。

【０１４１】

本発明の医薬組成物を調製するのに使用される噴射剤は更に揮発性アジュバント、例えば、飽和炭化水素、例えば、プロパン、n-ブタン、イソブタン、ペンタン、及びイソペンタン；又はジアルキルエーテル、例えば、ジメチルエーテルを含んでもよい。使用される噴射剤の50％w/wまでが、例えば、1-30％w/wの揮発性炭化水素を含んでもよい。しかしながら、本発明の医薬製剤は揮発性アジュバントを実質的に含まないことが好ましい。

本発明の医薬組成物は表面活性剤又は補助溶媒を含むことが必要とされず、また薬剤を噴射剤中の分散の前に前処理することは必要ではない。しかしながら、本発明の或る種の医薬製剤は使用される噴射剤よりも高い極性の液体成分を含んでもよい。このような極性はEP327,777に記載された方法により測定し得る。一層高い極性のこのような成分が含まれる場合、アルコール、例えば、エタノールが好ましい。このような一層高い極性の液体成分が比較的低い濃度、例えば、存在するフルオロカーボン又は水素含有クロロフルオロカーボンの合計重量を基準として５％未満、好ましくは１％w/w未満で含まれることが好ましい。本発明の好ましい医薬製剤は一層高い極性の液体成分を実質的に含まず、即ち、噴射剤の合計重量を基準として、0.1％w/w未満、例えば、0.0001％以下を含む。

表面活性剤が本発明の医薬組成物中に使用される場合、それは吸入による投与後に生理学上許されるもの、例えば、オレイン酸；ソルビタントリオレエート（スパン（登録商標）85）；ソルビタンモノオレエート；ソルビタンモノラウレート；ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート；ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート；天然レシチン；フッ素化レシチンを含むフッ素化表面活性剤及びペルフッ素化表面活性剤；フッ素化ホスファチジルコリン；オレイルポリオキシエチレン(2)エーテル；ステアリルポリオキシエチレン(2)エーテル；ラウリルポリオキシ(4)エーテル；オキシエチレンとオキシプロピレンのブロックコポリマー；合成レシチン；ジエチレングリコールジオレエート；テトラヒドロフルフリルオレエート；エチルオレエート；イソプロピルミリステート；グリセリルモノオレエート；グリセリルモノステアレート；グリセリルモノリシノールエート；セチルアルコール；ステアリルアルコール；ポリエチレングリコール400；セチルピリジニウムクロリド；ベンザルコニウムクロリド；オリーブ油；グリセリルモノラウレート；トウモロコシ油；綿実油；及びヒマワリ種油から選ばれる。

【０１４２】

粒状薬剤が表面活性剤で前被覆される医薬製剤を含む本発明の実施態様は、実質的に無極性の溶媒中にかなりの溶解性を有するノニオン性表面活性剤を実質的に含むことが好ましい。何とならば、それは薬剤が制限され、又は最小の溶解性を有する溶媒を使用する場合に薬剤粒子の被覆を促進するからである。次いで表面活性剤のその乾燥被覆を有する粒状薬物物質が必要によりエタノールの如き補助溶媒と一緒に噴射剤中で懸濁されてもよい。これらの型の医薬製剤が当業界で公知であり、WO 92/08446及びWO 92/08447に記載されている。

本発明の医薬組成物は、例えば、音波処理の助けによる適当な容器中の選ばれた噴射剤中の粒状薬物物質及び医薬上許される担体の組み合わせの分散により調製し得る。この調製方法は水分からの懸濁安定性に対する悪影響を防止するために無水条件下で行なわれることが好ましい。本発明のエアゾール製剤の化学的かつ物理的安定性並びに医薬上の許容性は当業界で公知である技術を使用して測定し得る。例えば、成分の化学安定性は時間の延長期間にわたる貯蔵後に全製剤のHPLCアッセイにより測定し得る。物理安定性データは分析技術、例えば、漏出試験、発動当りの平均ショット重量に基づく弁送出アッセイ、発動当りの活性成分に基づく用量再現性アッセイ、及び噴霧分布分析から得られてもよい。

本発明のエアゾール製剤の粒子サイズ分布は通常の技術、例えば、カスケード衝撃、又はBritish Pharmacopoeia, A204-207, Appendix XVII C, 1988に記載されたようなツインイ

ンピンジャー分析により測定し得る。この技術を使用して、“吸気性フラクション”が計算されてもよく、これは本明細書に使用されるように、発動当りに送出される活性成分の合計量の％として表される、発動当りに下部衝突チャンバー中に集められる活性成分の量を意味する。１～10μｍの平均粒子サイズの本明細書に記載された化合物の組み合わせを含む本発明の医薬製剤は、薬物の合計重量を基準として、薬物の30重量％以上、更に好ましくは30-70重量％の吸気性フラクションを有することが好ましい。

【０１４３】

本発明の医薬製剤は医薬エアゾール製剤を送出するのに適した小容器に入れられてもよい。このような小容器は一般に使用される噴射剤の蒸気圧に耐えることができる容器、例えば、プラスチックびんもしくはプラスチック被覆ガラスびん、又は好ましくは金属缶、例えば、必要により陽極酸化され、ラッカー被覆され、かつ／又はプラスチック被覆されてもよいアルミニウム缶を含み、その容器は計量弁で密閉されている。非フルオロカーボンポリマー、特にポリエーテルスルホン、PESと組み合わせて、フルオロカーボンポリマー、特にポリテトラフルオロエチレン、PTFEでライニングされた小容器が好ましい。典型的な計量弁は発動当り計量された量の医薬製剤を送出するように設計され、通常シールを含んで弁中又は弁付近の噴射剤の漏出を防止する。シールはあらゆる好適な弾性材料、例えば、低密度ポリエチレン；クロロブチルゴム；ブラック及びホワイトのブタジエン-アクリロニトリルゴム；ブチルゴム；及びネオプレンを含んでもよい。好適な弁は幾つかの異なる製造業者から入手し得る。

当業界で公知の通常のバルク製造方法及び機械が充填小容器の商用製造のために大規模バッチの調製に使用し得る。例えば、或るバルク製造方法において、計量弁がアルミニウム缶にクリンプされて空の小容器を形成する。粒状薬剤がその後に仕込み容器に添加され、液化された噴射剤が仕込み容器を通って製造容器に加圧充填される。粒状薬剤懸濁液が充填機への循環の前に混合され、次いで薬剤懸濁液のアリコートが計量弁を通って小容器に充填される。夫々の充填された小容器が重量チェックされ、バッチ数でコードされ、放出試験の前に貯蔵用のトレイに詰められる。

【０１４４】

夫々の充填された小容器が好適なチャンネリング装置に都合良くフィットされて患者の肺又は鼻腔への薬剤の投与のための計量用量吸入器を形成する。チャンネリング装置は、例えば、弁アクチュエーター及び円筒形又は円錐のような通路（それを通って、薬剤が充填された小容器から計量弁を介して患者の鼻又は口に送出し得る）を含む。計量用量吸入器は典型的には、例えば、一吸い当り薬剤10-500μｇの範囲の、発動当りの薬剤の一定の単位用量を送出するように設計される。しかしながら、患者に毎日投与される薬剤の実際の量は患者の年齢及び症状、投与される特別な薬剤、及び薬剤の投与の頻度に依存するであろう。薬剤の組み合わせが本発明の場合のように使用される場合、組み合わせの夫々の成分の用量は一般に単独で使用される場合の夫々の成分について使用される用量であろう。典型的には、投与は毎日１回以上、例えば、1-8回であってもよく、1-4回の一吸い量が夫々個々の投与中に吸入される。計量用量吸入器中の使用のための夫々の充填された小容器は薬剤の約60回分から約240回分までの用量又は一吸い量のいずれかを含む。

【実施例】

【０１４５】

以下に、本発明の治療薬の組み合わせを含む医薬組成物の調製を示す多くの実施例が記載される。これらの実施例は本発明の治療薬の組み合わせ、それらを含む医薬組成物、及び医薬組成物が当業者により容易に調製し得る方法を更に説明することを目的とする。当業者は多くのその他の好適な方法及びまた利用し得る医薬上許される担体だけでなく、以下に記載される操作及び成分の許される変化を知っているであろう。

以下の記載は本発明を説明する目的のためであり、本発明の範囲についての、表され、又は意味される、限定を生じることを何ら目的とするものではない。特許請求の範囲は本発明を記載し、その意図される範囲を表し、またその詳細を指摘する目的のためである。

実施例１

計量用量吸入器中の使用のための加圧された、テトラフルオロエチレン被覆アルミニウム小容器の形態のパッケージを調製し、これは吸入器の約200回の発動を与えるのに充分であり、夫々の発動は夫々の活性成分約20μgを与える。
夫々の小容器の内容物は以下のとおりである。
9-〔(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(アミノメチル)-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール
チオトロピウムブロミド
トリクロロモノフルオロメタン
ジクロロテトラフルオロエタン
ジクロロジフルオロメタン
大豆レシチン
実施例２
計量用量吸入器中の使用のための加圧された、テトラフルオロエチレン被覆アルミニウム小容器の形態のパッケージを調製し、これは吸入器の約200回の発動を与えるのに充分であり、夫々の発動は夫々の活性成分約20μgを与える。
夫々の小容器の内容物は以下のとおりである。
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}-2-フェニルアセトアミド
チオトロピウムブロミド
ジクロロテトラフルオロエタン
トリクロロモノフルオロメタン
ジクロロジフルオロメタン
大豆レシチン
【０１４６】
実施例３
計量用量吸入器中の使用のための加圧された、テトラフルオロエチレン被覆アルミニウム小容器の形態のパッケージを調製し、これは吸入器の約200回の発動を与えるのに充分であり、夫々の発動は夫々の活性成分約20μgを与える。
夫々の小容器の内容物は以下のとおりである。
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンズアミド
チオトロピウムブロミド
ジクロロテトラフルオロエタン
トリクロロモノフルオロメタン
ジクロロジフルオロメタン
大豆レシチン
実施例４
計量用量吸入器中の使用のための加圧された、テトラフルオロエチレン被覆アルミニウム小容器の形態のパッケージを調製し、これは吸入器の約200回の発動を与えるのに充分であり、夫々の発動は夫々の活性成分約20μgを与える。
夫々の小容器の内容物は以下のとおりである。
N-{〔9-〔(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)-アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}ベンゼンスルホンアミド
チオトロピウムブロミド
トリクロロモノフルオロメタン
ジクロロテトラフルオロエタン
ジクロロジフルオロメタン
大豆レシチン

【０１４７】
実施例５
計量用量吸入器中の使用のための加圧された、テトラフルオロエチレン被覆アルミニウム小容器の形態のパッケージを調製し、これは吸入器の約200回の発動を与えるのに充分であり、夫々の発動は夫々の活性成分約20μgを与える。
夫々の小容器の内容物は以下のとおりである。
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(ベンジルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール
ジクロロテトラフルオロエタン
チオトロピウムブロミド
エタノール
ジクロロジフルオロメタン
アスコルビン酸
実施例６
非加圧ガラスバイアルの形態のパッケージを調製し、これは手動弁ネブライザー、圧縮空気もしくは酸素操作ネブライザー、又は間欠正圧吸気(IPPB)装置によるエアゾールミストとしての活性成分の投与に使用し得る。
夫々のバイアルの内容物は以下のとおりである。
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-(シクロヘキシルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール
メタ重亜硫酸ナトリウム
チオトロピウムブロミド
グリセリン又はサッカリンナトリウム
クロロブタノール
クエン酸又はクエン酸ナトリウム
精製水
塩化ナトリウム
実施例７
計量用量吸入器中の使用のための加圧された、テトラフルオロエチレン被覆アルミニウム小容器の形態のパッケージを調製し、これは吸入器の約200回の発動を与えるのに充分であり、夫々の発動は夫々の活性成分約20μgを与える。
夫々の小容器の内容物は以下のとおりである。
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-{〔（シクロヘキシルメチル）アミノ〕-メチル}-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール
チオトロピウムブロミド
ソルビタントリオレエート
トリクロロモノフルオロメタン
ジクロロジフルオロメタン
【０１４８】
実施例８
計量用量吸入器中の使用のための加圧された、テトラフルオロエチレン被覆アルミニウム小容器の形態のパッケージを調製し、これは吸入器の約200回の発動を与えるのに充分であり、夫々の発動は夫々の活性成分約20μgを与える。
夫々の小容器の内容物は以下のとおりである。
(2R,3R,4S,5R)-2-〔2-〔(シクロペンチルアミノ)メチル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-9-イル〕-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール
チオトロピウムブロミド
オレイン酸
トリクロロモノフルオロメタン

ジクロロジフルオロメタン
実施例９
非加圧ガラスバイアルの形態のパッケージを調製し、これは手動弁ネブライザー、圧縮空気もしくは酸素操作ネブライザー、又は間欠正圧吸気(IPPB)装置によるエアゾールミストとしての活性成分の投与に使用し得る。
夫々のバイアルの内容物は以下のとおりである。
N-{〔9-(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2-フラニル〕-6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-9H-プリン-2-イル〕メチル}-1-プロパンスルホンアミド
チオトロピウムブロミド
塩化ナトリウム
硫酸
ベンザルコニウムクロリド
精製水
実施例10
夫々のブリスターが粉末製剤を含む二重箔ブリスターストリップの形態のパッケージを調製する。そのパッケージは装置が発動される場合に夫々のブリスターを開放する装置との使用に設計される。活性成分を患者が装置のマウスピースにより吸入する場合に生じる空気流にブリスターから分散させる。
夫々のブリスターの乾燥粉末内容物は以下のとおりである。
(2R,3R,4S,5R)-2-{6-〔(2,2-ジフェニルエチル)アミノ〕-2-〔（イソプロピルアミノ）メチル〕-9H-プリン-9-イル}-5-(メトキシメチル)テトラヒドロ-3,4-フランジオール
ラクトース
チオトロピウムブロミド

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094273 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/52, 9/72, A61P 11/06, 11/08 // (A61K 31/52, 31:46)

(21) International Application Number: PCT/EP02/05764

(22) International Filing Date: 25 May 2002 (25.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/293,530 25 May 2001 (25.05.2001) US
60/303,934 9 July 2001 (09.07.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **VEADON, Michael** [GB/GB]; Ramsgate Road, SANDWICH, Kent CT13 9NJ (GB). **ARMSTRONG, Roisin, Anne** [IE/US]; MYSTIC, CT (US). **WATSON, John, W.** [US/US]; LEDYARD, CT (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/094273 A2

(54) **Title:** COMBINATION OF AN ADENOSINE A_{2A}-RECEPTOR AGONIST AND TIOTROPIUM OR A DERIVATIVE THEREOF FOR TREATING OBSTRUCTIVE AIRWAYS AND OTHER INFLAMMATORY DISEASES

(57) **Abstract:** A combination of therapeutic agents useful in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases comprising (i) an adenosine A_{2A} receptor agonist; and (ii) an anti-cholinergic agent, preferably comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof; the combination being therapeutically effective in the treatment of the diseases when administered by inhalation; as well as to a method of treating the obstructive airways and other inflammatory diseases comprising administering separately, simultaneously or sequentially to the mammal by inhalation a therapeutically effective amount of the combination of therapeutic agents; as well as to a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier together with the combination of therapeutic agents; as well as to a product containing the compounds of the combination for separate, simultaneous or sequential administration by inhalation to a mammal for the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases. It is preferred that the anti-cholinergic agent component be tiotropium bromide.

COMBINATION OF AN ADENOSINE A_{2A}-RECEPTOR AGONIST AND TIOTROPIUM OR A DERIVATIVE THEREOF FOR TREATING OBSTRUCTIVE AIRWAYS AND OTHER INFLAMMATORY DISEASES

The present invention relates to a combination of therapeutic agents useful in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases comprising an adenosine A_{2A} receptor agonist inhibitor that is therapeutically effective in the treatment of said diseases when administered by inhalation; together with an anti-cholinergic agent comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof that is therapeutically effective in the treatment of said diseases when administered by inhalation.

The present invention further relates to a method of treating said obstructive airways and other inflammatory diseases comprising administering to said mammal by inhalation a therapeutically effective amount of said combination of therapeutic agents; and a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier together with said combination of therapeutic agents; and a package containing a pharmaceutical composition for insertion into a device capable of simultaneous or sequential delivery of said pharmaceutical composition in the form of an aerosol or dry powder dispersion to said mammal, where said device is a metered dose inhaler or a dry powder inhaler. It is preferred that said anti-cholinergic agent component be tiotropium bromide

Background of the Invention

The present invention is concerned with novel combinations an adenosine A_{2A} receptor agonist and tiotropium, or a derivative thereof, that are useful in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases. Of particular importance as an object of these treatment combinations are the obstructive airways diseases asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and other obstructive airways diseases exacerbated by heightened bronchial reflexes, inflammation, bronchial hyper-reactivity and bronchospasm, especially COPD.

In particular, the combinations of compounds of the present invention are useful in the treatment of respiratory diseases and conditions comprising: asthma, acute respiratory distress syndrome,

chronic pulmonary inflammatory disease, bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary (airway) disease, and silicosis; or immune diseases and conditions comprising: allergic rhinitis and chronic sinusitis.

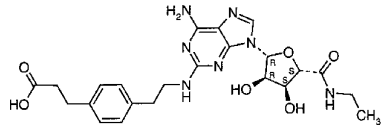
The novel combinations of therapeutic agents with which the present invention is concerned and which are used for the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases, especially asthma, COPD, and other obstructive airways diseases exacerbated by bronchial hyper-reactivity and bronchospasm, comprise the following: an adenosine A_{2A} receptor agonist that includes alentemol, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide, levodopa, pramipexole, quinpirole, ropinirole, or talipexole; together with an anti-cholinergic agent comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof, especially tiotropium bromide.

Adenosine A_{2A} Receptor Agonists

The class of adenosine A_{2A} receptor agonists useful in the novel combinations of therapeutic agents of the present invention comprise compounds which exhibit an acceptably high affinity for the A_{2A}-subtype of adenosine receptor and acceptably high therapeutic index for lung effects compared with effects in the periphery after inhalation. Adenosine has a wide range of physiologic activities, including immune and inflammatory responses, which are receptor-mediated and involve interaction with at least four types of plasma membrane receptors. These receptors are commonly referred to as A_1, A_{2A}, A_{2B}, and A_3. Synthetic agonist analogs of adenosine have been prepared in the past in order to overcome such problems as the extremely short half-life of adenosine *in vivo*. Adenosine and its analogs have been found to possess a broad spectrum of anti-inflammatory activity that involves a significant variety of immune and inflammatory cells, including neutrophils and eosinophils. Activation of the A_{2A} receptors on neutrophils results in the suppression of the production of reactive oxidants and other mediators of inflammation such as elastase by these cells, as well as decreased expression of β_2-integrins.

A_{2A} receptors are known to exist on lymphocytes, neutrophils, eosinophils, basophils, monocytes/macrophages, epithelial cells, and on the vascular endothelial tissue with which

they interact. Adenosine binding to A_{2A} receptors can decrease inflammation by influencing the activities of a number of these cells types. For example, A_{2A} receptor agonists markedly inhibit oxidative species elicited by physiologic stimulants such as neutrophil chemoattractants, cytokines, and lipid products. The synthetic selective A_{2A} adenosine receptor agonist CGS 21680 inhibits neutrophil superoxidase release. See Visser *et al.*, "Apparent Involvement of the A_{2A} Subtype Adenosine Receptor in the Anti-inflammatory Interactions of CGS 21680, Cyclopentyladenosine, and IB-MECA with Human Neutrophils," *Biochem. Pharmacol.*, **60** 993-999, 2000. CGS 21680 may be represented by Formula (0.2.1):



CGS 21680

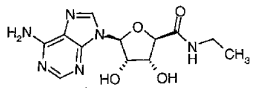
(0.2.1)

Occupancy of adenosine A_{2A} receptors stimulates neutrophil adenylyl cyclase, which results in an increase in intracellular cyclic AMP. In turn, increased neutrophil cyclic AMP results in depression of stimulated-neutrophil oxidative activity. Through a related action on a variety of other inflammatory cell types, the anti-inflammatory properties of A_{2A} agonists extends beyond inhibitory activities on neutrophils. Adenosine also decreases endotoxin-stimulated monocyte/macrophage TNFα release, and it has been observed that endogenous adenosine as well as adenosine analogs reduce human monocyte TNFα production by binding to adenosine A_{2A} receptors. CGS 21680 decreases endotoxin-stimulated adherent human monocyte TNFα production, and in particular human peripheral blood monocyte TNFα production.

Endotoxin-stimulated release of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) are decreased by adenosine analogs with an order of potency that suggests A_{2A} adenosine receptor activity. Interleukin-10 (IL-10) has anti-inflammatory activity as a result of its ability to decrease endotoxin-stimulated TNFα release from monocytes, to inhibit oxidative activity, and to lower the expression of leukocyte adhesion molecules. Adenosine enhances stimulated human

monocyte production of IL-10; consequently, the binding of adenosine at A_{2A} receptors promotes resolution of any on-going inflammatory response that may be involved.

Activated eosinophils transmigrate into tissues and cause cellular damage and inflammation in such diseases as allergic and non-allergic asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. NECA inhibits zymosan-stimulated oxidative activity in guinea pig eosinophils suggesting an A_{2A} mediated process. Thus, adenosine and adenosine A_{2A} receptor agonist analogs, by binding to A_{2A} receptors on eosinophils, inhibit stimulated release of reactive oxygen species, a response which parallels the inhibitory effect of A_{2A} receptors on neutrophils. NECA may be represented by Formula (0.2.2):

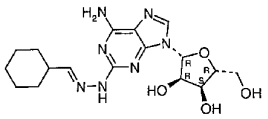


NECA

(0.2.2)

Further, inhaled adenosine A_{2A} receptor agonists inhibit the recruitment of eosinophils into lungs of sensitized guinea-pigs via action in the lungs (see WO 99/67263). This is important as adenosine A_{2A} receptor agonists relax blood vessels and lower blood pressure in animals thus the anti-inflammatory action of adenosine A_{2A} receptor agonists is ideally produced by an inhaled agent which has a high therapeutic index for activity in the lung compared with the peripheral compartment.

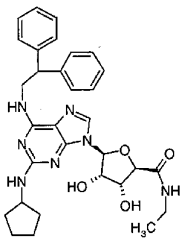
It is known that the selective adenosine A_{2A} receptor agonist, 2-cyclohexyl-methylidene-hydrazino-adenosine (WRC-0470) decreases the inflammatory response in two *in vivo* models of inflammation. See Martin *et al.*, "Pharmacology of 2-Cyclohexyl-methylidene-hydrazino-adenosine (WRC-0470), a Novel, Short-Acting Adenosine A_{2A} Receptor Agonist That Produces Selective Coronary Vasodilation," *Drug Dev. Res.*" **40** 313-324, 1997. WRC-0470 may be represented by Formula (0.2.3):



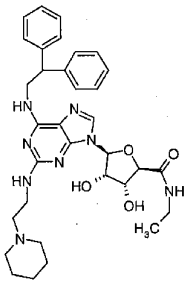
WRC-0470

(0.2.3)

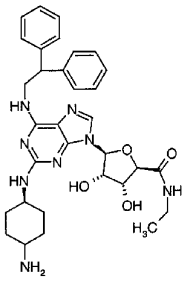
Adenosine A_{2A} receptor agonist analogs have been prepared in the past and their structure-activity relationships have been studied using binding assays of various types. In one such study it has been found that compounds with both a lipophilic N6-substituent and an amino-functionalized 2-position substituent are highly active at the A_{2A} receptor on the human neutrophil. Further, analogs have been discovered that possess significantly improved aqueous solubility while still retaining activity at the A_{2A} receptor on the human neutrophil on the order of at least 10 times that of NECA. See Keeling *et al.*, "The Discovery and Synthesis of Highly Potent, A_{2A} Receptor Agonists," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10** 403-406, 2000. Four of the analogs described by Keeling *et al.* may be represented by Formulas (0.2.4), (0.2.5), (0.2.6), and (0.2.7):



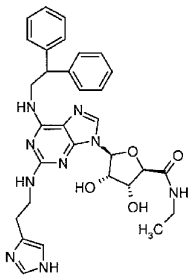
(0.2.4)



(0.2.5)



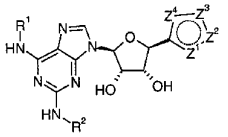
(0.2.6)



(0.2.7)

WO 99/34804 (Linden *et al.*) assigned to The Univ. of Virginia Patent Foundation and published on July 15, 1999, discloses the combination of a PDE4 inhibitor that is preferably rolipram or a rolipram derivative, together with an adenosine A_{2A} receptor agonist to treat an inflammatory disease, especially to reduce restenosis following balloon angioplasty or in conjunction with a gene delivery modality. The A_{2A} agonist component is described as including WRC-0470 and related compounds.

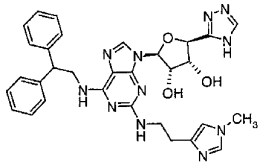
WO 99/67263 (Allen *et al.*) assigned to Glaxo Group Ltd. and published on December 29, 1999 discloses anti-inflammatory adenosine A_{2A} receptor agonists which inhibit leukocyte recruitment and activation, making them useful in providing protection from leukocyte-induced tissue damage. The A_{2A} agonists disclosed may be represented by Formula (0.2.8):



(0.2.8)

wherein R^1 and R^2 are -H; (C_1-C_8) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl substituted by 0 to 3 groups $-(CH_2)_pR^6$; $H_2NC(=NH)NH(C_1$-$C_6)$ alkyl-; (C_3-C_8) cycloalkyl(C_1-C_6) alkyl-; aryl(C_1-C_6) alkyl-; $aryl_2CHCH_2$-; $R^4R^5N(C_1$-$C_6)$ alkyl- where R^4 and R^5 are -H, (C_1-C_6) alkyl, aryl, aryl(C_1-C_6) alkyl, or NR^4R^5 together are pyridinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, azepinyl, piperazinyl, or N-(C_1-C_6) alkyl-piperazinyl; (C_1-C_6) alkyl-$CH(CH_2OH)$-; aryl(C_1-C_5) alkyl-$CH(CH_2OH)$-; aryl(C_1-C_5) alkyl-$C(CH_2OH)_2$-; a 3- to 7-membered heterocyclyl group; -(C_1-C_6) alkyl-OH; -(C_1-C_6) haloalkyl; pyrrolidinone or piperidinone with N-substituent R^7; aryl; $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_1$-C_4 alkyl-$)_{2\text{-}g}$; or $-(CH_2)_fSO_2NH_g$(aryl C_1-C_4 alkyl-$)_{2\text{-}g}$; and Z^1, Z^2, Z^3, and Z^4 together with the carbon atom form a 5-membered heterocyclic aromatic ring. It is further disclosed that the adenosine A_{2A} receptor agonists may be used in combination with other therapeutic such as corticosteroids, *e.g.*, fluticasone propionate, beclomethasone dipropionate, mometasone furoate, triamcinolone acetonide, or budesonide; NTHEs, *e.g.*, sodium cromoglycate; β-adrenergic agents, *e.g.*, salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol, or terbutaline; and anti-infective agents, *e.g.*, antibacterials or antivirals.

A preferred adenosine A_{2A} receptor agonist agent is represented by Formula (0.2.9):



(0.2.9)

For further details concerning adenosine A_{2A} receptor agonists and their use in treating inflammation, see Kull *et al.*, "Differences in the Order of Potency for Agonist But Not Antagonists at Human and Rat Adenosine A_{2A} Receptors," *Biochem. Pharmacol.* **57** 65-75, 1999; and Sullivan and Linden, "Role of A_{2A} Adenosine Receptors in Inflammation," *Drug. Dev. Res.* **45** 103-112, 1998.

Nothing in the above-described state of the art discloses or would suggest to the artisan the novel combinations of therapeutic agents of the present invention comprising an adenosine A_{2A}

receptor agonist together with an anti-cholinergic agent comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof.

Muscarinic Receptor Antagonists (Anti-Cholinergic Agents)

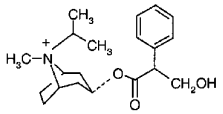
Muscarinic receptor antagonists prevent the passage of, or effects resulting from passage of impulses through the parasympathetic nerves. This action results from their ability to inhibit the action of the neurotransmitter acetylcholine by blocking its binding to muscarinic cholinergic receptors. There are at least three types of muscarinic receptor subtypes. M_1 receptors are found primarily in brain and other tissue of the central nervous system, M_2 receptors are found in heart and other cardiovascular tissue, and M_3 receptors are found in smooth muscle and glandular tissues. The muscarinic receptors are located at neuroeffector sites on, *e.g.*, smooth muscle, and, in particular, M_3-muscarinic receptors are located in airway smooth muscle. Consequently, muscarinic receptor antagonists may also be referred to as anti-cholinergic agents. Atropine and scopolamine are the best known members of this class of therapeutic agents.

