

(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2007-526291

(P2007-526291A)

(43) 公表日 平成19年9月13日(2007.9.13)

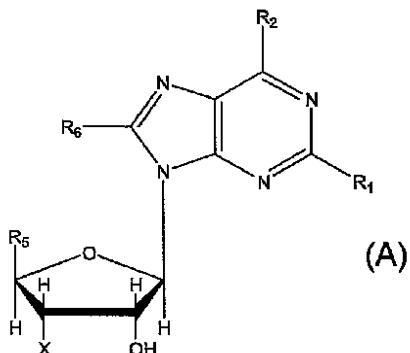
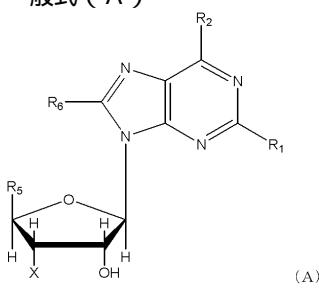
(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07H 19/167</b> (2006.01)	C07H 19/167	4 C057
<b>A61K 31/708</b> (2006.01)	A61K 31/708	4 C086
<b>A61P 25/04</b> (2006.01)	A61P 25/04	
<b>A61P 35/00</b> (2006.01)	A61P 35/00	
<b>A61P 29/00</b> (2006.01)	A61P 29/00	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 65 頁)	最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2007-501345 (P2007-501345)	(71) 出願人 505011110 ケンブリッジ・バイオテクノロジー・リミテッド Cambridge Biotechnolog y Ltd. 英国シービー1・1エイチダブリュー、ケンブリッジ、ウェリントン・ストリート1 O番
(86) (22) 出願日	平成17年3月4日 (2005.3.4)	(74) 代理人 100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月5日 (2006.9.5)	(74) 代理人 100116311 弁理士 元山 忠行
(86) 國際出願番号	PCT/GB2005/000800	(74) 代理人 100122301 弁理士 富田 憲史
(87) 國際公開番号	W02005/084653	
(87) 國際公開日	平成17年9月15日 (2005.9.15)	
(31) 優先権主張番号	0405009.2	
(32) 優先日	平成16年3月5日 (2004.3.5)	
(33) 優先権主張国	英國 (GB)	
(31) 優先権主張番号	0405012.6	
(32) 優先日	平成16年3月5日 (2004.3.5)	
(33) 優先権主張国	英國 (GB)	
(31) 優先権主張番号	PCT/GB2004/000902	
(32) 優先日	平成16年3月5日 (2004.3.5)	
(33) 優先権主張国	英國 (GB)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アデノシン受容体アゴニスト

## (57) 【要約】

一般式 (A)



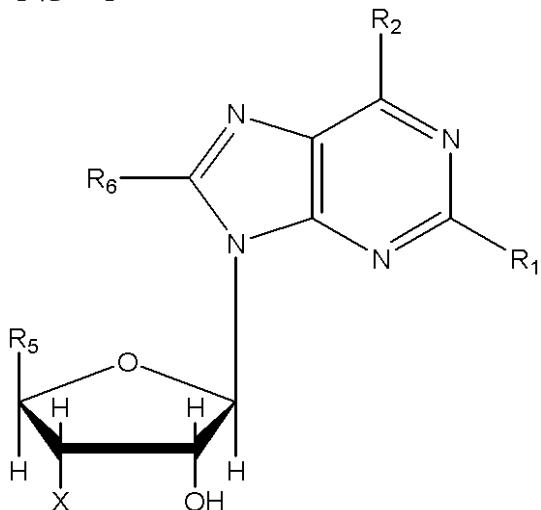
[式中: (I) XがOHのとき、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>1</sub>は、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、OCH<sub>2</sub>シクロプロピル、O-(2,2,3,3-テトラフルオロ-シクロブチル)、フェノキシ、置換フェノキシ、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、またはOCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、(5-インダニル)オキシ、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルアミノ、(R)または(S)-sec-ブチルアミノ、C<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、exo-ノルボルナンアミノ、(N

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

医薬として使用するための、次の一般式

## 【化 1】



[式中：

(I) XがOHのとき、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>1</sub>は、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、OCH<sub>2</sub>シクロプロピル、OCH<sub>2</sub>シクロペンチル、O-(2,2,3,3-テトラフルオロ-シクロブチル)、フェノキシ、置換フェノキシ、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、またはOCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、(5-インダニル)オキシ、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルアミノ、(R)または(S)-sec-ブチルアミノ、C<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、exo-ノルボルナンアミノ、(N-メチル、N-イソアミルアミノ)、フェニルアミノ、メトキシまたはフルオロ置換基のいずれかを有するフェニルアミノ、C<sub>2</sub>スルホン基、C<sub>7</sub>アルキル基、シアノ基、CONH<sub>2</sub>基、または3,5-ジメチルフェニルであるか；または

XがHのとき、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>1</sub>はn-ヘキシリオキシである；あるいは

(II) XがOHのとき、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はNMe<sub>2</sub>、N-(2-イソペンテニル)、ピペラジニル、(N-Me, N-ベンジル)、(N-Me, N-CH<sub>2</sub>Ph(3-Br))、(N-Me, N-CH<sub>2</sub>Ph(3-CF<sub>3</sub>))、または(N-Me, N-(2-メトキシエチル))、またはOCH<sub>2</sub>シクロペンチルであるか；あるいは

(III) XがOHのとき、R<sub>5</sub>はCONHR<sub>3</sub>であり、R<sub>6</sub>はHであり：

R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はイソプロピル基であり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>またはメチルアミノ基(NHMe)またはイソアミル基(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>)のいずれかであるか；あるいは

R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はHであり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であるか；または

R<sub>1</sub>はOMeであり、R<sub>3</sub>はPhであり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であるか；または

R<sub>1</sub>はNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Meであり、R<sub>3</sub>はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Meであり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であるか；あるいは

(IV) XがOHのとき、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>NHCO-R<sub>4</sub>であり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>4</sub>はn-プロピルまたはNHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であるか；あるいは

(V) XがOHのとき、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はHであり：

R<sub>2</sub>がNMe<sub>2</sub>のとき、R<sub>1</sub>はNHシクロヘキシリルであるか；または

R<sub>2</sub>がNHベンジルのとき、R<sub>1</sub>はOMeであるか；あるいは

(VI) XがOHのとき、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はMeで

10

20

30

40

50

あり、R<sub>1</sub> は NH シクロヘキシル、NH シクロペンチル、または NH - n - ヘキシルである] の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項 2】**

X が OH のとき、R<sub>2</sub> は NH<sub>2</sub> であり、R<sub>5</sub> は CH<sub>2</sub> OH であり、そして R<sub>6</sub> は H であり、R<sub>1</sub> は、4 - ニトリル、4 - メチル、3 - フェニル、3 - ブロモ、3 - イソプロピル、2 - メチル、2, 4 - ジフルオロ、2, 5 - ジフルオロ、3, 4 - ジフルオロ、2, 3, 5 - トリフルオロ、または (3 - メチル、4 - フルオロ) で置換されたフェノキシである、医薬として使用するための請求項 1 記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項 3】**

医薬として使用するための、実施例 1 ~ 6 のいずれかで定義される構造を有する請求項 1 または 2 記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項 4】**

医薬として使用するための、実施例 1 ~ 6 において定義される化合物番号 2、3、7 ~ 19、22 ~ 25、28、31 ~ 33、または 35 ~ 60 のいずれかに対応する構造を有する請求項 3 記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

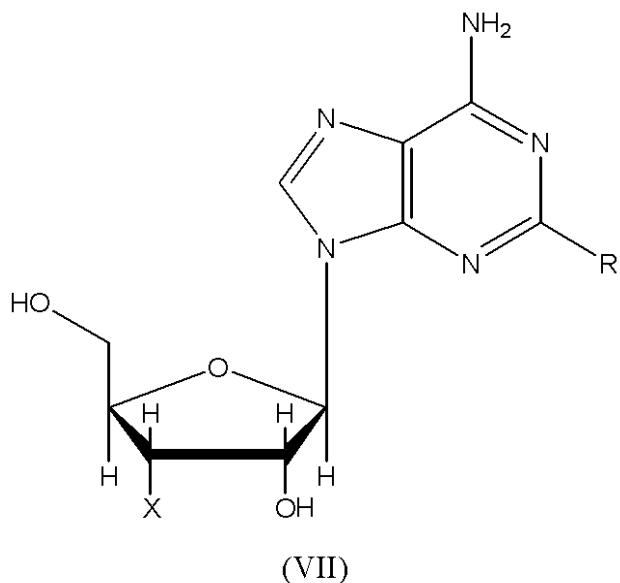
**【請求項 5】**

医薬として使用するための、実施例 1 ~ 6 において定義される化合物番号 2、3、7 ~ 18、22 ~ 25、31 ~ 33、35、37、40、44、45、47、48、または 51 ~ 60 のいずれかに対応する構造を有する請求項 3 記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

**【請求項 6】**

アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体のアゴニズムにより改善または予防され得る病的状態を予防、処置、または改善するための医薬の製造における、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または式 (VII)

**【化 2】**



[式中、R は C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシであり、そして X は H または OH である] の化合物の医薬的に許容される塩の使用。

**【請求項 7】**

疼痛、癌、炎症、自己免疫疾患、虚血 - 再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血性ショック、神経変性 (アルツハイマー病を含む)、筋肉疲労、および筋痙攣を含むアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体のアゴニズムにより改善または予防され得る病的状態を予防、処置、または改善するための医薬の製造における、請求項 6 で定義された式 (VII) の化合物の使用。

**【請求項 8】**

10

20

30

40

50

疼痛を予防、処置、または改善するための医薬の製造における、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または請求項 6 で定義された式 (VII) の化合物の医薬的に許容される塩の使用。

**【請求項 9】**

疼痛が痛覚過敏である、請求項 8 記載の使用。

**【請求項 10】**

痛覚過敏が神経障害性疼痛である、請求項 9 記載の使用。

**【請求項 11】**

癌と関連する疼痛、脾臓の疼痛、骨盤 / 会陰の疼痛、HIV 感染と関連する疼痛、慢性神経障害性疼痛、腰部の疼痛、背部の手術の失敗による疼痛、背部の疼痛、術後疼痛、身体外傷後疼痛、心臓痛、胸部の疼痛、骨盤の疼痛 / PID、関節痛、頸部の疼痛、腸の疼痛、幻肢痛、産婦人科系の疼痛、急性帯状疱疹性疼痛、急性膀胱炎貫通性疼痛の予防、処置、または改善、あるいは神経障害性疼痛、または糖尿病性神経障害、多発性神経障害、線維筋痛、筋膜痛症候群、骨関節炎、帯状疱疹後神経痛、関節リウマチ、座骨神経痛 / 腰椎神経根障害、脊椎管狭窄症、頸関節症、三叉神経痛、腎症痛、月経困難症 / 子宮内膜症により引き起こされるか、あるいはこれらと関連する他の疼痛の予防、処置、または改善のためのものである、請求項 8 から 10 のいずれか記載の使用。

10

**【請求項 12】**

痛覚過敏が炎症性疼痛である、請求項 9 記載の使用。

**【請求項 13】**

疼痛が、炎症または免疫疾患、または合併した炎症、自己免疫疾患、および神経障害性組織損傷の結果として引き起こされるか、あるいはこれらと関連するものである、請求項 8、9、または 12 のいずれか記載の使用。

20

**【請求項 14】**

腸の疼痛、癌と関連する疼痛、背部の疼痛、術後疼痛の予防、処置、または改善、または関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、癌、HIV、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺肉腫 (pulmonary sarcosis)、骨吸収疾患、再灌流損傷、自己免疫性損傷、移植片対宿主拒絶反応、同種移植の拒絶反応、感染に起因する発熱および筋肉痛、線維筋痛、AIDS 関連症候群 (ARC)、ケロイド形成、瘢痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎および麻痺、過敏性腸症候群、骨粗鬆症、脳マラリア、および細菌性髄膜炎により引き起こされる、あるいはこれらと関連する炎症または他の疼痛の予防、処置、または改善のためのものである、請求項 8、9、12、または 13 のいずれか記載の使用。

30

**【請求項 15】**

虚血性疼痛を予防、処置、または改善するための医薬の製造における、請求項 8 記載の使用、または請求項 6 で定義された式 (VII) の化合物の使用。

**【請求項 16】**

冠動脈疾患、末梢動脈疾患、左心室肥大、本態性高血圧、急性高血圧性緊急症、心筋症、鬱血性心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、心臓の不整脈、失神 (syncope)、動脈硬化、軽症慢性心不全、狭心症、プリンツメタル (異型) 狹心症、安定狭心症、運動誘発性狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行 (動脈硬化性閉塞)、動脈炎、拡張機能障害、収縮機能障害、アテローム性動脈硬化症、虚血後 / 再灌流損傷、糖尿病 (I 型または II 型)、血栓塞栓症、出血性事故と関連する疼痛、または低酸素状態誘発性神経細胞損傷から生じる神経障害性疼痛または炎症性疼痛を予防、処置、または改善するための医薬の製造における、請求項 8 または 15 記載の使用。

40

**【請求項 17】**

1 型および 2 型糖尿病の大血管または微小血管合併症、網膜症、ネフロパシー、自律神経障害、または虚血またはアテローム性動脈硬化症により生じる血管損傷を予防、処置、または改善するための医薬の製造における、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または請求項 6 で定義された式 (VII) の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩の使用。

50

**【請求項 18】**

炎症を予防、処置、または改善するための医薬を製造するための、請求項1から5のいずれか記載の化合物、または請求項6で定義された式(VII)の化合物の医薬的に許容される塩の使用。

**【請求項 19】**

癌(例えば、白血病、リンパ腫、癌腫、大腸癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、肝細胞癌、腎臓癌、メラノーマ、肝臓、肺、乳房、および前立腺への転移など)；自己免疫疾患(例えば、臓器移植拒絶反応、紅斑性狼瘡、移植片対宿主拒絶反応、同種移植の拒絶反応、多発性硬化症、関節リウマチ、膵島の破壊により生じる糖尿病および炎症の結果である糖尿病を含むI型糖尿病)；自己免疫性損傷(多発性硬化症、ギランバレー症候群、重症筋無力症を含む)；肥満；弱い組織灌流および炎症と関連する心血管系の状態(例えば、アテローム、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、虚血・再灌流損傷、跛行、鬱血性心不全、脈管炎、出血性ショック、くも膜下出血後攣縮、脳血管障害後攣縮、胸膜炎、心膜炎、糖尿病の心血管系の合併症)；虚血・再灌流損傷、虚血および関連炎症、血管形成術後の再狭窄、および炎症性動脈瘤；てんかん、神経変性(アルツハイマー病を含む)、筋肉疲労または筋痙攣(特に、アスリートの痙攣)、関節炎(例えば、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎)、線維症(例えば、肺、皮膚、および肝臓の)、敗血症、敗血性ショック、脳炎、感染性関節炎、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応、帯状疱疹、毒素性ショック、脳マラリア、ライム病、内毒素性ショック、グラム陰性菌によるショック、出血性ショック、肝炎(組織損傷またはウイルス感染症の両方から生じるもの)、深部静脈血栓症、痛風；呼吸困難と関連する状態(例えば、慢性閉塞性肺疾患、気道の障害および閉塞、気管支収縮、肺血管収縮、呼吸障害、慢性肺炎性疾患、珪肺症、肺肉腫、囊胞性線維症、肺高血圧、肺血管収縮、肺気腫、気管支アレルギーおよび/または炎症、喘息、花粉症、鼻炎、春季力タル、および成人呼吸窮迫症候群)；皮膚の炎症と関連する状態(乾癬、湿疹、潰瘍、接触性皮膚炎を含む)；腸の炎症と関連する状態(クローン病、潰瘍性大腸炎および麻痺(pyresis)、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患を含む)；HIV(特に、HIV感染症)、細菌性髄膜炎、TNF-増強性HIV複製、AZTおよびDDI活性のTNF阻害、骨粗鬆症および他の骨吸收疾患、骨関節炎、関節リウマチ、子宮内膜症由来の不妊症、感染に起因する発熱および筋肉痛、癌に続発する悪液質、感染または悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群(AIDS)に続発する悪液質、AIDS関連症候群(ARC)、ケロイド形成、瘢痕組織形成、アムホテリシンB処置由來の副作用、インターロイキン-2処置由來の副作用、OKT3処置由來の副作用、またはGMC-SF処置由來の副作用、および過剰な抗炎症性細胞(好中球、好酸球、マクロファージ、およびT細胞を含む)活性により介在される他の状態により引き起こされるか、あるいはこれらと関連する炎症を予防、処置、または改善するためのものである、請求項18記載の使用。

**【請求項 20】**

関節症の進行を遅延させるための疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)の製造における、請求項1から5のいずれか記載の化合物、または請求項6で定義された式(VII)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用。

**【請求項 21】**

関節リウマチの進行を遅延させるためのDMARDの製造におけるものである、請求項20記載の使用。

**【請求項 22】**

対象への投与後、pH7.4でのアデノシン受容体における化合物のEC50値未満の化合物のピーク血漿濃度を生じる用量でのものである、請求項6から21のいずれか記載の使用。

**【請求項 23】**

化合物が投与される対象と同種の動物において徐脈、低血圧、または頻脈副作用を生じる、化合物の最小用量の1000分の1から5分の1の用量でのものである、請求項6か

10

20

30

40

50

ら 22 のいずれか記載の使用。

【請求項 24】

用量が、副作用を生じる最小用量の 100 分の 1 から 5 分の 1 のものである、請求項 23 記載の使用。

【請求項 25】

対象に投与した後、化合物が投与されるべき対象と同種の動物において徐脈、低血圧、または頻脈副作用を生じる化合物の最小用量の 1000 分の 1 から 2 分の 1 の間で 1 時間より長い間維持される、化合物の血漿濃度を生じる用量でのものである、請求項 6 から 24 のいずれか記載の使用。

【請求項 26】

用量 0.4 mg / kg 未満でのものである、請求項 6 から 25 のいずれか記載の使用。

【請求項 27】

少なくとも用量 0.003 mg / kg でのものである、請求項 1 から 26 のいずれか記載の使用。

【請求項 28】

用量 0.01 から 0.1 mg / kg でのものである、請求項 6 から 27 のいずれか記載の使用。

【請求項 29】

実施例 1 ~ 6 において定義される化合物番号 2、3、7 ~ 18、22 ~ 25、31 ~ 33、35、37、40、44、45、47、48、または 51 ~ 60 のいずれかに対応する構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩。 20

【請求項 30】

アデノシン A2A 受容体のアゴニズムにより予防または改善され得る病的状態を予防、処置、または改善する方法であって、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または請求項 6 で定義された式 (VII) の化合物の医薬的に許容される塩をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む、方法。

【請求項 31】

疼痛、癌、炎症、自己免疫疾患、虚血 - 再灌流損傷、てんかん、敗血症、敗血性ショック、神経変性 (アルツハイマー病を含む)、筋肉疲労および筋痙攣を含むアデノシン A2A 受容体のアゴニズムにより予防または改善され得る病的状態を予防、処置、または改善する方法であって、請求項 6 で定義される式 (VII) の化合物をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む、方法。 30

【請求項 32】

疼痛を予防、処置、または改善する方法であって、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または請求項 6 で定義された式 (VII) の化合物の医薬的に許容される塩をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む、方法。

【請求項 33】

虚血性疼痛を予防、処置、または改善する方法であって、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または請求項 6 で定義された式 (VII) の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む、方法。 40

【請求項 34】

冠動脈疾患、末梢動脈疾患、左心室肥大、本態性高血圧、急性高血圧性緊急症、心筋症、鬱血性心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、心臓の不整脈、失神、動脈硬化、軽症慢性心不全、狭心症、プリンツメタル (異型) 狹心症、安定狭心症、運動誘発性狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行 (動脈硬化性閉塞)、動脈炎、拡張機能障害、収縮機能障害、アテローム性動脈硬化症、虚血後 / 再灌流損傷、糖尿病 (I 型または II 型)、血栓塞栓症、出血性事故と関連する虚血性疼痛、または低酸素状態誘発性神経細胞損傷から生じる神経障害性疼痛または炎症性疼痛を予防、処置、または改善するものである、請求項 33 記載の方法。 50

**【請求項 3 5】**

炎症を予防、処置、または改善する方法であって、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または請求項 6 で定義された式（VII）の化合物の医薬的に許容される塩をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む、方法。

**【請求項 3 6】**

癌（例えば、白血病、リンパ腫、癌腫、大腸癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、肝細胞癌、腎臓癌、メラノーマ、肝臓、肺、乳房、および前立腺への転移など）；自己免疫疾患（例えば、臓器移植拒絶反応、紅斑性狼瘡、移植片対宿主拒絶反応、同種移植の拒絶反応、多発性硬化症、関節リウマチ、膵島の破壊により生じる糖尿病および炎症の結果である糖尿病を含むⅠ型糖尿病）；自己免疫性損傷（多発性硬化症、ギランバレー症候群、重症筋無力症を含む）；肥満；乏しい組織灌流および炎症と関連する心血管系の状態（例えば、アテローム、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、虚血・再灌流損傷、跛行、鬱血性心不全、脈管炎、出血性ショック、くも膜下出血後攣縮、脳血管障害後攣縮、胸膜炎、心膜炎、糖尿病の心血管系の合併症）；虚血・再灌流損傷、虚血および関連炎症、血管形成術後の再狭窄、および炎症性動脈瘤；てんかん、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋痙攣（特に、アスリートの痙攣）、関節炎（例えば、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎）、線維症（例えば、肺、皮膚、および肝臓の）、敗血症、敗血性ショック、脳炎、感染性関節炎、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応、帶状疱疹、毒素性ショック、脳マラリア、ライム病、内毒素性ショック、グラム陰性菌によるショック、出血性ショック、肝炎（組織損傷またはウイルス感染症の両方から生じるもの）、深部静脈血栓症、痛風；呼吸困難と関連する状態（例えば、慢性閉塞性肺疾患、気道の障害および閉塞、気管支収縮、肺血管収縮、呼吸障害、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺肉腫、囊胞性線維症、肺高血圧、肺血管収縮、肺気腫、気管支アレルギーおよび／または炎症、喘息、花粉症、鼻炎、春季力タル、および成人呼吸窮迫症候群）；皮膚の炎症と関連する状態（乾癬、湿疹、潰瘍、接触性皮膚炎を含む）；腸の炎症と関連する状態（クローン病、潰瘍性大腸炎および麻痺、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患を含む）；HIV（特に、HIV感染症）、細菌性髄膜炎、TNF - 増強性 HIV複製、AZT および DDI活性のTNF阻害、骨粗鬆症および他の骨吸收疾患、骨関節炎、関節リウマチ、子宮内膜症由來の不妊症、感染に起因する発熱および筋肉痛、癌に続発する悪液質、感染または悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に続発する悪液質、AIDS関連症候群（ARC）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、アムホテリシンB処置由來の副作用、インターロイキン-2 処置由來の副作用、OKT3 処置由來の副作用、またはGMSF 処置由來の副作用、および過剰な抗炎症性細胞（好中球、好酸球、マクロファージ、およびT細胞を含む）活性により介在される他の状態により引き起こされるか、あるいはこれらと関連する炎症を予防、処置、または改善するためのものである、請求項 3 5 記載の方法。