The parasympathetic nervous system plays a major role in regulating bronchomotor tone, and bronchoconstriction is largely the result of reflex increases in parasympathetic activity caused in turn by a diverse set of stimuli. Anti-cholinergic agents have a long history of use in the treatment of chronic airway diseases characterized by partially reversible airway narrowing such as COPD and asthma and were used as bronchodilators before the advent of epinephrine. They were thereafter supplanted by β-adrenergic agents and methylxanthines. However, the more recent introduction of ipratropium bromide has led to a revival in the use of anti-cholinergic therapy in the treatment of respiratory diseases. However, there are muscarinic receptors on peripheral organ systems such as salivary glands and gut and therefore systemically active muscarinic receptor antagonists are limited by dry mouth and constipation. Thus the bronchodilatory and other beneficial actions of muscarinic receptor antagonists is ideally produced by an inhaled agent which has a high therapeutic index for activity in the lung compared with the peripheral compartment.

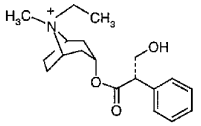
Anti-cholinergic agents also partially antagonize bronchoconstriction induced by histamine, bradykinin, or prostaglandin $F_{2\alpha}$, which is deemed to reflect the participation of parasympathetic efferents in the bronchial reflexes elicited by these agents.

The anti-cholinergic agents tiotropium, ipratropium, and oxitropium are quaternary ammonium compounds in structure, and central effects from these agents are generally lacking because these agents do not readily cross the blood-brain barrier. When these agents are inhaled, their actions are confined almost entirely to the mouth and airways. Even when inhaled at several times the recommended dose, these agents produced little or no change in heart rate, blood pressure, bladder function, intraocular pressure, or pupillary diameter. This selectivity results from the very inefficient absorption of these agents from the lung or gastrointestinal tract. The preclinical and clinical profile of tiotropium is entirely in accord with these characteristics, with the profound difference that tiotropium has a prolonged duration of action resulting from its slow dissociation from the muscarinic M_3 receptor.

Ipratropium and oxitropium may be represented by Formulas (1.0.1) and (1.0.2), respectively:



(1.0.1)

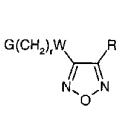


(1.0.2)

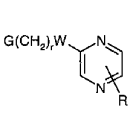
Anti-cholinergic agents having bronchodilator activity known in the art include ambutonium bromide; apoatropine; benzilonium bromide; benztropine mesylate; bevonium methylsulfate; butropium bromide; *N*-butylscopolammonium bromide; cimetropium bromide; clidinium bromide; cyclonium iodide; difemerine; diponium bromide; emepronium bromide; etomidoline; fenpiverinium bromide; fentonium bromide; flutropium bromide; heteronium bromide; hexocyclium methylsulfate; octamylamine; oxyphenonium bromide; pentapiperide; piperilate; poldine methylsulfate; prifinium bromide; propyromazine; sultroponium; tematropium methylsulfate; tiemonium iodide; tiquizium bromide; trimebutine; tropenzile; trospium chloride; and xenytropium bromide.

Adenosine A_{2A} receptor agonists are disclosed and described in detail in the published applications and issued patents set out in the paragraphs that follow.

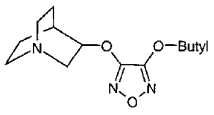
U.S. Patent Nos. 5,605,908 and 5,998,404 assigned to Eli Lilly and Company discloses azacycloalkoxy-substituted pyrazines, oxadiazoles, and related compounds as muscarinic and nicotinic cholinergic agents useful as stimulants of cognitive function and the treatment of Alzheimer's disease, wherein the compounds are of Formulas (1.0.3) and (1.0.4), including a species compound of Formula (1.0.5):



(1.0.3)



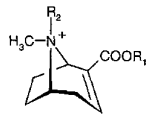
(1.0.4)



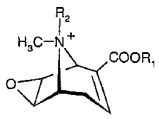
(1.0.5)

wherein W is O or S; R is H; amino; halo; R^4, OR^4, SR^4, SOR^4, or SO_2R^4 where R^4 is optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl; cycloalkyl; optionally substituted phenyl; phenyl-CH_2-O(=O)C-; G is optionally substituted alkyl, cycloalkyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, azabicyclo[2.2.2]octyl; and r is 0 to 2.

U.S. Patent No. 5,821,249 assigned to the University of Rochester discloses methylecgonidine and anti-cholinergically active derivatives or analogs thereof that are useful in the prevention or treatment of a disease or disorder treatable by antimuscarinic anti-cholinergic agent, an anti-histaminic agent or a spasmolytic agent, in particular bronchoconstriction in a number of pulmonary diseases such as asthma. The above-mentioned methylecgonidine and its derivatives and epoxide analogs may be represented by Formulas (1.0.6) and (1.0.7), respectively:



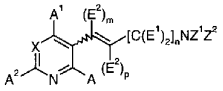
(1.0.6)



(1.0.7)

wherein R_2 is -H, (C_1-C_{10}) alkyl, or an amidine; and R_1 is (C_1-C_{10}) alkyl, or an aryl substituted (C_1-C_{10}) alkyl.

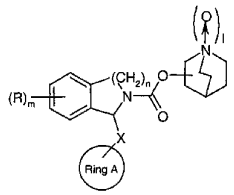
U.S. Patent No. 5,861,423 assigned to R.J. Reynolds Tobacco Co. discloses pyridinylbutenylamine nicotinic cholinertic agents comprising a compound of Formula (1.0.8):



(1.0.8)

wherein X is CR', COR', or CCH_2OR' where R' is H, alkyl, or an optionally substituted aromatic group-containing moiety; E^1 is H, alkyl, or haloalkyl; E^2 is alkyl, or haloalkyl; Z^1 and Z^2 are H, alkyl, or aryl; Z^1Z^2N is heterocyclyl; A, A^1, and A^2 are H, alkyl, or halo; m is 0 or 1; n is 1 to 8; and p is 0 or 1.

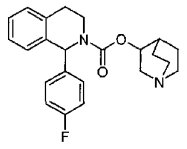
U.S. Patent No. 6,017,927 assigned to Yamanouchi Pharmaceutical Co. discloses quinuclidine derivatives that have a selective antagonistic effect on muscarinic M_3 receptors and are useful as a preventive treatment or remedy for urologic diseases, respiratory diseases, or digestive diseases. The above-mentioned derivatives may be represented by Formula (1.0.9):



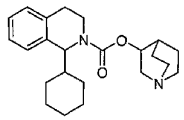
(1.0.9)

wherein Ring A is aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl of 1-4 heteroatoms N, O, or S, or optionally substituted 5-7-membered saturated heterocyclic; X is a single bond or methylene; R is halo, hydroxy, lower alkoxy, carboxyl, lower alkoxycarbonyl, lower acyl, mercapto, lower alkylthio, sulfonyl, lower alkylsulfonyl, sulfinyl, lower alkylsulfinyl, sulfonamido, lower

alkylsulfonamido, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- or di-lower alkylcarbamoyl, nitro, cyano, amino, mono- or di-lower alkylamino, methylenedioxy, ethylenedioxy, or lower alkyl optionally substituted by halo, hydroxy, lower alkoxy, amino, or mono- or di-lower alkylamino; l is 0 or 1; m is 0 or 1-3; and n is 1 or 2. Preferred compounds of the type described include, *e.g.*, those represented by Formulas (1.0.10) and (1.0.11):

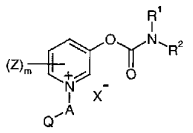


(1.0.10)

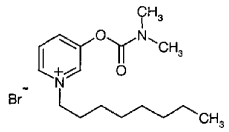


(1.0.11)

WO 97/08146 (Rachaman *et al.*) discloses carbamate derivatives of pyridostigmine useful in the treatment of cognitive impairments associated with cholinergic perturbances such as Alzheimer's disease comprising a compound of Formula (1.0.12), including a species compound of Formula (1.0.13):



(1.0.12)

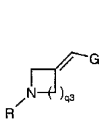


(1.0.13)

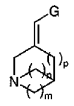
wherein R^1 is H, alkyl, alkenyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, or cycloalkylalkyl; R^2 is H, alkyl, alkenyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, or cycloalkylalkyl; A is alk(en/yn)ylene; Z is dialkylcarbamoyl or alkyl; m is 0 or 1; Q is a transporter recognition moiety for biological membranes, optionally coupled to a physiologically active acceptable moiety; and X is an anion.

WO 97/11072 assigned to Novo Nordisk A/S discloses azacyclic and azabicyclic nicotinic cholinergic agents useful in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, obesity,

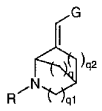
severe pain, tobacco withdrawal, and anxiety comprising a compound of Formula (1.0.14); (1.0.15); or (1.0.16); including a species compound of Formula (1.0.17):



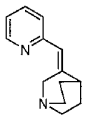
(1.0.14)



(1.0.15)



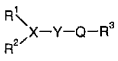
(1.0.16)



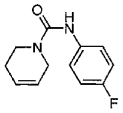
(1.0.17)

wherein m and n are 1 to 3; p, q, q1, and q2 are 0 to 2; q3 is 1 to 5; R is H, or alkyl; and G is selected from optionally substituted, 6-membered, N-heterocycles containing 1 to 4 N atoms.

WO 00/51970 assigned to Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. discloses aryl and heteroaryl amide potentiators of cholinergic activity useful as anti-amnesia or anti-dementia agents comprising a compound of Formula (1.0.18), including a species compound of Formula (1.0.19):



(1.0.18)



(1.0.19)

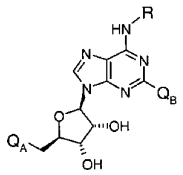
wherein R^1 and R^2 are aryl or ar(lower)alkyl, or together form lower alkylene, each of which is optionally substituted with aryl or condensed with a cyclic hydrocarbon optionally substituted by lower alkyl, lower alkoxy, aryl, arylamino, or aryloxy, each of which is optionally substituted by lower alkoxy or halogen, pyridyl, or pyridylamino; X is CH or N; Y is a single bond or -NH-; and Q is -C(=O)-.

Summary of the Invention

The present invention is concerned with novel combinations of therapeutic agents which are useful in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases, especially asthma, COPD, and other obstructive airways diseases exacerbated by bronchial hyper-reactivity and bronchospasm. The novel combinations comprise the following: (i) an adenosine A_{2A} receptor agonist; together with (ii) an anti-cholinergic agent, preferably comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof, the combination being therapeutically effective in the treatment of the diseases when administered by inhalation.

The advantage of the present combination is to provide optimal control of airway caliber through the mechanism most appropriate to the disease pathology, namely muscarinic receptor antagonism, together with effective suppression of inappropriate inflammation. By combining both antimuscarinic and adenosine A_{2A} receptor agonists via the inhaled route, the benefits of each class are realized without the unwanted peripheral effects. Further, the combination results in unexpected synergy, producing greater efficacy than maximally tolerated doses of either class of agent used alone acting as they do on distinct disease processes important to the signs and symptoms suffered by the patients.

The present invention is further concerned with the above-recited combination of therapeutic agents wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist is a compound of Formula (3.0.1), or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, recited in the paragraphs immediately below.



(3.0.1)

wherein:

$-Q_A$ is $-OR^1$; $-C(=O)NHR^3$; $-R^5$; or $-R^7$;

— wherein —

R^1 is -H; (C_1-C_4) alkyl; or cyclopropylmethyl;

R^3 is -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_7) cycloalkyl; cyclopropylmethyl; phenyl; naphthyl, azetidin-3-yl; pyrrolidin-3-yl; piperidin-3-yl; piperidin-4-yl; or HET; where the azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl are substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl; and

— where —

HET is C-linked pyrrolyl; imidazolyl; triazolyl; thienyl; furyl; thiazolyl; oxazolyl; thiadiazolyl; oxadiazolyl; pyridinyl; pyrimidinyl; pyridazinyl; pyrazinyl; indolyl; isoindolyl; quinolinyl; isoquinolinyl; benzimidazolyl; quinazolinyl; phthalazinyl; benzoxazolyl; or quinoxalinyl; each substituted by 0-3 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, cyano, or halo;

R^5 is $-CH_2OH$; or $-C(=O)NR^{14}R^{16}$;

where R^{14} and R^{16} are each independently -H; or (C_1-C_6) alkyl substituted by 0 or 1 of cyclopropyl;

R^7 is a C-linked, 5-membered aromatic heterocycle containing (a) 1-4 ring nitrogen atoms, or (b) 1-2 ring nitrogen atoms and 1 oxygen or 1 sulfur ring atom, where the heterocycle is substituted by 0 or 1 (C_1-C_6) alkyl substituted by 0 or 1 of phenyl, -OH, (C_1-C_6) alkoxy, or $-NR^{18}R^{20}$, where

R^{18} and R^{20} are each independently -H; (C_1-C_6) alkyl; or taken together with the nitrogen atom to which they are attached, are azetidinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl, each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl;

and

$-Q_B$ is $-(CH_2)_n-A-R^9$; $-C(=O)N(R^{11})-B-R^{13}$; $-CH_2-NHS(=O)_2-B-R^{15}$; or $-L-D-N(R^{17})-E-NR^{19}R^{21}$;

wherein

n is 1 or 2;

A is $-NR^{22}-$; $-NR^{22}C(=O)-$; $-NR^{22}C(=O)NR^{24}-$; $-NR^{22}C(=O)O-$; $-OC(=O)NR^{22}-$; $-C(=O)NR^{22}-$; $-NR^{22}S(=O)_2-$; $-S(=O)_2NR^{22}-$; -O-; -S-; or $-S(=O)_2-$;

— where —

R^{22} and R^{24} are each independently -H; (C_1-C_4) alkyl; or benzyl substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo, or cyano;

R^9 is a group of the formula -$(CH_2)_p$-R^{26}-W;

— where —

p is 0, 1, or 2;

R^{26} is a bond; (C_1-C_4) alkylene; (C_3-C_7) cycloalkylene; phenylene; or naphthylene; the cycloalkylene, phenylene and naphthylene each being substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo, or (C_1-C_4) alkoxy(C_1-C_4) alkylene;

W is a member selected from the group consisting of:

(a) -H; -$NR^{28}R^{30}$; $R^{28}R^{30}$N-alkylene-; -OR^{28}; -C(=O)OR^{28}; -OC(=O)R^{28}; -$S(=O)_2R^{28}$; -CN; -$S(=O)_2NR^{28}R^{30}$; -$NR^{28}C(=O)R^{30}$; -$NR^{28}S(=O)_2R^{30}$; or -C(=O)$NR^{28}R^{30}$;

— where —

R^{28} and R^{30} are the same or different and are selected from the group consisting of -H, (C_1-C_4) alkyl, phenyl and benzyl;

— provided that —

(i) when W is -OC(=O)R^{28}, -$S(=O)_2R^{28}$, -$NR^{28}C(=O)R^{30}$, or -$NR^{28}S(=O)_2R^{30}$, then the terminal R^{30} is not -H; and,

(ii) R^{26} is a bond, p is 0, and W is -H only when A is -NR^{22}, -$NR^{22}C(=O)NR^{24}$, -OC(=O)NR^{22}, -C(=O)NR^{22}, -$S(=O)_2NR^{22}$, -O-, or -S-;

(b) an optionally-substituted, fully- or partially-saturated or -unsaturated, mono- or bicyclic, heterocyclic group, which is linked to R^{26} by a ring carbon atom;

— and —

(c) N-linked azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholinyl, each substituted by 0-3 (C_1-C_4) alkyl; with the proviso that -$(CH_2)_p$-R^{26}- is not -CH_2-; and

where:

A is -NR^{22}-, -C(=O)NR^{22}-, -OC(=O)NR^{22}-, or -$S(=O)_2NR^{22}$-; R^{22} and R^9 may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an azetidine, pyrrolidine, piperidine or piperazine ring, substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl;

R^{11} is -H; or (C_1-C_6) alkyl;

B is a bond; or (C_1-C_6) alkylene; and

R^{13} is a member selected from the group consisting of:

(a) -H; (C_1-C_6) alkyl; -C(=O)OR^{32}; -CN; -C(=O)$NR^{32}R^{34}$; -(C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; or naphthyl, where the -(C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, or naphthyl is substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl, $R^{32}R^{34}N$(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, fluoro(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_5) alkanoyl, halo, -OR^{32}, cyano, -C(=O)OR^{32}, (C_3-C_8) cycloalkyl, -$S(=O)_mR^{35}$ where m is 0, 1, or 2, -$NR^{32}R^{34}$, -$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, -C(=O)$NR^{32}R^{34}$, -$NR^{32}C(=O)R^{35}$, or -$NR^{32}S(=O)_2R^{35}$; with the proviso that R^{13} is not -H when B is a bond;

(b) -$NR^{32}R^{34}$; -OR^{32}; -C(=O)OR^{32}; -OC(=O)R^{34}; -$S(=O)_2R^{34}$; -CN; -$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$; -$NR^{32}COR^{34}$; or -C(=O)$NR^{32}R^{34}$; when B is (C_2-C_6) alkylene;

(c) a C-linked, 4- to 11-membered ring, mono- or bicyclic, heterocycle having either from 1 to 4 ring nitrogen atom(s), or 1 or 2 nitrogen and 1 oxygen or 1 sulfur ring atoms;

C-substituted by 0-2 of oxo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $R^{36}R^{38}N$(C_1-C_6) alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkoxy, fluoro(C_2-C_5) alkanoyl, halo, cyano, -OR^{36}, -R^{37}, -C(=O)R^{36}, -$NR^{36}R^{38}$, -C(=O)OR^{36}, -$S(=O)_mR^{37}$ where m is 0, 1, or 2, -$S(=O)_2NR^{36}R^{38}$, -C(=O)$NR^{36}R^{38}$, -$NR^{36}S(=O)_2R^{37}$, or -$NR^{36}C(=O)R^{37}$; and

N-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6) alkyl, $R^{36}R^{38}N$(C_2-C_6) alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_2-C_5) alkanoyl, -R^{37}, -C(=O)R^{36}, -C(=O)OR^{37}, -$S(=O)_2R^{37}$, -$S(=O)_2NR^{36}R^{38}$, or -C(=O)$NR^{36}R^{38}$;

— and —

(d) N-linked azetidinyl; pyrrolidinyl; piperidinyl; piperazinyl; homopiperazinyl; or morpholinyl; when B is C_2-C_6 alkylene;

each C-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6) alkyl, $R^{32}R^{34}N$(C_1-C_6) alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkoxy, (C_2-C_5) alkanoyl, halo, -OR^{32}, cyano, -C(=O)OR^{32}, (C_3-C_8) cycloalkyl, -$S(=O)_mR^{35}$ where m is 0, 1, or 2, -$NR^{32}R^{34}$, -$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, -C(=O)$NR^{32}R^{34}$, -$NR^{32}C(=O)R^{35}$, or -$NR^{32}S(=O)_2R^{35}$; and

each the piperazinyl or homopiperazinyl N-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_2-C_6) alkyl, $R^{32}R^{34}N$(C_2-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, -C(=O)OR^{35}, (C_3-C_8) cycloalkyl, -$S(=O)_2R^{35}$, -$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, or -C(=O)$NR^{32}R^{34}$;

— where —

R^{32} and R^{34} are each independently -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or phenyl; or R^{32} and R^{34} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidinyl; pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl; piperazinyl; homopiperidinyl;

homopiperazinyl; or tetrahydroisoquinolinyl; each substituted on a ring carbon atom by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_1-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, $-C(=O)NR^{54}R^{56}$, $-C(=O)OR^{54}$, or (C_2-C_5) alkanoyl; further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0 or 11 of fluoro-(C_1-C_6) alkoxy, halo, $-OR^{54}$, cyano, $-S(=O)_mR^{55}$, $-NR^{54}R^{56}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, $-NR^{54}C(=O)R^{55}$, or $-NR^{54}S(=O)_2R^{55}$; and the piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl are substituted on the secondary nitrogen atom by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_2-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$(C_2-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, $-C(=O)OR^{55}$, (C_3-C_6) cycloalkyl, $-S(=O)_2R^{55}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, or $-C(=O)NR^{54}R^{56}$;

R^{35} is (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or phenyl;

R^{36} and R^{38} are each independently -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; naphthyl; or HET where HET has the same meaning as defined above;

— and —

R^{37} is (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; naphthyl; or HET where HET has the same meaning as defined above;

R^{15} has the same meaning as parts (a), (b), and (c) of R^{13} defined above, including all sub-substituents thereof;

L is a bond or a linking group $-C(=O)NR^{40}$, where R^{40} has the same meaning as R^{11} defined above;

D is $-CH_2-$; $-CH_2CH_2-$; or $-CH_2CH_2CH_2-$; each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, or (C_3-C_8) cycloalkyl;

E is -C(=O)-; -C(=S)-; $-S(=O)_2-$; or -C[=N(CN)]-;

R^{17} has the same meaning as R^{11} defined above;

R^{19} is -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or benzyl;

R^{21} is azetidin-3-yl; pyrrolidin-3-yl; piperidin-3-yl; piperidin-4-yl; homopiperidin-3-yl; or homopiperidin-4-yl; each substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or benzyl; or $-(C_2$-$C_6)$ alkylene-R^{42}; or $-(C_1$-$C_6)$ alkylene-R^{44};

— or —

R^{19} and R^{21} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidinyl; pyrrolidinyl; piperidinyl; piperazinyl; homopiperidinyl; or homopiperazinyl; each substituted on a ring nitrogen or carbon atom by 0-3 of (C_1-C_6) alkyl, or

(C_3-C_8) cycloalkyl; and further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0-3 of -$NR^{46}R^{48}$;

— where —

R^{42} is $NR^{50}R^{52}$; or azetidin-1-yl; pyrrolidin-1-yl; piperidin-1-yl; morpholin-4-yl; piperazin-1-yl; homopiperidin-1-yl; homopiperazin-1-yl; or tetrahydroisoquinolin-1-yl; each substituted on a ring carbon atom by 0 or 1 (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_1-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, -$C(=O)NR^{54}R^{56}$, -$C(=O)OR^{54}$, or (C_2-C_5) alkanoyl; and further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0 or 1 of fluoro(C_1-C_6) alkoxy, halo, -OR^{54}, cyano, -$S(=O)_mR^{55}$, -$NR^{54}R^{56}$, -$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, -$NR^{54}C(=O)R^{55}$, or -$NR^{54}S(=O)_2R^{55}$; and further the piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl are substituted on the ring nitrogen atom not attached to the (C_2-C_6) alkylene group by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_2-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_2-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, -$C(=O)OR^{55}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, -$S(=O)_2R^{55}$, -$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, or -$C(=O)NR^{54}R^{56}$;

R^{44} is phenyl; pyridin-2-yl; pyridin-3-yl; or pyridin-4-yl; each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, or cyano;

R^{46} and R^{48} are each independently -H; or (C_1-C_6) alkyl; or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl; each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl;

R^{50} is -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or benzyl;

R^{52} is -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; benzyl; fluoro-(C_1-C_6) alkyl; -$C(=O)NR^{54}R^{56}$; -$C(=O)OR^{55}$; (C_2-C_5) alkanoyl; or -$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$;

R^{54} and R^{56} are each independently -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or phenyl;

R^{55} is (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or phenyl;

-R is -H; (C_1-C_6) alkyl; or fluorenyl; where the (C_1-C_6) alkyl is substituted by 0-2 of phenyl, or naphthyl; where the phenyl or naphthyl is substituted by 0 or 2 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, or cyano;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable adenosine A_{2A} receptor agonists for use in the invention include the compounds generally and specifically disclosed in WO 00/23457, WO 00/77018, WO 01/27131 and WO

01/27130, each of which is hereby incorporated by reference in its entirety, and the unpublished applications attached to this application as Annex 1, Annex 2, and Annex 3.

Preferred adenosine A_{2A} receptor agonists for use in the invention include:

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide (Example 15 of WO 00/23457);

cis-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(4-isopropylcyclohexyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl)-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol and *trans*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(4-isopropylcyclohexyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl)-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol (Example 17 of WO 00/23457);

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide (Example 1 of WO 01/27130);

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(isopropylsulfonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl)-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide (Example 3 of WO 01/27131);

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide (Example 1 of WO 00/77018);

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide (Example 1 of Annex 1);

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*'-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea (Example 1 of Annex 2); and

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide (Example 8 of Annex 3), and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

The present invention is also concerned with novel combinations of therapeutic agents wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist is a member selected from the group consisting of the following:

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-2-phenylacetamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzenesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(benzylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(cyclohexylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-{[(cyclohexylmethyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[(cyclopentylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-1-propanesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-(2-aminoethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[2-(cyclohexylamino)ethyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-(2-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)benzenesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[2-(isopropylamino)ethyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperdinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-phenylethyl-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(4-isopropyl-1-piperdinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-(2-pyridinylmethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]- 9*H*-purine-2-carboxamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-(phenylethylamino)-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzenesulfonamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(1-naphthylmethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)benzenesulfonamide;

2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]-*N*-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-ethanesulfonamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[(benzylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(propylsulfonyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(isopropylsulfonyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(phenylsulfonyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[([1,1'-biphenyl]-4-ylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(naphthylsulfonyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl)-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-di-isopropylamino)ethyl]urea;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]urea;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[({[2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]-methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-{2-{[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]-amino}-carbonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

N-({6-{[2,2-bis(4-chlorophenyl)ethyl]amino}-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-(2-di-isopropylamino)ethyl]urea;

N-[2-(dicyclobutylamino)ethyl]-*N*-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)urea;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

N-{2-[({[2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-{2-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-*N*-{2-[({[2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino] -9*H*-purine-2-carboxamide;

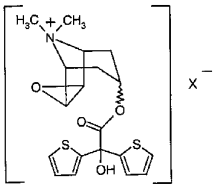
6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]amino}-carbonyl)-amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

N-(2-{[({2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]ethyl}amino)carbonyl]amino}ethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetra-hydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide; and

N-(2-{[({2-[cyclohexyl(isopropyl)amino]ethyl}amino)carbonyl]amino}ethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetra-hydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide,

and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Tiotropium and derivatives thereof is a compound of Formula (1.1.1):

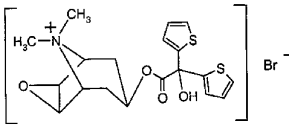


(1.1.1)

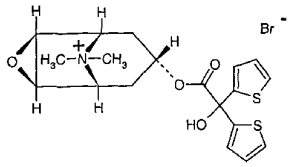
wherein X^- is a physiologically acceptable anion, preferably selected from the group consisting of fluoride, F^-; chloride, Cl^-; bromide, Br^-; iodide, I^-; methanesulfonate, $CH_3S(=O)_2O^-$; ethanesulfonate, $CH_3CH_2S(=O)_2O^-$; methylsulfate, $CH_3OS(=O)_2O^-$; benzene sulfonate, $C_6H_5S(=O)_2O^-$; and *p*-toluenesulfonate, 4-CH_3-$C_6H_5S(=O)_2O^-$.

The present invention is concerned in particular with the above-recited anti-cholinergic agent comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof, wherein the physiologically acceptable anion, X^-, is bromide, Br^-; and further wherein the tiotropium and derivatives thereof are 3-α compounds.

The present invention is further concerned in particular with the above-recited anti-cholinergic agent comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof, wherein the member thereof is tiotropium bromide, (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonane bromide, represented by Formula (1.1.2) or Formula (1.1.3):



(1.1.2)



(1.1.3)

Of particular importance is tiotropium bromide in the form of its crystalline monohydrate as disclosed in WO 02/30928, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

The present invention is also concerned with a method for the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases in a mammal in need of such treatment, comprising administering to the mammal by inhalation a therapeutically effective amount of a combination of therapeutic agents comprising (i) an adenosine A_{2A} receptor agonist; and (ii) an anti-cholinergic agent, preferably comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof, wherein the combination is therapeutically effective in the treatment of the above-mentioned diseases when administered by inhalation.

The present invention is concerned with the above-described method of treatment wherein the obstructive airways or other inflammatory disease comprises asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and other obstructive airways diseases exacerbated by bronchial hyper-reactivity and bronchospasm.

The present invention is further concerned with the above-described methods of treatment wherein the mammal in need of treatment is a human being.

The present invention is still further concerned with the above-described methods of treatment wherein the administration by inhalation comprises simultaneous or sequential delivery of the combination of therapeutic agents of the present invention in the form of an aerosol or dry powder dispersion.