**【請求項 3 7】**

1型および2型糖尿病の大血管または微小血管合併症、網膜症、ネフロパシー、自律神経障害、または虚血またはアテローム性動脈硬化症により生じる血管損傷を予防、処置、または改善する方法であって、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または請求項 6 で定義された式（VII）の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む、方法。

**【請求項 3 8】**

関節症の進行を遅延させる方法であって、請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、または請求項 6 で定義された式（VII）の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩を疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）としてそれらを必要とする対象に投与することを含む、方法。

**【請求項 3 9】**

関節リウマチの進行を遅延させるためのものである、請求項 3 8 記載の方法。

**【請求項 4 0】**

10

20

30

40

50

化合物が、pH 7.4 でのアデノシン受容体における化合物のEC<sub>50</sub> 値未満の化合物のピーク血漿濃度を生じる用量で投与されるものである、請求項30から39のいずれか記載の方法。

【請求項41】

化合物が、対象において、アデノシン受容体における化合物の最小EC<sub>50</sub> 値の10000分の1から2分の1の化合物のピーク血漿濃度を生じる量で対象に投与されるものである、請求項30から40のいずれか記載の方法。

【請求項42】

化合物が、対象において、アデノシン受容体における化合物の最小EC<sub>50</sub> 値の10000分の1から2分の1で1時間より長い間維持される化合物の血漿濃度を生じる量で対象に投与されるものである、請求項30から41のいずれか記載の方法。 10

【請求項43】

化合物が、対象において、アデノシン受容体における化合物の最小Kd 値の10000分の1から2分の1の化合物のピーク血漿濃度を生じる量で対象に投与されるものである、請求項30から42のいずれか記載の方法。

【請求項44】

化合物が、対象において、アデノシン受容体における化合物の最小Kd 値の10000分の1から2分の1で1時間より長い間維持される化合物の血漿濃度を生じる量で対象に投与されるものである、請求項30から43のいずれか記載の方法。

【請求項45】

化合物が、化合物が投与される対象と同種の動物において徐脈、低血圧、または頻脈副作用を生じる化合物の最小量の10000分の1から2分の1の量で対象に投与されるものである、請求項30から44のいずれか記載の方法。 20

【請求項46】

化合物が、用量が投与されるべき対象と同種の動物において徐脈、低血圧、または頻脈副作用を生じる化合物の最小用量の10000分の1から2分の1の用量で投与されるものである、請求項30から45のいずれか記載の方法。

【請求項47】

用量が、副作用を生じる最小用量の100分の1から2分の1のものである、請求項46記載の方法。 30

【請求項48】

化合物が、対象において、化合物が投与される対象と同種の動物において徐脈、低血圧、または頻脈副作用を生じる、化合物の最小血漿濃度の10000分の1から2分の1で1時間より長い間維持される化合物の血漿濃度を生じる量で対象に投与されるものである、請求項30から47のいずれか記載の方法。

【請求項49】

化合物が、化合物が投与されるべき対象と同種の動物において徐脈、低血圧、または頻脈副作用を生じる、化合物の最小用量の100分の1から2分の1の間で1時間より長い間維持される化合物の血漿濃度を生じる用量で投与されるものである、請求項30から48のいずれか記載の方法。 40

【請求項50】

化合物が用量0.4mg/kg 未満で投与されるものである、請求項30から49のいずれか記載の方法。

【請求項51】

化合物が用量0.001から0.4mg/kg で投与されるものである、請求項30から50のいずれか記載の方法。

【請求項52】

化合物が少なくとも用量0.003mg/kg で投与されるものである、請求項30から51のいずれか記載の方法。

【請求項53】

10

20

30

40

50

化合物が用量 0 . 0 1 から 0 . 1 m g / k g で投与されるものである、請求項 3 0 から 5 2 のいずれか記載の方法。

**【請求項 5 4】**

化合物が、経口、非経腸、舌下、経皮、髄腔内、経粘膜、静脈内、筋肉内、皮下、局所投与されるか、あるいは吸入により投与されるものである、請求項 3 0 から 5 3 のいずれか記載の方法。

**【請求項 5 5】**

化合物が 1 日当たり 2 または 3 回の頻度で投与されるものである、請求項 3 0 から 5 4 のいずれか記載の方法。

**【請求項 5 6】**

対象がヒト対象である、請求項 3 0 から 5 5 のいずれか記載の方法。

**【請求項 5 7】**

化合物がスponゴシンまたはその医薬的に許容される塩である、請求項 2 0 または 2 1 記載の使用、または請求項 3 8 または 3 9 記載の方法。

**【請求項 5 8】**

請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物 5 0 0 m g まで、および生理的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、単位用量剤形の医薬組成物。

**【請求項 5 9】**

N S A I D または D M A R D と共に請求項 1 から 5 のいずれか記載の化合物、請求項 6 で定義された式 (V I I) の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩 5 0 0 m g まで、および生理的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、単位用量剤形の医薬組成物。

**【請求項 6 0】**

実施例 1 で定義される化合物番号 2 または 3 2 を製造する方法であって、ペンタベンゾイル - 2 - ニトロ - アデノシンを R O H と反応させること、および反応生成物を脱保護して、化合物番号 2 または 3 2 を製造させることを含み、R は、 C H <sub>2</sub> C H F <sub>2</sub> または C H <sub>2</sub> シクロペンチルである、方法。

**【請求項 6 1】**

実施例 1 で定義される化合物番号 3 または 3 5 を製造する方法であって、トリアセトキシ - 6 - クロロ - 2 - ニトロ - アデノシンを R O H と反応させること、および反応生成物を脱保護して、化合物番号 3 または 3 5 を製造することを含み、R は、 C H <sub>2</sub> シクロプロピルまたは 2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロシクロブタンである、方法。

**【請求項 6 2】**

実施例 1 で定義される化合物番号 7 ~ 1 8 のいずれかを製造する方法であって、ペンタベンゾイル - 2 - ニトロ - アデノシンを A r O H と反応させること、および反応生成物を脱保護して、化合物番号 7 ~ 1 8 のいずれかを製造することを含み、A r は、4 - シアノフェニル、3 - フェニル - フェニル、2 , 5 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、3 , 4 - ジフルオロフェニル、2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル、3 - メチル , 4 - フルオロフェニル、2 - メチルフェニル、3 - ブロモフェニル、4 - メチルフェニル、5 - インダニル、または 3 - イソプロピルフェニルである、方法。

**【請求項 6 3】**

実施例 1 で定義される化合物番号 2 2 ~ 2 5 、または 3 1 のいずれかを製造する方法であって、2 - クロロアデノシンを R R ' N H と反応させて、化合物番号 2 2 ~ 2 5 、または 3 1 のいずれかを製造することを含み、R R ' N = N H - ( R ) - s e c - プチル、N H - ( S ) - s e c - プチル、N H - n - ヘキシリ、N H - e x o - ノルボルナン、または N ( M e ) イソアミルである、方法。

**【請求項 6 4】**

実施例 1 で定義される化合物番号 3 3 を製造する方法であって、2 - クロロ - アデノシンを N a S E t と反応させ、2 - エチルチオ - アデノシンを製造すること、および化合物番号 3 3 を 2 - エチルチオ - アデノシンから製造することを含む、方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 6 5】**

実施例 1 で定義される化合物番号 3 7 を製造する方法であって、2 - ヨード - アデノシンを Ar B ( OH )<sub>2</sub> と反応させることを含み、Ar は 3 , 5 - ジメチルフェニルである、方法。

**【請求項 6 6】**

実施例 1 で定義される化合物 4 0 を製造する方法であって、3 ' - デオキシ - テトラベンゾイル - 2 - ニトロ - アデノシンを n - ヘキサノールと反応させること、および反応生成物を脱保護して、化合物番号 4 0 を製造することを含む、方法。

**【請求項 6 7】**

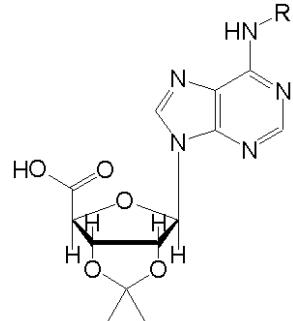
実施例 2 で定義される化合物番号 4 4 、 4 5 、または 4 7 を製造する方法であって、6 - クロロ - アデノシンを R R ' N H と反応させることを含み、R R ' N は、N ( Me ) C H<sub>2</sub> ( 3 - ブロモフェニル ) 、N ( Me ) C H<sub>2</sub> ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) 、または N ( Me ) C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O M e である、方法。 10

**【請求項 6 8】**

実施例 2 で定義される化合物番号 4 8 を製造する方法であって、トリ - アセトキシ - 6 - クロロ - アデノシンをシクロペンチルメチルアルコールと反応させること、および反応生成物を脱保護して、化合物番号 4 8 を製造することを含む、方法。

**【請求項 6 9】**

実施例 3 で定義される化合物番号 5 1 または 5 2 を製造する方法であって、次の式：

**【化 3】**

[ 式中、R は M e またはイソアミルである ] の 2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 6 - アルキルアミノ - アデノシン - 5 ' - カルボン酸をイソプロピルアミンと反応させること、および反応生成物のアセントニド基を脱保護して、化合物番号 5 1 または 5 2 を製造することを含む、方法。 30

**【請求項 7 0】**

実施例 3 で定義される化合物番号 5 3 を製造する方法であって、2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 2 - メトキシ - アデノシン - 5 ' - カルボン酸をアニリンと反応させること、および反応生成物のアセトニド基を脱保護し、化合物番号 5 3 を製造することを含む、方法。

**【請求項 7 1】**

実施例 3 で定義される化合物番号 5 4 を製造する方法であって、2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 2 - クロロ - アデノシン - 5 ' - カルボン酸を n - ヘキシリルアミンと反応させること、反応生成物を n - プチルアミンと反応させること、および反応生成物のアセトニド基を n - プチルアミンで脱保護し、化合物番号 5 4 を製造することを含む、方法。 40

**【請求項 7 2】**

実施例 4 で定義される化合物番号 5 5 を製造する方法であって、2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 5 ' - アミノ - アデノシンを酪酸と反応させること、および反応生成物のアセトニド基を脱保護し、化合物番号 5 5 を製造することを含む、方法。

**【請求項 7 3】**

実施例 4 で定義される化合物番号 5 6 を製造する方法であって、2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 5 ' - アミノ - アデノシンをエチルイソシアネートと反応させること、お 50

および反応生成物のアセトニド基を脱保護し、化合物番号 5 6 を製造することを含む、方法。  
。

【請求項 7 4】

実施例 5 で定義される化合物番号 5 7 を製造する方法であって、トリ - アセトキシ - 6 - クロロ - 2 - ニトロ - アデノシンをジメチルアミンと反応させること、反応生成物をシクロヘキシリルアミンと反応させること、および反応生成物をシクロヘキシリルアミンで脱保護し、化合物 5 7 を製造することを含む、方法。

【請求項 7 5】

実施例 5 で定義される化合物番号 5 8 を製造する方法であって、トリ - アセトキシ - 6 - クロロ - 2 - ニトロ - アデノシンをベンジルアミンと反応させること、および反応生成物をメトキシドアニオンと反応させること、および保護基を脱保護し、化合物 5 8 を製造することを含む、方法。 10

【請求項 7 6】

実施例 6 で定義された化合物 5 9 ~ 6 1 のいずれかを製造する方法であって、2 - クロロ - 8 - メチル - アデノシンを R NH<sub>2</sub> と反応させ、化合物 5 9、6 0、または 6 1 を製造させることを含み、R は、シクロヘキシリル、シクロペンチル、または n - ヘキシリルである、方法。 20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本発明は、アデノシン受容体アゴニストである化合物、および治療用化合物、特に、鎮痛性化合物または抗炎症性化合物、または疾患修飾性抗リウマチ薬 (D M A R D) としてのその使用、ならびにこれらの化合物を用いた疼痛または炎症の予防、処置、または改善方法に関するものである。 20

【0 0 0 2】

アデノシンは、4種の既知の受容体であるアデノシン A 1、A 2 A、A 2 B および A 3 受容体に作用する遍在性の局所ホルモン / 神経伝達物質である。アデノシンは、一般に、組織におけるエネルギーの供給と需要のバランスをとる働きをする。例えば、心臓において、放出されたアデノシンは、結節および心房における A 1 受容体介在性作用により心臓を遅延させ (Belardinelli, L & Isenberg, G Am. J. Physiol. 224, H734-H737)、一方、同時にエネルギー (すなわち、グルコース、脂質、および酸素) 供給を増大させるために冠動脈を拡張させる (Knabb et al., Circ. Res. (1983) 53, 33-41)。同様に、炎症中、アデノシンは炎症活性を阻害する働きをし、一方過剰な神経活性状態 (例えば、てんかん) では、アデノシンは神経発射を阻害する (Klitgaard et al., Eur J. Pharmacol. (1993) 242, 221-228)。このシステム、またはその変形が全ての組織に存在する。 30

【0 0 0 3】

アデノシン自体を用いて、上室性頻拍が診断され、そして処置され得る。アデノシン A 1 受容体アゴニストは、強力な鎮痛剤として作用することが知られており (Sawynok, J. Eur J Pharmacol. (1998) 347, 1-11)、そしてアデノシン A 2 A 受容体アゴニストは、抗炎症活性を有することが知られている (例えば、米国特許第 5,877,180 号および WO 99/34804 を参照)。実験動物において、A 2 A 受容体アゴニストが、敗血症、関節炎、および腎動脈、冠動脈、または大脳動脈の閉塞から生じる虚血 - 再灌流損傷を含む広範な状態に対して有効であることが示されている。これらの状態に共通する因子は、全部ではないがほとんどの炎症細胞に対するこれらの受容体の阻害効果により引き起こされる炎症応答の低減である。 40

【0 0 0 4】

しかしながら、アデノシン受容体の遍在性の分布は、アデノシン受容体アゴニストの投与により、副作用が引き起こされることを意味する。一般的に、このことがアデノシンベースの治療の開発を排除してきた。選択的 A 1 受容体アゴニストは徐脈を引き起こす。A 2 A 受容体アゴニストは広範囲に及ぶ血管拡張を引き起こし、これは結果、低血圧および 50

頻脈となる。第1の選択的A<sub>2A</sub>受容体アゴニスト(2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニルエチルアミノ]-5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン、またはCGS 21680)が、可能性のある抗高血圧剤としてフェーズ2A臨床試験において試験された。しかしながら、この化合物の投与により、血圧の大降下が引き起こされ、結果、心拍出が増大した。これにより、CGS 21680の医薬としての使用が妨げられた。Webb等(J. Pharmacol Exp Ther (1991) 259, 1203-1212)、Casati等(J. Pharmacol Exp Ther (1995) 275(2):914-919)、およびBonnizone等(Hypertension. (1995) 25, 564-9)は、選択的A<sub>2A</sub>アデノシン受容体アゴニストが低血圧および頻脈を引き起こすことを示している。誘発された頻脈の程度は、医薬としてのそれらの使用を排除するのに十分である。Alberti等(J. Cardiovasc Pharmacol. 1997 Sep;30(3):320-4)は、選択的A<sub>2A</sub>アデノシン受容体アゴニストが、血圧を低減し、心拍数および血漿レニン活性の顕著な増大を誘発する可能性のある血管拡張剤であることを開示している。これらの副作用により、医薬としてのそれらの使用が排除される。

10

20

30

40

50

## 【0005】

米国特許第5,877,180号は、A<sub>2A</sub>アデノシン受容体のアゴニストに関し、それは炎症性疾患の処置に有効であると記載されている。好ましいアゴニストであるWRC 0090およびSHA 211(WRC 0474)は、既に報告されたCGS 21680およびCV1808のようなアデノシンアナログより強力かつ選択的であることが開示されている。SHA 211またはWRC 0090の投与は、アナログの他のアデノシン受容体との結合により介在される副作用の確率を低減させると考えられる。しかしながら、含まれているのは、SHA 211の活性に関するインビトロのデータのみである。記載の化合物のいずれかが、重篤な副作用を引き起こすことなくインビボで治療上有効であり得ることは示されていない。強力かつ選択的アデノシンA<sub>2A</sub>受容体アゴニストの他のアデノシン受容体との結合により仲介される副作用は、かかるアゴニストの使用により低減されると予測されるが、アデノシン受容体の遍在性分布は、依然として、これらの化合物が正常組織においてアデノシンA<sub>2A</sub>受容体を活性化し、それゆえ、重篤な副作用(例えば、低血圧および反射性頻脈)を引き起こすことを指す。

## 【0006】

米国特許第3,936,439号は、2,6-ジアミノネプラリン誘導体の哺乳類用冠動脈拡張剤および/または血小板凝集阻害剤としての使用を開示する。N<sup>2</sup>-フェニル-2,6-ジアミノネプラリン、N<sup>2</sup>-シクロヘキシリ-2,6-ジアミノネプラリン、N<sup>2</sup>-(p-メトキシフェニル)-2,6-ジアミノネプラリン、およびN<sup>2</sup>-エチル-2,6-ジアミノネプラリンの冠動脈拡張作用を支持するイヌのインビボデータ、およびN<sup>2</sup>-フェニル-2,6-ジアミノネプラリン、N<sup>2</sup>-シクロヘキシリ-2,6-ジアミノネプラリン、2,6-ジアミノネプラリン、およびN<sup>2</sup>-エチル-2,6-ジアミノネプラリンの血小板凝集阻害作用を支持するインビトロデータが含まれている。FR 2162128(Takeda Chemical Industries, Ltd)は、アデノシン誘導体(少なくとも2個の炭素原子の低級アルキル基を含む2-アルコキシアデノシン誘導体を含む)が低血圧活性および冠動脈血管拡張活性を有することを開示する。イヌのインビボデータは、2-n-ペンチルオキシアデノシン、2-(n-ヒドロキシエトキシ)-アデノシン、および2-フェノキシアデノシンの冠動脈血管拡張活性を支持するものである。しかしながら、米国特許第3,936,439号またはFR 2162128において、記載の化合物のいずれかが、重篤な副作用を引き起こすことなく投与され得ることは示されていない。

## 【0007】

Ribeiro等(Progress in Neurobiology 68 (2003) 377-392)は、神経系におけるアデノシン受容体の概説である。この論文の結びのことば(387頁、右欄、段落8の19行目)で、「昔から言われているように、末梢でのアデノシン受容体の活性化は、低血圧、徐脈、および低体温と関連する・・・これらの副作用は、これまでアデノシン受容体アゴニストの臨床上の有用性を有意に制限してきた。」と述べられている。

## 【0008】

それゆえ、最小の副作用で投与され得るアデノシン受容体アゴニストを提供する必要がある。

#### 【0009】

本発明のある種の態様は、疼痛の処置に関するものである。疼痛は、2つの要素を有し、それぞれが感覚神経の活性化と関連する。第1の要素は、感覚神経が刺激されたとき、例えば、皮膚を暖めた結果、または皮膚を圧迫した結果としての初期または即時相である。第2の要素は、以前に損傷された組織を刺激する感覚機序の感受性の増大の結果である。この第2の要素は、痛覚過敏として言及され、組織損傷から生じる慢性疼痛の全ての形態に関与するが、疼痛知覚の初期または即時相では関与しない。

#### 【0010】

従って、痛覚過敏は、組織損傷により引き起こされる増大した疼痛知覚の状態である。この状態は、組織回復が生じる時間を与えるための、傷害された個体による損傷組織の保護の促進に明らかに指向した神経系の本来的な応答である。この状態の2つの既知の根本的な原因、感覚神経活性の増大、および脊髄で生じる侵害情報の神経進行の変化が存在する。痛覚過敏は、慢性炎症状態（例えば、関節リウマチ）において、および感覚神経の損傷が生じたとき（すなわち、神経障害性疼痛）、減弱され得る。

#### 【0011】

2つの主要な種類の鎮痛剤が知られている：(i) 非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）および関連COX-2阻害剤；および(ii) モルヒネベースのアヘン剤。両方の種類の鎮痛剤が、正常、即時、または侵害性疼痛を制御するのに有効である。しかしながら、それらは、神経障害性疼痛のようなある種の痛覚過敏性疼痛に対してほとんど効力がない。多くの医療従事者が、神経障害性疼痛に作用するのに必要な高用量でアヘン剤を処方するのを嫌がる。これらの化合物の投与により引き起こされる副作用（例えば、不安、吐き気、および嘔吐）、および患者がそれらの中毒になり得る可能性があるためである。NSAIDは、たとえより高用量のこれらの化合物が必要とされても、アヘン剤ほど強力ではない。しかしながら、これらの化合物は、胃腸管の炎症を引き起こすので、望ましくない。

#### 【0012】

神経障害症候群および他の痛覚過敏症候群における疼痛知覚を制御するために十分強力であって、かつ重篤な副作用を有さないか、あるいは患者がそれらの中毒となることを引き起こさない鎮痛剤、特に、抗痛覚過敏剤の提供がまた望まれている。

#### 【0013】

スponゴシンは、1945年に海綿動物であるクリプトテシア・クリプタ（*Cryptotethia crypta*）から最初に単離された（Bergmann and Feeney, J. Org. Chem. (1951) 16, 981, *Ibid* (1956) 21, 226）。それは、天然で見出された最初のメトキシブリンであった。それは、2-メトキシアデノシン、または9H-プリン-6-アミン、9-アラビノフラノシリル-2-メトキシとしても知られている。スponゴシンの第1の生物学的活性は、Bartlett等（J. Med. Chem. (1981) 24, 947-954）により記載されている。スponゴシン（および他の化合物）は、経口投与後のげっ歯類においてその骨格筋・弛緩効果、体温降下効果、心血管効果、および抗炎症効果について試験された（抗炎症活性は、ラットの後足におけるカラギナン誘発性浮腫の阻害により評価された）。スponゴシンは、ラットにおけるカラギナン誘発性炎症を20mg/kg 経口で25%阻害した。しかしながら、平均血圧の低下（41%）、および心拍数の低下（25%）も、この化合物をこの用量で投与した後に観察された。

#### 【0014】

ラットのアデノシンA1およびA2A受容体に対するスponゴシンの親和性が測定された。得られた（ラットにおける）Kd値は、A1受容体について340nMであり、A2A受容体について1.4μMであり、一方、ラットA2A受容体の刺激に対するEC50値は、3μMであることが示された（Daly et al., Pharmacol. (1993) 46, 91-100）。モルモットにおいて、スponゴシンの有効性が単離された心臓標本において試験され、得

られたE C 5 0 値は、アデノシンA 1 およびA 2 A受容体それぞれについて、10 μMおよび0.7 μMであった(Ueeda et al J Med Chem (1991) 34, 1334-1339)。この化合物は有効性が低く、かつ受容体選択性が乏しいので、それは、より強力かつ受容体選択性のアデノシン受容体アゴニストに隠れて、大いにないがしろにされた。

## 【0015】

驚くべきことに、スponゴシンは、これらの化合物のアデノシン受容体に対する既知の親和性に基づき必要とされると予測されるものより100倍も低い用量で、有効な鎮痛剤となることが見出された。これらの用量で、スponゴシンは、高用量のこの化合物または他のアデノシン受容体アゴニストと関連する重大な副作用を生じない。従って、スponゴシンの治療効果は、副作用から切り離され得る。スponゴシンの鎮痛剤としての活性は、国際特許出願番号PCT/GB03/05379の主題であり、スponゴシンと関連する化合物の鎮痛剤としての活性は、国際特許出願番号PCT/GB04/00935の主題である。スponゴシンおよび関連化合物の炎症および他の疾患を処置するための使用は、国際特許出願番号PCT/GB04/000952の主題である。

10

## 【0016】

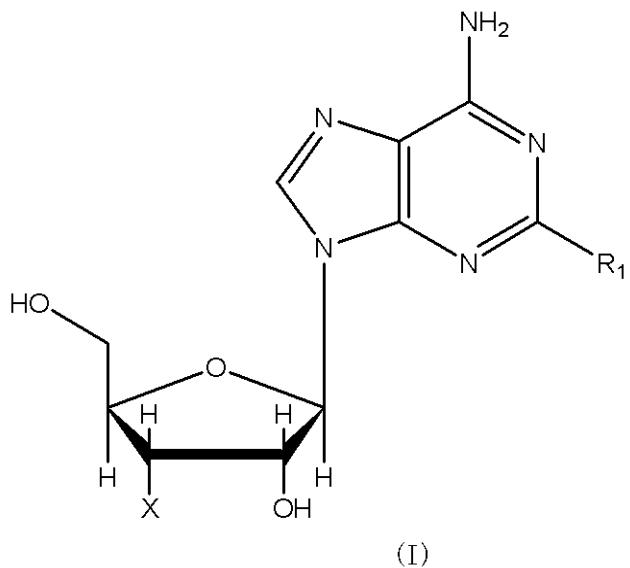
本願出願人は、スponゴシン、およびPCT/GB04/00935およびPCT/GB04/000952に記載の関連化合物が、pH7.4未満のpHでアデノシン受容体に対して増大した親和性を有することを見出した。この性質は、これらの化合物の低用量での驚くべき活性を説明すると解される。本願出願人は、低減したpHでアデノシン受容体に対して増大した親和性を有するある種の他の化合物を同定することができた。これらの化合物は、重篤な副作用を引き起こすことなく、医薬として用いられ得ると解される。

20

## 【0017】

本発明により、次の式：

## 【化1】



30

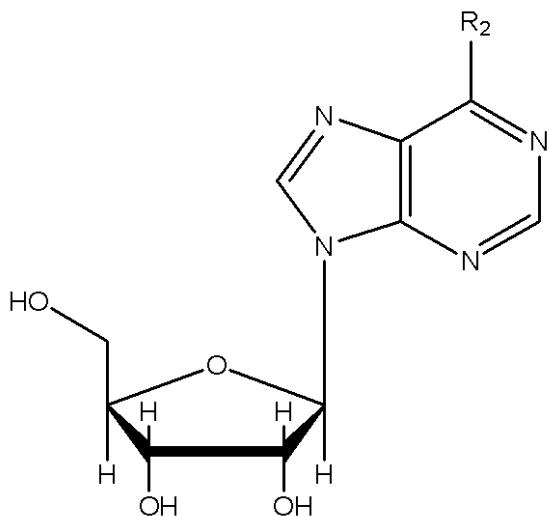
## [式中：

40

XがOHのとき、R<sub>1</sub>は、C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ(好ましくは、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ)、OCH<sub>2</sub>シクロプロピル、OCH<sub>2</sub>シクロペンチル、O-(2,2,3,3-テトラフルオロ-シクロブチル)、フェノキシ、置換フェノキシ(好ましくは、ニトリル(好ましくは、4-ニトリル)、4-メチル、フェニル(好ましくは、3-フェニル)、3-ブロモ、3-イソプロピル、2-メチル、2,4-ジフルオロ、2,5-ジフルオロ、3,4-ジフルオロ、2,3,5-トリフルオロ、または(3-メチル、4-フルオロ)で置換されている)、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、(5-インダニル)オキシ、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルアミノ、(R)または(S)-sec-ブチルアミノ、C<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、exo-ノルボルナンアミノ、(N-メチル、N-イソアミルアミノ)、フェニルアミノ、メトキシまたはフルオロ置換

50

基のいずれかを有するフェニルアミノ、C<sub>2</sub>スルホン基、C<sub>7</sub>アルキル基、シアノ基、CONH<sub>2</sub>基、または3,5-ジメチルフェニルであるか；またはXがHのとき、R<sub>1</sub>は、n-ヘキシリオキシである]；  
【化2】



10

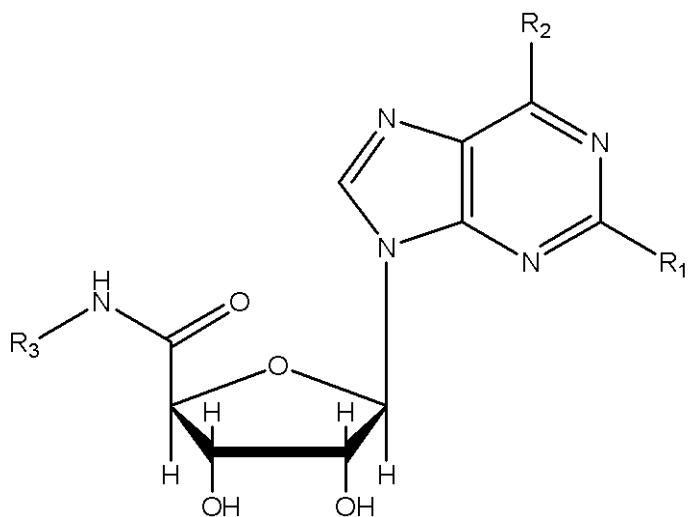
(II)

20

[式中：

R<sub>2</sub>は、NMe<sub>2</sub>、N-(2-イソペンテニル)、ピペラジニル、(N-Me、N-ベニジル)、(N-Me, N-CH<sub>2</sub>Ph(3-Br))、(N-Me, N-CH<sub>2</sub>Ph(3-CF<sub>3</sub>))、または(N-Me, N-(2-メトキシエチル))、またはOCH<sub>2</sub>シクロペンチルである]；

【化3】



30

40

(III)

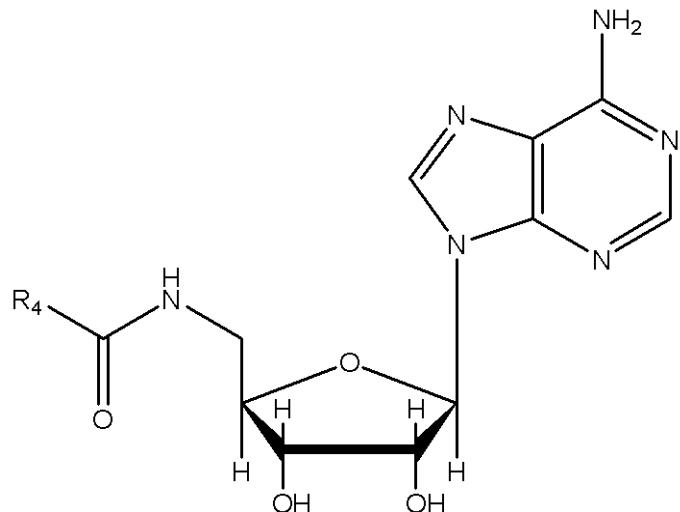
[式中：

R<sub>1</sub>がHのとき、R<sub>3</sub>はイソプロピル基であり、R<sub>2</sub>は、NH<sub>2</sub>、メチルアミノ基(NHMe)、またはイソアミル基(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>)のいずれかであるか；またはR<sub>1</sub>がHのとき、R<sub>3</sub>はHであり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であるか；またはR<sub>1</sub>がOMEのとき、R<sub>3</sub>はPhであり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であるか；またはR<sub>1</sub>がNHC<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Meのとき、R<sub>3</sub>はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>M

50

e であり、そして R<sub>2</sub> は NH<sub>2</sub> である ]

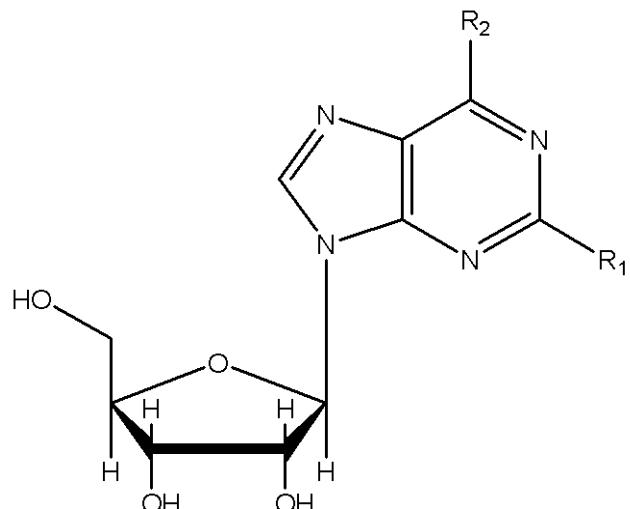
【化 4】



(IV)

[ 式中、R<sub>4</sub> は n - プロピルまたは NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である ]

【化 5】



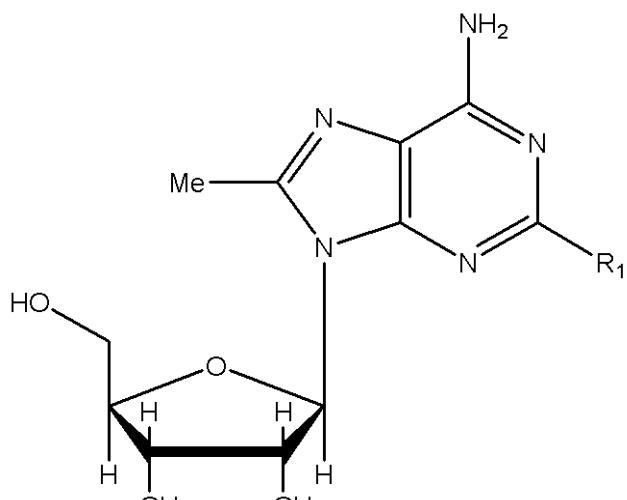
(V)

[ 式中 :

R<sub>2</sub> が NMe<sub>2</sub> のとき、R<sub>1</sub> は NHシクロヘキシリであるか；または  
R<sub>2</sub> が NHベンジルのとき、R<sub>1</sub> は OMe である ]

40

【化6】



(VI)

[式中、R<sub>1</sub>は、シクロヘキシル、N Hシクロペンチル、またはN H - n - ヘキシルである]

10

20

のアデノシン受容体アゴニスト、またはそれらの医薬的に許容される塩が提供される。

【0018】

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、非置換の直鎖または分枝鎖炭化水素基を意味する。好ましくは、アルキルは直鎖である。

【0019】

本明細書で用いられる用語「アルコキシ」は、非置換の直鎖または分枝鎖アルキル - オキシ基を意味する。好ましくは、アルコキシは、直鎖アルキル - オキシ基である。

【0020】

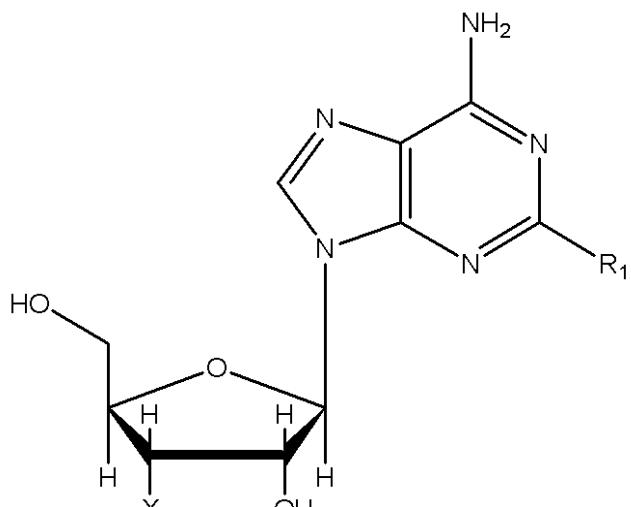
本明細書で用いられる用語「C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルアミノ」は、基-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>（ここで、R<sup>x</sup>は水素であり、R<sup>y</sup>はC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>5</sub>、またはC<sub>6</sub>アルキルである）を意味する。好ましくは、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、それぞれC<sub>1</sub>アルキルである。

30

【0021】

好ましい式(I)の化合物は、式(I)(a)：

【化7】



(I)(a)

10

[式中：

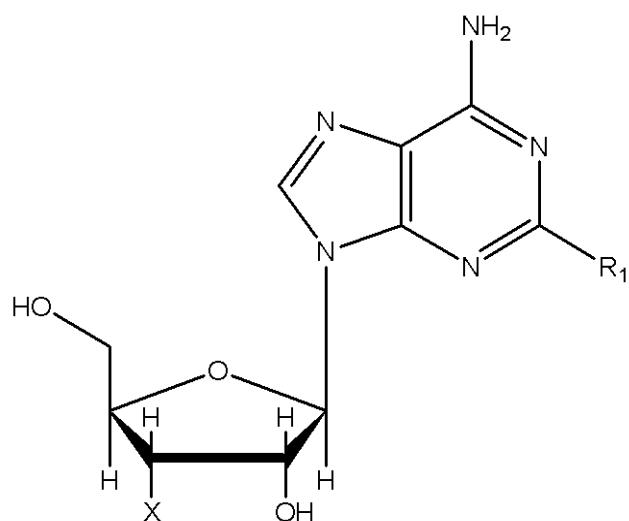
XがOHのとき、R<sub>1</sub>は、C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ニトリル（好ましくは、4-ニトリル）、フェニル（好ましくは、3-フェニル）、または3-イソプロピルで置換されたフェノキシ、(5-インダニル)オキシ、C<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>アルキルアミノ、(N-メチル、N-イソアミルアミノ)、C<sub>2</sub>スルホン基、またはC<sub>7</sub>アルキル基であるか；またはXがHのとき、R<sub>1</sub>はn-ヘキシリオキシである]

20

の化合物、またはその医薬的に許容される塩；あるいは

式(I)(b)：

【化8】



(I)(b)

30

40

[式中：

XがOHのとき、R<sub>1</sub>は、フェノキシ、置換フェノキシ、C<sub>1</sub>またはC<sub>2</sub>アルキルアミノ、メトキシまたはフルオロ置換基のいずれかを有するフェニルアミノ、またはOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであるか；または

XがHのとき、R<sub>1</sub>はn-ヘキシリオキシである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0022】

本発明の好ましい化合物は、以下の実施例1～6において定義される化合物番号2、3

50

、 7 ~ 1 8 、 2 2 ~ 2 5 、 3 1 ~ 3 3 、 3 5 、 3 7 、 4 0 、 4 4 、 4 5 、 4 7 、 4 8 、 または 5 1 ~ 6 1 、 またはそれらの医薬的に許容される塩である。これらの化合物の合成は、以下の実施例 1 4 ~ 3 0 に記載される。

#### 【 0 0 2 3 】

本発明により、添付の請求の範囲に記載の化合物番号 2 、 3 、 7 ~ 1 8 、 2 2 ~ 2 5 、 3 1 ~ 3 3 、 3 5 、 3 7 、 4 0 、 4 4 、 4 5 、 4 7 、 4 8 、 または 5 1 ~ 6 1 の合成方法がまた提供される。これらの化合物の前駆体が 1 個以上の保護基を含む場合もある。所望に応じて、他のカルボキシ - ベースのヒドロキシル保護基が特定のものの代わりに用いられ得ると解されるであろう。

#### 【 0 0 2 4 】

本発明の化合物は全て、pH 7 . 4 より下の pH でアデノシン受容体に対して増大した親和性を有すると思われる。正常な哺乳類組織において、細胞外 pH は、pH 7 . 3 5 から 7 . 4 5 の間でタイトに調節されている。より低い pH 値を示す組織、具体的には、胃内腔 (pH 2 から 3 の間) 、およびある種の上皮表面 ( 例えば、肺表面の pH はおよそ 6 . 8 である ) もある。病理組織において、 例えば、炎症、虚血、および他の種類の損傷中に pH の低減が生じる。

#### 【 0 0 2 5 】

本発明の化合物は、低減した pH でアデノシン受容体に対して増大した親和性を有するので、これらの化合物の作用は、病理組織のような低 pH 領域を標的とし得ると解される。結果、治療効果を生じるのに必要なこれらの化合物の用量は、正常な細胞外生理的 pH でのアデノシン受容体に対するそれらの親和性に基づき予測されるものよりずっと低い。低用量の化合物が必要とされるのみなので、アデノシン受容体アゴニストの投与に付随する重篤な副作用は回避されるか、あるいは最小化される。これにより、生理的 pH にて低親和性および / または非選択的アゴニストであるアデノシン受容体アゴニスト ( 例えば、スponゴシン ) のいくつかは、重篤な副作用を生じることなく治療上有効であり得るという驚くべき結果 ( 当該技術分野、 例えば、米国特許第 5 , 8 7 7 , 1 8 0 号における教示に反して ) となる。

#### 【 0 0 2 6 】

式 ( I ) ~ ( V I ) の範囲内にある化合物のうち、アデノシン受容体アゴニストであると既に開示されているものもある。しかしながら、これらの化合物の作用が病理組織を標的とし得ること、あるいはそれゆえ、それらの治療効果がそれらの副作用と区別され得ることは、評価されていない。本発明の教示に照らして、式 ( I ) ~ ( V I ) の化合物は、pH 7 . 4 でのアデノシン受容体に対するそれらの親和性に基づき必要とされるものより十分に低い用量で投与され、これらの用量で重篤な副作用を生じることなく治療効果を生じ得ると思われる。

#### 【 0 0 2 7 】

従って、本発明により、医薬として使用するための本発明の化合物が提供される。

#### 【 0 0 2 8 】

式 ( I ) ~ ( V I ) の化合物は、鎮痛活性および / または抗炎症活性を有し、かつ他のアデノシン受容体アゴニストと比較して、低減した確率および重篤度の副作用を伴い投与され得ると思われる。

#### 【 0 0 2 9 】

本発明により、疼痛、特に、痛覚過敏を予防、処置、または改善するための医薬の製造における式 ( I ) 、 ( I I ) 、 ( I I I ) 、 ( I V ) 、 ( V ) 、または ( V I ) の化合物の使用が提供される。

#### 【 0 0 3 0 】

本発明により、疼痛 ( 特に、痛覚過敏 ) を予防、処置、または改善する方法がまた提供され、該方法は、式 ( I ) 、 ( I I ) 、 ( I I I ) 、 ( I V ) 、 ( V ) 、または ( V I ) の化合物をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む。

#### 【 0 0 3 1 】

10

20

30

40

50

好ましい式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、および(Ⅵ)の化合物は、実施例において詳述される。

【0032】

式(Ⅰ)～(Ⅵ)の化合物は、たとえ、アデノシン受容体を活性化させることが知られているものより随分低い血漿濃度を生じると予測される用量で投与される場合であっても、疼痛、特に、神経障害性疼痛または炎症性疼痛に罹患している哺乳類における疼痛知覚を阻害するのに有效であると思われる。それゆえ、式(Ⅰ)～(Ⅵ)の化合物は、他のアデノシン受容体の投与に付随する重大な副作用を生じることなく、疼痛（特に、神経障害性疼痛および炎症性疼痛）を処置できると思われる。

【0033】

上述の通り、痛覚過敏は、たいていの場合の組織損傷、直接的な感覚神経に対する損傷、または所定の感覚神経により支配された組織の損傷のいずれかの結果である。その結果、疼痛知覚が痛覚過敏の要素を含む多くの状態が存在する。

【0034】

本発明により、糖尿病性神経障害、多発性神経障害、癌性疼痛、線維筋痛、筋膜痛症候群、骨関節炎、臍臓の疼痛、骨盤／会陰の疼痛、帯状疱疹後神経痛、関節リウマチ、座骨神経痛／腰椎神経根障害、脊椎管狭窄症、頸関節症、HIV性疼痛、三叉神経痛、慢性神経障害性疼痛、腰部の疼痛、背部の手術の失敗による疼痛、背部の疼痛、術後疼痛、身体外傷後疼痛（発砲、交通事故、火傷を含む）、心臓痛、胸部の疼痛、骨盤の疼痛／PID、関節痛（腱炎、滑液包炎、急性関節炎）、頸部の疼痛、腸の疼痛、幻肢痛、産婦人科系の疼痛（分娩／帝王切開）、腎炎痛、急性帯状疱疹性疼痛、急性膀胱炎貫通性疼痛（癌）、月経困難症／子宮内膜症を含む神経障害の結果として引き起こされる疼痛（特に、痛覚過敏）の予防、処置、または改善のための鎮痛剤（特に、抗痛覚過敏剤）としての式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、または(Ⅵ)の化合物の使用が提供される。