The present invention is concerned with pharmaceutical compositions suitable for administration by inhalation comprising a pharmaceutically acceptable carrier together with a combination of therapeutic agents comprising (i) an adenosine A_{2A} receptor agonist that is therapeutically effective when administered by inhalation; and (ii) an anti-cholinergic agent, preferably comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof that is therapeutically effective when administered by inhalation.

The present invention is further concerned with the above-described pharmaceutical compositions suitable for administration by inhalation comprising a package containing the pharmaceutical compositions for insertion into a device capable of simultaneous or sequential delivery of the pharmaceutical compositions in the form of an aerosol or dry powder dispersion, to a mammal in need of treatment.

The present invention is still further concerned with the combination of the above-mentioned device and the package inserted therein, wherein the device is a metered dose inhaler, or a dry powder inhaler.

Detailed Description of the Invention

In its broadest terms, the present invention relates to a combination of two different groups of compounds. Each group of compounds is drawn from a different source, known in the art to have a different mechanism of action and a different therapeutic usefulness. The members of the first group of compounds are known in the art to be adenosine A_{2A} receptor agonists and to be useful as nervous system agents for treating, *e.g.*, Parkinson's disease, depression, schizophrenia, Tourette's syndrome, and drug abuse. The first the group of compounds has not been known in the art heretofore to be useful as monotherapy for the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases, including especially COPD and asthma.

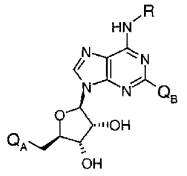
The members of the second group of compounds consist of a small subgenus of tiotropium-based compounds known in the art to be anti-cholinergic agents that selectively antagonize M_3 muscarinic receptors and to be useful as respiratory agents for treating bronchoconstriction associated with obstructive airways diseases.

Once a component candidate for prospective use in the combination of therapeutic agents of the present invention has been selected from each source consisting of the above-described group of compounds, it must satisfy one further test. It will be appreciated that members of each the group of compounds selected for use in the combination must satisfy the criterion that they be therapeutically effective in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases as described herein when administered by inhalation. Procedures and assays for determining such therapeutic effectiveness are well known in the art, and some of these are described in detail further herein.

The Adenosine A_{2A} receptor Agonist Component

The present invention concerns combinations of therapeutic agents in which one of the agents is an adenosine A_{2A} receptor agonist, which is broadly defined herein to be one which has therapeutic activity in treating obstructive airways and other inflammatory diseases, especially COPD and asthma, when administered to a patient by means of inhalation. Within the scope of this group of adenosine A_{2A} receptor agonist agents that are suitable for use in the

combinations of compounds of the present invention, there is of particular interest adenosine A_{2A} receptor agonists that comprise a compound of Formula (3.0.1):



(3.0.1)

wherein:

$-Q_A$ is $-OR^1$; $-C(=O)NHR^3$; $-R^5$; or $-R^7$;

— wherein —

R^1 is -H; (C_1-C_4) alkyl; or cyclopropylmethyl;

R^3 is -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_7) cycloalkyl; cyclopropylmethyl; phenyl; naphthyl, azetidin-3-yl; pyrrolidin-3-yl; piperidin-3-yl; piperidin-4-yl; or HET; where the azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl are substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl; and

— where —

HET is C-linked pyrrolyl; imidazolyl; triazolyl; thienyl; furyl; thiazolyl; oxazolyl; thiadiazolyl; oxadiazolyl; pyridinyl; pyrimidinyl; pyridazinyl; pyrazinyl; indolyl; isoindolyl; quinolinyl; isoquinolinyl; benzimidazolyl; quinazolinyl; phthalazinyl; benzoxazolyl; or quinoxalinyl; each substituted by 0-3 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, cyano, or halo;

R^5 is $-CH_2OH$; or $-C(=O)NR^{14}R^{16}$;

— where —

R^{14} and R^{16} are each independently -H; or (C_1-C_6) alkyl substituted by 0 or 1 of cyclopropyl;

R^7 is a C-linked, 5-membered aromatic heterocycle containing (a) 1-4 ring nitrogen atoms, or (b) 1-2 ring nitrogen atoms and 1 oxygen or 1 sulfur ring atom, where the heterocycle is substituted by 0 or 1 (C_1-C_6) alkyl substituted by 0 or 1 of phenyl, -OH, (C_1-C_6) alkoxy, or $-NR^{18}R^{20}$;

— where —

R^{18} and R^{20} are each independently -H; (C_1-C_6) alkyl; or taken together with the nitrogen atom to which they are attached, are azetidinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl, each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl;

— and —

$-Q_B$ is $-(CH_2)_n$-A-R^9; $-C(=O)N(R^{11})$-B-R^{13}; $-CH_2$-$NHS(=O)_2$-B-R^{15}; or -L-D-$N(R^{17})$-E-$NR^{19}R^{21}$;

— wherein —

n is 1 or 2;

A is $-NR^{22}$-; $-NR^{22}C(=O)$-; $-NR^{22}C(=O)NR^{24}$-; $-NR^{22}C(=O)O$-; $-OC(=O)NR^{22}$-; $-C(=O)NR^{22}$-; $-NR^{22}S(=O)_2$-; $-S(=O)_2NR^{22}$-; -O-; -S-; or $-S(=O)_2$-;

— where —

R^{22} and R^{24} are each independently -H; (C_1-C_4) alkyl; or benzyl substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo, or cyano;

R^9 is a group of the formula $-(CH_2)_p$-R^{26}-W;

— where —

p is 0, 1, or 2;

R^{26} is a bond; (C_1-C_4) alkylene; (C_3-C_7) cycloalkylene; phenylene; or naphthylene; the cycloalkylene, phenylene and naphthylene each being substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo, or (C_1-C_4) alkoxy(C_1-C_4) alkylene;

W is a member selected from the group consisting of:

(a) -H; $-NR^{28}R^{30}$; $R^{28}R^{30}N$-alkylene-; $-OR^{28}$; $-C(=O)OR^{28}$; $-OC(=O)R^{28}$; $-S(=O)_2R^{28}$; -CN; $-S(=O)_2NR^{28}R^{30}$; $-NR^{28}C(=O)R^{30}$; $-NR^{28}S(=O)_2R^{30}$; or $-C(=O)NR^{28}R^{30}$;

— where —

R^{28} and R^{30} are the same or different and are selected from the group consisting of -H, (C_1-C_4) alkyl, phenyl and benzyl;

— provided that —

(i) when W is $-OC(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-NR^{28}C(=O)R^{30}$, or $-NR^{28}S(=O)_2R^{30}$, then the terminal R^{30} is not -H; and,

(ii) R^{26} is a bond, p is 0, and W is -H only when A is $-NR^{22}$, $-NR^{22}C(=O)NR^{24}$, $-OC(=O)NR^{22}$, $-C(=O)NR^{22}$, $-S(=O)_2NR^{22}$, -O-, or -S-;

(b) an optionally-substituted, fully- or partially-saturated or -unsaturated, mono- or bicyclic, heterocyclic group, which is linked to R^{26} by a ring carbon atom;

— and —

(c) N-linked azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholinyl, each substituted by 0-3 (C_1-C_4) alkyl; with the proviso that $-(CH_2)_p-R^{26-}$ is not $-CH_2-$; and

where:

A is $-NR^{22}-$, $-C(=O)NR^{22}-$, $-OC(=O)NR^{22}-$, or $-S(=O)_2NR^{22}-$; R^{22} and R^9 may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an azetidine, pyrrolidine, piperidine or piperazine ring, substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl;

R^{11} is -H; or (C_1-C_6) alkyl;

B is a bond; or (C_1-C_6) alkylene; and

R^{13} is a member selected from the group consisting of:

(a) -H; (C_1-C_6) alkyl; $-C(=O)OR^{32}$; -CN; $-C(=O)NR^{32}R^{34}$; -(C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; or naphthyl, where the -(C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, or naphthyl is substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl, $R^{32}R^{34}N(C_1$-$C_6)$alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, fluoro(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_5) alkanoyl, halo, $-OR^{32}$, cyano, $-C(=O)OR^{32}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, $-S(=O)_mR^{35}$ where m is 0, 1, or 2, $-NR^{32}R^{34}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, $-C(=O)NR^{32}R^{34}$, $-NR^{32}C(=O)R^{35}$, or $-NR^{32}S(=O)_2R^{35}$; with the proviso that R^{13} is not -H when B is a bond;

(b) $-NR^{32}R^{34}$; $-OR^{32}$; $-C(=O)OR^{32}$; $-OC(=O)R^{34}$; $-S(=O)_2R^{34}$; -CN; $-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$; $-NR^{32}COR^{34}$; or $-C(=O)NR^{32}R^{34}$; when B is (C_2-C_6) alkylene;

(c) a C-linked, 4- to 11-membered ring, mono- or bicyclic, heterocycle having either from 1 to 4 ring nitrogen atom(s), or 1 or 2 nitrogen and 1 oxygen or 1 sulfur ring atoms;

C-substituted by 0-2 of oxo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $R^{36}R^{38}N(C_1$-$C_6)$ alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkoxy, fluoro(C_2-C_5) alkanoyl, halo, cyano, $-OR^{36}$, $-R^{37}$, $-C(=O)R^{36}$, $-NR^{36}R^{38}$, $-C(=O)OR^{36}$, $-S(=O)_mR^{37}$ where m is 0, 1, or 2, $-S(=O)_2NR^{36}R^{38}$, $-C(=O)NR^{36}R^{38}$, $-NR^{36}S(=O)_2R^{37}$, or $-NR^{36}C(=O)R^{37}$; and

N-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6) alkyl, $R^{36}R^{38}N(C_2$-$C_6)$ alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_2-C_5) alkanoyl, $-R^{37}$, $-C(=O)R^{36}$, $-C(=O)OR^{37}$, $-S(=O)_2R^{37}$, $-S(=O)_2NR^{36}R^{38}$, or $-C(=O)NR^{36}R^{38}$;

— and —

(d) N-linked azetidinyl; pyrrolidinyl; piperidinyl; piperazinyl; homopiperazinyl; or morpholinyl; when B is C_2-C_6 alkylene;

each C-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6) alkyl, $R^{32}R^{34}N(C_1$-$C_6)$ alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkoxy, (C_2-C_5) alkanoyl, halo, $-OR^{32}$, cyano, $-C(=O)OR^{32}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, $-S(=O)_mR^{35}$ where m is 0, 1, or 2, $-NR^{32}R^{34}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, $-C(=O)NR^{32}R^{34}$, $-NR^{32}C(=O)R^{35}$, or $-NR^{32}S(=O)_2R^{35}$; and

each the piperazinyl or homopiperazinyl N-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_2-C_6) alkyl, $R^{32}R^{34}N(C_2$-$C_6)$ alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, $-C(=O)OR^{35}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, $-S(=O)_2R^{35}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, or $-C(=O)NR^{32}R^{34}$;

— where —

R^{32} and R^{34} are each independently -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or phenyl; or R^{32} and R^{34} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidinyl; pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl; piperazinyl; homopiperidinyl; homopiperazinyl; or tetrahydroisoquinolinyl; each substituted on a ring carbon atom by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_1-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, $-C(=O)NR^{54}R^{56}$, $-C(=O)OR^{54}$, or (C_2-C_5) alkanoyl; further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0 or 11 of fluoro-(C_1-C_6) alkoxy, halo, $-OR^{54}$, cyano, $-S(=O)_mR^{55}$, $-NR^{56}R^{56}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, $-NR^{54}C(=O)R^{55}$, or $-NR^{54}S(=O)_2R^{55}$; and the piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl are substituted on the secondary nitrogen atom by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_2-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N(C_2$-$C_6)$ alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, $-C(=O)OR^{55}$, (C_3-C_6) cycloalkyl, $-S(=O)_2R^{55}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, or $-C(=O)NR^{54}R^{56}$;

R^{35} is (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or phenyl;

R^{36} and R^{38} are each independently -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; naphthyl; or HET where HET has the same meaning as defined above;

— and —

R^{37} is (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; naphthyl; or HET where HET has the same meaning as defined above;

R^{15} has the same meaning as parts (a), (b), and (c) of R^{13} defined above, including all sub-substituents thereof;

L is a bond or a linking group $-C(=O)NR^{40}$, where R^{40} has the same meaning as R^{11} defined above;

D is $-CH_2-$; $-CH_2CH_2-$; or $-CH_2CH_2CH_2-$; each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, or (C_3-C_8) cycloalkyl;

E is -C(=O)-; -C(=S)-; $-S(=O)_2-$; or -C[=N(CN)]-;

R^{17} has the same meaning as R^{11} defined above;

R^{19} is -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or benzyl;

R^{21} is azetidin-3-yl; pyrrolidin-3-yl; piperidin-3-yl; piperidin-4-yl; homopiperidin-3-yl; or homopiperidin-4-yl; each substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or benzyl; or $-(C_2-C_6)$ alkylene-R^{42}; or $-(C_1-C_6)$ alkylene-R^{44};

— or —

R^{19} and R^{21} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidinyl; pyrrolidinyl; piperidinyl; piperazinyl; homopiperidinyl; or homopiperazinyl; each substituted on a ring nitrogen or carbon atom by 0-3 of (C_1-C_6) alkyl, or (C_3-C_8) cycloalkyl; and further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0-3 of $-NR^{46}R^{48}$;

— where —

R^{42} is $NR^{50}R^{52}$; or azetidin-1-yl; pyrrolidin-1-yl; piperidin-1-yl; morpholin-4-yl; piperazin-1-yl; homopiperidin-1 -yl; homopiperazin-1-yl; or tetrahydroisoquinolin-1-yl; each substituted on a ring carbon atom by 0 or 1 (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_1-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, $-C(=O)NR^{54}R^{56}$, $-C(=O)OR^{54}$, or (C_2-C_5) alkanoyl; and further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0 or 1 of fluoro(C_1-C_6) alkoxy, halo, $-OR^{54}$, cyano, $-S(=O)_mR^{55}$, $-NR^{54}R^{56}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, $-NR^{54}C(=O)R^{55}$, or $-NR^{54}S(=O)_2R^{55}$; and further the piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl are substituted on the ring nitrogen atom not attached to the (C_2-C_6) alkylene group by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_2-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_2-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, $-C(=O)OR^{55}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, $-S(=O)_2R^{55}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, or $-C(=O)NR^{54}R^{56}$;

R^{44} is phenyl; pyridin-2-yl; pyridin-3-yl; or pyridin-4-yl; each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, or cyano;

R^{46} and R^{48} are each independently -H; or (C_1-C_6) alkyl; or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl; each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl;

R^{50} is -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or benzyl;

R^{52} is -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; benzyl; fluoro-(C_1-C_6) alkyl; -C(=O)$NR^{54}R^{56}$; -C(=O)OR^{55}; (C_2-C_5) alkanoyl; or-$S(=O)_2NR^{54}R^{56}$;

R^{54} and R^{56} are each independently -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or phenyl;

R^{55} is (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_8) cycloalkyl; or phenyl;

-R is -H; (C_1-C_6) alkyl; or fluorenyl; where the (C_1-C_6) alkyl is substituted by 0-2 of phenyl, or naphthyl; where the phenyl or naphthyl is substituted by 0 or 2 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, or cyano;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred embodiments of the present invention comprise combinations of therapeutic agents as described herein wherein, in particular, the adenosine A_{2A} receptor agonist is a member selected from the group consisting of the following:

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-2-phenylacetamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzenesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(benzylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(cyclohexylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-{[(cyclohexylmethyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[(cyclopentylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-1-propanesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-(2-aminoethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[2-(cyclohexylamino)ethyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-(2-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)benzenesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[2-(isopropylamino)ethyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperdinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-phenylethyl-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(4-isopropyl-1-piperdinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-(2-pyridinylmethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]- 9*H*-purine-2-carboxamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-(phenylethylamino)-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzenesulfonamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(1-naphthylmethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)benzenesulfonamide;

2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]-*N*-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-ethanesulfonamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[(benzylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(propylsulfonyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(isopropylsulfonyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(phenylsulfonyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[([1,1'-biphenyl]-4-ylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(naphthylsulfonyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl)-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-di-isopropylamino)ethyl]urea;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]urea;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[({[2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]-methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-{2-{[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]-amino}-carbonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

N-({6-{[2,2-bis(4-chlorophenyl)ethyl]amino}-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-(2-di-isopropylamino)ethyl]urea;

N-[2-(dicyclobutylamino)ethyl]-N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)urea;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

N-{2-[({[2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-{2-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-*N*-{2-[({[2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino] -9*H*-purine-2-carboxamide;

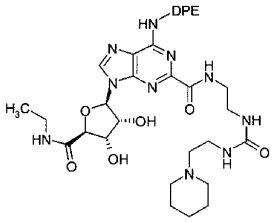
6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]amino}-carbonyl)-amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

N-(2-{[({2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]ethyl}amino)carbonyl]amino}ethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetra-hydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

— and —

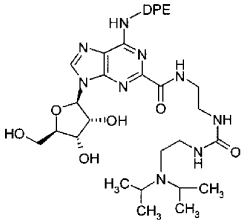
N-(2-{[({2-[cyclohexyl(isopropyl)amino]ethyl}amino)carbonyl]amino}ethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetra-hydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide.

In order to further illustrate preferred embodiments of the present invention comprising specific adenosine A_{2A} receptor agonists for use as component compounds in the combinations of therapeutic agents of the present invention, there is set forth hereafter Formulas (3.0.2) through (3.0.46), in which DPE is used as an abbreviation for the moiety diphenylethyl-.



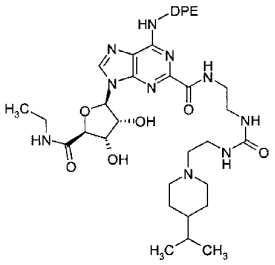
(3.0.2)

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)-amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide



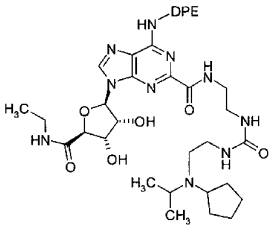
(3.0.3)

9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-methyl)tetrahydro-2-furanyl]-*N*-{2-[({[2-(diisopropylamino)ethyl]amino}-carbonyl)amino]-ethyl}-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)-amino]-9*H*-purine-2-carboxamide



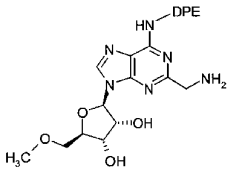
(3.0.4)

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]amino}-carbonyl)-amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide



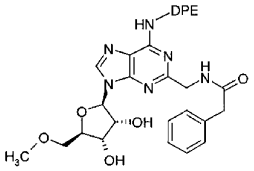
(3.0.5)

N-(2-{[({2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]-ethyl}-amino)carbonyl]amino}ethyl)-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethyl-amino)carbonyl]-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide



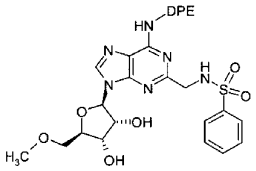
(3.0.6)

9-[(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9H-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



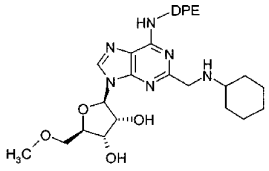
(3.0.7)

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahy-dro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-2-phenylacetamide



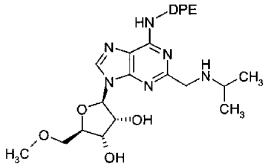
(3.0.8)

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-benzenesulfonamide



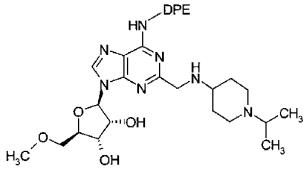
(3.0.9)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(cyclohexylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



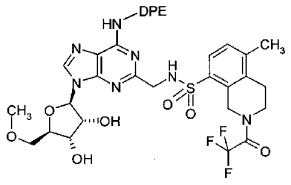
(3.0.10)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



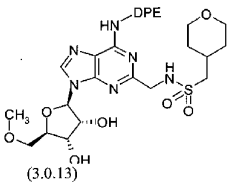
(3.0.11)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-2-{[(1-isopropyl-4-piperidinyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)-tetrahydro-3,4-furandiol



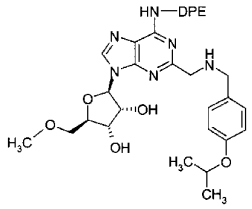
(3.0.12)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-5-methyl-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-isoquinolinesulfonamide



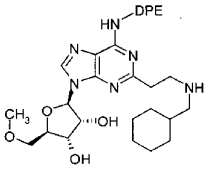
(3.0.13)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methane-sulfonamide



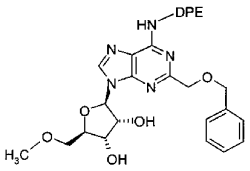
(3.0.14)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-2-{[(4-isopropoxybenzyl)amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl)-5-(methoxymethyl)-tetrahydro-3,4-furandiol



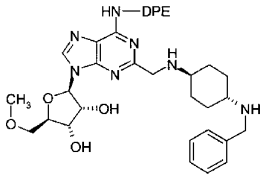
(3.0.15)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-{2-[(cyclohexyl-methyl)-amino]ethyl}-6-[(2,2-dipheny-lethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



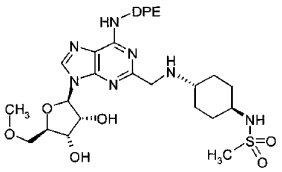
(3.0.16)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[(benzyloxy)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



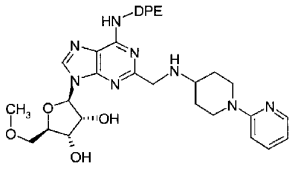
(3.0.17)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-({[*trans*-4-(benzylamino)-cyclohexyl]amino}methyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxy-methyl)tetrahydro-3,4-furandiol



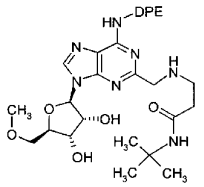
(3.0.18)

N-{4-[({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-amino]*trans*-cyclohexyl}methanesulfonamide



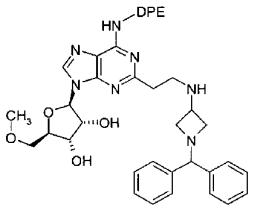
(3.0.19)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-2-({[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]-amino}methyl)-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxy-methyl)tetrahydro-3,4-furandiol



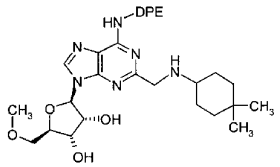
(3.0.20)

N-(*tert*-butyl)-3-[({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)amino]propanamide



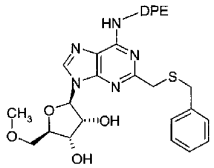
(3.0.21)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[2-[(1-benzhydryl-3-azetidinyl)amino]ethyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)-tetrahydro-3,4-furandiol



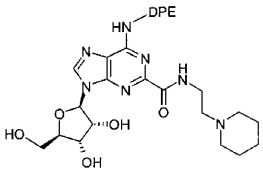
(3.0.22)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-{[(4,4dimethylcyclohexyl)-amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)-tetrahydro-3,4-furandiol



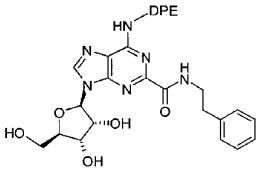
(3.0.23)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[(benzyl-sulfanyl)methyl]-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



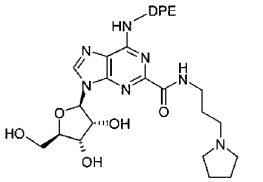
(3.0.24)

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-methyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



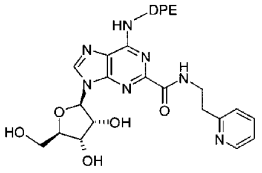
(3.0.25)

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-methyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-*N*-phenethyl-9*H*-purine-2-carboxamide



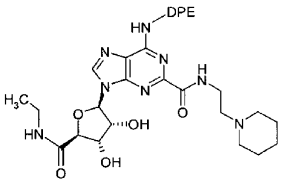
(3.0.26)

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-methyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-*N*-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



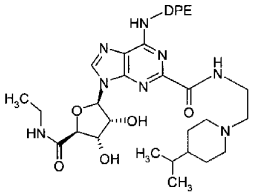
(3.0.27)

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-methyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-*N*-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



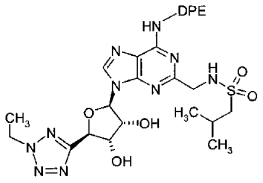
(3.0.28)

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



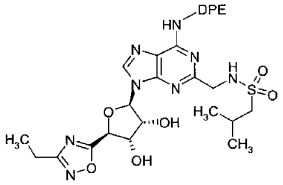
(3.0.29)

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(ethylamino)-carbonyl]-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(4-isopropyl-1-piperi-dinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



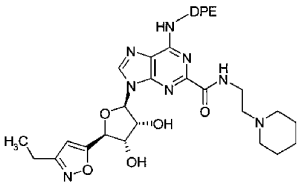
(3.0.30)

N-({6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(2-ethyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide



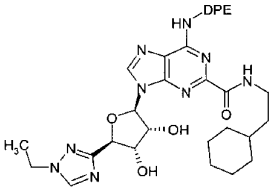
(3.0.31)

N-({6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetra-hydro-2-furanyl]-9*H*-purin-2-yl}-methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide



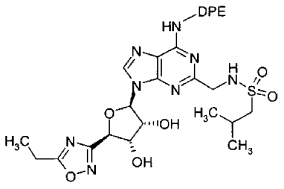
(3.0.32)

6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-ethyl-5-isoxazolyl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



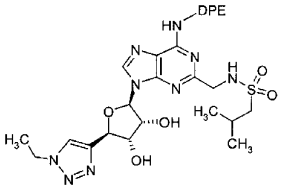
(3.0.33)

6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(1-ethyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



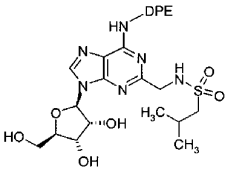
(3.0.34)

N-({6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propane-sulfonamide



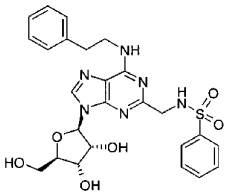
(3.0.35)

N-({6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(1-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propane-sulfonamide



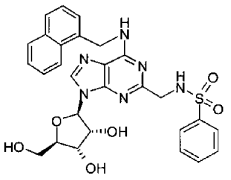
(3.0.36)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide



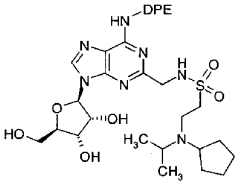
(3.0.37)

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-(phenylethylamino)-9*H*-purin-2-yl]-methyl}-benzenesulfonamide



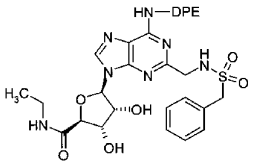
(3.0.38)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(1-naphthylmethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-benzenesulfonamide



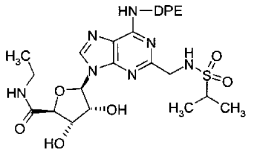
(3.0.39)

2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]-*N*-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-methyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-ethane-sulfonamide



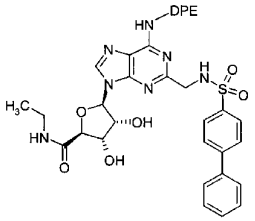
(3.0.40)

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[(benzylsulfonyl)amino]-methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide



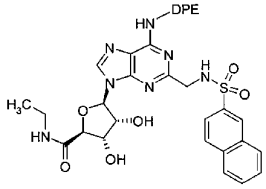
(3.0.41)

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-2-{[(isopropylsulfonyl)-amino]-methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furancarb-oxamide



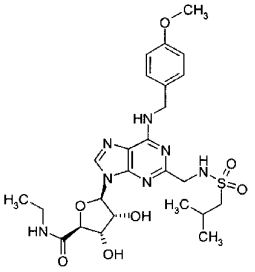
(3.0.42)

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[([1,1'-biphenyl]-4-ylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenyl-ethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide



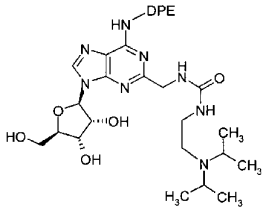
(3.0.43)

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-2-{[(2-naphthylsulfonyl)-amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxy-tetrahydro-2-furancarb-oxamide



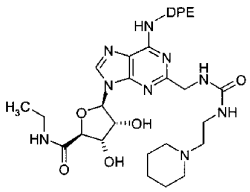
(3.0.44)

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-ethyl-3,4-dihydroxy-5-{2-{[(isobutylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(4-methoxybenzyl)-amino]-9*H*-purin-9-yl}-tetrahydro-2-furancarboxamide



(3.0.45)

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N'*-[2-di-isopropylamino)-ethyl]urea

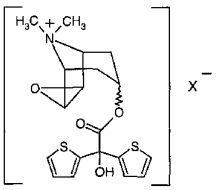


(3.0.46)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-2-{[({[2-(1-piperidinyl)-ethyl]amino}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide.