【0035】

本発明により、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、および他の関節炎状態、癌、HIV、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺肉腫（pulmonary sarcosis）、骨吸收疾患、再灌流損傷（虚血発作、例えば、心筋梗塞、脳卒中後の再灌流の結果として器官に引き起こされる損傷を含む）、自己免疫性損傷（多発性硬化症、ギランバレー症候群、重症筋無力症を含む）、移植片対宿主拒絶反応、同種移植の拒絶反応、感染に起因する発熱および筋肉痛、AIDS関連症候群（ARC）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎および麻痺（pyresis）、過敏性腸症候群、骨粗鬆症、脳マラリア、および細菌性髄膜炎、腸の疼痛、癌性疼痛、背部の疼痛、線維筋痛、術後疼痛を含む、炎症性疾患または合併した炎症の結果として引き起こされる疼痛（特に、痛覚過敏）を予防、処置、または改善するための式(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、または(Ⅵ)の化合物の鎮痛剤（特に、抗痛覚過敏剤）としての使用がまた提供される。

【0036】

また、スponゴシンは、虚血性疼痛の予防、処置、または改善において有効であり得ると解ってきた。スponゴシンと関連する化合物はまた、虚血性疼痛に対して有効であり得ると思われる。

【0037】

本発明により、疼痛、特に、虚血性疼痛を予防、処置、または改善するための医薬の製造における、式(Ⅵ)：

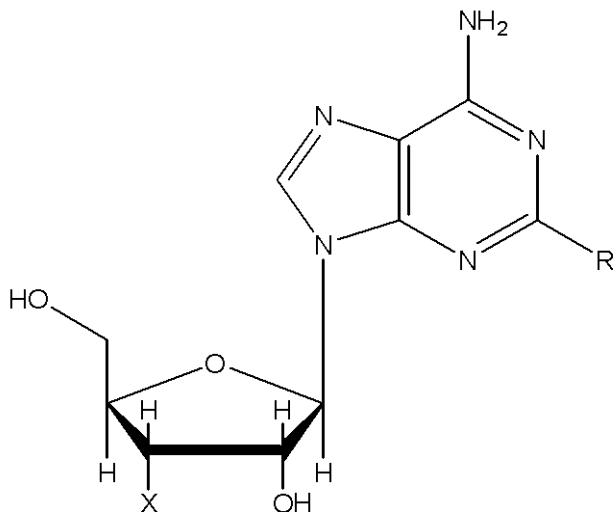
10

20

30

40

【化9】



10

(VII)

20

[式中、RはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシであり、そしてXはHまたはOHである]の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。

【0038】

好ましくは、Rは、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシであり、そしてXはOHであるもの、またはそれらの医薬的に許容される塩である。式(VII)の化合物は、2-メトキシアデノシン(スponゴシン)を含み得る。

【0039】

本発明により、疼痛、特に、虚血性疼痛を予防、処置、または改善する方法がまた提供され、該方法は、式(VII)の化合物をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む。

【0040】

また、式(I)~(VII)の化合物は、虚血性疼痛の予防、処置、または改善において有効であり得ると解される。

30

【0041】

本明細書で用いられる用語「虚血性疼痛」は、身体の一部分への血液供給の低減と関連する疼痛を意味する。低減した血液供給は、身体の一部分への酸素(低酸素症)およびエネルギー供給を制限する。虚血は組織の乏しい血液灌流から生じ、それゆえ、虚血性疼痛は、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、および通常アテローム性動脈硬化症に続発する不十分な血流により特徴付けられる状態において生じる。他の血管疾患はまた、虚血性疼痛を生じ得る。これらは、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧、急性高血圧性緊急症、心筋症、鬱血性心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、心臓の不整脈、失神(syncopy)、動脈硬化、軽症慢性心不全、狭心症、プリンツメタル(異型)狭心症、安定狭心症および運動誘発性狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(動脈硬化性閉塞(oblitteren))、動脈炎、拡張機能障害および収縮機能障害、アテローム性動脈硬化症、虚血後-再灌流損傷、糖尿病(I型およびII型の両方)、血栓塞栓症を含む。出血性事故はまた、虚血性疼痛を生じ得る。加えて、乏しい灌流は、低酸素状態誘発性神経細胞損傷(例えば、心停止またはバイパス手術、糖尿病、または新生児窮迫におけるもの)から生じる神経障害性疼痛および炎症性疼痛を生じ得る。

40

【0042】

式(I)~(VII)の化合物は、たとえ、アデノシン受容体を活性化することが知られているものより低い血漿濃度を生じると予測される用量で投与されたときでも、虚血性疼痛の予防、処置、または改善において有効であると思われる。これらの用量で、化合物

50

は、より高用量のスponゴシン、または他のアデノシン受容体アゴニストの投与に付随する重大な副作用を引き起こさないと思われる。

#### 【0043】

本発明により、本発明の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、または（VII）の化合物）の、炎症を予防、処置、または改善するための医薬の製造のための使用がさらに提供される。

#### 【0044】

本発明により、炎症を予防、処置、または改善する方法がさらに提供され、該方法は、本発明の化合物をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む。

#### 【0045】

具体的には、本発明の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、または（VII）の化合物）を用いて、癌（例えば、白血病、リンパ腫、癌腫、大腸癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、肝細胞癌、腎臓癌、メラノーマ、肝臓、肺、乳房、および前立腺への転移など）；自己免疫疾患（例えば、臓器移植拒絶反応、紅斑性狼瘡、移植片対宿主拒絶反応、同種移植の拒絶反応、多発性硬化症、関節リウマチ、膵島の破壊により生じる糖尿病および炎症の結果である糖尿病を含むI型糖尿病）；自己免疫性損傷（多発性硬化症、ギランバレー症候群、重症筋無力症を含む）；肥満；弱い組織灌流および炎症と関連する心血管系の状態（例えば、アテローム、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、虚血・再灌流損傷、跛行、脊髄損傷、鬱血性心不全、脈管炎、出血性ショック、くも膜下出血後攣縮、脳血管障害後攣縮、胸膜炎、心膜炎、糖尿病の心血管系の合併症）；虚血・再灌流損傷、虚血および関連炎症、血管形成術後の再狭窄、および炎症性動脈瘤；てんかん、神経変性（アルツハイマー病を含む）、筋肉疲労または筋痙攣（特に、アスリートの痙攣）、関節炎（例えば、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎）、線維症（例えば、肺、皮膚、および肝臓の）、多発性硬化症、敗血症、敗血性ショック、脳炎、感染性関節炎、ヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応、帯状疱疹、毒素性ショック、脳マラリア、ライム病、内毒素性ショック、グラム陰性菌によるショック、出血性ショック、肝炎（組織損傷またはウイルス感染症の両方から生じるもの）、深部静脈血栓症、痛風；呼吸困難と関連する状態（例えば、慢性閉塞性肺疾患、気道の障害および閉塞、気管支収縮、肺血管収縮、呼吸障害、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺肉腫、囊胞性線維症、肺高血圧、肺血管収縮、肺気腫、気管支アレルギーおよび／または炎症、喘息、花粉症、鼻炎、春季力タル、および成人呼吸窮迫症候群）；皮膚の炎症と関連する状態（乾癬、湿疹、潰瘍、接触性皮膚炎を含む）；腸の炎症と関連する状態（クローン病、潰瘍性大腸炎および麻痺、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患を含む）；HIV（特に、HIV感染症）、脳マラリア、細菌性髄膜炎、TNF - 増強性HIV複製、AZTおよびDDI活性のTNF阻害、骨粗鬆症および他の骨吸收疾患、骨関節炎、関節リウマチ、子宮内膜症由来の不妊症、感染に起因する発熱および筋肉痛、癌に続発する悪液質、感染または悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に続発する悪液質、AIDS関連症候群（ARC）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、アムホテリシンB処置由來の副作用、インターロイキン-2処置由來の副作用、OKT3処置由來の副作用、またはGM-CSF処置由來の副作用、および過剰な抗炎症性細胞（好中球、好酸球、マクロファージ、およびT細胞を含む）活性により仲介される他の状態により引き起こされるか、あるいはこれらと関連する炎症が予防、処置、または改善され得ると思われる。

#### 【0046】

持続性の軽度の炎症は、肥満（インスリン抵抗性の存在下および不存下、およびI型糖尿病におけるもの）と関連することが知られている（Browning et al (2004) Metabolism 53, 899-903, Inflammatory markers elevated in blood of obese women; Mangge et al (2004) Exp Clin Endocrinol Diabetes 112, 378-382, Juvenile obesity correlates with serum inflammatory marker C-reactive protein; Maachi et al Int J Obes Relat Metab Disord. 2004 28, 993-997, Systemic low grade inflammation in obese people）。この理由のうち可能性のあるものは、脂肪細胞がTNF およびインターロイキン-6

10

20

30

40

50

ン1および6を分泌し、そしてそれらは炎症反応促進性であるということである。

【0047】

アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体の選択的アゴニストである本発明の化合物が特に好ましい。かかる化合物は強力な抗炎症活性を有すると思われるからである。アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体の選択的アゴニストにより、アデノシンA1受容体を活性化させるのに必要とされるものより低い濃度（好ましくは、1000分の1から5分の1）でアデノシンA2Aおよび/またはA3受容体を活性化させるアゴニストが示される。さらに、A1受容体は炎症反応促進活性を有し、かかる効果は、A2Aおよび/またはA3受容体に対して選択的である化合物について最小化されると予測される。

【0048】

アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体のアゴニズムにより予防または改善され得る任意の病的状態は、式(I)～(VII)の化合物により予防、処置、または改善され得ると解されるだろう。

【0049】

本発明により、アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体のアゴニズムにより改善または予防され得る病的状態を予防、処置、または改善するための医薬の製造における式(I)～(VII)の化合物の使用が提供される。

【0050】

本発明により、アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体のアゴニズムにより改善または予防され得る病的状態を予防、処置、または改善する方法がまた提供され、該方法は、式(I)～(VII)の化合物をかかる予防、処置、または改善の必要な対象に投与することを含む。

【0051】

当業者は、式(I)～(III)の化合物により予防、処置、または改善される病的状態が、アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体を介して作用するかどうかを容易に試験することができる。例えば、これは、アデノシンA2Aおよび/またはA3受容体の選択的アンタゴニストの存在下および不存下で病的状態の動物モデルにおける化合物の効果を比較することにより、行われ得る。アンタゴニストの存在下での化合物の効果が、アンタゴニストの不存下での化合物の効果と比較して、低減されるか、あるいは存在しないと、化合物はその効果をアデノシンA2Aおよび/またはA3受容体を介して発揮すると結論づけられる。アデノシンA2AおよびA3受容体のアンタゴニストは、当業者に知られている（例えば、Ongini et al., Farmaco. 2001 Jan-Feb;56(1-2):87-90; Muller, Curr Top Med Chem. 2003;3(4):445-62参照）。

【0052】

別法として、アデノシンA2A受容体ノックアウトマウスが用いられてもよい(Ohta A and Sitkovsky M, Nature 2001;414:916-20)。例えば、病的状態の症状を示すマウスに対する化合物の効果が、対応する症状を示すアデノシンA2Aノックアウトマウスに対するその効果と比較される。化合物が、アデノシンA2A受容体を有するマウスにおいてのみ有効であるなら、化合物はその効果をアデノシンA2A受容体を介して発揮すると結論づけられる。

【0053】

本発明の化合物（すなわち、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、または(VII)の化合物）は、他のアデノシン受容体アゴニストより低用量でずっと有効であると思われる。従って、本発明の化合物は、副作用の確率および重篤度を低減させる用量、または副作用が観察されない用量で、有效地に投与され得ると予測される。かかる化合物は、重篤な副作用が観察されるのと同じ濃度で抗炎症効果のみを有する大部分の他のアデノシン受容体アゴニストを超える有意な利点をもたらす。

【0054】

本発明の化合物は、代わりに、あるいはさらに、他のアデノシン受容体アゴニストと比較して、副作用の可能性および重篤度が低減され得る。

10

20

30

40

50

## 【0055】

また、本発明の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、または（VII）の化合物）は、特に、関節リウマチ、あるいは骨関節炎のような他の関節症の予防、処置、または改善において使用するための疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）として有効であり得ると解される。

## 【0056】

関節リウマチ（RA）を処置するために用いられる薬物療法は、2つの群：RA症状の軽減を助けるもの；および疾患の修飾を助けるものに分けることができる。RA症状の軽減を助ける薬物は、疼痛を軽減し、冒された関節の炎症を低減する非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、疼痛を軽減するが、関節損傷を遅延させないか、あるいは炎症を低減しない鎮痛剤（例えば、アセトアミノフェンおよび麻薬性鎮痛剤）、および抗炎症薬であるコルチコステロイドを含む。

## 【0057】

DMARDは、RA症状（例えば、関節の腫れ、および圧痛）の改善を助け、またRAにより引き起こされる関節の損傷の進行を遅延させる。従って、RAは治癒しないが、DMARDはRAの進行の遅延を助ける。過去においては、NSAID療法が失敗した後、通常、DMARDを用いてRAが処置された。しかしながら、現在、DMARDはRAの経過の早期に用いられ始めている。なぜなら、研究により、DMARDでの早期診療が重要な利益をもたらすことが示唆されたからである。DMARDおよびNSAIDは、しばしば互いに組み合わされて用いられる。

## 【0058】

臨床研究の結果は、既知のDMARDがRAの進行を遅延させることを示した。処置の6ヶ月後、患者の関節において、骨および軟骨の損傷の割合が既に遅延し始めていた。1年後、患者は非常にわずかな関節の損傷の進行を示し、2年後、X線により、研究の少数の患者が処置の2年目に関節を新たに損傷したことが示された。

## 【0059】

既知のDMARDの例は、スルファサラジン、ペニシラミン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、金（筋肉内注射またはオーラノフィンとしての経口により）、メトトレキサート、サイクロスボリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、レフルノミドを含む。最近になって、腫瘍壞死因子（TNF）を阻害する生物学的DMARDが開発された。1つの例はHumira[登録商標]であり、それは、1種以上のDMARDに対して不十分な応答を有する中程度から重篤な活動性RAを有する成人における徵候および症状の低減、並びに構造損傷の進行の阻害を示す。Humira[登録商標]は抗TNF抗体である。

## 【0060】

既知のDMARDの多くが、重篤な副作用を引き起こす。結果として、最小の副作用を伴って投与され得る新規DMARDの提供が望まれる。

## 【0061】

以下の実施例13により、U937ヒトマクロファージ細胞においてホルボールエステル誘発性TNF放出を低減させるスponゴシンの能力が示される。これを根拠に、スponゴシンおよび関連する式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、または（VII）の化合物はまた、DMARD活性を有すると思われる。

## 【0062】

本発明により、関節症の進行を遅延させるための医薬の製造における式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、または（VII）の化合物の使用が提供される。

## 【0063】

本発明により、関節症の進行を遅延させる方法がまた提供され、該方法は、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、または（VII）の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む。

## 【0064】

10

20

30

40

50

好ましくは、R A の進行、特に、R A により引き起こされる関節の損傷の進行が遅延される。

**【 0 0 6 5 】**

本発明の化合物は、R A の経過のどのステージで対象に投与されてもよい。本発明の化合物は、1種以上のN S A I D または他のD M A R D と組合されて投与されてもよい。

**【 0 0 6 6 】**

本発明の化合物は、たとえ、アデノシン受容体を活性化させることができているものより十分低い血漿濃度を生じると予測される用量で投与される場合でさえ、D M A R D として有効であると思われる。これらの用量で、化合物は、より高用量のスponゴシン、または他のアデノシン受容体アゴニストの投与に付随する重大な副作用を引き起こさないと思われる。

10

**【 0 0 6 7 】**

本発明の化合物のD M A R D としての使用の具体的な利点は、注射されなければならぬ抗T N F 抗体とは対照的に、それらが経口で活性を有すると思われることである。

**【 0 0 6 8 】**

また、式(I)～(VII)の化合物は、1型または2型糖尿病の大血管および微小血管合併症(網膜症、ネフロパシー、自律神経障害を含む)、または虚血またはアテローム性動脈硬化症(糖尿病性またはそれ以外のいずれか)により引き起こされる血管損傷(糖尿病性またはそれ以外のいずれか)の予防、処置、または改善において有効であり得ると解される。

20

**【 0 0 6 9 】**

本発明により、1型または2型糖尿病の大血管または微小血管合併症、網膜症、ネフロパシー、自律神経障害、または虚血またはアテローム性動脈硬化症により引き起こされる血管損傷を予防、処置、または改善するための医薬の製造における式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、または(VII)の化合物の使用が提供される。

20

**【 0 0 7 0 】**

本発明により、予防、処置、または改善の必要な対象における1型または2型糖尿病の大血管または微小血管合併症、網膜症、ネフロパシー、自律神経障害、または虚血またはアテローム性動脈硬化症により引き起こされる血管損傷を予防、処置、または改善する方法がまた提供され、該方法は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、または(VII)の化合物を該対象に投与することを含む。

30

**【 0 0 7 1 】**

好ましい式(VII)の化合物は、2-メトキシアデノシン(すなわち、スponゴシン)、2-エトキシアデノシン、および2-ブチルオキシアデノシンである。

**【 0 0 7 2 】**

式(I)～(VII)の化合物は、たとえ、アデノシン受容体を活性化することが知られているものより十分低い血漿濃度を生じることが予測される用量で投与されるときでも、網膜症、ネフロパシー、自律神経障害を含む1型および2型糖尿病の大血管または微小血管合併症、または虚血またはアテローム性動脈硬化症により引き起こされる血管損傷(糖尿病性またはそれ以外のいずれか)の予防、処置、または改善において有効であると思われる。これらの用量で、該化合物は、より高用量のスponゴシン、または他のアデノシン受容体アゴニストの投与に付随する重大な副作用を引き起こさないと思われる。

40

**【 0 0 7 3 】**

式(I)～(VII)の化合物はまた、創傷治癒の促進において有効であると思われる。本発明により、創傷治癒を促進させるための医薬の製造における式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、または(VII)の化合物の使用が提供される。本発明により、対象における創傷治癒を促進させる方法がまた提供され、該方法は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、または(VII)の化合物を該対象に投与することを含む。

50

## 【0074】

対象に投与される式(I)～(VII)の化合物の量は、好ましくは、アデノシン受容体における化合物のEC<sub>50</sub>値(好ましくは、pH7.4におけるもの)未満のピーク血漿濃度を生じる量である。

## 【0075】

化合物のEC<sub>50</sub>値は、おそらく、異なるアデノシン受容体(すなわち、A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、A<sub>3</sub>アデノシン受容体)に対して相違すると解されるだろう。投与されるべき化合物の量は、異なる受容体における化合物の最小EC<sub>50</sub>値と比較して、計算されるだろう。

## 【0076】

従って、好ましくは、対象に投与される本発明の化合物の量は、アデノシン受容体における化合物の最小EC<sub>50</sub>値未満のピーク血症濃度を生じる量であろう。

## 【0077】

好ましくは、化合物のピーク血漿濃度は、最小EC<sub>50</sub>値の10000分の1から2分の1(または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または10000分の1から100分の1、または10000分の1から1000分の1、または1000分の1から2分の1、または1000分の1から5分の1、または100分の1から20分の1、または50分の1から10分の1、または100分の1から2分の1、または100分の1から5分の1、または50分の1から3分の1、または50分の1から2分の1、または50分の1から5分の1、または10分の1から2分の1、または10分の1から5分の1)である。

10

20

30

40

50

## 【0078】

好ましくは、投与される本発明の化合物の量は、アデノシン受容体での該化合物の最小EC<sub>50</sub>値の10000分の1から2分の1(または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または10000分の1から100分の1、または10000分の1から1000分の1から1000分の1から5分の1、または1000分の1から20分の1、または50分の1から10分の1、または100分の1から2分の1、または100分の1から5分の1、または50分の1から2分の1、または50分の1から5分の1、または10分の1から2分の1、または10分の1から5分の1)で1時間より長い間維持される血漿濃度を生じる。

## 【0079】

好ましくは、投与される量は、pH7.4でのアデノシン受容体における該化合物のEC<sub>50</sub>値の1000分の1から2分の1、または1000分の1から5分の1、または1000分の1から20分の1、または100分の1から2分の1、または100分の1から5分の1、または50分の1から2分の1、または50分の1から5分の1の間で1時間より長い間維持される血漿濃度を生じる。

## 【0080】

疑念を回避するため、本明細書において化合物のEC<sub>50</sub>値は、ベースラインの受容体応答と最大受容体応答の中間の受容体応答(例えば、用量-応答曲線を用いて決定)を誘発する化合物の濃度として定義される。

## 【0081】

EC<sub>50</sub>値は、標準的条件下(pH7.4に緩衝化された平衡塩類溶液)で決定されるべきである。単離された膜、細胞、および組織を用いたEC<sub>50</sub>の決定のため、これは、例えば、Daly等(Pharmacol.(1993)46, 91-100)、または好ましくは、Tilburg等(J. Med. Chem.(2002)45, 91-100)で見られるもののようなpH7.4の平衡塩類溶液(例えば、細胞培地)におけるものであろう。EC<sub>50</sub>はまた、正常な健常動物、または正常条件(すなわち、酸素を豊富に含む血液、または酸素を豊富に含む等張培地(もちろんpH7.4に緩衝化))下で灌流された組織におけるアデノシン受容体仲介性応答を測定することで、インピボにて決定され得る。

## 【0082】

あるいは、投与される本発明の化合物の量は、アデノシン受容体での該化合物の最小K<sub>d</sub>値または最高K<sub>d</sub>値未満（すなわち、A1、A2A、A2B、およびA3アデノシン受容体での該化合物の最小K<sub>d</sub>値または最高K<sub>d</sub>値未満）のピーク血漿濃度を生じる量であってもよい。好ましくは、化合物のピーク血漿濃度は、最低K<sub>d</sub>値または最高K<sub>d</sub>値の10000分の1から2分の1（または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または10000分の1から100分の1、または10000分の1から1000分の1から100分の1、または10000分の1から3分の1、または10000分の1から5分の1、10000分の1から20分の1、または50分の1から10分の1、100分の1から2分の1、または100分の1から5分の1、または50分の1から2分の1、または50分の1から5分の1、または10分の1から2分の1、または10分の1から5分の1）である。  
10

#### 【0083】

好ましくは、投与される化合物の量は、アデノシン受容体における該化合物のK<sub>d</sub>値の1000分の1から2分の1、または1000分の1から5分の1、より好ましくは、1000分の1から20分の1、または100分の1から2分の1、または100分の1から5分の1、または50分の1から2分の1、または50分の1から5分の1の間で少なくとも1時間維持される血漿濃度を生じる量である。

#### 【0084】

好ましくは、投与される化合物の量は、アデノシン受容体における該化合物の最小K<sub>d</sub>値または最高K<sub>d</sub>値の10000分の1から2分の1（または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または10000分の1から100分の1、または10000分の1から1000分の1から100分の1、または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または50分の1から10分の1、または100分の1から2分の1、または100分の1から5分の1、または50分の1から2分の1、または50分の1から5分の1、または10分の1から2分の1、または10分の1から5分の1）で1時間より長い間維持される血漿濃度となる量である。  
20

#### 【0085】

それぞれの受容体における化合物のK<sub>d</sub>値は、これらの受容体を内在性に発現する組織または細胞、またはアデノシン受容体遺伝子をコードするDNAベクターでトランスフェクトされた細胞のいずれかに由来する細胞膜をアデノシン受容体の供給源として用いて、標準的条件下で決定されるだろう。別法として、アデノシン受容体を発現している細胞を用いた細胞全体の調製物が用いられ得る。異なる受容体に選択性の標識リガンド（例えば、放射標識）が、平衡（pH7.4）塩類溶液（例えば、Tilburg et al, J. Med. Chem. (2002) 45, 420-429参照）中で用いられ、それぞれの受容体における該化合物の結合親和性、ゆえにK<sub>d</sub>が決定されるだろう。  
30

#### 【0086】

あるいは、投与される本発明の化合物の量は、化合物が投与される対象と同じ種の動物において、徐脈、低血圧、または頻脈副作用を生じる化合物の最小量（または用量）の10000分の1から2分の1（または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または10000分の1から100分の1、または10000分の1から1000分の1から100分の1、または10000分の1から2分の1、または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または50分の1から10分の1、または100分の1から2分の1、または100分の1から5分の1、または50分の1から2分の1、または50分の1から3分の1、または50分の1から5分の1、または10分の1から2分の1、または10分の1から5分の1）の量であってもよい。好ましくは、投与される量は、副作用を生じる化合物の最小量の10000分の1から2分の1（または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または10000分の1から100分の1、または10000分の1から2分の1、または10000分の1から5分の1、または10000分の1から20分の1、または50分の1から10分の1）である。  
40

10

20

30

40

50

分の 1 から 20 分の 1、または 50 分の 1 から 10 分の 1、または 100 分の 1 から 2 分の 1、または 100 分の 1 から 5 分の 1、または 50 分の 1 から 2 分の 1、または 50 分の 1 から 5 分の 1、または 10 分の 1 から 2 分の 1、または 10 分の 1 から 5 分の 1) で 1 時間より長い間維持される血漿濃度を生じる。

## 【0087】

好ましくは、投与される量は、副作用を生じる最小用量の 1000 分の 1 から 2 分の 1、または 1000 分の 1 から 20 分の 1、または 100 分の 1 または 50 分の 1 から 2 分の 1、または 100 分の 1 または 50 分の 1 から 5 分の 1 の間で 1 時間より長い間維持される血漿濃度を生じる。

## 【0088】

あるいは、投与される本発明の化合物の量は、化合物が投与される対象と同じ種の動物において、徐脈、低血圧、または頻脈副作用を生じる化合物の最小血漿濃度の 10000 分の 1 から 2 分の 1 (または 10000 分の 1 から 5 分の 1、または 10000 分の 1 から 20 分の 1、または 10000 分の 1 から 100 分の 1、または 10000 分の 1 から 1000 分の 1、または 1000 分の 1 から 2 分の 1、または 1000 分の 1 から 5 分の 1、または 1000 分の 1 から 20 分の 1、または 50 分の 1 から 10 分の 1、または 100 分の 1 から 2 分の 1、または 100 分の 1 から 5 分の 1、または 50 分の 1 から 2 分の 1、または 50 分の 1 から 3 分の 1、または 50 分の 1 から 5 分の 1、または 10 分の 1 から 2 分の 1、または 10 分の 1 から 5 分の 1 ) の血漿濃度を生じる量であってもよい。好ましくは、投与される量は、副作用を引き起こす化合物の最小血漿濃度の 10000 分の 1 から 2 分の 1 (または 10000 分の 1 から 5 分の 1、または 10000 分の 1 から 20 分の 1、または 10000 分の 1 から 100 分の 1、または 10000 分の 1 から 1000 分の 1、または 10000 分の 1 から 2 分の 1、または 10000 分の 1 から 5 分の 1、または 10000 分の 1 から 20 分の 1、または 50 分の 1 から 10 分の 1、または 100 分の 1 から 2 分の 1、または 100 分の 1 から 5 分の 1、または 50 分の 1 から 2 分の 1、または 50 分の 1 から 5 分の 1、または 10 分の 1 から 2 分の 1、または 10 分の 1 から 5 分の 1、または 50 分の 1 から 2 分の 1、または 50 分の 1 から 5 分の 1、または 10 分の 1 から 2 分の 1、または 10 分の 1 から 5 分の 1 ) で 1 時間より長い間維持される血漿濃度を生じる。

## 【0089】

好ましくは、投与される量は、副作用を引き起こす最小血漿濃度の 1000 分の 1 から 2 分の 1、または 1000 分の 1 から 20 分の 1、または 100 分の 1 または 50 分の 1 から 2 分の 1、または 100 分の 1 または 50 分の 1 から 5 分の 1 の間で 1 時間より長い間維持される血漿濃度を生じる。

## 【0090】

本発明の化合物の適当な投与量は、年齢、性別、体重、および処置される対象の条件、化合物の効能（例えば、アデノシン受容体に対するその EC<sub>50</sub> 値）、半減期、身体による吸収、および投与経路などで変わるだろう。しかしながら、適当な投与量は、当業者により容易に決定され得る。

## 【0091】

適当な投薬量を決定するのに適した方法は、アデノシン受容体についての化合物の EC<sub>50</sub> 値（好ましくは、最も高い親和性を有する受容体についてのもの）にて、またはその辺りで心血管系の変化を（例えば、心電図および血圧のモニタリングにより）評価し、最大耐容用量が決定されるものである。次に、治療上有効な用量が予測され、これは最大耐容用量の 10000 分の 1 から 2 分の 1 (または 10000 分の 1 から 5 分の 1、または 10000 分の 1 から 20 分の 1、または 10000 分の 1 から 100 分の 1、または 10000 分の 1 から 1000 分の 1、または 10000 分の 1 から 2 分の 1、または 10000 分の 1 から 5 分の 1、または 10000 分の 1 から 20 分の 1、または 50 分の 1 から 10 分の 1、または 100 分の 1 から 2 分の 1、または 100 分の 1 から 5 分の 1、または 50 分の 1 から 10 分の 1、または 100 分の 1 から 2 分の 1、または 50 分の 1 から 3 分の 1、または 50 分の 1 から 5 分の 1、または 10 分の 1 から 2 分の 1、または 10 分の 1 から 5 分の 1 ) である。

## 【0092】

10

20

30

40

50

以下の実施例 3 1 により、スponゴシンの用量はヒトにおいて 2 8 m g 未満であろうことが示される。この用量は、0 . 5 から 0 . 9  $\mu$  M の間の血漿濃度を生じる（これは、p H 7 . 4 でのアデノシン A 2 A 受容体における K d に近い（以下参照））。この結果から、スponゴシンの投与量の好ましい範囲は、0 . 0 3 から 0 . 3 m g / k g となる。

#### 【 0 0 9 3 】

関節炎のラット補助モデルにおいて最大の鎮痛緩和を生じるスponゴシンの最小血漿濃度は、0 . 0 6  $\mu$  M であり、これは、約 1  $\mu$  M であるアデノシン受容体におけるスponゴシンの E C 5 0 値よりかなり低い。ヒトにおける好ましい投与濃度は 0 . 0 0 5 から 0 . 5  $\mu$  M の間の最大血漿濃度を生じ、これは、この受容体における作用による鎮痛効果または抗炎症効果を生じることが予測されるものより有意に低い。

10

#### 【 0 0 9 4 】

あるいは、本発明の化合物の適当な治療濃度は、p H 5 . 5 でのアデノシン受容体（化合物が最も高い親和性を有する受容体）についての K i の約 1 0 ~ 2 0 倍であると予測される。従って、スponゴシンについて、1 5 から 3 0 n M が必要とされるが、p H 7 . 4 での K i を用いて必要であると予測される濃度は 2 0 から 3 0  $\mu$  M である。

#### 【 0 0 9 5 】

投与される本発明の化合物の量は 0 . 0 0 1 ~ 1 5 m g / k g であると予測される。量は 6 m g / k g 未満であってもよい。量は、少なくとも 0 . 0 0 1 、 0 . 0 1 、 0 . 1 、または 0 . 2 m g / k g であってもよい。量は 0 . 1 、または 0 . 0 1 m g / k g 未満であってもよい。好ましい範囲は、0 . 0 0 1 ~ 1 0 、 0 . 0 0 1 ~ 5 、 0 . 0 0 1 ~ 2 、 0 . 0 0 1 ~ 1 、 0 . 0 0 1 ~ 0 . 1 、 0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 1 、 0 . 0 1 ~ 1 5 、 0 . 0 1 ~ 1 0 、 0 . 0 1 ~ 5 、 0 . 0 1 ~ 2 、 0 . 0 1 ~ 1 、 0 . 1 ~ 0 . 5 、 0 . 1 ~ 0 . 4 、 0 . 2 ~ 1 5 、 0 . 2 ~ 1 0 、 0 . 2 ~ 5 、 0 . 2 ~ 2 、 0 . 2 ~ 1 . 2 、 0 . 2 ~ 1 、 0 . 6 ~ 1 . 2 m g / k g である。

20

#### 【 0 0 9 6 】

ヒト対象（例えば、7 0 k g の対象）にとって好ましい用量は、4 2 0 m g 未満、好ましくは、2 8 m g 未満、より好ましくは、2 1 m g 未満、そして好ましくは、少なくとも 0 . 0 7 、 0 . 1 、 0 . 7 、または 0 . 8 m g であり、より好ましくは、少なくとも 3 . 5 または 7 m g である。より好ましくは、7 ~ 7 0 m g 、 1 4 ~ 7 0 m g 、または 3 . 5 ~ 2 1 m g である。

30

#### 【 0 0 9 7 】

上で特定された投与量は、アデノシン A 2 A 受容体における化合物の E C 5 0 値に基づき、鎮痛効果または抗炎症効果のため必要であると予測されるものより有意に低い（約 1 0 0 0 倍まで低い）と予測される。

#### 【 0 0 9 8 】

上で特定された好ましい投与量は、化合物が最も高い親和性を有するアデノシン受容体におけるその E C 5 0 値の約 1 0 0 分の 1 から 2 分の 1 の血漿濃度を生じることに狙いを定めたものである。

#### 【 0 0 9 9 】

本発明の化合物は、他の治療剤、例えば、鎮痛剤または抗炎症剤（例えば、アヘン剤、ステロイド、N S A I D 、カンナビノイド、タキキニンモジュレーター、またはプラジキニンモジュレーター）、または抗痛覚過敏剤（例えば、ガバペンチン、ブレガバリン、カンナビノイド、ナトリウムまたはカルシウムチャンネルモジュレーター、抗てんかん剤、または抗うつ剤）、またはD M A R D と共に、またはなしで投与されてもよい。

40

#### 【 0 1 0 0 】

一般に、本発明の化合物は、既知の方法により、任意の適当な剤形で、任意の適当な経路で投与され得る。本発明の化合物は、好ましくは、経口、非経腸、舌下、経皮、髄腔内、または経粘膜投与される。他の適当な経路は、静脈内、筋肉内、皮下、吸入、および局所のものを含む。投与される薬物の量は、典型的には、例えば、静脈内投与されるときよ

50

り、経口投与されるときに多いであろう。

【0101】

本発明の化合物は、生理的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と一緒に投与されてもよいと解される。

【0102】

長期間、治療上有効な血漿濃度を維持するために、本発明の化合物は徐放性剤形に取り込まれてもよい。

【0103】

例えば、経口投与に適した組成物は、錠剤、カプセル剤、バイアル、およびアンプル剤のような固形単位用量剤形および例えば注射用の液体を含有するものを含み、ここで、活性物質は、既知の方法で生理的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と共に製剤される。適当な希釈剤および担体が知られており、それらは、例えば、適当な結合剤などと一体となったラクトースおよびタルクを含む。

【0104】

本発明の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、または（VII）の化合物）の単位用量は、典型的には、活性物質を 500 mg まで（例えば、1 から 500 mg、または（好ましくは）5 から 500 mg）含む。好ましくは、活性物質は、活性物質および生理的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物の形態である。好ましい用量範囲（すなわち、単位用量における有効成分の好ましい量）は、（ヒト）対象 1 kg 当たり活性物質 0.001 ~ 10、0.001 ~ 5、0.001 ~ 2、0.001 ~ 1、0.001 ~ 0.1、0.001 ~ 0.01、0.01 ~ 15、0.01 ~ 10、0.01 ~ 5、0.01 ~ 2、0.01 ~ 1、0.1 ~ 10、0.1 ~ 5、0.1 ~ 2、0.1 ~ 1、0.1 ~ 15、0.2 ~ 10、0.2 ~ 5、0.2 ~ 2、0.2 ~ 1.2、0.2 ~ 1、0.5 ~ 1、0.6 ~ 1.2、典型的には、約 0.2 または 0.6 mg である。活性物質の好ましい量は、420 mg 未満、好ましくは、28 mg 未満、より好ましくは、21 mg 未満、そして好ましくは、少なくとも 0.07、0.1、0.7、または 0.8 mg、より好ましくは、少なくとも 3.5 または 7 mg である。より好ましくは、7 から 70 mg、または 14 から 70 mg、3.5 から 21 mg、0.07 ~ 0.7 mg、または 0.7 ~ 7 mg である。これらの濃度で、効果的な処置が、血圧の同時降下なし（例えば、10% 以下）、および / または代償的心拍数の増加なしで実質的に達成され得ると思われる。

【0105】

本発明の化合物の単位用量は、さらに、1種以上の他の治療剤、例えば、鎮痛剤、抗炎症剤、抗痛覚過敏剤、または D M A R D を含んでいてもよい。

【0106】

好ましくは、本発明の化合物は、1日当たり 2 または 3 回の頻度で投与される。

【0107】

本発明の化合物はまた、より有効な剤、またはさらに低減した副作用を有する剤の同定のベースとなり得る。

【0108】

医薬的に許容される塩の例は、生理的に許容されるアニオンを形成する酸で形成される有機酸付加塩、例えば、トシレート、メタンスルホン酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、-ケトグルタル酸塩、および -グリセロリン酸塩である。適当な無機塩が形成されてもよく、それは、塩酸塩、スルホン酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、およびカルボン酸塩を含む。

【0109】

医薬的に許容される塩は、当該技術分野でよく知られた標準的方法を用いて、例えば、アミンのような十分に塩基性の化合物を生理的に許容されるアニオンを生じる適当な酸と反応させることにより得られ得る。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム、またはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩もまた、生

10

20

30

40

50

成され得る。

【0110】

本発明をふまえて、虚血性疼痛を予防、処置、または改善するための医薬の製造における式(VII)の化合物の使用、または式(I)の化合物の投与による虚血性疼痛の予防、処置、または改善方法は、虚血発作、例えば、心筋梗塞または脳卒中後の再灌流の結果として器官に引き起こされる損傷から生じる疼痛の予防、処置、または改善を含み得る。

【0111】

本発明をふまえて、虚血性疼痛を予防、処置、または改善するための医薬の製造における式(VII)の化合物の使用は、2-プロポキシアデノシン、2-イソプロポキシアデノシン、3'デオキシ2メトキシアデノシン、または3'デオキシ2エトキシアデノシンの使用を含み得る。

【0112】

本発明をふまえて、式(VII)の化合物の投与による虚血性疼痛の予防、処置、または改善方法は、2-プロポキシアデノシン、2-イソプロポキシアデノシン、3'デオキシ2メトキシアデノシン、または3'デオキシ2エトキシアデノシンの使用を含み得る。

【0113】

式(I)の化合物は、2-フェニルアミニアデノシン(化合物番号26)、2-エチルアミニアデノシン(化合物番号20)、2-シクロヘキシリニアデノシン(化合物番号30)、2-(4-メトキシフェニルアミノ)アデノシン(化合物番号27)、2-フェノキシアデノシン(化合物番号6)、または2-(2-ヒドロキシエトキシ)-アデノシン(化合物番号34)を含み得る。

【0114】

本発明の実施態様は、添付の図面を参照して、以下の実施例で記載される。

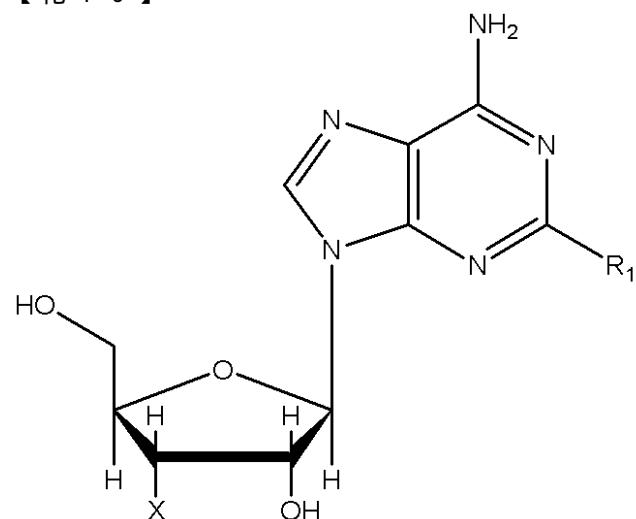
【0115】

好みしい本発明の化合物の構造を以下の実施例で示す。それぞれの化合物について、pH 5.5 および pH 7.4 における  $K_i$  値を示す。これを算出するために、ラットの線条体膜を、22、2 nM [3H]-CGS 21680、1 Unit/ml アデノシンデアミナーゼ、および漸増濃度の試験化合物存在下で 90 分間インキュベーションし、濾過し、次に、液体シンチレーションカウントを行った。

【0116】

実施例 1

【化10】



X が OH のとき

10

30

40

【表1】

化合物番号	構造 R <sub>1</sub>	(K i) nM (pH 5. 5)	(K i) nM (pH 7. 4)
1	OCH <sub>3</sub>	1. 5	1 3 0 0
2	OCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	1 7	7 8 0
3	OCH <sub>2</sub> シクロプロピル	3 9	6 7 0
4	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1 1	2 8 0
5	O CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3	1 5 0 0
6	OPh	7 1	2 5 0 0
7	O-(4-シアノ)Ph	4	1 3 0 0
8	O-(3-Ph)Ph	0. 7	6 2 0
9	O-(2, 5-F <sub>2</sub> )Ph	1 6	2 5 0 0
10	O-(2, 4-F <sub>2</sub> )Ph	1 6	6 4 0 0
11	O-(3, 4-F <sub>2</sub> )Ph	6 3	3 3 0 0
12	O-(2, 3, 5-F <sub>3</sub> )Ph	4 6	5 9 0 0
13	O-(3-Me, 4-F)Ph	4 3	3 1 0 0
14	O-(2-Me)Ph	2 4	2 2 0 0 0
15	O-(3-Br)Ph	3 5	5 9 0
16	O-(4-Me)Ph	3. 4	7 2 0
17	5-インダニルオキシ	1 2	7 6 0
18	O-(3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )Ph	1 6	5 6 0
19	NHCH <sub>3</sub>	2 4	1 3 5 6

10

20

【表1-2】

20	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	130	1200
21	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	24	13350
22	NH-(R)-sec-ブチル	33	510
23	NH-(S)-sec-ブチル	29	1400
24	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.7	290
25	NH-exo-ノルボルナン	5.5	120
26	NHPH	5	160
27	NH-(4-MeO)Ph	3	55
28	NH-(4-F)Ph	10	200
29	NH-シクロヘキシル	2.0	420
30	NH-シクロヘキシル	0.4	1000
31	N-CH <sub>3</sub> , N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	26	4000
32	OCH <sub>2</sub> シクロヘキシル	0.2	200
33	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	100	39000
34	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	4	203
35	O-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-シクロブチル)	11	220
36	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	15	800
37	3, 5-Me <sub>2</sub> -フェニル	24	5500
38	CN	25	175
39	CONH <sub>2</sub>	23	610

10

20

30

【0117】

XがHのとき

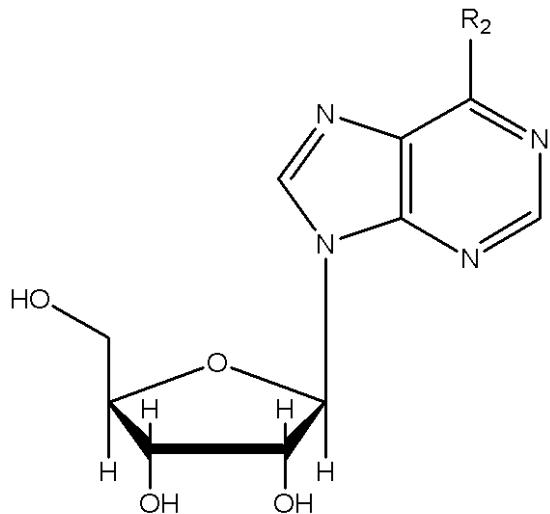
【表2】

化合物番号	構造 R <sub>1</sub>	(Ki) nM (pH 5.5)	(Ki) nM (pH 7.4)
40	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	13	2990

【0118】

実施例2

## 【化11】



10

## 【表3】

化合物番号	構造 R <sub>2</sub>	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 5. 5)	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 7. 4)
4 1	N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4 2	4 5 0 0 0 0
4 2	NHCH <sub>2</sub> CHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	9 1. 5	8 6 0 0
4 3	N-CH <sub>3</sub> , N-CH <sub>2</sub> Ph	7	1 8 5 0 0
4 4	N-CH <sub>3</sub> , N-CH <sub>2</sub> Ph (3-Br)	2 9	7 5 0 0
4 5	N-CH <sub>3</sub> , N-CH <sub>2</sub> Ph (3-CF <sub>3</sub> )	3. 8	2 0 0 0 0
4 6	ビペラジニル	3 8	5 0 0 0
4 7	N-Me, N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	1 3	1 3 0 0 0
4 8	OCH <sub>2</sub> シクロペンチル	1 4 0	2 1 0 0 0