The Anti-Cholinergic Agent Component

The second component of the combination of therapeutic agents of the present invention comprises an anti-cholinergic agent comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof that is therapeutically effective in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases as described herein when administered by inhalation. The anti-cholinergic agent comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof is a compound of Formula (1.1.1):



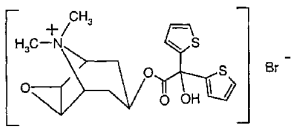
(1.1.1)

wherein X^- is a physiologically acceptable anion. Most commonly, such a physiologically acceptable anion will be a halogen anion, but a number of other suitable physiologically acceptable anions would suggest themselves to the medicinal chemist of ordinary skill in the art of preparing such therapeutic agents. In preferred embodiments of the subgenus of tiotropium-based anti-cholinergic agents the physiologically acceptable anion is selected from the group consisting of fluoride, F^-; chloride, Cl^-; bromide, Br^-; iodide, I^-; methanesulfonate, $CH_3S(=O)_2O^-$; ethanesulfonate, $CH_3CH_2S(=O)_2O^-$; methylsulfate, $CH_3OS(=O)_2O^-$; benzene sulfonate, $C_6H_5S(=O)_2O^-$; *p*-toluenesulfonate, and 4-CH_3-$C_6H_5S(=O)_2O^-$. In more preferred embodiments the physiologically acceptable anion is selected from the group consisting of chloride, Cl^-; and bromide, Br^-. In the most preferred embodiments of the present invention, the physiologically acceptable anion is bromide, Br^-.

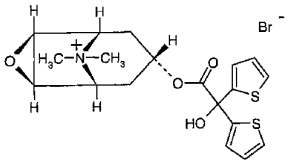
In addition to the choice of physiologically acceptable anion, it will be appreciated that the anti-cholinergic agent comprising a member selected from the group consisting of tiotropium

and derivatives thereof represented by Formula (1.1.1) presents a choice with respect to whether the compounds are 3α or 3β compounds. This choice is represented by the non-specific bond (wavy bond) in Formula (1.1.1). The members of the subgenus having an α-configuration are preferred. It is also preferred that the epoxy group have a 6β, 7β-configuration.

Taking into consideration all of the above-described preferred aspects of members of the group consisting of tiotropium and derivatives thereof comprising one of the components of the combination of the present invention, the most preferred species member of the group is tiotropium bromide. Tiotropium bromide may be named as (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]-nonane bromide, or as 6β,7β-epoxy-3β-hydroxy-8-methyl-1α*H*,5α*H*-tropanium bromide, di-2-thienylglycolate. These names are based on different nomenclature systems, but identify the same compound, which is referred to herein as tiotropium bromide. Tiotropium bromide may be represented by either Formula (1.1.2) or by Formula (1.1.3):

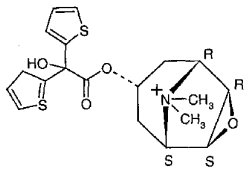


(1.1.2)



(1.1.3)

The relative stereochemistry of tiotropium bromide may also be shown by Formula (1.1.4):



(1.1.4)

Pharmaceutical Salts and Other Forms

The individual components of the above-described combinations of compounds of the present invention may be utilized in their final, non-salt form. On the other hand, it is also within the scope of the present invention to utilize those component compounds in the form of their pharmaceutically acceptable salts derived from various organic and inorganic acids and bases in accordance with procedures well known in the art.

Pharmaceutically acceptable salt forms of the combinations of compounds of the present invention are prepared for the most part by conventional means. Where the component compound contains a carboxylic acid group, a suitable salt thereof may be formed by reacting the compound with an appropriate base to provide the corresponding base addition salt. Examples of such bases are alkali metal hydroxides including potassium hydroxide, sodium hydroxide, and lithium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides such as barium hydroxide and calcium hydroxide; alkali metal alkoxides, *e.g.*, potassium ethanolate and sodium propanolate; and various organic bases such as piperidine, diethanolamine, and *N*-methylglutamine. Also included are the aluminum salts of the component compounds of the present invention.

For certain component compounds acid addition salts may be formed by treating the compounds with pharmaceutically acceptable organic and inorganic acids, *e.g.*, hydrohalides such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide; other mineral acids and their corresponding

salts such as sulfate, nitrate, phosphate, etc.; and alkyl- and mono-arylsulfonates such as ethanesulfonate, toluenesulfonate, and benzenesulfonate; and other organic acids and their corresponding salts such as acetate, tartrate, maleate, succinate, citrate, benzoate, salicylate, ascorbate, etc.

Accordingly, the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the component compounds of the present invention include, but are not limited to: acetate, adipate, alginate, arginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, bisulfite, bromide, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, caprylate, chloride, chlorobenzoate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dihydrogenphosphate, dinitrobenzoate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, galacterate (from mucic acid), galacturonate, glucoheptanoate, gluconate, glutamate, glycerophosphate, hemisuccinate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, iodide, isethionate, isobutyrate, lactate, lactobionate, malate, maleate, malonate, mandelate, metaphosphate, methanesulfonate, methylbenzoate, monohydrogenphosphate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, oleate, pamoate, pectinate, persulfate, phenylacetate, 3-phenylpropionate, phosphate, phosphonate, phthalate.

Further, base salts of the component compounds of the present invention include, but are not limited to aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic, manganous, potassium, sodium, and zinc salts. Preferred among the above-recited salts are ammonium; the alkali metal salts sodium and potassium; and the alkaline earth metal salts calcium and magnesium. Salts of the component compounds of the present invention derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include, but are not limited to salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, *e.g.*, arginine, betaine, caffeine, chloroprocaine, choline, *N,N'*-dibenzylethylenediamine (benzathine), dicyclohexylamine, diethanolamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, *N*-ethylmorpholine, *N*-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lidocaine, lysine, meglumine, N-methyl-D-glucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins,

procaine, purines, theobromine, triethanolamine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, and tris-(hydroxymethyl)-methylamine (tromethamine).

Component compounds of the present invention which comprise basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as (C_1-C_4) alkyl halides, *e.g.*, methyl, ethyl, isopropyl and *tert*-butyl chlorides, bromides and iodides; di(C_1-C_4) alkyl sulfate, *e.g.*, dimethyl, diethyl and diamyl sulfates; (C_{10}-C_{18}) alkyl halides, *e.g.*, decyl, dodecyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides; and aryl-(C_1-C_4) alkyl halides, *e.g.*, benzyl chloride and phenethyl bromide. Such salts permit the preparation of both water-soluble and oil-soluble compounds of the present invention.

Among the above-recited pharmaceutical salts those which are preferred include, but are not limited to acetate, besylate, citrate, fumarate, gluconate, hemisuccinate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, isethionate, mandelate, meglumine, nitrate, oleate, phosphonate, pivalate, sodium phosphate, stearate, sulfate, sulfosalicylate, tartrate, thiomalate, tosylate, and tromethamine.

The acid addition salts of basic component compounds of the present invention are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner. The free base may be regenerated by contacting the salt form with a base and isolating the free base in the conventional manner. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base forms for purposes of the present invention.

As indicated, the pharmaceutically acceptable base addition salts of the component compounds of the present invention are formed with metals or amines, such as alkali metals and alkaline earth metals, or organic amines. Preferred metals are sodium, potassium, magnesium, and calcium. Preferred organic amines are *N,N'*-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, *N*-methyl-D-glucamine, and procaine

The base addition salts of acidic component compounds of the present invention are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in the conventional manner. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid form in the conventional manner. The free acid forms differ from their respective salt forms somewhat in physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free acid forms for purposes of the present invention.

Multiple salts forms are included within the scope of the present invention where a component compound of the present invention contains more than one group capable of forming such pharmaceutically acceptable salts. Examples of typical multiple salt forms include, but are not limited to bitartrate, diacetate, difumarate, dimeglumine, diphosphate, disodium, and trihydrochloride.

In light of the above, it can be seen that the expression "pharmaceutically acceptable salt" as used herein is intended to mean an active ingredient comprising component compounds of the present invention utilized in the form of a salt thereof, especially where the salt form confers on the active ingredient improved pharmacokinetic properties as compared to the free form of the active ingredient or some other salt form of the active ingredient utilized previously. The pharmaceutically acceptable salt form of the active ingredient may also initially confer a desirable pharmacokinetic property on the active ingredient which it did not previously possess, and may even positively affect the pharmacodynamics of the active ingredient with respect to its therapeutic activity in the body.

The pharmacokinetic properties of the active ingredient which may be favorably affected include, *e.g.*, the manner in which the active ingredient is transported across cell membranes, which in turn may directly and positively affect the absorption, distribution, biotransformation and excretion of the active ingredient.

A component compound prepared in accordance with the methods described herein can be separated from the reaction mixture in which it is finally produced by any ordinary means

known to the chemist skilled in the preparation of organic compounds. Once separated the compound can be purified by known methods. Various methods and techniques can be used as the means for separation and purification, and include, *e.g.*, distillation; recrystallization; column chromatography; ion-exchange chromatography; gel chromatography; affinity chromatography; preparative thin-layer chromatography; and solvent extraction.

Stereoisomers

In many cases, an adenosine A_{2A} receptor agonist or an anti-cholinergic agent, particularly tiotropium or a derivative thereof, that comprises a component part of the combinations of the present invention may be such that its constituent atoms are capable of being arranged in space in two or more different ways, despite having identical connectivities. As a consequence, such an active agent exists in the form of stereoisomers. *Cis-trans* isomerism is but one type of stereoisomerism. Where the stereoisomers are nonsuperimposable mirror images of each other, they are enantiomers which have chirality or handedness, because of the presence of one or more asymmetric carbon atoms in their constituent structure. Enantiomers are optically active and therefore distinguishable because they rotate the plane of polarized light by equal amounts, but in opposite directions.

Where two or more asymmetric carbon atoms are present in an active agent forming a part of a combination of the present invention, there are two possible configurations at each the carbon atom. Where two asymmetric carbon atoms are present, for example, there are four possible stereoisomers. Further, these four possible stereoisomers may be arranged into six possible pairs of stereoisomers that are different from each other. In order for a pair of molecules with more than one asymmetric carbon to be enantiomers, they must have different configurations at every asymmetric carbon. Those pairs that are not related as enantiomers have a different stereochemical relationship referred to as a diastereomeric relationship. Stereoisomers that are not enantiomers are called diastereoisomers, or more commonly, diastereomers.

All of these well known aspects of the stereochemistry of the active agents that form a part of a combination of the present invention are contemplated to be a part of the present invention. Within the scope of the present invention there is thus included active agents that are

stereoisomers, and where these are enantiomers, the individual enantiomers, racemic mixtures of the enantiomers, and artificial, *i.e.*, manufactured mixtures containing proportions of the enantiomers that are different from the proportions of the enantiomers found in a racemic mixture. Where an active agent forming part of a combination of the present invention comprises stereoisomers that are diastereomers, there is included within the scope of the active agent the individual diastereomers as well as mixtures of any two or more of the diastereomers in any proportions thereof.

By way of illustration, in the case where there is a single asymmetric carbon atom in an active agent of a combination of the present invention, resulting in the (-)(*R*) and (+)(*S*) enantiomers thereof; there is included within the scope of the active agent all pharmaceutically acceptable salt forms, prodrugs and metabolites thereof which are therapeutically active and useful in treating or preventing the diseases and conditions described further herein. Where an active agent of a combination of the present invention exists in the form of (-)(*R*) and (+)(*S*) enantiomers, there is also included within the scope of the active agent the (+)(*S*) enantiomer alone, or the (-)(*R*) enantiomer alone, in the case where all, substantially all, or a predominant share of the therapeutic activity resides in only one of the enantiomers, and/or unwanted side effects reside in only one of the enantiomers. In the case where there is substantially no difference between the biological activities of both enantiomers, there is further included within the scope of the active agent of a combination of the present invention the (+)(*S*) enantiomer and the (-)(*R*) enantiomer present together as a racemic mixture or as a non-racemic mixture in any ratio of proportionate amounts thereof.

For example, the particular biological activities and/or physical and chemical properties of a pair or set of enantiomers of an active agent of a combination of the present invention, where such exist, may suggest use of the enantiomers in certain ratios to constitute a final therapeutic product. By way of illustration, in the case where there is a pair of enantiomers, they may be employed in ratios such as 90% (*R*) - 10% (*S*); 80% (*R*) - 20% (*S*); 70% (*R*) - 30% (*S*); 60% (*R*) - 40% (*S*); 50% (*R*) - 50% (*S*); 40% (*R*) - 60% (*S*); 30% (*R*) - 70% (*S*); 20% (*R*) - 80% (*S*); and 10% (*R*) - 90% (*S*). After evaluating the properties of the various enantiomers of an active agent of a combination of the present invention, where such exist, the proportionate amount of

one or more of the enantiomers with certain desired properties that will constitute the final therapeutic product can be determined in a straightforward manner.

Isotopes

The present invention includes isotopically-labeled forms of the adenosine A_{2A} receptor agonist or the anti-cholinergic agent thereof. An isotopically-labeled form of an active agent of a combination of the present invention is identical to the active agent but for the fact that one or more atoms of the active agent have been replaced by an atom or atoms having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number of the atom which is usually found in nature. Examples of isotopes which are readily available commercially and which can be incorporated into an active agent of a combination of the present invention in accordance with well established procedures, include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, *e.g.*, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. An active agent of a combination of the present invention, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either which contains one or more of the above-mentioned isotopes and/or other isotopes of other atoms is contemplated to be within the scope of the present invention.

An isotopically-labeled active agent of a combination of the present invention may be used in a number of beneficial ways. For example, an isotopically-labeled active agent of a combination of the present invention, *e.g.*, one in which a radioactive isotope such as ^{3}H or ^{14}C has been incorporated, will be useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. These radioactive isotopes, *i.e.*, tritium, ^{3}H, and carbon-14, ^{14}C, are especially preferred for their ease of preparation and eminent detectability. Incorporation of heavier isotopes, *e.g.*, deuterium, ^{2}H, into an active agent of a combination of the present invention will provide therapeutic advantages based on the greater metabolic stability of the isotopically-labeled compound. Greater metabolic stability translates directly into increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, which under most circumstances would constitute a preferred embodiment of the present invention. An isotopically-labeled active agent of a combination of the present invention can usually be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Synthesis

Schemes and related description, Examples, and Preparations herein, substituting a readily available isotopically-labeled reagent for its corresponding non-isotopically-labeled reagent.

Deuterium, ^2H, can also be incorporated into an active agent of a combination of the present invention for the purpose of manipulating the oxidative metabolism of the active agent by way of the primary kinetic isotope effect. The primary kinetic isotope effect is a change of rate for a chemical reaction that results from substitution of isotopic nuclei, which in turn is caused by the change in ground state energies required for covalent bond formation subsequent to the isotopic substitution. Substitution of a heavier isotope will usually result in a lowering of the ground state energy for a chemical bond, thereby causing a reduction in rate for a rate-limiting bond breaking step. If the bond-breaking event occurs on or near a saddle-point region along the coordinate of a multi-product reaction, the product distribution ratios can be altered substantially. By way of illustration, when deuterium is bound to a carbon atom at a non-exchangeable site, rate differences of k_M/k_D = 2-7 are typical. This difference in rate, applied successfully to an oxidatively labile active agent of a combination of the present invention, can dramatically affect the profile of the active agent *in vivo* and result in improved pharmacokinetic properties.

In discovering and developing therapeutic agents, the skilled artisan seeks to optimize pharmacokinetic parameters while retaining desirable *in vitro* properties. It is a reasonable surmise that many compounds with poor pharmacokinetic profiles suffer from a lability to oxidative metabolism. *In vitro* liver microsomal assays now available provide valuable information about the course of this oxidative metabolism, which in turn permits the rational design of deuterated active agents used in a combination of the present invention with improved stability through resistance to such oxidative metabolism. Significant improvements in the pharmacokinetic profiles of an active agent of a combination of the present invention are thereby obtained, and can be expressed quantitatively in terms of increases in *in vivo* half-life ($t/2$), concentration at maximum therapeutic effect (C_{max}), area under the dose response curve (AUC), and F; and in terms of decreases in clearance, dose, and cost-of-goods.

By way of illustration of the above, an active agent of a combination of the present invention which has multiple potential sites for oxidative metabolism, *e.g.*, benzylic hydrogen atoms and hydrogen atoms α to a nitrogen atom, is prepared as a series of analogs in which various combinations of hydrogen atoms are replaced by deuterium atoms so that some, most or all of the hydrogen atoms are replaced with deuterium atoms. Half-life determinations provide an expedient and accurate determination of the extent of improvement in resistance to oxidative metabolism. In this manner it is determined that the half-life of the parent compound can be extended by as much as 100% as the result of such deuterium-for-hydrogen substitution.

Deuterium-for-hydrogen substitution in an active agent of a combination of the present invention can also be used to achieve a favorable alteration in the metabolite profile of the parent compound as a way of diminishing or eliminating unwanted toxic metabolites. For example, where a toxic metabolite arises through an oxidative carbon-hydrogen, C—H, bond scission, the deuterated analog is reasonably expected to greatly diminish or eliminate production of the unwanted metabolite, even in the case where the particular oxidation is not a rate-determining step.

Further information concerning the state of the art with respect to deuterium-for-hydrogen substitution may be found, *e.g.*, in Hanzlik *et al.*, *J. Org. Chem.* **55** 3992-3997, 1990; Reider *et al.*, *J. Org. Chem.* **52** 3326-3334, 1987; Foster, *Adv. Drug Res.* **14** 1-40, 1985; Gillette *et al.*, *Biochemistry* **33**(10) 2927-2937, 1994; and Jarman *et al.*, *Carcinogenesis* **16**(4) 683-688, 1993.

Detailed Description of the Invention

Therapeutic Applications and Clinical Endpoints

The description which follows concerns the therapeutic applications to which the combinations of compounds of the present invention may be put, and where applicable an explanation of the clinical endpoints associated with such therapeutic applications. There is also set forth a disclosure of various *in vitro* assays and animal model experiments, which are capable of providing data sufficient to define and demonstrate the therapeutic utility of the combinations of compounds of the present invention.

The therapeutic utility of the combinations of compounds of the present invention is applicable to a patient or subject afflicted with a disease or condition as herein set forth and therefore in need of such treatment. The beneficial results are therapeutic whether administered to animals or humans. As used herein the terms "animal" and "animals" is used merely for the purpose of pointing out human beings as opposed to other members of the animal kingdom. The combinations of compounds of the present invention have therapeutic applicability in the treatment of mammals, and in particular of humans. All of the major subdivisions of the class of mammals (*Mammalia*) are included within the scope of the present invention with regard to being recipients of therapeutic treatment as described herein. Mammals have value as pets to humans and are therefore likely to be subjects of treatment. This applies especially to the canine and feline groups of mammals. Other mammals are valued as domesticated animals and their treatment in accordance with the present invention is likely in view of the adverse economic impact of not treating the diseases and conditions described herein. This applies especially to the equine, bovine, porcine, and ovine groups of mammals.

The types of diseases that may be treated using the novel combinations of compounds of the present invention include but are not limited to asthma; chronic or acute bronchoconstriction; bronchitis; chronic bronchitis; small airways obstruction; emphysema; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); COPD that has chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith; COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction; adult respiratory distress syndrome (ARDS); exacerbation of airways hyper-

reactivity consequent to drug therapy; pneumoconiosis; acute bronchitis; acute laryngotracheal bronchitis; arachidic bronchitis; catarrhal bronchitis; croupus bronchitis; dry bronchitis; infectious asthmatic bronchitis; productive bronchitis; staphylococcus or streptococcal bronchitis; vesicular bronchitis; cylindric bronchiectasis; sacculated bronchiectasis; fusiform bronchiectasis; capillary bronchiectasis; cystic bronchiectasis; dry bronchiectasis; follicular bronchiectasis; seasonal allergic rhinitis; perennial allergic rhinitis; purulent or nonpurulent sinusitis; acute or chronic sinusitis; ethmoid, frontal, maxillary, or sphenoid sinusitis; eosinophilia; pulmonary infiltration eosinophilia; Loffler's syndrome; chronic eosinophilic pneumonia; tropical pulmonary eosinophilia; bronchopneumonic aspergillosis; aspergilloma; granulomas containing eosinophils; allergic granulomatous angiitis or Churg-Strauss syndrome; sarcoidosis; alveolitis; chronic hypersensitivity pneumonitis; diffuse interstitial pulmonary fibrosis or interstitial lung fibrosis; and idiopathic pulmonary fibrosis.

Asthma

One of the most important respiratory diseases treatable with the combinations of therapeutic agents of the present invention is asthma, a chronic, increasingly common disorder encountered worldwide and characterized by intermittent reversible airway obstruction, airway hyper-responsiveness and inflammation. The cause of asthma has yet to be determined, but the most common pathological expression of asthma is inflammation of the airways, which may be significant even in the airways of patients with mild asthma. This inflammation drives reflex airway events resulting in plasma protein extravasation, dyspnea, and bronchoconstriction. Based on bronchial biopsy and lavage studies, it has been clearly shown that asthma involves infiltration by mast cells, eosinophils, and T-lymphocytes into a patient's airways. Bronchoalveolar lavage (BAL) in atopic asthmatics shows activation of interleukin (IL)-3, IL-4, IL-5 and granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) that suggests the presence of a T-helper 2 (Th-2)-like T-cell population.

The combinations of therapeutic agents of the present invention are useful in the treatment of atopic and non-atopic asthma. The term "atopy" refers to a genetic predisposition toward the development of type I (immediate) hypersensitivity reactions against common environmental antigens. The most common clinical manifestation is allergic rhinitis, while bronchial asthma,

atopic dermatitis, and food allergy occur less frequently. Accordingly, the expression "atopic asthma" as used herein is intended to be synonymous with "allergic asthma", *i.e.*, bronchial asthma which is an allergic manifestation in a sensitized person. The term "non-atopic asthma" as used herein is intended to refer to all other asthmas, especially essential or "true" asthma, which is provoked by a variety of factors, including vigorous exercise, irritant particles, psychologic stresses, etc.

The use of the combinations of therapeutic agents of the present invention to treat atopic asthma or non-atopic asthma, COPD or other chronic airways diseases may be established and demonstrated by use of a number of different models of known in the art of inhibition reflex events in the airway including plasma extravasation and bronchospasmolytic models described below.

Bronchodilator Activity: cAMP is involved not only in smooth muscle relaxation, but also exerts an overall inhibitory influence on airway smooth muscle proliferation, both of which may result from A_{2A} receptors by a component of the invention. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia can be modulated by cAMP, and these conditions are common morphological features of chronic asthma.

Relaxation of Human Bronchus: Samples of human lungs dissected during surgery for cancer are obtained within 3 days after removal. Small bronchi (inner diameter ≈ 2 to 5 mm) are excised, cut into segments and placed in 2 mL liquid nitrogen storage ampoules filled with fetal calf serum (FCS) containing 1.8 M dimethylsulfoxide (DMSO) and 0.1M sucrose as cryoprotecting agents. The ampoules are placed in a polystyrol box (11 x 11 x 22 cm) and slowly frozen at a mean cooling rate of about 0.6°C/m in a freezer maintained at -70°C. After 3-15h the ampoules are transferred into liquid nitrogen (-196°C) where they are stored until use. Before use the tissues are exposed for 30-60 minutes to -70°C before being thawed within 2.5m by placing the ampoules in a 37°C water bath. Thereafter the bronchial segments are rinsed by placing them in a dish containing Krebs-Henseleit solution (μM: NaCl 118, KCl 4.7, $MgSO_4$ 1.2, $CaCl_2$ 1.2, KH_2PO_4 1.2, $NaHCO_3$ 25, glucose 11, EDTA 0.03) at 37°C, cut into rings and suspended in 10 mL organ baths for isometric tension recording under a preload of

about 1g. Further increases in tension are induced *via* the application of field stimulation, which is known to induce activation of nerves in the airway sample and generate tension *via* release of acetylcholine and other neurally derived mediators. Concentration-response curves are produced by cumulative additions, each concentration being added when the maximum effect has been produced by the previous concentration. Papaverine (300 μM) is added at the end of the concentration response curve to induce complete relaxation of the bronchial rings. This effect is taken as 100% relaxation.

In the above test model the combinations of therapeutic agents of the present invention produce concentration-related relaxation of human bronchus ring preparations at concentrations in the range of from 0.001 μM to 1.0 μM with preferred embodiments being active at concentrations in the range of from 5.0 nM to 50 nM.

Suppression of Capsaicin-induced Bronchoconstriction: Male Dunkin-Hartley guinea- pigs (400-800g) having free access to food and water prior to the experiment, are anaesthetized with sodium phenobarbital (100 mg/kg *i.p.* [intraperitoneal]). Animals, maintained at 37°C with a heated pad, controlled by a rectal thermometer, are ventilated via a tracheal cannula (about 8 mL/kg, 1 Hz) with a mixture of air and oxygen (45:55 v/v). Ventilation is monitored at the trachea by a pneumotachograph connected to a differential pressure transducer in line with the respiratory pump. Pressure changes within the thorax are monitored directly *via* an intrathoracic cannula, using a differential pressure transducer so that the pressure difference between the trachea and thorax can be measured and displayed. From these measurements of air-flow and transpulmonary pressure, both airway resistance (R_1 $cmH_2O/l/s$) and compliance (Cd_{dyn}) are calculated with a digital electronic respiratory analyzer for each respiratory cycle. Blood pressure and heart rate are recorded from the carotid artery using a pressure transducer.

When values for basal resistance and compliance are stable, an acute episode of bronchoconstriction is induced by an intravenous bolus of capsaicin. Capsaicin is dissolved in 100% ethanol and diluted with phosphate buffered saline. Test combinations of therapeutic agents of the present invention are administered when the response to capsaicin is stable, which is calculated to be after 2-3 such administrations at 10 minute intervals. Reversal of

bronchoconstriction is assessed over 1-8 hours following either intratracheal or intraduodenal instillation or intravenous bolus injection. Bronchospasmolytic activity is expressed as a % inhibition of the initial, maximal resistance (R_D) following the infusion of capsaicin. ED_{50} values represent the dose which causes a 50% reduction of the increase in resistance induced by capsaicin. Duration of action is defined as the time in minutes where bronchoconstriction is reduced by 50% or more. Effects on blood pressure (BP) and heart rate (HR) are characterized by ED_{20} values; *i.e.*, the doses which reduce BP or HR by 20% measured 5m after administration.

In the above test model the combinations of therapeutic agents of the present invention exhibit bronchodilator activity at dosages in the range of from 0.001 to 0.1 mg/kg *i.v.* or 0.1 to 5.0 mg/kg *i.d.* or 0.0001 to 0.01 mg/kg *i.t.* [intratracheal]. Further, the combination delivered *i.t.* exhibits an at least additive inhibitory effect on bronchospasm, with each component alone being able to inhibit more than 50% of the observed control response.

Allergic Guinea Pig Assay: A test for evaluating the therapeutic impact of the 32 combinations of therapeutic agents of the present invention on the symptom of dyspnea and bronchospasm, *i.e.*, difficult or labored breathing and increased lung resistance, and on the symptom of inflammation, *i.e.* lung neutrophilia and eosinophilia, utilizes Dunkin-Hartley guinea-pigs (400-600 g body weight).

The egg albumin (EA), grade V, crystallized and lyophilized, aluminum hydroxide, and mepyramine maleate used in this test are commercially available. The challenge and subsequent respiratory readings are carried out in a clear plastic box with internal dimensions of 10x6x4 inches. The head and body sections of the box are separable. In use, the two sections are held firmly together by clamps, and an airtight seal between the chambers is maintained by means of a soft rubber gasket. Through the center of the head end of the chamber a nebulizer is inserted *via* an airtight seal and each end of the box also has an outlet. A pneumotachograph is inserted into one end of the box and is coupled to a volumetric pressure transducer which is then connected to a dynograph through appropriate couplers. While aerosolizing the antigen, the outlets are open and the pneumotachograph is isolated from

the chamber. The outlets are then closed and the pneumotachograph and the chamber are connected during the recording of the respiratory patterns. For challenge, 2 mL of a 3% solution of antigen in saline is placed in each nebulizer and the aerosol is generated with air from a small diaphragm pump operating at 10 psi and a flow rate of 8 l/m.

Guinea pigs are sensitized by injecting subcutaneously and *i.p.* 1 mL of a suspension containing 1 mg EA and 200 mg aluminum hydroxide in saline. They are used between days 12 and 24 post-sensitization. In order to eliminate the histamine component of the response, guinea pigs are pretreated *i.p.* 30 minutes prior to aerosol challenge with 2.0 mg/kg of mepyramine. Guinea pigs are then exposed to an aerosol of 3% EA in saline for exactly 1 minute, then respiratory profiles are recorded for a further 30 minutes. Subsequently, lung inflammation is determined post mortem over a period of 1-48 hours. The duration of continuous dyspnea is measured from the respiratory recordings.

Test combinations of therapeutic agents of the present invention are generally administered *i.t.* or by aerosol 0.5-4 hours prior to challenge. The combinations of compounds are either dissolved in saline or biocompatable solvents. The activity of the compounds are determined on the basis of their ability to decrease the magnitude and duration of symptoms of dyspnea and bronchospasm and/or the magnitude of lung inflammation in comparison to a group of vehicle-treated controls. Tests of the combinations of therapeutic agents of the present invention are evaluated over a series of doses and an ED_{50} is derived that is defined as the dose (mg/kg) which will inhibit the duration of symptoms by 50%.

Pulmonary Mechanics in Trained, Conscious Squirrel Monkeys: The ability of the combinations of therapeutic agents of the present invention to inhibit *Ascaris* antigen induced changes in the respiratory parameters, *e.g.*, airway resistance, of squirrel monkey test subjects is evaluated in this method. This test procedure involves placing trained squirrel monkeys in chairs in aerosol exposure chambers. For control purposes, pulmonary mechanics measurements of respiratory parameters are recorded for a period of about 30m to establish each monkey's normal control values for that day. For oral administration, combinations of

compounds of the present invention are dissolved or suspended in a 1% methocel solution (methylcellulose, 65HG, 400 cps) and given in a volume of 1 mL/kg of body weight.

Following challenge, each minute of data is calculated as a percent change from control values for each respiratory parameter including airway resistance (R_L) and dynamic compliance (C_{dyn}). The results for each test compound are subsequently obtained for a minimum period of 60m post-challenge, which are then compared to previously obtained historical baseline control values for the particular monkey involved. Further, the overall values for 60m post-challenge for each monkey, *i.e.*, historical baseline values and test values, are averaged separately and are used to calculate the overall percent inhibition of *Ascaris* antigen response by the test compound. For statistical analysis of the results, the paired t-test is used.

Prevention of Induced Bronchoconstriction in Allergic Sheep: A procedure for testing the therapeutic activity of the combinations of therapeutic agents of the present invention in preventing bronchoconstriction is described below. It is based on the discovery of a certain breed of allergic sheep with a known sensitivity to a specific antigen, *Ascaris suum*, that responds to inhalation challenge with acute as well as late bronchial responses. The progress of both the acute and the late bronchial responses over time approximates the time course observed in humans with asthma; moreover, the pharmacological modification of both the acute and late responses is similar to that found in man. The responses of these sheep to the antigen challenge is observed for the most part in their large airways, which makes it possible to monitor the effects as changes in lung resistance, *i.e.*, specific lung resistance.

Adult sheep with a mean weight of 35 kg (range: 18-50 kg) are used. All animals used meet two criteria: 1) they have a natural cutaneous reaction to 1:1000 or 1:10000 dilutions of *Ascaris suum* extract, and 2) they have previously responded to inhalation challenge with *Ascaris suum* with both an acute bronchoconstriction and a late bronchial obstruction. See Abraham *et al.*, *Am. Rev. Resp. Dis.* **128** 839-844, 1983.

The unsedated sheep are restrained in a cart in the prone position with their heads immobilized. After topical anesthesia of the nasal passages with 2% lidocaine solution, a balloon catheter is

advanced through one nostril into the lower esophagus. The animals are then intubated with a cuffed endotracheal tube through the other nostril using a flexible fiberoptic bronchoscope as a guide. Pleural pressure is estimated with the esophageal balloon catheter (filled with 1 mL of air), which is positioned such that inspiration produces a negative pressure deflection with clearly discernible cardiogenic oscillations. Lateral pressure in the trachea is measured with a sidehole catheter (inner dimensions: 2.5 mm) advanced through and positioned distal to the tip of the nasotracheal tube. Transpulmonary pressure, *i.e.*, the difference between tracheal pressure and pleural pressure, is measured with a differential pressure transducer. Testing of the pressure transducer catheter system reveals no phase shift between pressure and flow to a frequency of 9 Hz. For the measurement of pulmonary resistance (R_L), the maximal end of the nasotracheal tube is connected to a pneumotachograph. The signals of flow and transpulmonary pressure are recorded on an oscilloscope which is linked to a computer for on-line calculation of R_L from transpulmonary pressure, respiratory volume obtained by integration, and flow. Analysis of 10-15 breaths is used for the determination of R_L. Thoracic gas volume (V_{tg}) is measured in a body plethysmograph, to obtain pulmonary resistance ($SR_L = R_L \cdot V_{tg}$).

Aerosols of *Ascaris suum* extract (1:20) are generated using a disposable medical nebulizer which produces an aerosol with a mass median aerodynamic diameter of 6.2 □m (geometric standard deviation, 2.1) as determined by an electric size analyzer. The output from the nebulizer is directed into a plastic T-piece, one end of which is attached to the nasotracheal tube, and the other end of which is connected to the inspiratory part of a conventional respirator. The aerosol is delivered at a total volume of 500 mL at a rate of 20 mL per minute. Thus, each sheep receives an equivalent dose of antigen in both placebo and drug trials.

Prior to antigen challenge, baseline measurements of SR_L are obtained, infusion of the test compound is started 1 hour prior to challenge, the measurement of SR_L is repeated, and the sheep then undergoes inhalation challenge with *Ascaris suum* antigen. Measurements of SR_L are obtained immediately after antigen challenge and at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6.5, 7, 7.5, and 8h after antigen challenge. Placebo and drug tests are separated by at least 14 days. In a further study, sheep are given a bolus dose of the test compound followed by an infusion of the test

compound for 0.5-1 hour prior to *Ascaris* challenge and for 8 hours after *Ascaris* challenge as described above. A Kruskal-Wallis one way ANOVA test is used to compare the acute immediate responses to antigen and the peak late response in the controls and the drug treated animals.

Another useful assay, based on the use of primates, is that described in Turner *et al.*, "Characterization of a primate model of asthma using anti-allergy/anti-asthma agents," *Inflammation Research* **45** 239-245, 1996.

Anti-inflammatory Activity: The anti-inflammatory activity of the combinations of therapeutic agents of the present invention is demonstrated by the inhibition of eosinophil activation. In this assay blood samples (50 mL) are collected from non-atopic volunteers with eosinophil numbers ranging between 0.06 and 0.47 x 10^9 L^{-1}. Venous blood is collected into centrifuge tubes containing 5 mL trisodium citrate (3.8%, pH 7.4).

The anticoagulated blood is diluted (1:1, v:v) with phosphate-buffered saline (PBS, containing neither calcium nor magnesium) and is layered onto 15 mL isotonic Percoll (density 1.082 - 1.085 g/mL, pH 7.4), in a 50 mL centrifuge tube. Following centrifugation (30 minutes, 1000 x g, 20°C), mononuclear cells at the plasma/Percoll interface are aspirated carefully and discarded.

The neutrophil/eosinophil/erythrocyte pellet (*ca.* 5 mL by volume) is gently resuspended in 35 mL of isotonic ammonium chloride solution (NH_4Cl, 155 mM; $KHCO_3$, 10 mM; EDTA. 0.1 mM; 0-4°C). After 15 minutes, cells are washed twice (10 min, 400 x g, 4°C) in PBS containing fetal calf serum (2%, FCS).

A magnetic cell separation system is used to separate eosinophils and neutrophils. This system is able to separate cells in suspension according to surface markers, and comprises a permanent magnet, into which is placed a column that includes a magnetizable steel matrix. Prior to use, the column is equilibrated with PBS/FCS for 1 hour and then flushed with ice-cold PBS/FCS

on a retrograde basis *via* a 20 mL syringe. A 21G hypodermic needle is attached to the base of the column and 1-2 mL of ice cold buffer are allowed to efflux through the needle.

Following centrifugation of granulocytes, supernatant is aspirated and cells are gently resuspended with 100µl magnetic particles (anti-CD16 monoclonal antibody, conjugated to superparamagnetic particles). The eosinophil/neutrophil/anti-CD16 magnetic particle mixture is incubated on ice for 40 minutes and then diluted to 5 mL with ice-cold PBS/FCS. The cell suspension is slowly introduced into the top of the column and the tap is opened to allow the cells to move slowly into the steel matrix. The column is then washed with PBS/FCS (35 mL), which is carefully added to the top of the column so as not to disturb the magnetically labeled neutrophils already trapped in the steel matrix. Non-labeled eosinophils are collected in a 50 mL centrifuge tube and washed (10 minutes, 400 x g, 4°C). The resulting pellet is resuspended in 5 mL Hank's balanced salt solution (HBSS) so that cell numbers and purity can be assessed prior to use. The separation column is removed from the magnet and the neutrophil fraction is eluted. The column is then washed with PBS (50 mL) and ethanol (absolute), and stored at 4°C.

Total cells are counted with a micro cell counter. One drop of lysogenic solution is added to the sample, which after 30s is recounted to assess contamination with erythrocytes. Cytospin smears are prepared on a Shandon Cytospin 2 cytospinner (100 µL samples, 3 minutes, 500 rpm). These preparations are stained and differential cell counts are determined by light microscopy, examining at least 500 cells. Cell viability is assessed by exclusion of trypan blue.

Eosinophils or neutrophils are diluted in HBSS and pipetted into 96 well microtiter plates (MTP) at 1-10 x 10^3 cells/well. Each well contains a 200 µL sample comprising: 100 µL eosinophil suspension; 50 µL HBSS; 10 µL lucigenin; 20 µL activation stimulus; and 20 µL test compound.

The samples are incubated with test compound or vehicle for 10m prior to addition of an activation stimulus fMLP (10 µM) or C5a (1-100 nM) dissolved in dimethylsulfoxide and

thereafter diluted in buffer, such that the highest solvent concentration used is 1% (at 100 μM test compound). MTPs are agitated to facilitate mixing of the cells and medium, and the MTP is placed into a luminometer. Total chemiluminescence and the temporal profile of each well is measured simultaneously over 20m and the results expressed as arbitrary units, or as a percentage of fMLP-induced chemiluminescence in the absence of test compound. Results are fitted to the Hill equation and IC_{50} values are calculated automatically.

The combinations of therapeutic agents of the present invention are active in the above test method at concentrations in the range of from 0.0001 μM to 0.5 μM, with preferred embodiments being active at concentrations in the range of from 0.5 nM to 100 nM.

From the above it may be seen that the combinations of therapeutic agents of the present invention are useful for the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases or other conditions involving airways obstruction. In particular they are useful for the treatment of bronchial asthma.

In view of their anti-inflammatory activity and their influence on airways hyper-reactivity, the combinations of therapeutic agents of the present invention are useful for the treatment, in particular prophylactic treatment, of obstructive or inflammatory airways diseases. Thus, by continued and regular administration over prolonged periods of time the combinations of compounds of the present invention are useful in providing advance protection against the recurrence of bronchoconstriction or other symptomatic attack consequential to obstructive or inflammatory airways diseases. The combinations of compounds of the present invention are also useful for the control, amelioration or reversal of the basal status of such diseases.

Having regard to their bronchodilator activity the combinations of therapeutic agents of the present invention are useful as bronchodilators, *e.g.*, in the treatment of chronic or acute bronchoconstriction, and for the symptomatic treatment of obstructive or inflammatory airways diseases.

The words "treatment" and "treating" as used throughout the present specification and claims in relation to obstructive or inflammatory airways diseases are to be understood, accordingly, as embracing both prophylactic and symptomatic modes of therapy.

In light of the above description, it may be seen that the present invention also relates to a method for the treatment of airways hyper-reactivity in mammals; to a method of effecting bronchodilation in mammals; and in particular, to a method of treating obstructive or inflammatory airways diseases, especially asthma, in a mammal subject in need thereof, which method comprises administering to the subject mammal an effective amount of a combination of therapeutic agents of the present invention.

Obstructive or inflammatory airways diseases to which the present invention applies include asthma; pneumoconiosis; chronic eosinophilic pneumonia; chronic obstructive airways or pulmonary disease (COAD or COPD); and adult respiratory distress syndrome (ARDS), as well as exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy, *e.g.*, aspirin or β-agonist therapy.

The combinations of therapeutic agents of the present invention are useful in the treatment of asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis; including intrinsic asthma attributed to pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by some factor in the environment, and essential asthma of unknown or inapparent cause. The combinations of therapeutic agents of the present invention are useful in the treatment of allergic (atopic/bronchial/IgE-mediated) asthma; and they are useful as well in the treatment of non-atopic asthma, including *e.g.* bronchitic, emphysematous, exercise-induced, and occupational asthma; infective asthma that is a sequela to microbial, especially bacterial, fungal, protozoal, or viral infection; and other non-allergic asthmas, *e.g.*, incipient asthma (wheezy infant syndrome).

The combinations of therapeutic agents of the present invention are further useful in the treatment of pneumoconiosis of whatever type, etiology, or pathogenesis; including, *e.g.*, aluminosis (bauxite workers' disease); anthracosis (miners' asthma); asbestosis (steam-fitters' asthma); chalicosis (flint disease); ptilosis caused by inhaling the dust from ostrich feathers;

siderosis caused by the inhalation of iron particles; silicosis (grinders' disease); byssinosis (cotton-dust asthma); and talc pneumoconiosis.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

The combinations of therapeutic agents of the present invention are still further useful in the treatment of COPD or COAD including chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated therewith. COPD is characterized by irreversible, progressive airways obstruction. Chronic bronchitis is associated with hyperplasia and hypertrophy of the mucus secreting glands of the submucosa in the large cartilaginous airways. Goblet cell hyperplasia, mucosal and submucosal inflammatory cell infiltration, edema, fibrosis, mucus plugs and increased smooth muscle are all found in the terminal and respiratory bronchioles. The small airways are known to be a major site of airway obstruction. Emphysema is characterized by destruction of the alveolar wall and loss of lung elasticity. A number of risk factors have also been identified as linked to the incidence of COPD. The link between tobacco smoking and COPD is well established. Other risk factors include exposure to coal dust and various genetic factors. See Sandford *et al.*, "Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease," *Eur. Respir. J.* **10** 1380-1391, 1997. The incidence of COPD is increasing and it represents a significant economic burden on the populations of the industrialized nations. COPD also presents itself clinically with a wide range of variation from simple chronic bronchitis without disability to patients in a severely disabled state with chronic respiratory failure.

COPD is characterized by inflammation of the airways, as is the case with asthma, but the inflammatory cells that have been found in the bronchoalveolar lavage fluid and sputum of patients neutrophils rather than eosinophils. Elevated levels of inflammatory mediators are also found in COPD patients, including IL-8, LTB_4, and TNFα, and the surface epithelium and sub-epithelium of the bronchi of such patients has been found to be infiltrated by T-lymphocytes and macrophages. Symptomatic relief for COPD patients can be provided by the use of β-agonist and anticholinergic bronchodilators, but the progress of the disease remains unaltered. COPD has been treated using theophylline, but without much success, even though it reduces neutrophil counts in the sputum of COPD patients. Steroids have also failed to hold

out much promise as satisfactory treatment agents in COPD as they are relatively ineffective as anti-inflammatory agents.

Accordingly, the use of the combinations of therapeutic agents of the present invention to treat COPD and its related and included obstructed airways diseases, represents a significant advance in the art. The present invention is not limited to any particular mode of action or any hypothesis as to the way in which the desired therapeutic objectives have been obtained by utilizing the combinations of therapeutic agents of the present invention.

Bronchitis and Bronchiectasis

In accordance with the particular and diverse inhibitory activities described above that are possessed by the combinations of therapeutic agents of the present invention, they are useful in the treatment of bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, including, *e.g.*, acute bronchitis which has a short but severe course and is caused by exposure to cold, breathing of irritant substances, or an acute infection; acute laryngotracheal bronchitis which is a form of nondiphtheritic croup; arachidic bronchitis which is caused by the presence of a peanut kernel in a bronchus; catarrhal bronchitis which is a form of acute bronchitis with a profuse mucopurulent discharge; chronic bronchitis which is a long-continued form of bronchitis with a more or less marked tendency to recurrence after stages of quiescence, due to repeated attacks of acute bronchitis or chronic general diseases, characterized by attacks of coughing, by expectoration either scanty or profuse, and by secondary changes in the lung tissue; croupus bronchitis which is characterized by violent cough and paroxysms of dyspnea; dry bronchitis which is characterized by a scanty secretion of tough sputum; infectious asthmatic bronchitis which is a syndrome marked by the development of symptoms of bronchospasm following respiratory tract infections in persons with asthma; productive bronchitis which is bronchitis associated with a productive cough; staphylococcus or streptococcal bronchitis which are caused by staphylococci or streptococci; and vesicular bronchitis in which the inflammation extends into the alveoli, which are sometimes visible under the pleura as whitish-yellow granulations like millet seeds.

Bronchiectasis is a chronic dilatation of the bronchi marked by fetid breath and paroxysmal coughing with the expectoration of mucopurulent matter. It may affect the tube uniformly, in which case it is referred to as cylindric bronchiectasis, or it may occur in irregular pockets, in which case it is called sacculated bronchiectasis. When the dilated bronchial tubes have terminal bulbous enlargements, the term fusiform bronchiectasis is used. In those cases where the condition of dilatation extends to the bronchioles, it is referred to as capillary bronchiectasis. If the dilatation of the bronchi is spherical in shape, the condition is referred to as cystic bronchiectasis. Dry bronchiectasis occurs where the infection involved is episodic and it may be accompanied by hemoptysis, the expectoration of blood or of blood-stained sputum. During quiescent periods of dry bronchiectasis, the coughing which occurs is nonproductive. Follicular bronchiectasis is a type of bronchiectasis in which the lymphoid tissue in the affected regions becomes greatly enlarged, and by projection into the bronchial lumen, may seriously distort and partially obstruct the bronchus. Accordingly, the combinations of therapeutic agents of the present invention are useful in the beneficial treatment of the various above-described types of bronchiectasis as a direct result of their inhibition of PDE4 isozymes.

The utility of the combinations of therapeutic agents of the present invention as bronchodilators or bronchospasmolytic agents for treating bronchial asthma, chronic bronchitis and related diseases and disorder described herein, is demonstrable through the use of a number of different *in vivo* animal models known in the art, including those described in the paragraphs below.

Bronchospasmolytic Activity *In Vitro*: The ability of the combinations of therapeutic agents of the present invention to cause relaxation of guinea-pig tracheal smooth muscle is demonstrated in the following test procedure. Guinea pigs (350-500 g) are killed with sodium pentothal (100 mg/kg i.p.). The trachea is dissected and a section 2-3 cm in length is excised. The trachea is transected in the transverse plane at alternate cartilage plates so as to give rings of tissue 3-5 mm in depth. The proximal and distal rings are discarded. Individual rings are mounted vertically on stainless steel supports, one of which is fixed at the base of an organ bath, while the other is attached to an isometric transducer. The rings are bathed in Krebs solution

(composition μM: $NaHCO_3$ 25; NaCl 113; KCl 4.7; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1.2; KH_2PO_4 1.2; $CaCl_2$ 2.5; glucose 11.7) at 37°C and gassed with O_2/CO_2 (95:5, v/v). Rings prepared in this manner, preloaded to 1 g, generate spontaneous tone and, after a period of equilibration (45-60m), relax consistently on addition of spasmolytic drugs. To ascertain spasmolytic activity, test combinations of therapeutic agents of the present invention are dissolved in physiological saline and added in increasing quantities to the organ bath at 5m intervals to provide a cumulative concentration-effect curve.

In the above test model, combinations of therapeutic agents of the present invention produce concentration-related relaxation of guinea pig tracheal ring preparations at concentrations in the range of from 0.001 to 1.0 μM.

Suppression of Airways Hyper-reactivity in PAF-treated Animals: Guinea pigs are anesthetized and prepared for recording of lung function as described under "Suppression of bombesin-induced bronchoconstriction" further above. Intravenous injection of low dose histamine (1.0-1.8 μg/kg) establishes airways sensitivity to spasmogens. Following infusion of PAF (platelet activating factor) over 1 hour (total dose = 600 ng/kg), injection of low dose bombesin 20m after cessation of infusion reveals development of airways hyper-reactivity, which is expressed as the paired difference between the maximal response amplitude before and after PAF exposure. Upon administration of the combinations of therapeutic agents of the present invention by infusion during PAF exposure at dosages in the range of from 0.01 to 0.1 mg/kg, suppression of PAF-induced hyper-reactivity is obtained.

Allergic and Other Types of Rhinitis; Sinusitis

Allergic rhinitis is characterized by nasal obstruction, itching, watery rhinorrhea, sneezing and occasional anosmia. Allergic rhinitis is divided into two disease categories, seasonal and perennial, in which the former is attributed to pollen or outdoor mold spores, while the latter is attributed to common allergens such as house dust mites, animal danders, and mold spores. Allergic rhinitis generally exhibits an early phase response and a late phase response. The early phase response is associated with mast cell degranulation, while the late phase response is characterized by infiltration of eosinophils, basophils, monocytes, and T-lymphocytes. A

variety of inflammatory mediators is also released by these cells, all of which may contribute to the inflammation exhibited in the late phase response.

A particularly prevalent form of seasonal allergic rhinitis is hay fever, which is marked by acute conjunctivitis with lacrimation and itching, swelling of the nasal mucosa, nasal catarrh, sudden attacks of sneezing, and often with asthmatic symptoms. The combinations of compounds of the present invention are especially useful in the beneficial treatment of hay fever.

Other types of rhinitis for which the combinations of therapeutic agents of the present invention may be used as therapeutic agents include acute catarrhal rhinitis which is a cold in the head involving acute congestion of the mucous membrane of the nose, marked by dryness and followed by increased mucous secretion from the membrane, impeded respiration through the nose, and some pain; atrophic rhinitis which is a chronic form marked by wasting of the mucous membrane and the glands; purulent rhinitis which is chronic rhinitis with the formation of pus; and vasomotor rhinitis which is a non-allergic rhinitis in which transient changes in vascular tone and permeability with the same symptoms as allergic rhinitis, are brought on by such stimuli as mild chilling, fatigue, anger, and anxiety.

There is a recognized link between allergic rhinitis and asthma. Allergic rhinitis is a frequent accompaniment to asthma, and it has been demonstrated that treating allergic rhinitis will improve asthma. Epidemiologic data has also been used to show a link between severe rhinitis and more severe asthma. For example, the compound D-22888, under preclinical development for the treatment of allergic rhinitis, has been shown to exhibit a strong antiallergic affect and to inhibit rhinorrhea in the antigen-challenged pig. See, Marx *et* 30 *al* "D-22888 - a new PDE4 inhibitor for the treatment of allergic rhinitis and other allergic disorders," *J. Allergy Clin. Immunol.* 99 S444, 1997.

Sinusitis is related to rhinitis in terms of anatomical proximity as well as a shared etiology and pathogenesis in some cases. Sinusitis is the inflammation of a sinus and this condition may be purulent or nonpurulent, as well as acute or chronic. Depending upon the sinus where the

inflammation is located, the condition is known as ethmoid, frontal, maxillary, or sphenoid sinusitis. The ethmoidal sinus is one type of paranasal sinus, located in the ethmoid bone. The frontal sinus is one of the paired paranasal sinuses located in the frontal bone. The maxillary sinus is one of the paired paranasal sinuses located in the body of the maxilla. Accordingly, the combinations of therapeutic agents of the present invention are useful in the beneficial treatment of acute or chronic sinusitis, but especially of chronic sinusitis.

Eosinophil-Related Disorders

The ability of the combinations of compounds of the present invention to inhibit eosinophil activation as part of their overall anti-inflammatory activity has been described above. Accordingly, the combinations of compounds of the present invention are useful in the therapeutic treatment of eosinophil-related disorders. Such disorders include eosinophilia, which is the formation and accumulation of an abnormally large number of eosinophils in the blood. The name of the disorder derives from "eosin", a rose-colored stain or dye comprising a bromine derivative of fluorescein which readily stains "eosinophilic leukocytes" in the blood of patients who are thus readily identified. A particular eosinophilic disorder that can be treated in accordance with the present invention is pulmonary infiltration eosinophilia, which is characterized by the infiltration of the pulmonary parenchyma by eosinophils. This disorder includes especially Loffler's syndrome, which is a condition characterized by transient infiltrations of the lungs, accompanied by cough, fever, dyspnea, and eosinophilia.

Other eosinophilic disorders include chronic eosinophilic pneumonia, which is a chronic interstitial lung disease characterized by cough, dyspnea, malaise, fever, night sweats, weight loss, eosinophilia, and a chest film revealing non-segmental, non-migratory infiltrates in the lung periphery; tropical pulmonary eosinophilia, which is a subacute or chronic form of occult filariasis, usually involving *Brugia malayi, Wuchereria bancrofti,* or filariae that infect animals, occurs in the tropics, and is characterized by episodic nocturnal wheezing and coughing, strikingly elevated eosinophilia, and diffuse reticulonodular infiltrations of the lungs; bronchopneumonic aspergillosis, which is an infection of the bronchi and lungs by *Aspergillus* fungi resulting in a diseased condition marked by inflammatory granulomatous lesions in the nasal sinuses and lungs, but also in the skin, ear, orbit, and sometimes in the

bones and meninges, and leading to aspergilloma, the most common type of fungus ball formed by colonization of *Aspergillus* in a bronchus or lung cavity.

The term "granulomatous" means containing granulomas, and the term "granuloma" refers to any small nodular delimited aggregation of mononuclear inflammatory cells or such a collection of modified macrophages resembling epithelial cells, usually surrounded by a rim of lymphocytes, with fibrosis commonly seen around the lesion. Some granulomas contain eosinophils. Granuloma formation represents a chronic inflammatory response initiated by various infectious and noninfectious agents. A number of such granulomatous conditions are treatable using combinations of compounds of the present invention, e.g., allergic granulomatous angiitis, also called Churg-Strauss syndrome, which is a form of systemic necrotizing vasculitis in which there is prominent lung involvement, generally manifested by eosinophilia, granulomatous reactions, and usually severe asthma. A related disorder is polyarteritis nodosa (PAN), which is marked by multiple inflammatory and destructive arterial lesions and is a form of systemic necrotizing vasculitis involving the small and medium-sized arteries with signs and symptoms resulting from infarction and scarring of the affected organ system, in particular the lungs. Other eosinophil-related disorders which may be treated in accordance with the present invention are those affecting the airways which are induced or occasioned by a reaction to a therapeutic agent unrelated to any combinations of compounds of the present invention.

Pharmaceutical Compositions, Formulations, and Delivery Devices

The description which follows concerns the manner in which the combinations of compounds of the present invention, together with other therapeutic agents or non-therapeutic agents where these are desired, are combined with what are for the most part conventional pharmaceutically acceptable carriers to form dosage forms suitable for administration by inhalation to any given patient, as well as appropriate to the disease, disorder, or condition for which any given patient is being treated.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise any one or more of the above-described combinations of compounds of the present invention, or a pharmaceutically

acceptable salt thereof as also above-described, together with a pharmaceutically acceptable carrier in accordance with the properties and expected performance of such carriers for administration by inhalation, which are well-known in the pertinent art.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials will vary depending upon the host and disease or condition being treated. It should be understood, however, that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific component compounds employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, and the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated.

The above-described component compounds of the present invention may be utilized in the form of acids, esters, or other chemical classes of compounds to which the components described belong. It is also within the scope of the present invention to utilize those component compounds in the form of pharmaceutically acceptable salts derived from various organic and inorganic acids and bases in accordance with procedures described in detail above and well known in the art. An active ingredient comprising a component compound of the present invention is often utilized in the form of a salt thereof, especially where the salt form confers on the active ingredient improved pharmacokinetic properties as compared to the free form of the active ingredient or some other salt form of the active ingredient utilized previously. The pharmaceutically acceptable salt form of the active ingredient may also initially confer a desirable pharmacokinetic property on the active ingredient which it did not previously possess, and may even positively affect the pharmacodynamics of the active ingredient with respect to its therapeutic activity in the body.

Specific preferred salt forms of specific preferred component compounds of the present invention have already been described above. In more general terms, of the pharmaceutical salts recited further above, those which are preferred include, but are not limited to acetate, besylate, citrate, fumarate, gluconate, hemisuccinate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide,

isethionate, mandelate, meglumine, nitrate, oleate, phosphonate, pivalate, sodium phosphate, stearate, sulfate, sulfosalicylate, tartrate, thiomalate, tosylate, and tromethamine.