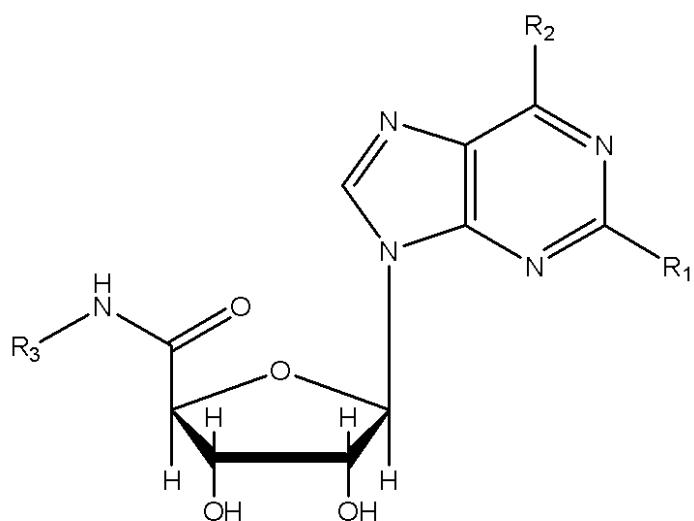
20

30

## 【0119】

実施例3

## 【化12】



40

【表4】

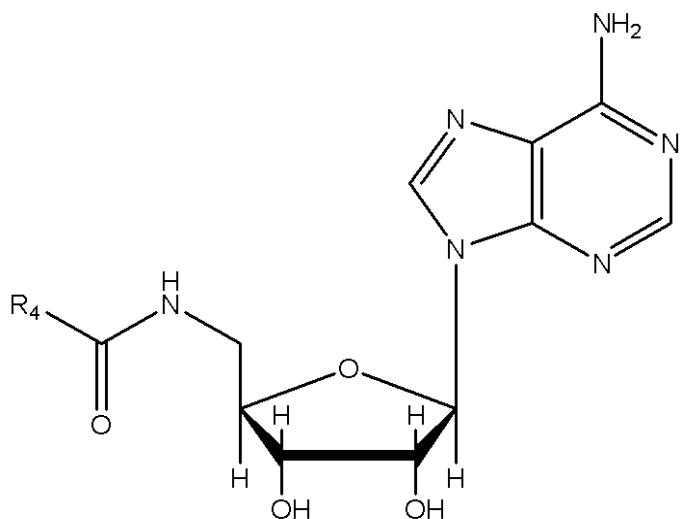
化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 5. 5)	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 7. 4)
49	H	NH <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5	1930
50	H	NH <sub>2</sub>	H	9	270
51	H	NHCH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	188	2440
52	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	39	1300
53	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	Ph	230	26100
54	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me	0.3	540

10

【0120】

実施例4

【化13】



20

30

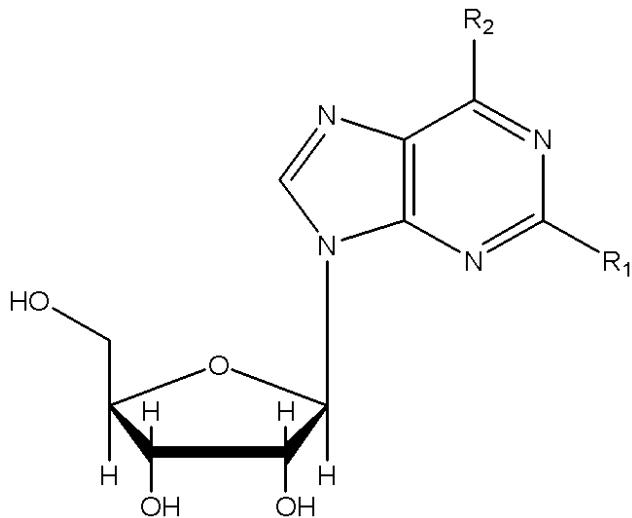
【表5】

化合物番号	構造 R <sub>4</sub>	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 5. 5)	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 7. 4)
55	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	145	16900
56	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	40	6570

【0121】

実施例5

## 【化14】



10

【表6】

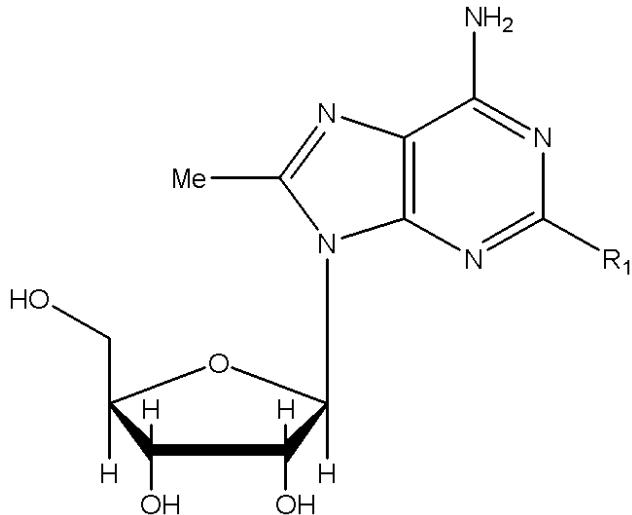
化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 5. 5)	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 7. 4)
57	NHシクロヘキシル	NMe <sub>2</sub>	2. 6	18000
58	OMe	NHベンジル	4. 5	6100

20

## 【0122】

## 実施例6

## 【化15】



30

【表7】

化合物番号	R <sub>1</sub>	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 5. 5)	(K <sub>i</sub> ) nM (pH 7. 4)
59	NHシクロヘキシル	31	3900
60	NHシクロペンチル	49	2400
61	NH-n-ヘキシル	130	4800

40

## 【0123】

## 実施例7

50

図1：スponゴシン（0.624mg/kg 経口）は、血圧または心拍数に対して有意な効果を有さない。移植可能な放射線遠隔測定装置を1群当たり6匹のラットの腹腔に挿入した。装置の圧力カテーテルを腹大動脈に挿入し、2本の電極を取り付けた（tunnelised）。個々のラットを、データの取得用の放射線受容器（DSI）上のそれぞれのケージに入れた。A：血圧；B：心拍数

## 【0124】

## 実施例8

アデノシン受容体におけるスponゴシンのEC<sub>50</sub>値（pH7.4にて測定）は900ng/ml（3μM）である。図2は、ラットにスponゴシンを0.6mg/kgで投与した後の経時血漿濃度変化を示す。血漿濃度は、3時間より長い間、EC<sub>50</sub>値の2%より上のままであることが示された。ピーク血漿濃度がインビトロで決定したEC<sub>50</sub>値の1%から30%の間のとき、抗痛覚過敏効果を観察した（血圧変化なし）。ピーク血漿濃度がEC<sub>50</sub>値に達すると、深刻な血圧降下が生じ、それは数時間続く。

## 【0125】

## 実施例9

図3：A.スponゴシン（0.624mg/kg 経口）は、インドメタシン（3mg/kg 経口）に匹敵する効果でカラギナン（CGN）誘発性温熱性痛覚過敏（CITH）を阻害した。B.投与の3時間後のスponゴシンの濃度応答関連性。カラギナン（2%、10μl）を右後足に投与した。熱源を処置および無処置の後足の近くに置き、後足を引っ込めるまでの時間の差を示す。スponゴシンをカラギナンと同時に投与した。

## 【0126】

## 実施例10

図4：スponゴシン（0.624mg/kg 経口）は、ラットの坐骨神経の長期締めつけにより引き起こされる温熱性痛覚過敏を阻害する。麻酔下で、右足の坐骨神経を露出させ、4本の柔らかな結紮糸を神経束の周りに結んだ。約2週間後、ラットは、手術した足に温熱性痛覚過敏を発症した。これは、右足と左足の足を引っ込めるまでの時間の差により判断した。スponゴシンの投与により痛覚過敏が低減された。これは、足を引っ込めるまでの時間の差の低減により示された。スponゴシンは、カルバマゼピン（CBZ、100mg/kg 皮下）と同等、またはそれより有効であった。

## 【0127】

## 実施例11

図5：スponゴシン（1.2mg/kg 経口）は、ラットの坐骨神経の長期締めつけにより引き起こされる静的異痛を、ナロキソン（1mg/kg 皮下）の存在下および不存下の両方で阻害する。麻酔下で、右足の坐骨神経を露出させ、4本の柔らかな結紮糸を神経束の周りに結んだ。約2週間後、ラットは、手術した足に静的異痛を発症した。これは、右足と左足の足を引っ込めるまでの閾値の差により判断した。スponゴシンの投与により痛覚過敏が低減された。これは、ナロキソンの存在下および不存下での足を引っ込めるまでの閾値（PWT）の増大により示された。Veh：ビーグル

## 【0128】

## 実施例12

図6：スponゴシンおよびガバベンチンは、ラットの坐骨神経の長期締めつけにより引き起こされる静的異痛を阻害する。スponゴシンおよびガバベンチンを、図に示す通り異なる割合で（経口）投与した。総投薬量を横軸に、足を引っ込めるまでの閾値（PWT）を縦軸に示す。2つの化合物の効果が相加的であると、予測抗痛覚過敏効果（各剤単独で得られた用量反応曲線からもたらされたもの）を示す（黒丸）。観察された効果を（黒四角）で示す。観察された効果は、相加性により予測されるものと有意差はないことは明らかである。

## 【0129】

## 実施例13

ヒトのマクロファージ細胞株U937細胞を、500,000細胞/m1に懸濁して成

10

20

30

40

50

長させ、48ウェルプレートに播種し、20ng/ml PMAで処理し、次に、8時間インキュベーションした。細胞をウェルの底に接着させ、洗浄し、36時間回復させて、使用した。プレートを複数の濃度のスponゴシンと共にインキュベーションし、10分後、100ng/ml LPSを添加し、TNF産生を刺激した。3時間後、蛍光標識ELISAキットを用いて、TNFについて細胞上清をアッセイした。結果(スponゴシン濃度に対するTNF放出の阻害)を示すグラフを図7に示す。結果は、スponゴシンがLPS誘発性TNF放出を阻害すること、およびこの阻害がアデノシン受容体阻害剤に感受性があることを示している。

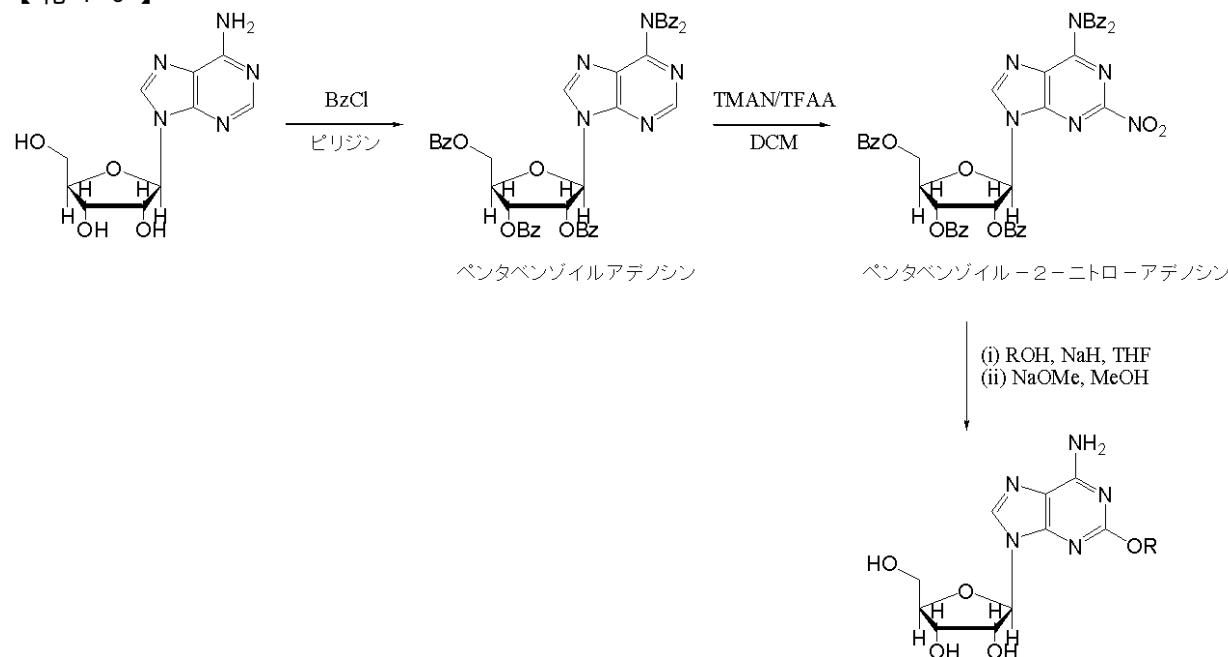
## 【0130】

実施例14

10

化合物2および32の製造

## 【化16】



20

## スキーム1

30

ピリジン中のアデノシン(1当量)溶液にベンゾイルクロライド(7当量)を添加し、生じた溶液を80°Cで4時間還流した。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAc中に溶解し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、塩水および水で洗浄し、次に、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。ジクロロメタン(DCM)/EtOHからの結晶化により、ペンタベンゾイルアデノシンを白色固体として得た。

## 【0131】

DCM中のテトラメチルアンモニウムニトロート(TMAn)(1.5当量)溶液にトリフルオロ酢酸無水物(TFAA)(1.5当量)を添加し、生じた溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を0°Cまで冷却させ、DCM中のペンタベンゾイルアデノシン(1当量)溶液を添加した。生じた溶液を4時間かけて室温まで温めた。次に、溶液をNaHCO<sub>3</sub>水溶液、塩水および水(x3)で洗浄し、次に、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。DCM/EtOHからの結晶化により、ペンタベンゾイル-2-ニトロ-アデノシンを淡黄色固体として得た。

## 【0132】

THF中のアルコールROH(Rは、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>(2)またはCH<sub>2</sub>シクロペンチル(32)である)(1.5当量)溶液にNaH(1.5当量)を添加し、生じた懸濁液を1時間攪拌した。生じた溶液をTHF中のペンタベンゾイル-2-ニトロ-アデノシン(1当量)溶液に添加し、16時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣をMeOH

40

50

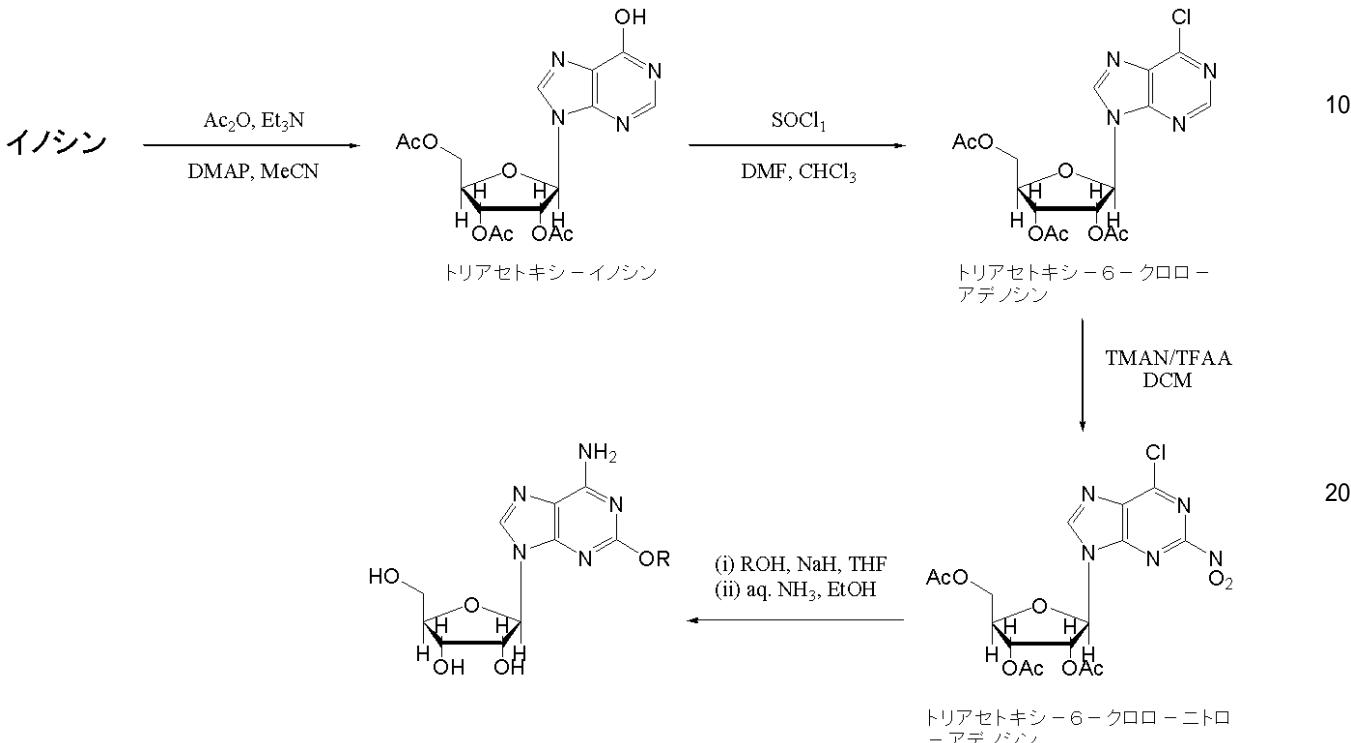
中に溶解した。次に、 $\text{NaOMe}$ （4当量）を添加し、生じた懸濁液を4時間攪拌し、クエン酸水溶液でクエンチした。溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、2-アルコキシ誘導体を得た。

## 【0133】

## 実施例15

化合物3および3'5の製造

## 【化17】



## スキーム2

$\text{MeCN}$ 中のイノシン（1当量）およびDMAP（0.1当量）の懸濁液に  $\text{Et}_3\text{N}$ （3.8当量）および無水酢酸（3.5当量）を添加し、生じた混合物を1時間攪拌した。次に、 $\text{MeOH}$ を添加し、15分間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、生成物をイソプロパノールから粉碎した。生じた固体物を濾取し、イソプロパノールで洗浄して、トリアセトキシイノシンを得た。

## 【0134】

$\text{CHCl}_3$ 中のトリアセトキシイノシン（1当量）溶液にDMF（3当量）および塩化チオニル（3当量）を添加し、生じた溶液を16時間還流した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣をDCM中に溶解し、 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液および塩水で洗浄し、有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、トリアセトキシ-6-クロロ-アデノシンを得た。

## 【0135】

DCM中のテトラメチルアンモニウムトレート（TMAN）（1.5当量）溶液にトリフルオロ酢酸無水物（TFAA）（1.5当量）を添加し、生じた溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を0まで冷却し、DCM中のトリアセトキシ-6-クロロ-アデノシン（1当量）溶液を添加した。生じた溶液を室温まで2.5時間かけて温めた。次に、溶液を $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、塩水および水（×3）で洗浄し、有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。DCM/EtOHからの結晶化により、トリアセトキシ-6-クロロ-2-ニトロ-アデノシンを淡黄色固体物（水およびEtOHで洗浄）として得た。

## 【0136】

THF中のアルコールROH（Rは、 $\text{CH}_2$ シクロプロピル（3）または2,2,3,3-テトラフルオロシクロブタン（35）である）（1.5当量）溶液に $\text{NaH}$ （1.5当量）

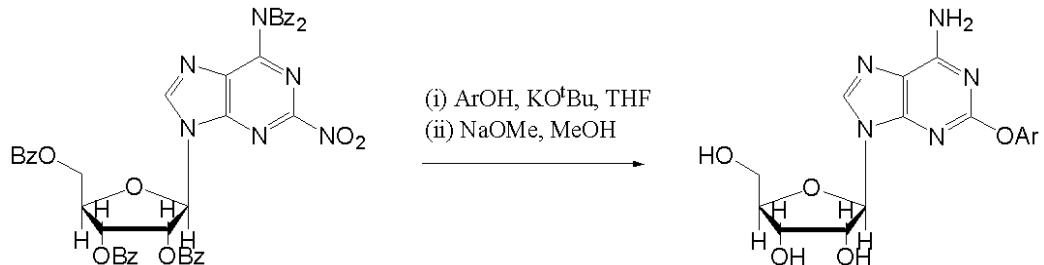
当量)を添加し、生じた懸濁液を15分間攪拌した。次に、生じた溶液をTHF中のトリアセトキシ-6-クロロ-2-ニトロ-アデノシン(1当量)溶液に添加し、2~6時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、EtOHおよびNH<sub>3</sub>水溶液を添加し、生じた溶液を密封した試験管内で80にて16時間加熱した。次に、混合物を冷却し、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、2-アルコキシ誘導体を得た。

## 【0137】

## 実施例16

化合物7~18の製造

## 【化18】



ペンタベンゾイル-2-ニトロ-アデノシン

10

20

## スキーム3

THF中のフェノールArOH(Arは、4-シアノフェニル(7)、または3-フェニル-フェニル(8)、または2,5-ジフルオロフェニル(9)、または2,4-ジフルオロフェニル(10)、または3,4-ジフルオロフェニル(11)、または2,3,5-トリフルオロフェニル(12)、または3-メチル,4-フルオロフェニル(13)、または2-メチルフェニル(14)、または3-ブロモフェニル(15)、または4-メチルフェニル(16)、または5-インダニル(17)、または3-イソプロピルフェニル(18)) (1.5当量)溶液にKO<sup>t</sup>Bu (1.5当量)を添加し、生じた懸濁液を30分間攪拌した。生じた溶液をTHF中のペンタベンゾイル-2-ニトロ-アデノシン(スキーム1参照)(1当量)溶液に添加し、16時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣をMeOH中に溶解した。次に、NaOMe (4当量)を添加し、生じた懸濁液を4時間攪拌し、クエン酸水溶液でクエンチした。溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、2-アリールオキシ誘導体を得た。