Multiple salts forms are included within the scope of the present invention where a component compound of the present invention contains more than one group capable of forming such pharmaceutically acceptable salts. Examples of typical multiple salt forms include, but are not limited to bitartrate, diacetate, difumarate, dimeglumine, diphosphate, disodium, and trihydrochloride.

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise any one or more of the above-described component compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as also above-described, together with a pharmaceutically acceptable carrier suitable for administration by inhalation, in accordance with the properties and expected performance of such carriers which are well-known in the pertinent art.

The term "carrier" as used herein includes acceptable diluents, excipients, adjuvants, vehicles, solubilization aids, viscosity modifiers, preservatives and other agents well known to the artisan for providing favorable properties in the final pharmaceutical composition to be administered by inhalation. In order to illustrate such carriers, there follows a brief survey of pharmaceutically acceptable carriers that may be used in the pharmaceutical compositions of the present invention, and thereafter a more detailed description of the various types of ingredients. Typical carriers include but are by no means limited to, ion exchange compositions; alumina; aluminum stearate; lecithin; serum proteins, *e.g.*, human serum albumin; phosphates; glycine; sorbic acid; potassium sorbate; partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids; hydrogenated palm oils; water; salts or electrolytes, *e.g.*, prolamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, and zinc salts; colloidal silica; magnesium trisilicate; polyvinyl pyrrolidone; cellulose-based substances; *e.g.*, sodium carboxymethylcellulose; polyethylene glycol; polyacrylates; waxes; polyethylene-polyoxypropylene-block polymers; and wool fat.

More particularly, the carriers used in the pharmaceutical compositions of the present invention comprise various classes and species of additives which are members independently selected from the groups consisting essentially of those recited in the following paragraphs.

Acidifying and alkalizing agents are added to obtain a desired or predetermined pH and comprise acidifying agents, *e.g.*, acetic acid, glacial acetic acid, malic acid, and propionic acid. Stronger acids such as hydrochloric acid, nitric acid and sulfuric acid may be used but are less preferred. Alkalizing agents include, *e.g.*, edetol, potassium carbonate, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, and sodium hydroxide. Alkalizing agents which contain active amine groups, such as diethanolamine and trolamine, may also be used.

Aerosol propellants that are required to deliver the pharmaceutical composition as an aerosol under significant pressure are described in more detail further below.

Antimicrobial agents including antibacterial, antifungal and antiprotozoal agents are added where the pharmaceutical composition is topically applied to areas of the skin which are likely to have suffered adverse conditions or sustained abrasions or cuts which expose the skin to infection by bacteria, fungi or protozoa. Antimicrobial agents include such compounds as benzyl alcohol, chlorobutanol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric acetate, potassium sorbate, and sorbic acid. Antifungal agents include such compounds as benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, and sodium benzoate.

Antimicrobial preservatives are added to the pharmaceutical compositions of the present invention in order to protect them against the growth of potentially harmful microorganisms, which usually invade the aqueous phase, but in some cases can also grow in the oil phase of a composition. Thus, preservatives with both aqueous and lipid solubility are desirable. Suitable antimicrobial preservatives include, *e.g.*, alkyl esters of *p*-hydroxybenzoic acid, propionate salts, phenoxyethanol, methylparaben sodium, propylparaben sodium, sodium dehydroacetate, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, hydantoin derivatives, quaternary ammonium compounds and cationic polymers, imidazolidinyl urea, diazolidinyl urea, and trisodium ethylenediamine tetracetate (EDTA). Preservatives are preferably

employed in amounts ranging from about 0.01% to about 2.0% by weight of the total composition.

Antioxidants are added to protect all of the ingredients of the pharmaceutical composition from damage or degradation by oxidizing agents present in the composition itself or the use environment, *e.g.*, anoxomer, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorous acid, potassium metabisulfite, propyl octyl and dodecyl gallate, sodium metabisulfite, sulfur dioxide, and tocopherols.

Buffering agents are used to maintain a desired pH of a composition once established, from the effects of outside agents and shifting equilibria of components of the composition. The buffering may be selected from among those familiar to the artisan skilled in the preparation of pharmaceutical compositions, *e.g.*, calcium acetate, potassium metaphosphate, potassium phosphate monobasic, and tartaric acid.

Chelating agents are used to help maintain the ionic strength of the pharmaceutical composition and bind to and effectively remove destructive compounds and metals, and include, *e.g.*, edetate dipotassium, edetate disodium, and edetic acid.

Dispersing and suspending agents are used as aids for the preparation of stable formulations and include, *e.g.*, poligeenan, povidone, and silicon dioxide.

Emulsifying agents, including emulsifying and stiffening agents and emulsion adjuncts, are used for preparing oil-in-water emulsions when these form the basis of the pharmaceutical compositions of the present invention. Such emulsifying agents include, *e.g.*, non-ionic emulsifiers such as C_{10}-C_{20} fatty alcohols and the fatty alcohols condensed with from 2 to 20 moles of ethylene oxide or propylene oxide, (C_6-C_{12})alkyl phenols condensed with from 2 to 20 moles of ethylene oxide, mono- and di-C_{10}-C_{20} fatty acid esters of ethylene glycol, C_{10}-C_{20} fatty acid monoglyceride, diethylene glycol, polyethylene glycols of MW 200-6000, polypropylene glycols of MW 200-3000, and particularly sorbitol, sorbitan, polyoxyethylene sorbitol, polyoxyethylene sorbitan, hydrophilic wax esters, cetostearyl alcohol, oleyl alcohol,

lanolin alcohols, cholesterol, mono- and di-glycerides, glyceryl monostearate, polyethylene glycol monostearate, mixed mono- and distearic esters of ethylene glycol and polyoxyethylene glycol, propylene glycol monostearate, and hydroxypropyl cellulose. Emulsifying agents which contain active amine groups may also be used and typically include anionic emulsifiers such as fatty acid soaps, *e.g.*, sodium, potassium and triethanolamine soaps of C_{10}-C_{20} fatty acids; alkali metal, ammonium or substituted ammonium (C_{10}-C_{30})alkyl sulfates, (C_{10}-C_{30})alkyl sulfonates, and (C_{10}-C_{50})alkyl ethoxy ether sulfonates. Other suitable emulsifying agents include castor oil and hydrogenated castor oil; lecithin; and polymers of 2-propenoic acid together with polymers of acrylic acid, both cross-linked with allyl ethers of sucrose and/or pentaerythritol, having varying viscosities and identified by product names carbomer 910, 934, 934P, 940, 941, and 1342. Cationic emulsifiers having active amine groups may also be used, including those based on quaternary ammonium, morpholinium and pyridinium compounds. Similarly, amphoteric emulsifiers having active amine groups, such as cocobetaines, lauryl dimethylamine oxide and cocoylimidazoline, may be used. Useful emulsifying and stiffening agents also include cetyl alcohol and sodium stearate; and emulsion adjuncts such as oleic acid, stearic acid, and stearyl alcohol.

Excipients include, *e.g.*, laurocapram and polyethylene glycol monomethyl ether.

Preservatives are used to protect pharmaceutical compositions of the present invention from degradative attack by ambient microorganisms, and include, *e.g.*, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, alkyl esters of p-hydroxybenzoic acid, hydantoin derivatives, cetylpyridinium chloride, monothioglycerol, phenol, phenoxyethanol, methylparagen, imidazolidinyl urea, sodium dehydroacetate, propylparaben, quaternary ammonium compounds, especially polymers such as polixetonium chloride, potassium benzoate, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium propionate, and thimerosal.

Sequestering agents are used to improve the stability of the pharmaceutical compositions of the present invention and include, *e.g.*, the cyclodextrins which are a family of natural cyclic oligosaccharides capable of forming inclusion complexes with a variety of materials, and are of varying ring sizes, those having 6-, 7- and 8-glucose residues in a ring being commonly

referred to as α-cyclodextrins, β-cyclodextrins, and γ-cyclodextrins, respectively. Suitable cyclodextrins include, *e.g.*, α-cyclodextrin, β-cyclodextrin, γ-cyclodextrin, δ-cyclodextrin and cationized cyclodextrins.

Solvents which may be used in preparing the pharmaceutical compositions of the present invention include, *e.g.*, acetone, alcohol, amylene hydrate, butyl alcohol, corn oil, cottonseed oil, ethyl acetate, glycerin, hexylene glycol, isopropyl alcohol, isostearyl alcohol, methyl alcohol, methylene chloride, mineral oil, peanut oil, phosphoric acid, polyethylene glycol, polyoxypropylene 15 stearyl ether, propylene glycol, propylene glycol diacetate, sesame oil, and purified water.

Stabilizers which are suitable for use include, *e.g.*, calcium saccharate and thymol.

Sugars are often used to impart a variety of desired characteristics to the pharmaceutical compositions of the present invention and in order to improve the results obtained, and include, *e.g.*, monosaccharides, disaccharides and polysaccharides such as glucose, xylose, fructose, reose, ribose, pentose, arabinose, allose, tallose, altrose, mannose, galactose, lactose, sucrose, erythrose, glyceraldehyde, or any combination thereof.

Surfactants are employed to provide stability for the multi-component pharmaceutical compositions of the present invention, enhance existing properties of those compositions, and bestow desirable new characteristics on the compositions. Surfactants are used as wetting agents, antifoam agents, for reducing the surface tension of water, and as emulsifiers, dispersing agents and penetrants, and include, *e.g.*, lapyrium chloride; laureth 4, *i.e.*, α-dodecyl-ω-hydroxy-poly(oxy-1,2-ethanediyl) or polyethylene glycol monododecyl ether; laureth 9, *i.e.*, a mixture of polyethylene glycol monododecyl ethers averaging about 9 ethylene oxide groups per molecule; monoethanolamine; nonoxynol 4, 9 and 10, *i.e.*, polyethylene glycol mono(*p*-nonylphenyl) ether; nonoxynol 15, *i.e.*, α-(*p*-nonylphenyl)-ω-hydroxypenta-deca(oxyethylene); nonoxynol 30, *i.e.*, α-(*p*-nonylphenyl)-ω-hydroxytriaconta(oxyethylene); poloxalene, *i.e.*, nonionic polymer of the polyethylene-polypropylene glycol type, MW = approx. 3000; poloxamer, referred to in the discussion of ointment bases further above;

polyoxyl 8, 40 and 50 stearate, *i.e.*, poly(oxy-1,2-ethanediyl), α-hydro-ω-hydroxy-; octadecanoate; polyoxyl 10 oleyl ether, *i.e.*, poly(oxy-1,2-ethanediyl), α-[(Z)-9-octadecenyl-ω-hydroxy-; polysorbate 20, *i.e.*, sorbitan, monododecanoate, poly(oxy-1,2-ethanediyl); polysorbate 40, *i.e.*, sorbitan, monohexadecanoate, poly(oxy-1,2-ethanediyl); polysorbate 60, *i.e.*, sorbitan, monooctadecanoate, poly(oxy-1,2-ethanediyl); polysorbate 65, *i.e.*, sorbitan, trioctadecanoate, poly(oxy-1,2-ethanediyl); polysorbate 80, *i.e.*, sorbitan, mono-9-monodecenoate, poly(oxy-1,2-ethanediyl); polysorbate 85, *i.e.*, sorbitan, tri-9-octadecenoate, poly(oxy-1,2-ethanediyl); sodium lauryl sulfate; sorbitan monolaurate; sorbitan monooleate; sorbitan monopalmitate; sorbitan monostearate; sorbitan sesquioleate; sorbitan trioleate; and sorbitan tristearate.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be prepared using methodology which is well understood by the artisan of ordinary skill. Where the pharmaceutical compositions of the present invention are simple aqueous and/or other solvent solutions, the various components of the overall composition are brought together in any practical order, which will be dictated largely by considerations of convenience. Those components having reduced water solubility, but sufficient solubility in the same co-solvent with water, may all be dissolved in the co-solvent, after which the co-solvent solution will be added to the water portion of the carrier whereupon the solutes therein will become dissolved in the water. To aid in this dispersion/solution process, a surfactant may be employed.

In the above description of pharmaceutical compositions containing a combination of active ingredients of the present invention, the equivalent expressions: "administration", "administration of", "administering", and "administering a" have been used with respect to the pharmaceutical compositions. As thus employed, these expressions are intended to mean providing to a patient in need of treatment a pharmaceutical composition of the present invention by the inhalation route of administration herein described, wherein the active ingredients are combinations of compounds of the present invention, or a prodrug, derivative, or metabolite thereof which is useful in treating an obstructive airways or other inflammatory disease, disorder, or condition in the patient. Accordingly, there is included within the scope of the present invention any other compound which, upon administration to a patient, is

capable of directly or indirectly providing a component compound of the present invention. Such compounds are recognized as prodrugs, and a number of established procedures are available for preparing such prodrug forms of the component compounds of the present invention.

The dosage and dose rate of the component compounds of the present invention effective for treating or preventing an obstructive airways or other inflammatory disease, disorder, or condition, will depend on a variety of factors, such as the nature of the component compound, the size of the patient, the goal of the treatment, the nature of the pathology to be treated, the specific pharmaceutical composition used, and the observations and conclusions of the treating physician.

For example, where the dosage form is topically administered to the bronchia and lungs, *e.g.*, by means of a powder inhaler, nebulizer, or other device known in the art, suitable dosage levels of the component compounds of the present invention will be between about 0.001 μg/kg and about 10.0 mg/kg of body weight per day, preferably between about 0.5 μg/kg and about 0.5 mg/kg of body weight per day, more preferably between about 1.0 μg/kg and about 0.1 mg/kg of body weight per day, and most preferably between about 2.0 μg/kg and about 0.05 mg/kg of body weight per day of the active ingredient.

Using representative body weights of 10 kg and 100 kg in order to illustrate the range of daily oral dosages which might be used as described above, suitable dosage levels of the component compounds of the present invention will be between about 1.0 and 10.0 μg and 500.0 and 5000.0 mg per day, preferably between about 50.0 to 500.0 μg and 50.0 and 500.0 mg per day, more preferably between about 100.0 and 1000.0 μg and 10.0 and 100.0 mg per day, and most preferably between about 200.0 and 2000.0 μg and about 5.0 and 50.0 mg per day of the active ingredient comprising a compound of Formula (1.0.0). These ranges of dosage amounts represent total dosage amounts of each active ingredient per day for a given patient. The number of times per day that a dose is administered will depend upon such pharmacological and pharmacokinetic factors as the half-life of each active ingredient, which reflects its rate of catabolism and clearance, as well as the minimal and optimal blood plasma or other body fluid

levels of each the active ingredient attained in the patient which are required for therapeutic efficacy.

Numerous other factors must also be considered in deciding upon the number of doses per day and the amount of each active ingredient per dose that will be administered. Not the least important of such other factors is the individual response of the patient being treated. Thus, for example, where the active ingredients are used to treat or prevent asthma, and are administered topically *via* aerosol inhalation into the lungs, from one to four doses consisting of actuations of a dispensing device, *i.e.*, "puffs" of an inhaler, will be administered each day, each dose containing from about 50.0 μg to about 10.0 mg of each the active ingredient.

A preferred delivery form of the pharmaceutical compositions of the present invention that is useful for inhalation administration of the combinations of compounds herein described is that of an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer (preferably an atomizer using electrohydrodynamics to produce a fine mist) or nebulizer, with or without the use of a suitable propellant, *e.g.*, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA), carbon dioxide, a further perfluorinated hydrocarbon such as perflubron or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray, atomizer or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol (optionally, aqueous ethanol) or a suitable agent for dispersing, solubilizing or extending release and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. An aerosol is, in general terms, a colloid system in which the continuous phase, *i.e.*, the dispersion medium, is a gas. With reference to the pharmaceutical compositions herein described, an aerosol composition comprises a solution or suspension of a drug consisting of a combination of compounds of the present invention, which can be atomized into a fine mist for inhalation therapy. Thus, the aerosol composition comprises a liquid propellant and a particulate material.

In general, a suitable solution formulation for use in an atomizer using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 μg to 10 mg of the active compounds of the formulation or a salt thereof and the actuation volume may vary from 1 to 100 μL. A typical formulation may comprise the active compounds of the formulation or salt thereof, propylene glycol, sterile water, ethanol, and sodium chloride.

Finely divided particles of drugs and suitable carriers therefor are widely used in the pharmaceutical industry and are especially important in the case of inhalation drugs where it is desired that the drug particles penetrate deep into the lung of a patient being treated. Effective use of an aerosol drug composition in the form of a suspension usually requires that the suspension comprise a uniform dispersion of the particulate matter in order to insure that an aerosol is produced that has the required components present in known amounts. A dispersion that is not homogeneous is usually the result of poor dispersibility of the particulate matter in the propellant and/or a tendency of the particulate matter to aggregate, sometimes to an extent that is irreversible.

The present invention is concerned with particulate-containing aerosol compositions consisting of inhaler suspensions used for the delivery of a particulate medicament comprising a combination of compounds of the present invention to the lungs or upper airway passages. The inhaler suspension is preferably held in a pressurized container fitted with a metering valve of fixed volume. Such a container is easy to use and portable, and assures that a known dose of the medicament is administered on each occasion of use. Containers of this type are referred to as metered dose inhalers.

It is essential that the inhaler suspension be consistently and homogeneously dispersed and that the performance of the metering valve be reproducible and effective throughout the life of the container. The inhaler suspension usually consists of the medicament particles dispersed in a liquefied gas which in use acts as a propellant. Once the valve stem of the metering valve is depressed, the propellant fraction of the metered dose rapidly vaporizes so as to aerosolize the suspended particulate medicament which is then inhaled by the user.

Heretofore, chlorofluorocarbons such as CFC-11, CFC-12 and CFC-14 have been employed as propellants in metered dose inhalers. It is important that a particulate medicament intended for pulmonary administration have a particle size with a median aerodynamic diameter between about 0.05 μm and about 11 μm. Larger particles will not necessarily or readily penetrate into the lungs and smaller sized particles are readily breathed out. On the other hand, particles between about 0.05 μm and about 11 μm can possess a high surface energy and therefore be difficult to disperse initially in the propellant, and once dispersed can exhibit a tendency to aggregate undesirably and rapidly, leading eventually to irreversible aggregation of the particles. Where CFC has been used as a propellant, this problem has been overcome by the addition of a surfactant soluble in the CFC, which coats the medicament particles and prevents their aggregation by means of steric hindrance. The presence of such a surfactant is also believed to be an aid to valve performance. Accordingly, in practice, medicament particles have been homogenized in liquid CFC-11 with the inclusion of a propellant soluble surfactant such as lecithin, oleic acid or sorbitan trioleate. The resulting bulk suspension has been dispensed into individual metered dose inhalers and a high vapor pressure propellant such as liquefied gas CFC-12/CFC-114 has then been added. These compositions have proven to be satisfactory in use, although the added surfactant can adversely affect the perceived taste of the inhaler in use. Oleic acid, *e.g.*, can impart a bitter taste.

Propellant CFC-11 (CCl_3F) and/or propellant CFC-114 ($CF_2Cl[CF_2Cl]$) with propellant CFC-12 (CCl_2F_2), however, are now believed to provoke the degradation of stratospheric ozone and there is thus a need to provide aerosol formulations for medicaments which employ so called "ozone-friendly" propellants. The continued use of CFC propellants has therefore become unacceptable and has frequently been banned by local regulations. Alternative propellants which have been suggested for use in metered dose inhalers comprise fluorocarbons, hydrogen-containing fluorocarbons, notably HFA-134a and HFA-227, and hydrogen-containing chlorofluorocarbons, and a number of medicinal aerosol formulations using such propellant systems have been disclosed in the art.

Problems have been encountered in attempting to formulate the hydrofluoroalkanes into an aerosol composition such as an inhaler suspension. For example, the acceptable surfactants

which have been employed in CFC-based suspensions are not sufficiently soluble in hydrofluoroalkanes to prevent irreversible aggregation of the particulate medicament from occurring. Further, neither HFA-134a nor HFA-227 is a liquid at an acceptable temperature, so that bulk homogenization with particulate material prior to filling into individual pressurized containers is possible only if carried out under pressure. A number of proposals have, accordingly, been made in an attempt to employ hydrofluoroalkanes as the propellant in pressurized metered dose inhalers. For example, see WO 91/04011; WO 91/11495; WO 91/114422; WO 92/00107; WO 93/08446; WO 92/08477; WO 93/11743; WO 93/11744; and WO 93/11745. These published applications are all concerned with the preparation of pressurized aerosols for the administration of medicaments and seek to overcome the problems associated with the use of the new class of propellants, in particular the problems of stability associated with the pharmaceutical formulations prepared.

WO 92/06675 suggests the use of non-volatile co-solvents to modify the solvent characteristics of the hydrofluoroalkane propellant and thereby increase the solubility and hence permit the use of the surfactants traditionally employed in CFC-based metered dose inhalers. The co-solvent must be selected so that it does not result in less desirable aerosol properties or impart an unpleasant sharp taste to the formulation.

WO 91/11173 and WO 92/00061 suggest the use of alternative surfactants that are sufficiently soluble in HFA-134a and HFA-227, but such surfactants must be demonstrated to be free of any toxicity to humans.

WO 96/19968 suggests the use of a pharmaceutical formulation comprising a particulate medicament, at least one sugar, and a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant. The particle size of the sugars employed in the formulations is the to be obtainable using conventional techniques such as milling and micronization, and the suspension stability of the aerosol formulations is the to be especially good.

WO 00/27363 discloses aqueous dispersions of nanoparticulate aerosol formulations, dry powder nanoparticulate aerosol formulations, propellant-based aerosol formulations, methods

of using the formulations in aerosol delivery devices, and methods of making such aerosol formulations. The nanoparticles in the aqueous dispersions or dry powder aerosol formulations comprise insoluble drug particles having a surface modifier thereon; and there is demonstrated the ability to aerosolize a concentrated nanoparticulate dispersion in an ultrasonic nebulizer which incorporates a fine mesh screen into its design. A therapeutic quantity of a concentrated nanoparticulate beclomethasone dipropionate formulation can be aerosolized in less than two seconds.

WO 00/00181 discloses compositions containing corticosteroid compounds present in a dissolved state, formulated in a concentrated, essentially non-aqueous form for storage, or in a diluted, aqueous-based form for ready delivery. The corticosteroid compositions contain ethoxylated derivatives of vitamin E and/or a polyethyleneglycol fatty acid ester as the high HLB surfactant present in the formulation. For example, beclomethasone dipropionate monohydrate is dissolved in a 2:1 wt./wt. mixture of PEG-200 and α-tocopherol polyethylene glycol succinate and then diluted with water, 1:6.65 by volume.

WO 99/47196 discloses methods and devices for delivering active agent formulations in dry powder or nebulized form, or in admixture with a propellant, the formulations being delivered at an inspiratory flow rate of <17 L/min, preferably 5-10 L/min. Bioavailability of the active agent is increased due to increased deposition of the active agent in the lung. A flow restrictor is used which comprises an aperture or set of apertures and a valving arrangement.

WO 99/16420 discloses stabilized dispersions that may be administered to the lung of a patient using a nebulizer, which comprise a stabilized colloidal system containing a perforated microstructure of the active agent dispersed in a fluorocarbon suspension medium. Density variations between the suspended particles and the suspension medium are minimized and the attractive forces between the microstructures are attenuated, so that the disclosed dispersions are particularly resistant to degradation, such as by settling or flocculation.

U.S. Patent No. 5,874,063 discloses finely divided particles of a pharmaceutical substance which, when exposed to water vapor, gives off heat of <1.2 J/g. Examples are given of

salbutamol sulfate (25%) and lactose (75%) conditioned with water at relative humidity 55-65%, of a non-conditioned micronized substance mixture (5-8 J/g), and of a conditioned micronized mixture (<0.5 J/g).

U.S. Patent No. 5,192,528 discloses pharmaceutical liposomes containing corticosteroids for the treatment of respiratory tract diseases. For example, a liposome suspension contains 95% egg phosphatidylcholine, 29.6 mg/mL; 95% egg phosphatidylglycerol, 0.9 mg/mL; beclomethasone dipropionate, 0.42 mg/mL; vitamin E, 0.172 mg/mL; Na_2HPO_4, 1.5 mg/mL; NaCl, 5.0 mg/mL; and water to 1.0 mL. The liposome suspension is aerosolized in a nebulizer at an air pressure of 10 psi to obtain aerosol particles with a mass median aerodynamic diameter of approximately 0.42 μm.

EP 338,670 discloses a solution of an inhalation drug packaged in a sealed disperser containing a pressurized gas and provided with a one-way outlet metering valve, that may be administered by nebulization. The dispenser may be prepared by introducing the solution and the pressurized gas into the dispenser under sterile conditions, or the dispenser may be sterilized after introduction of the solution and the pressurized gas. A preferred solution contains Na cromoglycate and chlorbutol for use in the treatment of obstructive airways diseases, and is prepared by dissolving chlorbutol in water at 20-60°C in a covered or sealed vessel, and admixing the resulting solution with solid Na cromoglycate.

U.S. Patent No. 4,908,382 discloses inhalation of a nebulized solution containing 10 mg furosemide and 7 mg NaCl with pH adjusted to 9 with a NaOH solution, which is effective in the treatment of asthmatic patients with exercise-induced bronchoconstriction.

GB 2,204,790 discloses mixtures of nedocromil Na with anti-cholinergic agents which are synergistic in the treatment of reversible obstructive airways diseases. An example of a nebulizer solution is one containing 0.5% (wt./vol.) nedocromil Na, 0.2% of atropine methonitrate, and water to 100%.

WO 87/00431 discloses treatment of bronchospastic disease characterized by airways hyper-reactivity by administration of gallopamil, a known Ca channel blocker. An example is a 3 mL nebulizer solution containing 1-20 mg gallopamil hydrochloride, 4% ethanol, and 4% propylene glycol in sterile saline, with pH adjusted to 6 with $NaHCO_3$.

EP 140,434 discloses pharmaceutical compositions with anticholinesterase, agonistic cholinergic, and antimuscarinic activity contained in a parasympathomimetic quaternary ammonium salt and a nasal carrier suitable for nasal administration. An example of a nebulizer solution is one containing neostigmine methylsulfate, 3 g; NaCl, 0.9 g; KH_2PO_4, 0.68 g; NaOH, 0.056 g; methyl *p*-hydroxybenzoate, 0.080 g; propyl *p*-hydroxybenzoate, 0.020 g; glycerin, 10 g; and water to 100 mL.

U.S. Patent No. 3,715,432 discloses aqueous aerosol compositions for inspiration into the alveoli in treatment of lung disorders, containing submicron (0.2-1 μ diameter) particles which are stable against evaporation; prepared by dispersing 100 mg to 5 g lecithin, *e.g.*, DL-dipalmitoyl-α-lecithin, in 100 mL water or isotonic saline solution; and nebulized by an ultrasonic generator at 25-75°C.

W0 95/01324 discloses a method and apparatus suitable for the formation of particulate drugs in a controlled manner utilizing a supercritical fluid particle formation system. The apparatus comprises a particle formation vessel with means for controlling the temperature and pressure of the vessel, together with means for the co-introduction into the vessel of a supercritical fluid and a vehicle containing at least one drug substance in solution or suspension, such that dispersion and extraction of the vehicle occur substantially simultaneously by the action of the supercritical fluid. The simultaneous co-introduction of the vehicle containing at least one drug substance in solution or suspension and the supercritical fluid, allows a high degree of control of parameters, *e.g.*, temperature, pressure and flow rate, of both vehicle fluid and supercritical fluid, at the exact point when they come into contact with one another. This gives a high degree of control over the conditions under which particles of the drug substance suspended or dissolved in the vehicle are formed, and thus of the resulting physical properties of the particles.

WO 95/31964 discloses a formulation suitable for nebulization comprising fluticasone propionate, substantially all of the particles of which have a particle size of <12 μm; one or more surfactants; one or more buffering agents; and water. An example of a nebulizer solution is one containing micronized fluticasone propionate, 0.525 mg; polyoxyethylene sorbitan monolaurate, 0.14 mg; sorbitan monolaurate, 0.018 mg; NaH_2PO_4, 18.80 mg; Na_2HPO_4, 3.50 mg; NaCl, 9.60 mg; and water to 2 mL.

WO 99/18971 discloses an aqueous nebulizer suspension containing water, mometasone furoate monohydrate, a nonionic surfactant, a soluble salt, and optionally a pH buffer. The suspension is prepared by ultra-sonication or jet milling techniques. An example of a nebulizer solution is one containing mometasone furoate, 500 mg; Polysorbate-80, 50 mg; citric acid monohydrate, 181 mg; sodium citrate dihydrate, 335 μg; sodium chloride, 9 mg; and water q.s. 1 mL. The suspension has a median particle size of 1.24 μm and a mean particle size of 1.34 μm.

WO 96/25919 discloses an aerosol comprising droplets of an aqueous dispersion of nanoparticles comprising beclomethasone particles having a surface modifier on the surface thereof. An example of a nebulizer solution is one containing a suspension of 2.5% beclomethasone dipropionate in an aqueous solution of polyvinyl alcohol as a surface modifier. The nanoparticles have a particle size distribution of 0.26 μm.

WO 96/22764 discloses pharmaceutical liposomes or dehydrated liposomes for use in the treatment of asthma by inhalation therapy. An example of a nebulizer solution is one containing 9α-chloro-6α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-diene-17β-carboxylate and one or more synthetic phospholipids, especially 1-*N*-hexadecanoyl-2-(9-*cis*-octadecenoyl)-3-sn-phosphatidylcholine, 700 mg; and Na 1,2-di(9-*cis*-octadecenoyl)-3-sn-phosthatidylserine, 300 mg dissolved in *tert*-BuOH, and the solution thereby obtained mixed with 100 mg of the above-recited 17β-carboxylate dissolved in 5 mL *tert*-BuOH. The resulting solution is added dropwise to 200 mL phosphate-buffered saline

solution, and the aqueous liposome suspension is dialyzed against PBS and concentrated to 20 mL, filtered, and dispensed into vials for administration by nebulizer.

As already indicated, finely divided drug particles are prepared by conventional methods that involve micronization or grinding, although a number of other techniques are also available for their production. Micronization can produce particles which have regions of partially amorphous structure, but which are generally sufficiently stable for pharmaceutical use. However, these particles are liable to change their structure when kept in an adverse environment, such as during storage of a drug when conditions of high humidity that cause agglomeration may be encountered. Such adverse conditions can also be encountered during use of the drug by a patient. Drug particles produced by conventional methods often give off significant amounts of heat when exposed to water vapor. It is known in the art that this problem can be avoided by surface treatment of the particles without substantially altering their particle size. An added benefit of such treated particles is that they help to increase the respirable fraction of drugs in powder form when used in dry powder inhalation devices. Such particles have also been found to have a greater degree of crystallinity than more conventional fine particles. Preferably such particles give off less than 1.0 J/g, more preferably less than 0.5 J/g, and most preferably less than 0.1 J/g.

The particle size of drug substances in finely divided form, where it is desired that such particles enter deep into the lung of a patient being treated, should be <10 μm, and is preferably in the range of 0.1 to 10 μm. Where excipients in finely divided form are used as carriers for such particulate drug substances, they may be of a particle size of <10 μm, and preferably are in the range of 0.1 to 10 μm. In those cases when it is desired that the excipient does not enter the lung to any appreciable extent, the excipient particles may have a size of up to about 120 μm, *e.g.*, of from about 30 to about 120 μm. The size of a particle of either a drug substance or an excipient may be measured using a Malvern Master Sizer, a Coulter Counter, or a microscope. Such particles sizes are usually expressed as mass median diameters.

The total surface area of the particulate drug substances and their excipients which comprise the pharmaceutical compositions of the present invention is also an important criterion.

Surface areas of the particles are determined by BET gas absorption, *e.g.*, as measured by a Flowsorb II 2300 or Gemini 2370, available from Micromeritics Co., USA, and should be from 3 to 12 m^2/g, and preferably of from 3 to 9 m^2/g.

The weight ratio of particulate drug substances to their excipients which are utilized in the pharmaceutical compositions of the present invention is preferably in the range of 1:1 to 1:1000, respectively, and more preferably in the range of 1:1 to 1:500, and most preferably in the range of 1:1 to 1:200.

Suitable excipients for use in the pharmaceutical compositions of the present invention are selected from those which are generally recognized as safe for inhalation use, and include, *e.g.*, carbohydrates, including sugars, *e.g.*, lactose, glucose, fructose, galactose, trehalose, sucrose, maltose, xylitol, mannitol, myoinositol, raffinose, maltitol, and melezitose. Other suitable excipients include amino acids, *e.g.*, alanine and betaine; and compounds which enhance the absorption of drug substances in the lung, such as surfactants, *e.g.*, alkali metal salts of fatty acids, including sodium tauro-dihydrofusidate, lecithins, sodium glycocholate, sodium taurocholate, and octylglucopyranoside. Other types of excipients useful in forming the pharmaceutical compositions of the present invention include anti-oxidants, *e.g.*, ascorbic acid; and buffer salts.

All of the substances which are components of the pharmaceutical compositions of the present invention can be used in the form of solvates, *e.g.*, hydrates; esters; or salts; or in the form of solvates or hydrates of such salts or esters.

In certain embodiments of the present invention, the method disclosed in above-mentioned WO 95/01324 is used, including an apparatus suitable for the formation of particulate drugs in a controlled manner utilizing a supercritical fluid particle formation system. An aerosol pharmaceutical formulation prepared in accordance with this method comprises a combination of compounds of the present invention having a controlled particle size, shape and morphology, together with a fluorocarbon, hydrogen-containing fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant. In particular, use of particulate crystalline

forms of the component compounds can provide benefits consisting of a reduction in the rates of agglomeration and deposition of drug substance onto aerosol can walls, actuator and valve components. Use of such particulate crystalline forms may also permit the formation of stable dispersions using little or no additional components such as surfactants or co-solvents. It is also possible to reduce the adsorption of drug substances into the rubber components of the valve and/or actuator parts of the delivery device. A further benefit of minimizing or eliminating the use of formulation excipients such as surfactants and co-solvents is a formulation that may be substantially taste and odor free, less irritating and less toxic than conventional formulations. Preferably the propellant is 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134a), in which formulations the weight ratio of drug to propellant is preferably between 0.025:75 and 0.1:75, for example, 0.05:75.

Preparation of particles using the supercritical fluid particle formation method also permits control over the quality of the crystalline and polymorphic phases of those particles. Many of the compound components of the combinations of the present invention exist in two or more polymorphic forms, and it is desirable to provide the best particulate forms for these polymorphs as well. It is possible to achieve such quality control because the particles will experience the same stable conditions of temperature and pressure when formed. This method also affords the potential for enhanced purity of the particulate final product, which is a result of the high selectivity of supercritical fluids under different working conditions, that in turn enables the extraction of one or more impurities that may be present from the vehicle containing the drug substance of interest.

Co-introduction of the vehicle and supercritical fluid, leading to simultaneous dispersion and particle formation, allows particle formation to be carried out at temperatures at or above the boiling point of the vehicle, enabling operation of the process in temperature and pressure domains which allow the formation of particulate products not otherwise achievable. Thus, control of parameters such as size and shape in the particulate product will depend upon the operating conditions used when carrying out the supercritical fluid method. Variables include the flow rates of the supercritical fluid and/or of the vehicle containing the drug substance, the

concentration of the drug substance in the vehicle, and the temperature and pressure inside the particle formation vessel.

Aerosol pharmaceutical formulations containing compound combinations of the present invention are prepared in a form having a dynamic bulk density of <0.1g/cm^{-3}, preferably in a range of between 0.01 and 0.1 g/cm^{-3} and, more preferably, in the range of between 0.01 and 0.075 g/cm^{-3}, together with a fluorocarbon, hydrogen-containing fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant. The dynamic bulk density (W) is indicative of a substance's fluidizability and is defined as:

$$W = \frac{(P - A)C}{100} + A$$

where P is the packed bulk density (g/cm^{-3}), A is the aerated bulk density (g/cm^{-3}), and C is the compressibility (%) where C is calculated by the equation:

$$C = \frac{P - A}{P} \times 100$$

In those cases where the value of W is low, there is a correspondingly high degree of fluidizability.

When crystallized compound components of the present invention prepared by other conventional methods are compared to those prepared by the above-described supercritical fluid particle formation method, both before and after micronization, the component compounds exhibit a significantly lower dynamic bulk density. It will be appreciated that in the case of an inhaled pharmaceutical, it is particularly desirable to produce a drug substance which is readily fluidizable, thereby potentially improving its inhalation properties. Thus, the component compounds used in the formulations of the present invention are observed to have improved handling and fluidizing characteristics compared with the compounds crystallized by other conventional methods.

Preferably, the of the present invention are within a particle size range suitable for pharmaceutical dosage forms to be delivered by inhalation or insufflation. A suitable particle size range for this use is 1 to 10 μm, preferably 1 to 5 μm. The particles also generally have a

uniform particle size distribution, as measured by a uniformity coefficient of from 1 to 100, typically 1 to 20, *e.g.*, 5 to 20.

The drug substances employed in the pharmaceutical formulations of the present invention typically have a low cohesivity, for example of 0 to 20%, preferably 0 to 5%, as established by methods of measurement based on those described by R.L. Carr in *Chemical Engineering*, 163-168, 1965.

Conventionally crystallized component compounds used in the present invention may also be studied by differential scanning calorimetry (DSC) in order to show any transition between two or more polymorphic forms that may exist. Use of the above-described supercritical fluid particle formation method allows the preparation of substantially pure polymorphs or controlled mixtures of the polymorphic forms. The thus prepared polymorphs are also stable, meaning that there is no transition from one polymorph to another observed under DSC conditions. By "substantially pure" polymorph is meant a composition containing a first polymorph, but essentially none of the other polymorph(s); and by "essentially none" is meant less than 0.5% w/w based upon the first polymorph, *e.g.*, 0.1% or less.

A component compound of the present invention prepared by the above-described supercritical fluid particle formation method may be used to prepare a pharmaceutical composition which further comprises a pharmaceutically acceptable carrier. Preferred carriers for this purpose include polymers, *e.g.*, starch and hydroxypropylcellulose; silicon dioxide; sorbitol; mannitol; and lactose, *e.g.*, lactose monohydrate. Using the above-described supercritical fluid particle formation method, a component compound and a carrier may be co-crystallized together to form multi-component particles comprising both the component compound and the carrier. Pharmaceutical formulations of the present invention comprise the multi-component particles together with a fluorocarbon, hydrogen-containing fluorocarbon, or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellant. Preferred embodiments of the present invention include a pharmaceutical composition comprising a component compound together with lactose in the form of multi-component particles.

For further details concerning the use of supercritical fluids, see J.W. Tom and P.G. Debendetti, "Particle Formation with Supercritical Fluids - A Review", *J. Aerosol. Sci.*, 22 (5), 555-584 (1991). A supercritical fluid can be defined as a fluid existing simultaneously at or above its critical pressure (P_C) and its critical temperature (T_C). Supercritical fluids are characterized by high diffusivity, low viscosity, and low surface tension compared with other non-supercritical liquids. The significant compressibility of supercritical fluids compared with that of the ideal gas implies large changes in fluid density in response to slight changes in pressure, which in turn means highly controllable solvation power. Supercritical fluid densities typically range from 0.1-0.9 g/mL under normal working conditions. Consequently, selective extraction with one supercritical fluid is possible.

Many supercritical fluids are normally gases under ambient conditions, thereby eliminating the evaporation/concentration step needed with conventional liquid extraction. Further, most of the commonly used supercritical fluids create non-oxidizing or non-degrading atmospheres due to their inertness and the moderate temperatures which may be employed during routine working, thus providing a protective environment for sensitive and thermolabile compounds. Carbon dioxide is the most extensively used supercritical fluid due to its cheapness, non-toxicity, non-flammability and low critical temperature.

As a result of the above-described characteristics of supercritical fluids, several techniques of extraction and particle formation have been developed which utilize supercritical fluids, in addition to that described in the above-mentioned W0 95/01324.

As used herein, the term "supercritical fluid" means a fluid at or above its critical pressure (P_C) and critical temperature (T_C) simultaneously. In practice, the pressure of the fluid is likely to be in the range of from 1.01 P_C - 7.0 P_C, and its temperature in the range of from 1.01 T_C, - 4.0 T_C. The term "vehicle" as used herein means a fluid which dissolves a solid or solids, to form a solution, or which forms a suspension of a solid or solids which do not dissolve, or else have a low solubility in the fluid. The vehicle can be composed of one or more fluids.

As used herein, the term "supercritical solution" means a supercritical fluid which has extracted and dissolved the vehicle. The term "dispersion" as used herein means the formation of droplets of the vehicle containing at least one drug substance in solution or suspension. The term "particulate product" as used herein includes products in a single-component or multi-component form, *e.g.*, as an intimate mixture of one component in a matrix of another component.

Supercritical fluids for use as described herein include carbon dioxide, nitrous oxide, sulphur hexafluoride, xenon, ethylene, chlorotrifluoromethane, ethane, and trifluoromethane. Carbon dioxide is an especially preferred choice as supercritical fluid. The supercritical fluid may optionally contain one or more modifiers, *e.g.*, methanol, ethanol, isopropanol or acetone. When used, the modifier preferably constitutes not more than 20%, and more particularly constitutes between 1 and 10%, of the supercritical fluid. The term "modifier" as used herein is well known to those persons skilled in the art. Accordingly, a modifier (or co-solvent) may be described as a substance which, when added to a supercritical fluid, changes the intrinsic properties of the supercritical fluid at or about the critical point. It will be appreciated that the precise conditions of operation of the process described herein will be dependent upon the choice of supercritical fluid and whether or not any modifiers are present.

It is preferred to maintain the pressure inside the particle formation vessel substantially in excess of the Pc, *e.g.*, 100-300 bar for carbon dioxide, while the temperature is maintained slightly above the Tc, *e.g.*, 40-600°C for carbon dioxide. The flow rates of the supercritical fluid and/or the vehicle may also be controlled so as to achieve a desired particle size, shape and/or form. Typically, the ratio of the vehicle flow rate to the supercritical fluid flow rate is between 0.001 and 0.1, preferably between 0.01 and 0.07, and more preferably around 0.03. The method preferably additionally involves collecting the particulate product following its formation, and may also involve recovering the supercritical solution formed, separating the components of the solution, and recycling one or more of those components for future use. It will be appreciated that the choice of a suitable combination of supercritical fluid, modifier, if any, and vehicle is well within the capabilities of a person of ordinary skill in the art.

Use of an automated back-pressure regulator such as model number 880-81 produced by Jasco Inc. can eliminate pressure fluctuation across the particle formation vessel and ensure a more uniform dispersion by the supercritical fluid of the vehicle containing the drug substance, with narrow droplet size distribution, during the particle formation process. The dispersed droplets are unlikely to reunite to form larger droplets, since the dispersion occurs by the action of the supercritical fluid, which also ensures thorough mixing with the vehicle and rapidly removes the vehicle from the drug substance, leading to particle formation. The means for co-introduction of the supercritical fluid and the vehicle into the particle formation vessel should allow for concurrent directions of flow, preferably by means of a coaxial nozzle. This procedure ensures no contact between the formed particles and the vehicle fluid around the nozzle tip area. Such contact reduces control of the final product size and shape.

Further control over droplet size in addition to that provided by the above-described nozzle design, is achieved by managing the flow rates of the supercritical fluid and the vehicle fluid. Also, retaining the particles in the particle formation vessel eliminates the potential of contact with the vehicle fluid that might otherwise take place on depressurizing of the supercritical solution. Such contact would alter the shape and size, and potentially the yield, of the particulate product. Another advantage of the above-described method is that it can allow particle formation to occur in a completely closed environment in which the apparatus is sealed from the atmosphere. This facilitates the maintenance of sterile operating conditions and the elimination of oxygen, moisture, or other contaminants. It also reduces the risk of environmental pollution.

The final aerosol pharmaceutical formulation of the present invention desirably contains 0.03-0.13% w/w, preferably 0.07% w/w, of medicament relative to the total weight of the formulation.

Suitable propellants for use in the pharmaceutical compositions of the present invention comprise any fluorocarbon, hydrogen-containing fluorocarbon, or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof having a sufficient vapor pressure to render them effective as propellants. Preferably, the propellant will be a non-solvent for the medicament

involved. Suitable propellants include (C_1-C_4) hydrogen-containing chlorofluorocarbons, *e.g.*, CH_2ClF, $CClF_2CHClF$, CF_3CHClF, CHF_2CClF_2, $CHClFCHF_2$, CF_3CH_2Cl, and $CClF_2CH_3$; (C_1-C_4) hydrogen-containing fluorocarbons, *e.g.*, CHF_2CHF_2, CF_3CH_2F, CHF_2CH_3, and CF_3CHFCF_3; and perfluorocarbons, *e.g.*, CF_3CF_3 and $CF_3CF_2CF_3$.

Where mixtures of fluorocarbon, hydrogen-containing fluorocarbon, or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellants are employed, they may be mixtures of the above-identified propellant compounds, or they may be mixtures, preferably binary mixtures, with other fluorocarbon, hydrogen-containing fluorocarbon, or hydrogen-containing chlorofluorocarbon propellants, *e.g.*, $CHClF_2$, CH_2F_2, and CF_3CH_3. Preferably, a single fluorocarbon, hydrogen-containing fluorocarbon, or hydrogen-containing chlorofluorocarbon is employed as the propellant. Particularly preferred as propellants are (C_1-C_4) hydrogen-containing fluorocarbons, *e.g.*, 1,1,1,2-tetrafluoroethane, CF_3CH_2F; and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propane, CF_3CHFCF_3, especially 1,1,1,2-tetrafluoroethane. It is preferred, but not required, that propellants are used which do not degrade stratospheric ozone. Accordingly, it is preferred that the pharmaceutical formulations of the present invention be substantially free of chlorofluorocarbons, *e.g.*, CCl_3F, CCl_2F_2, and CF_3CCl_3.

The propellant used in preparing the pharmaceutical compositions of the present invention may additionally contain a volatile adjuvant such as a saturated hydrocarbon, *e.g.*, propane, *n*-butane, isobutane, pentane, and isopentane; or a dialkyl ether, *e.g.*, dimethyl ether. Up to 50% w/w of the propellant which is being used may comprise a volatile hydrocarbon, *e.g.*, 1-30% w/w. Preferably, however, pharmaceutical formulations of the present invention are substantially free of volatile adjuvant.

It is not required that the pharmaceutical compositions of the present invention contain a surfactant or a co-solvent, and it is not necessary to pre-treat the medicament prior to dispersal in the propellant. However, certain pharmaceutical formulations of the present invention may include liquid components of higher polarity than the propellant employed. Such polarity may be determined by the method described in EP 327,777. Where such components of higher polarity are included, alcohols, *e.g.*, ethanol, are preferable. Such higher polarity liquid

components are preferably included at relatively low concentrations, *e.g.*, <5%, preferably <1% w/w, based on the total weight of fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon present. Preferred pharmaceutical formulations of the present invention contain essentially no higher polarity liquid components, *i.e.*, <0.1% w/w, based on total weight of propellant, *e.g.*, 0.0001% or less.

Where a surfactant is employed in the pharmaceutical compositions of the present invention, it is selected from those which are physiologically acceptable upon administration by inhalation, *e.g.*, oleic acid; sorbitan trioleate (Span® 85); sorbitan mono-oleate; sorbitan monolaurate; polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate; polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate; natural lecithin; fluorinated and perfluorinated surfactants including fluorinated lecithins; fluorinated phosphatidylcholines; oleyl polyoxyethylene (2) ether; stearyl polyoxyethylene (2) ether; lauryl polyoxyethylene (4) ether; block copolymers of oxyethylene and oxypropylene; synthetic lecithin; diethylene glycol dioleate; tetrahydrofurfuryl oleate; ethyl oleate; isopropyl myristate; glyceryl monooleate; glyceryl monostearate; glyceryl mono-ricinoleate; cetyl alcohol; stearyl alcohol; polyethylene glycol 400; cetyl pyridinium chloride; benzalkonium chloride; olive oil; glyceryl monolaurate; corn oil; cotton seed oil; and sunflower seed oil.

Embodiments of the present invention comprising a pharmaceutical formulation in which the particulate medicament is pre-coated with surfactant, preferably contain substantially a non-ionic surfactant having reasonable solubility in substantially non-polar solvents, since it facilitates coating of the medicament particles when using solvents in which the medicament has limited or minimal solubility. The particulate drug substance with its dry coating of surfactant may then be suspended in propellant, optionally with a co-solvent such as ethanol. These types of pharmaceutical formulations are well known in the art and are described in WO 92/08446 and WO 92/08447.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be prepared by dispersal of the combination of particulate drug substances and the pharmaceutically acceptable carrier in the selected propellant in an appropriate container with the aid, *e.g.*, of sonication. This preparation process is preferably carried out under anhydrous conditions in order to prevent

any adverse effects on suspension stability from moisture. Chemical and physical stability and the pharmaceutical acceptability of the aerosol formulations of the present invention may be determined using techniques that are well known in the art. For example, chemical stability of the components may be determined by HPLC assay of the overall formulation after storage for a prolonged period of time. Physical stability data may be obtained from analytical techniques, *e.g.*, leak testing, valve delivery assay based on average shot weights per actuation, dose reproducibility assay based on active ingredient per actuation, and spray distribution analysis.

The particle size distribution of the aerosol formulations of the present invention may be measured by conventional techniques, *e.g.*, by cascade impaction, or by twin impinger analysis as described in *British Pharmacopoeia*, A204-207, Appendix XVII C, 1988. Using this technique, the "respirable fraction" may be calculated, which, as used herein, means the amount of active ingredient collected in the lower impingement chamber per actuation, expressed as a percentage of the total amount of active ingredient delivered per actuation. The pharmaceutical formulations of the present invention containing the combination of compounds as described herein of mean particle size between 1 and 10 μm, preferably have a respirable fraction of 30% or more by weight of the medicaments, more preferably 30-70% by weight, *e.g.*, 30-50% by weight, based on the total weight of the medicaments.

The pharmaceutical formulations of the present invention may be filled into canisters suitable for delivering pharmaceutical aerosol formulations. Such canisters generally comprise a container capable of withstanding the vapor pressure of the propellant employed, *e.g.*, a plastic or plastic-coated glass bottle, or preferably a metal can, *e.g.*, an aluminum can that is optionally anodized, lacquer-coated, and/or plastic-coated, the container being closed with a metering valve. Canisters lined with a fluorocarbon polymer, especially polytetrafluoroethylene, PTFE, in combination with a non-fluorocarbon polymer, especially polyethersulfone, PES, are preferred. Typical metering valves are designed to deliver a metered amount of the pharmaceutical formulation per actuation, and usually incorporate a gasket to prevent leakage of propellant through or around the valve. The gasket may comprise any suitable elastomeric material, *e.g.*, low density polyethylene; chlorobutyl rubber; black and white butadiene-

acrylonitrile rubbers; butyl rubber; and neoprene. Suitable valves are available from a number of different manufacturers.

Conventional bulk manufacturing methods and machinery well known in the art may be employed in the preparation of large scale batches for the commercial production of filled canisters. For example, in one bulk manufacturing method, a metering valve is crimped onto an aluminum can to form an empty canister. The particulate medicament is thereafter added to a charge vessel and liquefied propellant is pressure filled through the charge vessel into a manufacturing vessel. The particulate medicament suspension is mixed before recirculation to a filling machine, and an aliquot of the medicament suspension is then filled through the metering valve into the canister. Each filled canister is check-weighed, coded with a batch number, and packed into a tray for storage prior to release testing.

Each filled canister is conveniently fitted into a suitable channeling device to form a metered dose inhaler for administration of the medicament into the lungs or nasal cavity of a patient. Channeling devices comprise, *e.g.*, a valve actuator and a cylindrical or cone-like passage through which the medicament may be delivered from the filled canister *via* the metering valve to the nose or mouth of a patient. Metered dose inhalers are typically designed to deliver a fixed unit dosage of medicament per actuation, *e.g.*, in the range of 10-500 μg of medicament per puff. However, the actual amount of medicament administered per day to a patient will depend upon the age and condition of that patient, the particular medicaments being administered, and the frequency of administration of the medicaments. When combinations of medicaments are employed as in the case of the present invention, the dose of each component of the combination will generally be that employed for each component when used alone. Typically, administration may be one or more times, *e.g.*, 1-8 times per day, with 1-4 puffs being inhaled during each individual administration. Each filled canister for use in a metered dose inhaler contains anywhere from about 60 to about 240 doses or puffs of medicament.

Preparations and Working Examples

There follows a description of numerous Examples showing preparation of pharmaceutical compositions containing a combination of therapeutic agents in accordance with the present invention. These Examples are intended to further illustrate the combinations of therapeutic agents of the present invention, pharmaceutical compositions containing them, and processes in accordance with which the pharmaceutical compositions may be readily prepared by the artisan. The artisan will be aware of many other suitable processes and pharmaceutically acceptable carriers that are also available, as well as acceptable variations in the procedures and ingredients described below.

The description which follows is for the purpose of illustrating the present invention and is not intended to in any way create limitations, express or implied, upon the scope of the present invention. The claims appended hereto are for the purpose of reciting the present invention, of expressing the contemplated scope thereof, and of pointing out particulars thereof.

Example 1

A package in the form of a pressurized, tetrafluoroethylene-coated aluminum canister for use in a metered dose inhaler is prepared which is sufficient to provide about 200 actuations of the inhaler, each actuation providing about 20 μg of each active ingredient.

The contents of each the canister are as follows:

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

tiotropium bromide

trichloromonofluoromethane

dichlorotetrafluoroethane

dichlorodifluoromethane

soya lecithin

Example 2

A package in the form of a pressurized, tetrafluoroethylene-coated aluminum canister for use in a metered dose inhaler is prepared which is sufficient to provide about 200 actuations of the inhaler, each actuation providing about 20 μg of each active ingredient.

The contents of each the canister are as follows:

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-2-phenylacetamide

tiotropium bromide

dichlorotetrafluoroethane

trichloromonofluoromethane

dichlorodifluoromethane

soya lecithin

Example 3

A package in the form of a pressurized, tetrafluoroethylene-coated aluminum canister for use in a metered dose inhaler is prepared which is sufficient to provide about 200 actuations of the inhaler, each actuation providing about 20 μg of each active ingredient.

The contents of each the canister are as follows:

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzamide

tiotropium bromide

dichlorotetrafluoroethane

trichloromonofluoromethane

dichlorodifluoromethane

soya lecithin

Example 4

A package in the form of a pressurized, tetrafluoroethylene-coated aluminum canister for use in a metered dose inhaler is prepared which is sufficient to provide about 200 actuations of the inhaler, each actuation providing about 20 μg of each active ingredient.

The contents of each the canister are as follows:

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzenesulfonamide

tiotropium bromide

trichloromonofluoromethane

dichlorotetrafluoroethane

dichlorodifluoromethane

soya lecithin

Example 5

A package in the form of a pressurized, tetrafluoroethylene-coated aluminum canister for use in a metered dose inhaler is prepared which is sufficient to provide about 200 actuations of the inhaler, each actuation providing about 20 μg of each active ingredient.

The contents of each the canister are as follows:

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(benzylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol

dichlorotetrafluoroethane

tiotropium bromide

ethanol

dichlorodifluoromethane

ascorbic acid

Example 6

A package in the form of a non-pressurized glass vial is prepared which may be used for administration of the active ingredients as an aerosol mist by hand-bulb nebulizer, compressed

air or oxygen operated nebulizer, or by an intermittent positive pressure breathing (IPPB) device.

The contents of each the vial are as follows:

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(cyclohexylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol
sodium metabisulfite
tiotropium bromide
glycerin or saccharin sodium
chlorobutanol
citric acid or sodium citrate
purified water
sodium chloride

Example 7

A package in the form of a pressurized, tetrafluoroethylene-coated aluminum canister for use in a metered dose inhaler is prepared which is sufficient to provide about 200 actuations of the inhaler, each actuation providing about 20 μg of each active ingredient.

The contents of each the canister are as follows:

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-{[(cyclohexylmethyl)amino]-methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol
tiotropium bromide
sorbitan trioleate
trichloromonofluoromethane
dichlorodifluoromethane

Example 8

A package in the form of a pressurized, tetrafluoroethylene-coated aluminum canister for use in a metered dose inhaler is prepared which is sufficient to provide about 200 actuations of the inhaler, each actuation providing about 20 μg of each active ingredient.

The contents of each the canister are as follows:
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[(cyclopentylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol
tiotropium bromide
oleic acid
trichloromonofluoromethane
dichlorodifluoromethane

Example 9

A package in the form of a non-pressurized glass vial is prepared which may be used for administration of the active ingredients as an aerosol mist by hand-bulb nebulizer, compressed air or oxygen operated nebulizer, or by an intermittent positive pressure breathing (IPPB) device.

The contents of each the vial are as follows:
N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-1-propanesulfonamide
tiotropium bromide
sodium chloride
sulfuric acid
benzalkonium chloride
purified water

Example 10

A package in the form of a double-foil blister strip in which each blister contains a powder formulation is prepared. The package is designed for use with a device that opens each the blister when the device is actuated. The active ingredients are dispersed from the blister into the air stream created when the patient inhales through the mouthpiece of the device.