30

## 【0138】

## 実施例17

化合物22~25、および31の製造

## 【化19】



10

## スキーム4

純粋なアミン R R ' N H ( R R ' N は、 N H - ( R ) - s e c - ブチル ( 2 2 ) 、 または N H - ( S ) - s e c - ブチル ( 2 3 ) 、 または N H - n - ヘキシル ( 2 4 ) 、 または N H - e x o - ノルボルナン ( 2 5 ) 、 または N ( M e ) イソアミル ( 3 1 ) である ) 中の 2 - クロロアデノシン溶液を、 マイクロ波の下、 1 9 0 で 3 0 分間加熱するか、 あるいは 4 0 ~ 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。 次に、 溶媒を減圧除去し、 残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、 2 - アミノアルキル誘導体を得た。

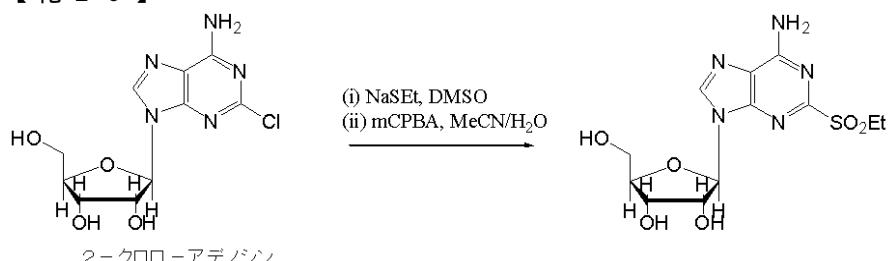
## 【0139】

20

## 実施例18

化合物33の製造

## 【化20】



30

## スキーム5

D M S O 中の 2 - クロロ - アデノシン ( 1 当量 ) 溶液に N a S E t ( 1 . 3 当量 ) を添加し、 生じた溶液を 8 0 で 2 0 時間加熱した。 次に、 溶媒を減圧除去し、 残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、 2 - エチルチオ - アデノシンを得た。

## 【0140】

40

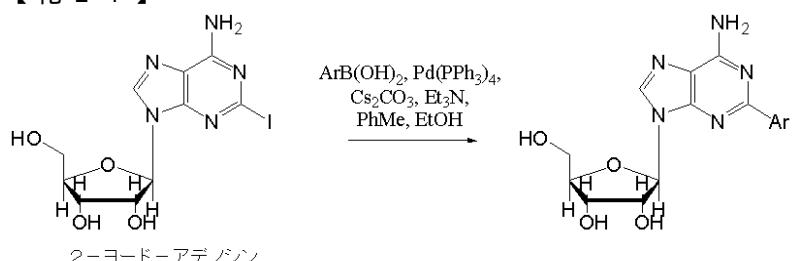
M e C N / H <sub>2</sub> O ( 1 : 1 ) 中の 2 - エチルチオ - アデノシン溶液にメタ - クロロ - 過安息香酸 ( m C P B A ) ( 3 当量 ) を添加し、 1 6 時間攪拌した。 次に、 溶媒を減圧除去し、 残渣を逆相カラムクロマトグラフィー精製し、 化合物 33 を得た。

## 【0141】

## 実施例19

化合物37の製造

## 【化21】



10

## スキーム6

PhMe/EtOH(2:1)中の2-ヨード-アデノシン(1当量)、ArB(OH)<sub>2</sub>(Arは、3,5-ジメチルフェニル)(1当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.2当量)およびEt<sub>3</sub>N(2.2当量)懸濁液を110℃で16時間加熱した。次に、懸濁液を濾過して、濾液を減圧濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物37を得た。

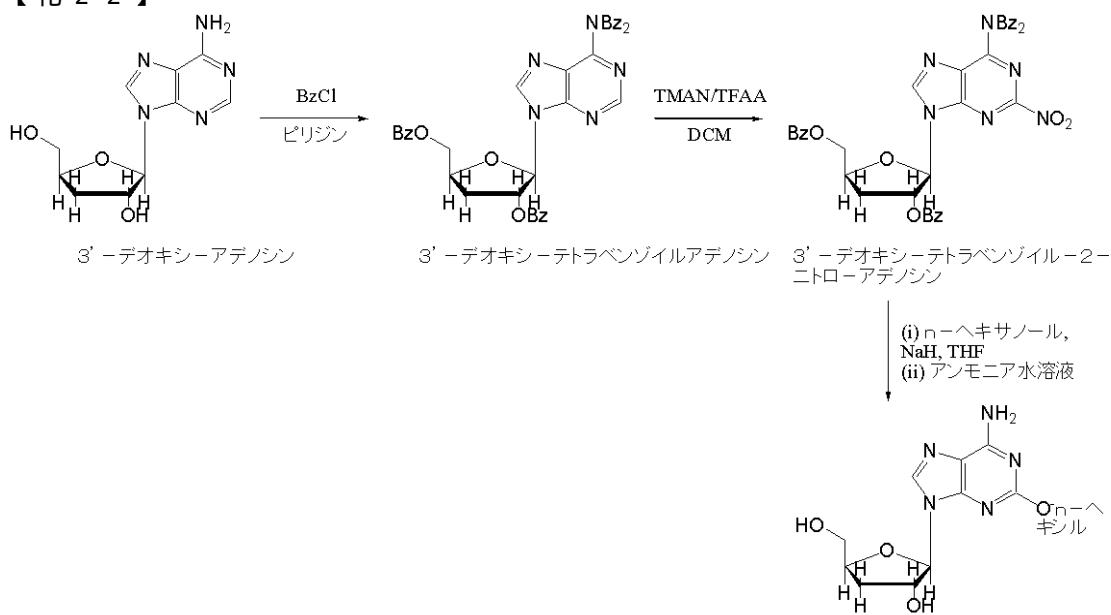
## 【0142】

## 実施例20

20

## 化合物40の製造

## 【化22】



30

## スキーム7

40

ピリジン中の3'-デオキシ-アデノシン(1当量)溶液にベンゾイルクロライド(6当量)を添加し、生じた溶液を65℃で4時間還流した。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAc中に溶解し、水(×3)および塩水で洗浄し、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた精製により、3'-デオキシ-テトラベンゾイルアデノシンを得た。

## 【0143】

DCM中のTMAN(1.5当量)溶液にTFAA(1.5当量)を添加し、生じた溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却させ、DCM中の3'-デオキシ-テトラベンゾイルアデノシン(1当量)溶液を添加した。生じた溶液を室温まで16時間かけて温めた。次に、溶液を水(×3)および塩水で洗浄し、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥さ

50

せて、3' - デオキシ - テトラベンゾイル - 2 - ニトロ - アデノシンを得た。

【0144】

T H F 中の n - ヘキサノール (2 当量) 溶液に N a H (2 . 1 当量) を添加し、生じた懸濁液を 30 分間攪拌した。生じた溶液を T H F 中の 3' - デオキシ - テトラベンゾイル - 2 - ニトロ - アデノシン (1 当量) 溶液に添加し、1 週間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。T H F 中のこの物質の溶液に N H<sub>3</sub> 水溶液を添加し、生じた懸濁液を 12 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 40 を得た。

【0145】

実施例 2 1

10

化合物 44、45、および 47 の製造

【化 23】



20

### スキーム8

M e O H または D M S O 中の 6 - クロロアデノシン (1 当量) 溶液に、アミン R R ' N H ( R R ' N H は、 N ( M e ) C H<sub>2</sub> (3 - ブロモフェニル) (44)、または N ( M e ) C H<sub>2</sub> (3 - トリフルオロメチルフェニル) (45)、または N ( M e ) C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O M e (47) である) (3 ~ 5 当量) を添加し、生じた溶液を 16 時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、6 - ジアルキルアミノ誘導体を得た。

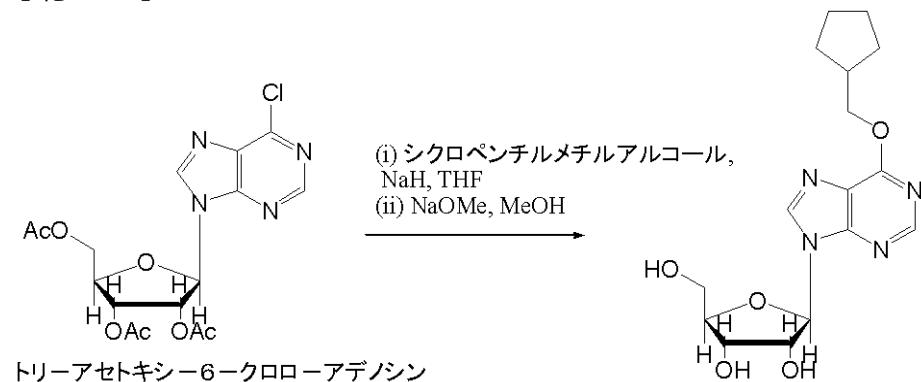
【0146】

実施例 2 2

30

化合物 48 の製造

【化 24】



40

### スキーム9

50

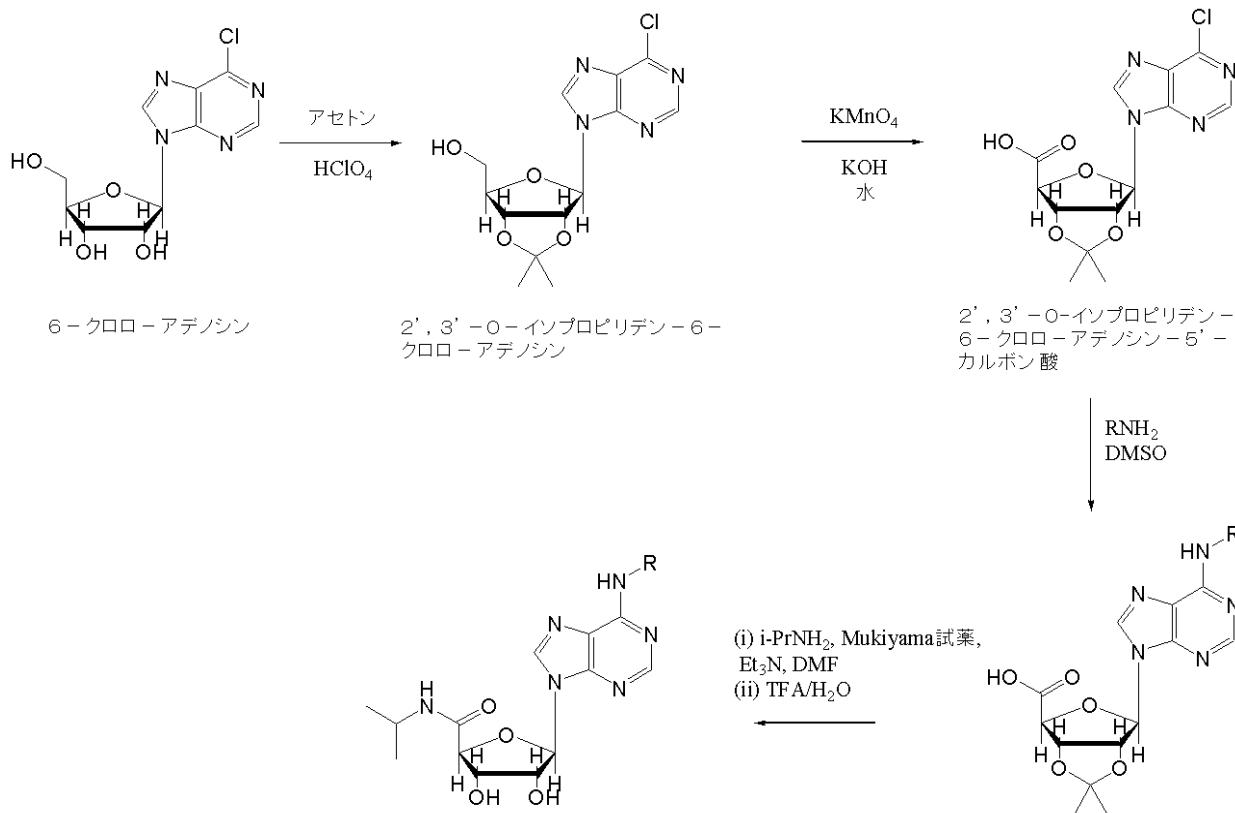
T H F 中のシクロペンチルメチルアルコール(1.5当量)溶液にNaH(1.5当量)を添加し、生じた懸濁液を1時間攪拌した。生じた溶液をT H F 中のトリアセトキシ-6-クロロ-アデノシン(スキーム2参照)(1当量)溶液に添加し、16時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣をMeOH中に溶解した。次に、NaOMe(4当量)を添加し、生じた懸濁液を4時間攪拌し、クエン酸水溶液でクエンチした。溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、6-アルコキシ誘導体を得た。

### 【0147】

#### 実施例23

#### 化合物51および52の製造

#### 【化25】



### スキーム10

アセトン中の6-クロロ-アデノシン懸濁液に0にてHClO<sub>4</sub>を添加し、2時間攪拌した。次に、NH<sub>3</sub>水溶液を添加し、溶液を減圧濃縮した。溶液を-20まで冷却させ、生じた2',3'-O-イソプロピリデン-6-クロロ-アデノシンの白色沈殿物を回収し、アセトンで洗浄した。

#### 【0148】

KOH(2.5当量)およびKMnO<sub>4</sub>(2.5当量)を水中の2',3'-O-イソプロピリデン-6-クロロ-アデノシン(1当量)懸濁液に添加し、4時間攪拌した。次に、反応混合物を過酸化水素でクエンチし、濃縮し、-20まで冷却した。生じた沈殿物を回収し、水で洗浄して、2',3'-O-イソプロピリデン-6-クロロ-アデノシン-5'-カルボン酸を得た。

#### 【0149】

DMSO中の2',3'-O-イソプロピリデン-6-クロロ-アデノシン-5'-カルボン酸(1当量)溶液にRNH<sub>2</sub>(Rは、Me(51)、またはイソアミル(52)である)(2当量)を添加し、生じた溶液を16時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、対応する2',3'-O-イソプロピリ

デン - 6 - アルキルアミノ - アデノシン - 5' - カルボン酸を得た。

【0150】

D M F 中の 2' , 3' - O - イソプロピリデン - 6 - アルキルアミノ - アデノシン - 5' - カルボン酸 (1 当量) 、 Mukiyama 試薬 (1.2 当量) 、イソプロピルアミン (1.5 当量) および E t<sub>3</sub> N (2.5 当量) 溶液を 6 時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。トリフルオロ酢酸 (TFA) / 水 (2 : 1) で 2 時間処理し、次に、溶媒を減圧除去し、逆相カラムクロマトグラフィーによる精製により、表題生成物を得た。

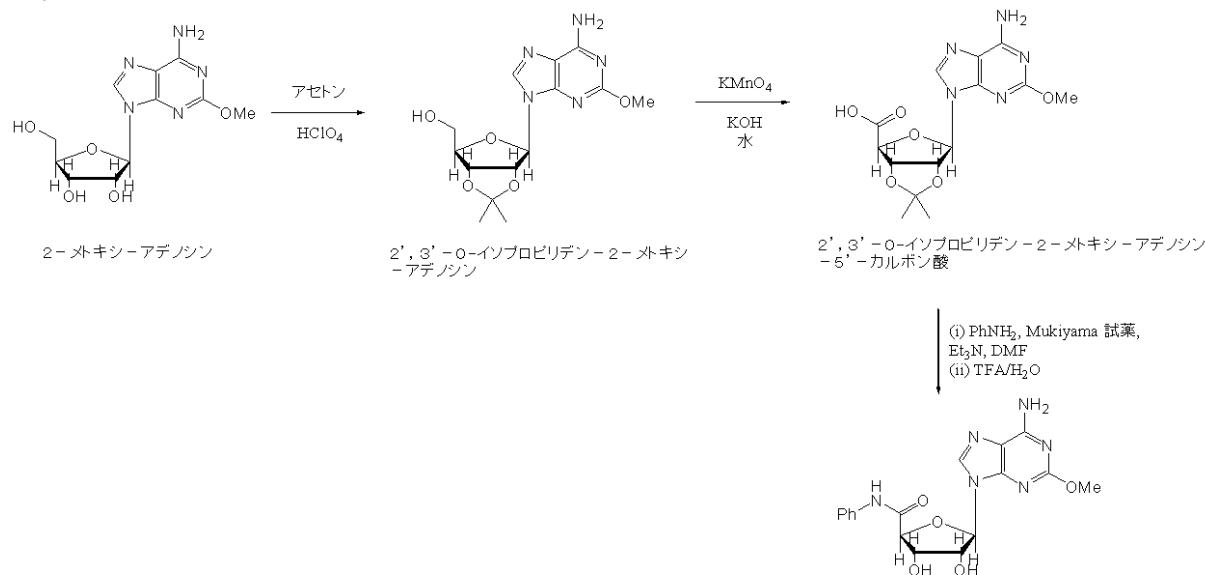
【0151】

実施例 2 4

10

化合物 5 3 の製造

【化 2 6】



スキーム11

アセトン中の 2 - メトキシ - アデノシン懸濁液に 0 - H C l O<sub>4</sub> を添加し、2 時間攪拌した。次に、N H<sub>3</sub> 水溶液を添加し、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、2' , 3' - O - イソプロピリデン - 2 - メトキシ - アデノシンを得た。

30

【0152】

K OH (2.5 当量) および K M n O<sub>4</sub> (2.5 当量) を水中の 2' , 3' - O - イソプロピリデン - 2 - メトキシ - アデノシン (1 当量) 懸濁液に添加し、2 時間攪拌した。さらに、K OH (0.2 当量) および K M n O<sub>4</sub> (0.2 当量) を添加し、4 時間攪拌した。次に、反応混合物を過酸化水素でクエンチし、濃縮して、-20 まで冷却した。生じた沈殿物を回収し、水で洗浄して、2' , 3' - O - イソプロピリデン - 2 - メトキシ - アデノシン - 5' - カルボン酸を得た。

40

【0153】

D M F 中の 2' , 3' - O - イソプロピリデン - 2 - メトキシ - アデノシン - 5' - カルボン酸 (1 当量) 、 Mukiyama 試薬 (1.2 当量) 、アニリン (1.5 当量) および E t<sub>3</sub> N (2.5 当量) 溶液を 6 時間攪拌した。D M S O / 水 (1 : 1) を添加し、生じた白色固体を濾取した。この固体を TFA / 水 (2 : 1) 中に溶解し、5 時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 5 3 を得た。

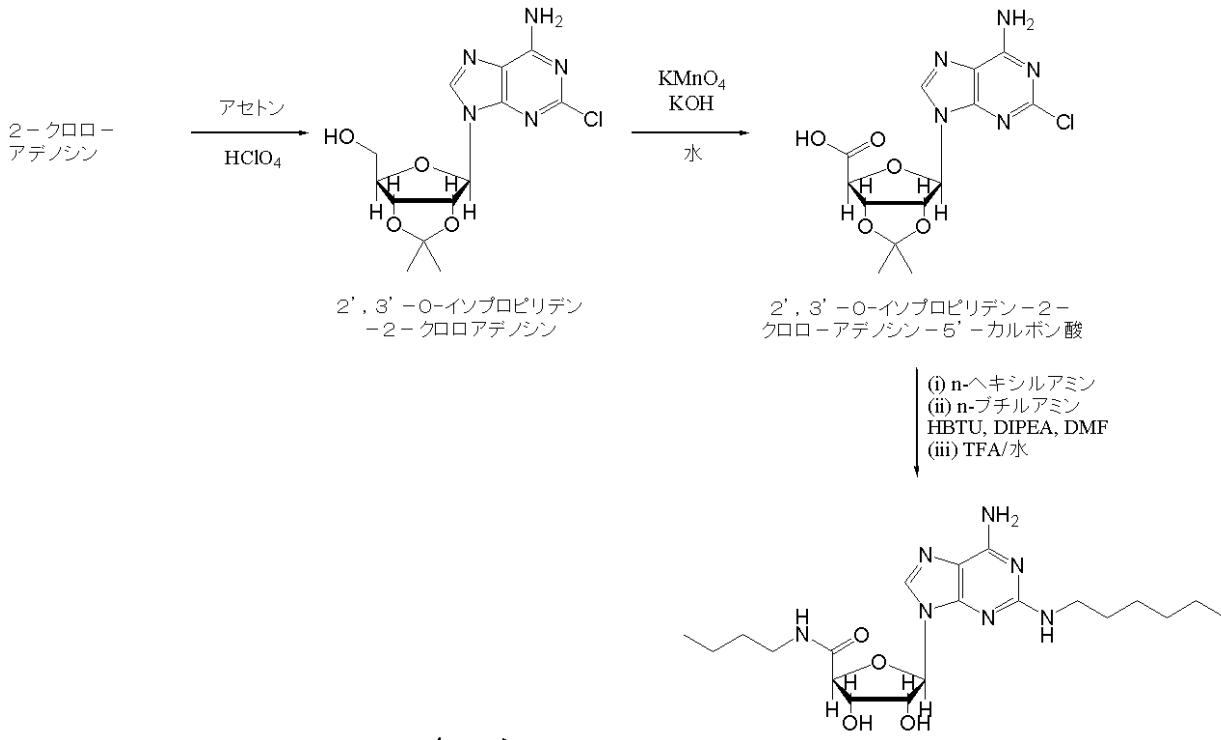
【0154】

実施例 2 5

50

化合物 5 4 の製造

## 【化27】



アセトン中の2'-クロロ-アデノシン懸濁液に0℃でHClO<sub>4</sub>を添加し、2時間攪拌した。次に、NH<sub>3</sub>水溶液を添加し、溶液を減圧濃縮した。溶液を-20℃まで冷却し、生じた2',3',-O-イソプロピリデン-2'-クロロ-アデノシンの白色沈殿物を回収し、アセトンで洗浄した。

## 【0155】

KOH(2.5当量)およびKMnO<sub>4</sub>(2.5当量)を水中の2',3',-O-イソプロピリデン-2'-クロロ-アデノシン(1当量)懸濁液に添加し、4時間攪拌した。次に、反応混合物を過酸化水素でクエンチし、濃縮し、-20℃まで冷却した。生じた沈殿物を回収し、水で洗浄し、2',3',-O-イソプロピリデン-2'-クロロ-アデノシン-5'-カルボン酸を得た。

## 【0156】

純粋なn-ヘキシルアミン中の2',3',-O-イソプロピリデン-2'-クロロ-アデノシン-5'-カルボン酸(1当量)溶液を密封した試験管内、100℃で24時間加熱した。溶媒を減圧除去し、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、薄茶色固体物(1当量)を得、これをDMF中に0℃で溶解した。この溶液にn-ブチルアミン(4当量)、DIPEA(2.1当量)およびHBTU(1当量)を添加し、0℃で4時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAc中に溶解し、0.2N HCl、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、および塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させて、黄色油状物を得た。