The dry powder contents of each the blister are as follows:

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol

lactose

tiotropium bromide

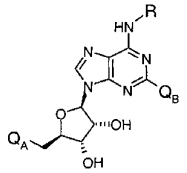
We Claim:

1. A pharmaceutical composition comprising:
(i) an adenosine A_{2A} receptor agonist agent; and
(ii) an anti-cholinergic agent,
wherein the combination is therapeutically effective in the treatment of an obstructive airways disease when administered by inhalation.

2. A pharmaceutical composition comprising:
(i) an adenosine A_{2A} receptor agonist agent; and
(ii) an anti-cholinergic agent comprising tiotropium and derivatives thereof,
wherein the combination is therapeutically effective in the treatment of an obstructive airways disease when administered by inhalation.

3. The pharmaceutical composition according to one of claims 1 or 2, wherein the obstructive airways disease is asthma, COPD, or other obstructive airways disease exacerbated by heightened bronchial reflexes, inflammation, bronchial hyper-reactivity and bronchospasm.

4. The pharmaceutical composition according to one of claims 1 or 2, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent comprises a compound of Formula (3.0.1):



(3.0.1)

wherein:
Q_A is $-OR^1$, $-C(=O)NHR^3$, $-R^5$, or $-R^7$, wherein
R^1 is -H, (C_1-C_4) alkyl, or cyclopropylmethyl;

R^3 is -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, cyclopropylmethyl, phenyl, naphthyl, azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, or HET, where the azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl are substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, wherein

HET is C-linked pyrrolyl, imidazolyl, triazolyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, quinazolinyl, phthalazinyl, benzoxazolyl, or quinoxalinyl, each substituted by 0-3 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, cyano, or halo;

R^5 is -CH_2OH or -$C(=O)NR^{14}R^{16}$, wherein

R^{14} and R^{16} are each independently -H, or (C_1-C_6) alkyl substituted by 0 or 1 of cyclopropyl;

R^7 is a C-linked, 5-membered aromatic heterocycle containing (a) 1-4 ring nitrogen atoms, or (b) 1-2 ring nitrogen atoms and 1 oxygen or 1 sulfur ring atom, where the heterocycle is substituted by 0 or 1 (C_1-C_6) alkyl substituted by 0 or 1 of phenyl, -OH, (C_1-C_6) alkoxy, or -$NR^{18}R^{20}$, wherein

R^{18} and R^{20} are each independently -H, (C_1-C_6) alkyl, or taken together with the nitrogen atom to which they are attached, are azetidinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl, each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl; and

Q_B is -$(CH_2)_n$-A-R^9, -$C(=O)N(R^{11})$-B-R^{13}, -CH_2-$NHS(=O)_2$-B-R^{15}, or -L-D-$N(R^{17})$-E-$NR^{19}R^{21}$, wherein

n is 1 or 2, and

A is -NR^{22}-, -$NR^{22}C(=O)$-, -$NR^{22}C(=O)NR^{24}$-, -$NR^{22}C(=O)O$-, -$OC(=O)NR^{22}$-, -$C(=O)NR^{22}$-, -$NR^{22}S(=O)_2$-, -$S(=O)_2NR^{22}$-, -O-, -S-, or -$S(=O)_2$-, wherein

R^{22} and R^{24} are each independently -H, (C_1-C_4) alkyl, or benzyl substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo, or cyano;

R^9 is a group of the formula -$(CH_2)_p$-R^{26}-W, wherein

p is 0, 1, or 2,

R^{26} is a bond, (C_1-C_4) alkylene, (C_3-C_7) cycloalkylene, phenylene, or naphthylene, the cycloalkylene, phenylene, and naphthylene each substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo, or (C_1-C_4) alkoxy(C_1-C_4) alkylene, and

W is a member selected from the group consisting of:

(a) -H, -$NR^{28}R^{30}$, $R^{28}R^{30}$N-alkylene-, -OR^{28}, -$C(=O)OR^{28}$, -$OC(=O)R^{28}$, -$S(=O)_2R^{28}$, -CN, -$S(=O)_2NR^{28}R^{30}$, -$NR^{28}C(=O)R^{30}$, -$NR^{28}S(=O)_2R^{30}$, or -$C(=O)NR^{28}R^{30}$; wherein R^{28} and R^{30} are the same or different and are selected from the group consisting of -H, (C_1-C_4) alkyl, phenyl and benzyl,

provided that:

(i) when W is -$OC(=O)R^{28}$, -$S(=O)_2R^{28}$, -$NR^{28}C(=O)R^{30}$, or -$NR^{28}S(=O)_2R^{30}$, then the terminal R^{30} is not -H; and

(ii) R^{26} is a bond, p is 0, and W is -H only when A is -NR^{22}, -$NR^{22}C(=O)NR^{24}$, -$OC(=O)NR^{22}$, -$C(=O)NR^{22}$, -$S(=O)_2NR^{22}$, -O-, or -S-;

(b) an optionally-substituted, fully- or partially-saturated or -unsaturated, mono- or bicyclic, heterocyclic group, which is linked to R^{26} by a ring carbon atom; and

(c) N-linked azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholinyl, each substituted by 0-3 (C_1-C_4) alkyl; with the proviso that -$(CH_2)_p$-R^{26}- is not -CH_2-; and

where A is -NR^{22}-, -$C(=O)NR^{22}$-, -$OC(=O)NR^{22}$-, or -$S(=O)_2NR^{22}$-, R^{22} and R^9 may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an azetidine, pyrrolidine, piperidine, or piperazine ring, substituted by 0-3 of (C_1-C_4) alkyl;

R^{11} is -H or (C_1-C_6) alkyl;

B is a bond or (C_1-C_6) alkylene; and

R^{13} is a member selected from the group consisting of:

(a) -H; (C_1-C_6) alkyl; -$C(=O)OR^{32}$; -CN; -$C(=O)NR^{32}R^{34}$; -(C_3-C_8) cycloalkyl; phenyl; or naphthyl, where the -(C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, or naphthyl is substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6)alkyl, $R^{32}R^{34}N(C_1$-$C_6)$alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, fluoro(C_1-C_6)alkoxy, (C_2-C_5) alkanoyl, halo, -OR^{32}, cyano, -$C(=O)OR^{32}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, -$S(=O)_mR^{35}$ where m is 0, 1, or 2, -$NR^{32}R^{34}$, -$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, -$C(=O)NR^{32}R^{34}$, -$NR^{32}C(=O)R^{35}$, or -$NR^{32}S(=O)_2R^{35}$; with the proviso that R^{13} is not -H when B is a bond;

(b) -$NR^{32}R^{34}$; -OR^{32}; -$C(=O)OR^{32}$; -$OC(=O)R^{34}$; -$S(=O)_2R^{34}$; -CN; -$S(=O)_2NR^{32}R^{34}$; -$NR^{32}COR^{34}$; or -$C(=O)NR^{32}R^{34}$; when B is (C_2-C_6)-alkylene;

(c) a C-linked, 4- to 11-membered ring, mono- or bicyclic, heterocycle having either from 1 to 4 ring nitrogen atom(s), or 1 or 2 nitrogen and 1 oxygen or 1 sulfur ring atoms;

C-substituted by 0-2 of oxo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $R^{36}R^{38}N$(C_1-C_6) alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkoxy, fluoro(C_2-C_5) alkanoyl, halo, cyano, $-OR^{36}$, $-R^{37}$, $-C(=O)R^{36}$, $-NR^{36}R^{38}$, $-C(=O)OR^{36}$, $-S(=O)_mR^{37}$ where m is 0, 1, or 2, $-S(=O)_2NR^{36}R^{38}$, $-C(=O)NR^{36}R^{38}$, $-NR^{36}S(=O)_2R^{37}$, or $-NR^{36}C(=O)R^{37}$; and

N-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6) alkyl, $R^{36}R^{38}N$(C_2-C_6) alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_2-C_5) alkanoyl, $-R^{37}$, $-C(=O)R^{36}$, $-C(=O)OR^{37}$, $-S(=O)_2R^{37}$, $-S(=O)_2NR^{36}R^{38}$, or $-C(=O)NR^{36}R^{38}$; and

(d) N-linked azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, or morpholinyl, when B is C_2-C_6 alkylene,

each C-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_1-C_6) alkyl, $R^{32}R^{34}N$(C_1-C_6) alkyl, halo(C_1-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkoxy, (C_2-C_5) alkanoyl, halo, $-OR^{32}$, cyano, $-C(=O)OR^{32}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, $-S(=O)_mR^{35}$ where m is 0, 1, or 2, $-NR^{32}R^{34}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, $-C(=O)NR^{32}R^{34}$, $-NR^{32}C(=O)R^{35}$, or $-NR^{32}S(=O)_2R^{35}$; and

each the piperazinyl or homopiperazinyl N-substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy(C_2-C_6) alkyl, $R^{32}R^{34}N$(C_2-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, $-C(=O)OR^{35}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, $-S(=O)_2R^{35}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{34}$, or $-C(=O)NR^{32}R^{34}$, wherein

R^{32} and R^{34} are each independently -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or phenyl, or R^{32} and R^{34} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, or tetrahydroisoquinolinyl, each substituted on a ring carbon atom by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_1-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, $-C(=O)NR^{54}R^{56}$, $-C(=O)OR^{54}$, or (C_2-C_5) alkanoyl, further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0 or 11 of fluoro-(C_1-C_6) alkoxy, halo, $-OR^{54}$, cyano, $-S(=O)_mR^{55}$, $-NR^{54}R^{56}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, $-NR^{54}C(=O)R^{55}$, or $-NR^{54}S(=O)_2R^{55}$, and the piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl are substituted on the secondary nitrogen atom by 0 or 1 of

(C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_2-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$(C_2-C_6) alkyl, fluoro(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, $-C(=O)OR^{55}$, (C_3-C_6) cycloalkyl, $-S(=O)_2R^{55}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, or $-C(=O)NR^{54}R^{56}$;

R^{35} is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or phenyl;

R^{36} and R^{38} are each independently -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, naphthyl, or HET as defined above; and

R^{37} is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, naphthyl, or HET as defined above;

R^{15} has the same meaning as parts (a), (b), and (c) of R^{13} defined above, including all sub-substituents thereof;

L is a bond or a linking group $-C(=O)NR^{40}$, where R^{40} has the same meaning as R^{11} defined above;

D is $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, or $-CH_2CH_2CH_2-$, each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl or (C_3-C_8) cycloalkyl;

E is $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)_2-$, or $-C[=N(CN)]-$;

R^{17} is R^{11} as defined above;

R^{19} is -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or benzyl;

R^{21} is azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl, or homopiperidin-4-yl, each substituted by 0-2 of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or benzyl; or -(C_2-C_6) alkylene-R^{42}, or -(C_1-C_6) alkylene-R^{44}; or

R^{19} and R^{21} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperidinyl, or homopiperazinyl, each substituted on a ring nitrogen or carbon atom by 0-3 of (C_1-C_6) alkyl or (C_3-C_8) cycloalkyl, and further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0-3 of $-NR^{46}R^{48}$, where

R^{42} is $NR^{50}R^{52}$, or azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl, or tetrahydroisoquinolin-1-yl, each substituted on a ring carbon atom by 0 or 1 (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_1-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_1-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, $-C(=O)NR^{54}R^{56}$, $-C(=O)OR^{54}$, or (C_2-C_5) alkanoyl, and further substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by 0 or 1 of fluoro(C_1-C_6) alkoxy, halo, $-OR^{54}$, cyano, $-S(=O)_mR^{55}$, $-NR^{54}R^{56}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, $-NR^{54}C(=O)R^{55}$, or -

$NR^{54}S(=O)_2R^{55}$, and further the piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl are substituted on the ring nitrogen atom not attached to the (C_2-C_6) alkylene group by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy-(C_2-C_6) alkyl, $R^{54}R^{56}N$-(C_2-C_6) alkyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, $-C(=O)OR^{55}$, (C_3-C_8) cycloalkyl, $-S(=O)_2R^{55}$, $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$, or $-C(=O)NR^{54}R^{56}$;

R^{44} is phenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, or pyridin-4-yl, each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, or cyano;

R^{46} and R^{48} are each independently -H or (C_1-C_6) alkyl, or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl, or piperidinyl, each substituted by 0 or 1 of (C_1-C_6) alkyl;

R^{50} is -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or benzyl;

R^{52} is -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, phenyl, benzyl, fluoro-(C_1-C_6) alkyl, $-C(=O)NR^{54}R^{56}$, $-C(=O)OR^{55}$, (C_2-C_5) alkanoyl, or $-S(=O)_2NR^{54}R^{56}$;

R^{54} and R^{56} are each independently -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or phenyl;

R^{55} is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, or phenyl; and

R is -H, (C_1-C_6) alkyl, or fluorenyl, where the (C_1-C_6) alkyl is substituted by 0-2 of phenyl, or naphthyl, where the phenyl or naphthyl is substituted by 0 or 2 of (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo, or cyano,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The pharmaceutical composition according to one of claims 1 or 2, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is a compound selected from the group consisting of:

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-2-phenylacetamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzenesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(benzylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(cyclohexylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-{[(cyclohexylmethyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-[(cyclopentylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-1-propanesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-(2-aminoethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-[2-(cyclohexylamino)ethyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(isopropylamino)methyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-(2-{9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)benzenesulfonamide;

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[2-(isopropylamino)ethyl]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperdinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-phenylethyl-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(4-isopropyl-1-piperdinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-(2-pyridinylmethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2-furanyl]-*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]- 9*H*-purine-2-carboxamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide;

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-(phenylethylamino)-9*H*-purin-2-yl]methyl}benzenesulfonamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(1-naphthylmethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)benzenesulfonamide;

2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]-*N*-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-ethanesulfonamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[(benzylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(propylsulfonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(isopropylsulfonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(phenylsulfonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[([1,1'-biphenyl]-4-ylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(naphthylsulfonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl)-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-di-isopropylamino)ethyl]urea;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]urea;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-[({[(2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-{2-[[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}-carbonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

N-({6-[[2,2-bis(4-chlorophenyl)ethyl]amino}-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N*-[2-(2-di-isopropylamino)ethyl]urea;

N-[2-(dicyclobutylamino)ethyl]-N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxy-methyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)urea;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

N-{2-[({[2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-{2-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-*N*-{2-[({[2-(di-isopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino] -9*H*-purine-2-carboxamide;

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]amino}-carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide;

N-(2-{[({2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]ethyl}amino)carbonyl]amino}ethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide; and

N-(2-{[({2-[cyclohexyl(isopropyl)amino]ethyl}amino)carbonyl]amino}ethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide.

6. The pharmaceutical composition according to one of claims 1 or 2, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is a compound disclosed generally or specifically in WO 00/23457, WO 00/77018, WO 01/27131, or WO-A-01/27130.

7. The pharmaceutical composition according to one of claims 1 or 2, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is a compound selected from the group consisting of:

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide;

cis-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(4-isopropylcyclohexyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl)-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

trans-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(4-isopropylcyclohexyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl)-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide;

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-{[(isopropylsulfonyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl)-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

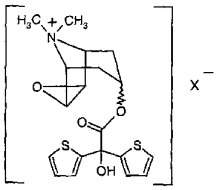
6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

N-({9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-*N'*-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea; and

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-{2-[({[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide,

and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

8. The pharmaceutical composition according to claim 2, wherein the tiotropium and derivatives thereof is a compound of Formula (1.1.1):



(1.1.1)

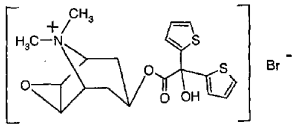
wherein X^- is a physiologically acceptable anion.

9. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the physiologically acceptable anion, X^-, is selected from the group consisting of: fluoride, F^-; chloride, Cl^-; bromide, Br^-; iodide, I^-; methanesulfonate, $CH_3S(=O)_2O^-$; ethanesulfonate, $CH_3CH_2S(=O)_2O^-$; methylsulfate, $CH_3OS(=O)_2O^-$; benzene sulfonate, $C_6H_5S(=O)_2O^-$; and *p*-toluenesulfonate, 4-CH_3-$C_6H_5S(=O)_2O^-$.

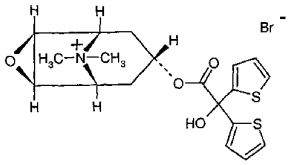
10. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the physiologically acceptable anion, X^-, is bromide, Br^-.

11. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the tiotropium and derivatives thereof is a 3-α compound.

12. The pharmaceutical composition according to claim 11, wherein the tiotropium and derivatives thereof is tiotropium bromide, (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonane bromide, represented by Formula (1.1.2) or Formula (1.1.3):



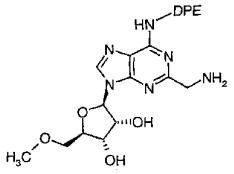
(1.1.2)



(1.1.3).

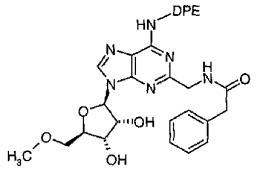
13. The pharmaceutical composition according to claim 2, wherein:

(a) the adenosine A_{2A} receptor agonist is selected from the group consisting of:



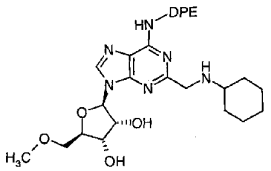
(3.0.6)

9-[(2R,3R,4S,5R)-2-{2-(aminomethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



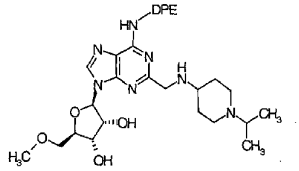
(3.0.7)

N-{[9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(methoxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-2-yl]methyl}-2-phenylacetamide



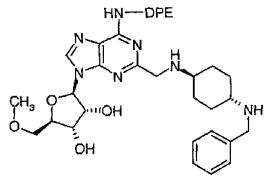
(3.0.9)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[2-(cyclohexylamino)methyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



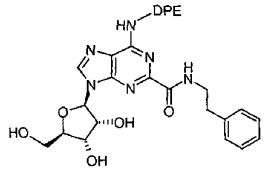
(3.0.11)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-2-{[(1-isopropyl-4-piperidinyl)amino]methyl}-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)-tetrahydro-3,4-furandiol



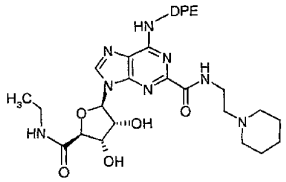
(3.0.17)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{2-({[*trans*-4-(benzylamino)cyclohexyl]amino}methyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-5-(methoxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol



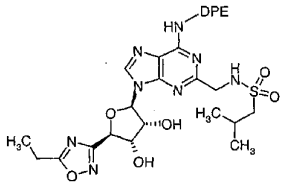
(3.0.25)

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-phenethyl-9*H*-purine-2-carboxamide



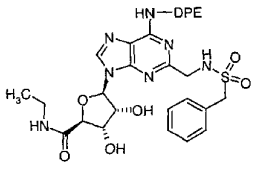
(3.0.28)

6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



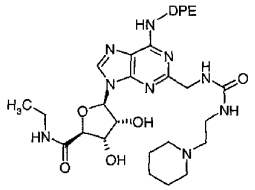
(3.0.34)

N-({6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purin-2-yl}methyl)-2-methyl-1-propanesulfonamide



(3.0.40)

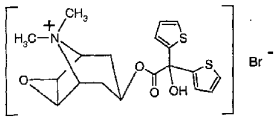
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-{[(benzylsulfonyl)amino]methyl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide



(3.0.46)

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(6-[(2,2-diphenylethyl)-amino]-2-[[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}-9*H*-purin-9-yl}-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide; and

(b) the anti-cholinergic agent is tiotropium bromide of Formula (1.1.2):



(1.1.2).

14. A method for the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases in a mammal in need of such treatment, comprising administering to the mammal by inhalation a therapeutically effective amount of a combination of therapeutic agents comprising:

(i) an adenosine A_{2A} receptor agonist; and

(ii) an anti-cholinergic agent.

15. A method for the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases in a mammal in need of such treatment, comprising administering to the mammal by inhalation a therapeutically effective amount of a combination of therapeutic agents comprising:
(i) an adenosine A_{2A} receptor agonist; and
(ii) an anti-cholinergic agent selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof.

16. The method of treatment according to one of claims 14 or 15, wherein the obstructive airways disease is asthma, COPD, or other obstructive airways disease exacerbated by heightened bronchial reflexes, inflammation, bronchial hyper-reactivity and bronchospasm.

17. The method of treatment according to claim 16, wherein the mammal in need of treatment is a human being.

18. The method of treatment according to claim 17, wherein the administration by inhalation comprises simultaneous or sequential delivery of the combination of therapeutic agents in the form of an aerosol or dry powder dispersion.

19. The method of treatment according to claim 18, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is the adenosine A_{2A} receptor agonist agent specified in claim 4.

20. The method of treatment according to claim 18, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is the adenosine A_{2A} receptor agonist agent specified in claim 5.

21. The method of treatment according to claim 18, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is the adenosine A_{2A} receptor agonist agent specified in claim 6.

22. The method of treatment according to claim 18, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is the adenosine A_{2A} receptor agonist agent specified in claim 7.

23. The method of treatment according to claim 18, wherein the anti-cholinergic agent is the anti-cholinergic agent specified in claim 8.

24. A pharmaceutical composition suitable for administration by inhalation, the pharmaceutical composition comprising:
(a) a pharmaceutically acceptable carrier;
(b) an adenosine A_{2A} receptor agonist; and
(c) an anti-cholinergic agent,
wherein the pharmaceutical composition is therapeutically effective in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases in a mammal in need of such treatment.

25. A pharmaceutical composition suitable for administration by inhalation, the pharmaceutical composition comprising:
(a) a pharmaceutically acceptable carrier;
(b) an adenosine A_{2A} receptor agonist; and
(c) an anti-cholinergic agent selected from tiotropium and derivatives thereof,
wherein the pharmaceutical composition is therapeutically effective in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases in a mammal in need of such treatment.

26. The pharmaceutical composition according to one of claims 24 or 25, wherein the obstructive airways disease is asthma, COPD, or other obstructive airways disease exacerbated by heightened bronchial reflexes, inflammation, bronchial hyper-reactivity and bronchospasm.

27. The pharmaceutical composition according to claim 26, wherein the mammal in need of treatment is a human being.

28. The pharmaceutical composition according to claim 27, wherein the administration by inhalation comprises simultaneous or sequential delivery of the pharmaceutical composition in the form of an aerosol or dry powder dispersion.

29. The pharmaceutical composition according to claim 28, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is the adenosine A_{2A} receptor agonist agent specified in claim 4.

30. The pharmaceutical composition according to claim 28, herein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is the adenosine A_{2A} receptor agonist agent specified in claim 5.

31. The pharmaceutical composition according to claim 28, wherein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is the adenosine A_{2A} receptor agonist agent specified in claim 6.

32. The pharmaceutical composition according to claim 28, herein the adenosine A_{2A} receptor agonist agent is the adenosine A_{2A} receptor agonist agent specified in claim 7.

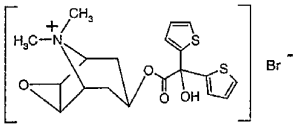
33. The pharmaceutical composition according to claim 28, wherein the anti-cholinergic agent is the anti-cholinergic agent specified in claim 8.

34. The pharmaceutical composition according to claim 33, wherein the physiologically acceptable anion, X^-, is a member selected from the group consisting of fluoride, F^-; chloride, Cl^-; bromide, Br^-; iodide, I^-; methanesulfonate, $CH_3S(=O)_2O^-$; ethanesulfonate, $CH_3CH_2S(=O)_2O^-$; methylsulfate, $CH_3OS(=O)_2O^-$; benzene sulfonate, $C_6H_5S(=O)_2O^-$; *p*-toluenesulfonate, and $4\text{-}CH_3\text{-}C_6H_5S(=O)_2O^-$.

35. The pharmaceutical composition according to claim 34, wherein the physiologically acceptable anion, X^-, is bromide, Br^-.

36. The pharmaceutical composition according to claim 33, wherein the member of the group consisting of tiotropium and derivatives thereof is a 3-α compound.

37. The pharmaceutical composition according to claim 36, wherein the tiotropium and derivatives thereof is tiotropium bromide, (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonane bromide, represented by Formula (1.1.2):



(1.1.2).

38. A package containing a pharmaceutical composition for insertion into a device capable of simultaneous or sequential delivery of the pharmaceutical composition in the form of an aerosol or dry powder dispersion, to a mammal in need of treatment, wherein the pharmaceutical composition is the pharmaceutical composition according to one of claims 24 or 25.

39. The package according to claim 38, wherein the pharmaceutical composition is the pharmaceutical composition according to claim 27.

40. The package according to claim 38, wherein the pharmaceutical composition is the pharmaceutical composition according to claim 28.

41. The package according to claim 39, wherein the device is a metered dose inhaler, or a dry powder inhaler.

42. The package according to claim 40, wherein the device is a metered dose inhaler, or a dry powder inhaler.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094273 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/52, 9/72, A61P 11/06, 11/08 // (A61K 31/52, 31:46)

(21) International Application Number: PCT/EP02/05764

(22) International Filing Date: 25 May 2002 (25.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/293,530 25 May 2001 (25.05.2001) US
60/303,934 9 July 2001 (09.07.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **YEADON, Michael** [US/GB]; Ramsgate Road, SANDWICH, Kent CT13 9NJ (GB). **ARMSTRONG, Roisin, Anne** [US/US]; MYSTIC, CT (US). **WATSON, John, W.** [US/US]; LEDYARD, CT (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
11 December 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/094273 A3

(54) Title: COMBINATION OF AN ADENOSINE A2A-RECEPTOR AGONIST AND TIOTROPIUM OR A DERIVATIVE THEREOF FOR TREATING OBSTRUCTIVE AIRWAYS

(57) Abstract: A combination of therapeutic agents useful in the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases comprising (i) an adenosine A_2 receptor agonist; and (ii) an anti-cholinergic agent, preferably comprising a member selected from the group consisting of tiotropium and derivatives thereof; the combination being therapeutically effective in the treatment of the diseases when administered by inhalation; as well as to a method of treating the obstructive airways and other inflammatory diseases comprising administering separately, simultaneously or sequentially to the mammal by inhalation a therapeutically effective amount of the combination of therapeutic agents; as well as to a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier together with the combination of therapeutic agents; as well as to a product containing the compounds of the combination for separate, simultaneous or sequential administration by inhalation to a mammal for the treatment of obstructive airways and other inflammatory diseases. It is preferred that the anti-cholinergic agent component be tiotropium bromide.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/05764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/52 A61K9/72 A61P11/06 A61P11/08 //(A61K31/52, 31:46)

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 A61P

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, PASCAL, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 01 94368 A (STEPHENSON PETER THOMAS ;PFIZER LTD (GB); MANTELL SIMON JOHN (GB);) 13 December 2001 (2001-12-13) page 1, line 26 -page 2 ---	1-42
Y	WO 00 72799 A (LINDEN JOEL M ;UNIV VIRGINIA (US); SAREMBOCK IAN J (US); SULLIVAN) 7 December 2000 (2000-12-07) claim 1 page 13, line 14 - line 24 ---	1-42
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 November 2002	20/11/2002

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. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Sindel, U

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat[redacted] Application No
PCT/EP 02/05764

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development." TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES. ENGLAND OCT 1998, vol. 19, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 paragraph 'ANTICHOLINERGICS!	1-42

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/05764

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194368 A	13-12-2001	AU 6053701 A	17-12-2001
		WO 0194368 A1	13-12-2001
		US 2002058641 A1	16-05-2002
WO 0072799 A	07-12-2000	AU 5294100 A	18-12-2000
		WO 0072799 A2	07-12-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 29/00	Ａ６１Ｐ 29/00	
// Ｃ０７Ｄ 451/12	Ｃ０７Ｄ 451/12	
Ｃ０７Ｈ 19/167	Ｃ０７Ｈ 19/167	

(81)指定国 AP(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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二
(72)発明者 イェドン マイケル
イギリス ケント シーティー１３ ９エヌジェイ サンドウィッチ ラムズゲイト ロード
(72)発明者 アームストロング ロイジン アン
アメリカ合衆国 コネチカット州 ミスティーク
(72)発明者 ワトソン ジョン ダブリュ
アメリカ合衆国 コネチカット州 レッドヤード

Ｆターム(参考) 4C057 BB02 DD01 LL32 LL33 LL41
4C064 AA03 AA27 CC02 DD01 EE03 FF03 GG06
4C084 AA19 AA20 ZA282 ZA591 ZB111 ZC412
4C086 AA01 AA02 CB22 EA18 MA02 MA04 ZA59 ZB11