## 【0157】

この油状物をTFA/水(2:1)中に溶解し、2時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物5'4を得た。

## 【0158】

実施例26

化合物5'5の製造

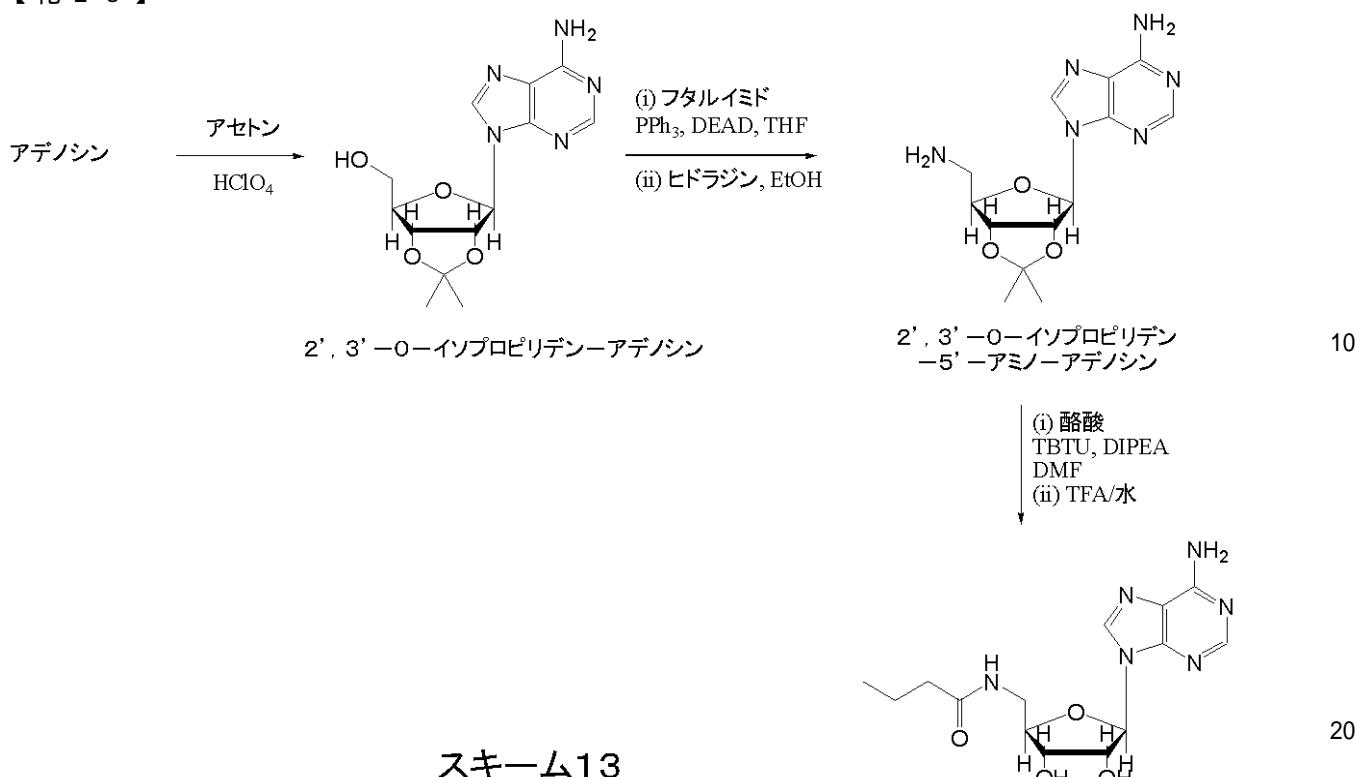
10

20

30

40

## 【化28】



アセトン中のアデノシン懸濁液に0でHClO<sub>4</sub>を添加し、2時間攪拌した。次に、NH<sub>3</sub>水溶液を添加し、溶液を減圧濃縮した。溶液を-20まで冷却し、生じた2'，3' - O - イソプロピリデン - アデノシンの白色沈殿物を回収し、アセトンで洗浄した。

## 【0159】

THF中の2'，3' - O - イソプロピリデン - アデノシン(1当量)およびトリフェニルフォスフィン(1当量)およびフタルイミド(1.03当量)溶液にアルゴン下でアゾジカルボン酸ジエチル(1当量)を添加し、混合物を10時間攪拌した。生じた沈殿物を回収し、ジエチルエーテルで洗浄した。EtOH中のこの固体物(1当量)溶液にヒドラジン(15当量)を添加し、溶液を2時間還流し、次に、室温まで冷却した。生じた沈殿物を濾取し、水中に溶解し、pH4に調節した。沈殿物を濾過し、濾液をpH10に調節し、クロロホルム中に抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、2'，3' - O - イソプロピリデン - 5' - アミノ - アデノシンを得た。

## 【0160】

DMF中の酪酸(1当量)溶液に0でDIPEA(1.2当量)およびTBTU(1当量)を添加し、5分間攪拌した。次に、2'，3' - O - イソプロピリデン - 5' - アミノ - アデノシン(1当量)をDMF中の溶液として添加し、生じた溶液を3時間攪拌した。次に、粗生成物をDCM中に抽出し、水(×3)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。

## 【0161】

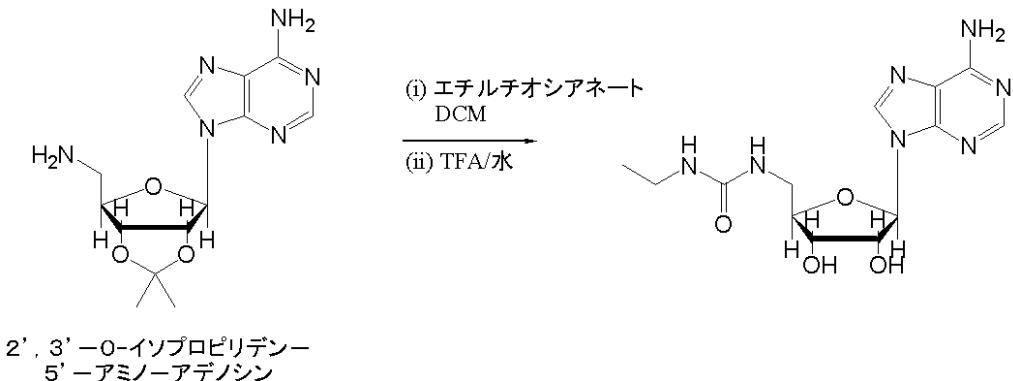
TFA / 水(2:1)で2時間処理し、次に、溶媒を減圧除去し、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物55を得た。

## 【0162】

実施例27

化合物56の製造

## 【化29】



スキーム14

D C M 中の 2' , 3' - O - イソプロピリデン - 5' - アミノ - アデノシン (スキーム 13 参照) (1 当量) 溶液にエチルイソシアネート (1 . 2 当量) を添加し、16 時間攪拌した。次に、ポリアミン樹脂を添加し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。

## 【0163】

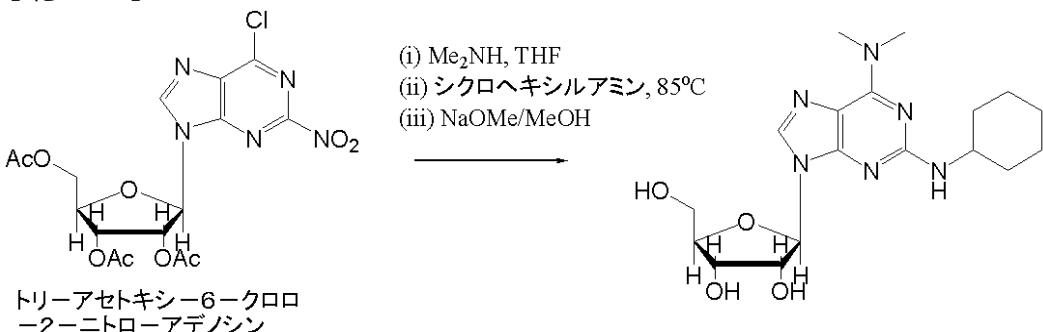
生じた固体物を T F A / 水 (2 : 1) 中に溶解し、3 時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 5 6 を得た。

## 【0164】

実施例 2 8

化合物 5 7 の製造

## 【化30】



スキーム15

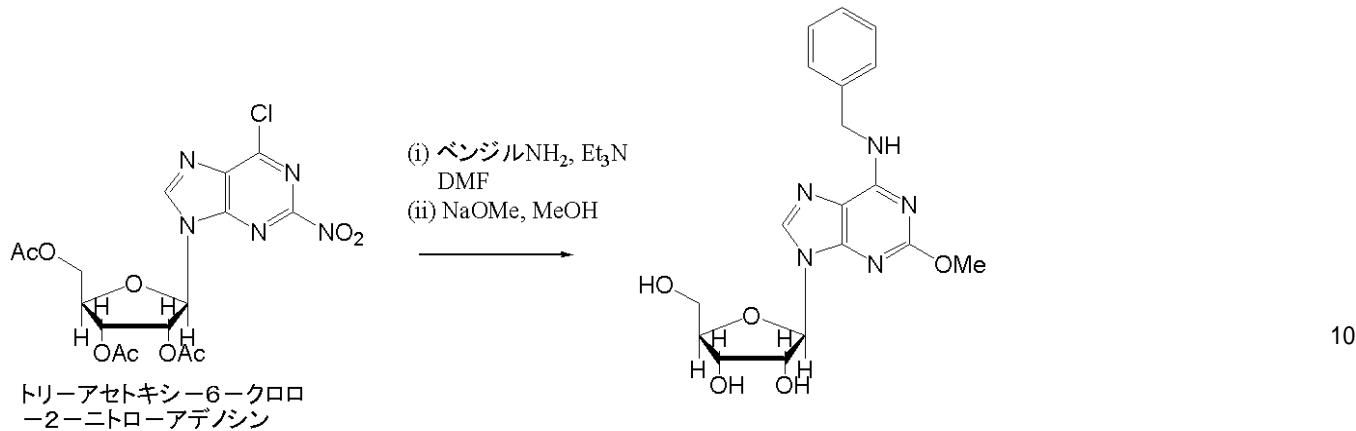
T H F 中のトリアセトキシ - 6 - クロロ - 2 - ニトロ - アデノシン (スキーム 2 参照) (1 当量) 溶液にジメチルアミン (2 当量) を添加し、4 時間攪拌した。次に、シクロヘキシルアミン (1 当量) を添加し、生じた溶液を 85°C で 2 日間加熱した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を M e O H 中に溶解した。次に、 N a O M e (1 当量) を添加し、生じた懸濁液を 16 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 5 7 を得た。

## 【0165】

実施例 2 9

化合物 5 8 の製造

## 【化31】



スキーム16

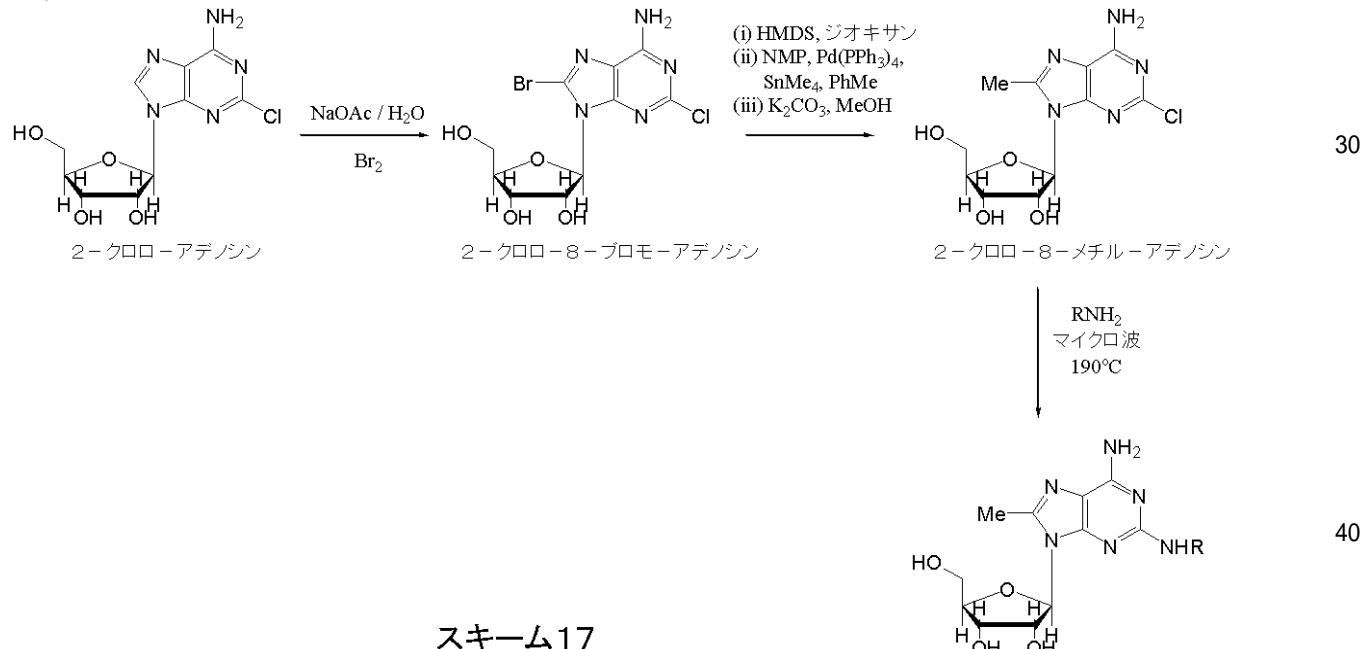
D M F 中のトリアセトキシ - 6 - クロロ - 2 - ニトロ - アデノシン（スキーム 2 参照）（1 当量）溶液にベンジルアミン（1 当量）および E t <sub>3</sub> N（1 . 5 当量）を添加し、10 分間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、M e O H 中に溶解した。次に、N a O M e（2 当量）を添加し、生じた溶液を4 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 5 8 を得た。

## 【0166】

## 実施例 30

化合物 5 9 ~ 6 1 の製造

## 【化32】



1 M N a O A c 水溶液（p H 4 に緩衝化）中の 2 - クロロアデノシン（1 当量）溶液に臭素（1 . 2 当量）を添加し、生じた溶液を室温で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物を N a H S O <sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、p H 7 に調節し、4 まで冷却した。生じた 2 - クロロ - 8 - プロモ - アデノシンの沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させた。

## 【0167】

H M D S およびジオキサン中の 2 - クロロ - 8 - プロモ - アデノシン（1 当量）溶液を 110 で 8 時間還流した。次に、溶媒を減圧除去し、トルエンを添加し、溶媒を再び減

50

圧除去した。残渣をN-メチルピロリジノン(NMP)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.04当量)中に溶解し、SnMe<sub>4</sub>(2当量)を添加し、生じた懸濁液を110℃で16時間加熱した。次に、溶液を冷却し、溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAc中に溶解し、水で洗浄し、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。MeOH中の生じた油状物溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を添加し、生じた懸濁液を4時間攪拌した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、2-クロロ-8-メチルアデノシンを得た。

## 【0168】

純粋なアミンRNH<sub>2</sub>(Rは、シクロヘキシル(59)、またはシクロペンチル(60)、またはn-ヘキシル(61)である)中の2-クロロ-8-メチルアデノシン溶液をマイクロ波の下190℃で30分間加熱した。次に、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、8-メチル-2-アミノアルキル誘導体を得た。

## 【0169】

## 実施例31

5人または6人のヒトボランティアに1回経口投与した後、スポンゴシンの血漿濃度を測定した。頻脈を12誘導心電図を用いて測定した。ラットにおける最小有効鎮痛血漿濃度は、0.025μMであった。このことから、ヒトにおける最小有効用量は約0.8mg(それは、約1.5時間0.025μMより低い血漿濃度となる)であることが示唆される。

## 【表8】

用量	血漿濃度の最大値(μM)	頻脈副作用
0.2mg	0.01±0.005	なし
0.8mg	0.04±0.02	なし
3.5mg	0.13±0.04	なし
10.5mg	0.3±0.04	なし
21mg	0.5±0.1	なし
28mg	0.6±0.1	あり

## 【0170】

## 実施例32

スポンゴシン(62.4および624μg/kg腹腔内)は、血圧に作用しない濃度で、インドメタシン(3mg/kg、経口)に匹敵する効力でカラギナン(CGN)誘発性炎症を阻害する。カラギナン(2%、10μl)をラットの後足に投与し、足の体積を容積脈波(plethysmometry)により評価した。スポンゴシンをカラギナンと同時に投与した。結果を図8に示す。スポンゴシンは、インドメタシン(Indo、3mg/kg経口)と同じく高い有効であった。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0171】

【図1】図1は、A：正常なラットにおける血圧；B：心拍数に対するスポンゴシン(0.6mg/kg経口)の効果を示す。

【図2】図2は、スポンゴシン投与後の経時血漿濃度変化を示す。

【図3】図3は、カラギナン誘発性痛覚過敏に対するスポンゴシン(0.6mg/kg経口)の抗痛覚過敏作用を示す。A：経時変化(ピークルに対して<sup>\*</sup>p<0.05、<sup>\*\*</sup>p<0.01(シダック)、スポンゴシンおよびINDについて5時間、BLに対してp>0.05(ダネット))；B：抗痛覚過敏効果の用量依存性。

【図4】図4は、神経障害性疼痛の長期締めつけ損傷モデルにおけるスポンゴシン(0.6mg/kg経口)の抗痛覚過敏作用(ピークルに対して<sup>\*</sup>p<0.05、<sup>\*\*</sup>p<0.01(ANOVAシダック))を示す。

【図5】図5は、神経障害性疼痛の長期締めつけ損傷モデルにおけるナロキソンの存在下および不存下でのスポンゴシン(0.6mg/kg経口)の効果を示す。

【図6】図6は、神経障害性疼痛の長期締めつけ損傷モデルにおけるスポンゴシンおよび

10

20

30

40

50

ガバペンチンの相加効果を示す。

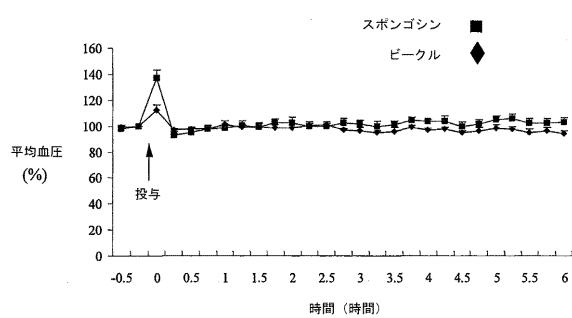
【図7】図7は、ヒトマクロファージ細胞株U937の細胞におけるLPS誘発性TNF放出に対するスponゴシンの効果を示す。

【図8】図8は、スponゴシン(62.4および624 $\mu$ g/kg 腹腔内)が、血圧に作用しない濃度でインドメタシン(3mg/kg、経口)に匹敵する効力でカラギナン(CGN)誘発性炎症を阻害することを示す。

【図1】

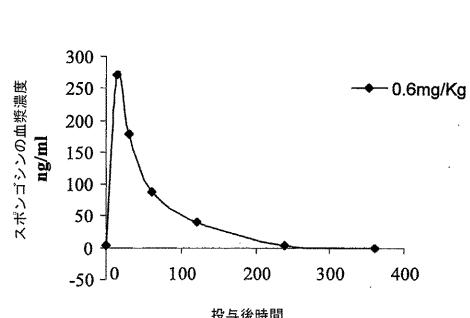
Figure 1

A)

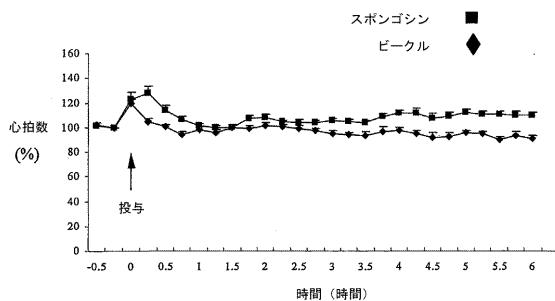


【図2】

Figure 2

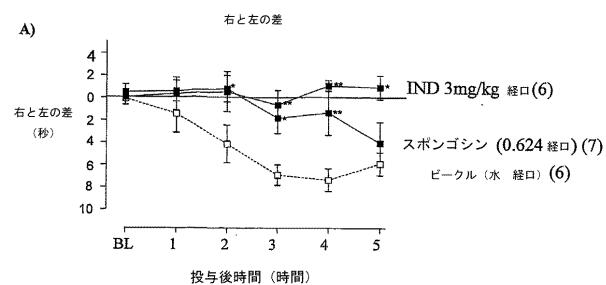


B)



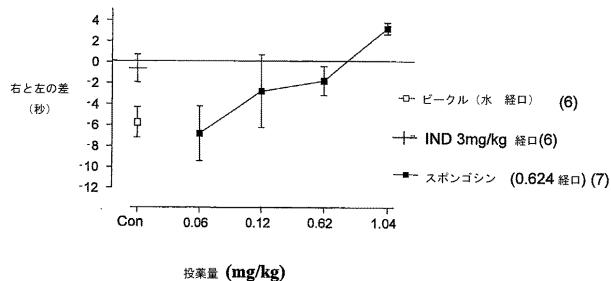
【図3】

Figure 3



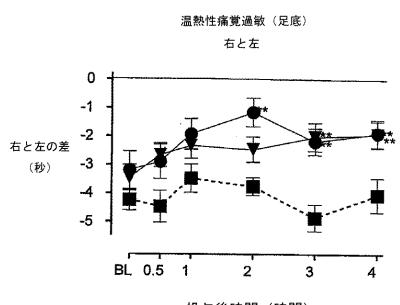
B)

CGN後3時間



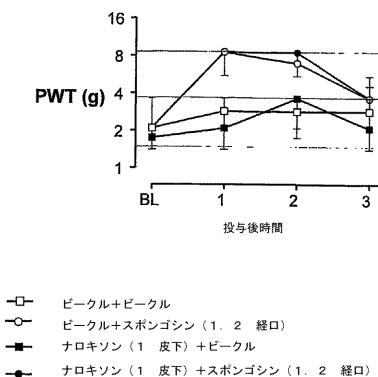
【図4】

Figure 4



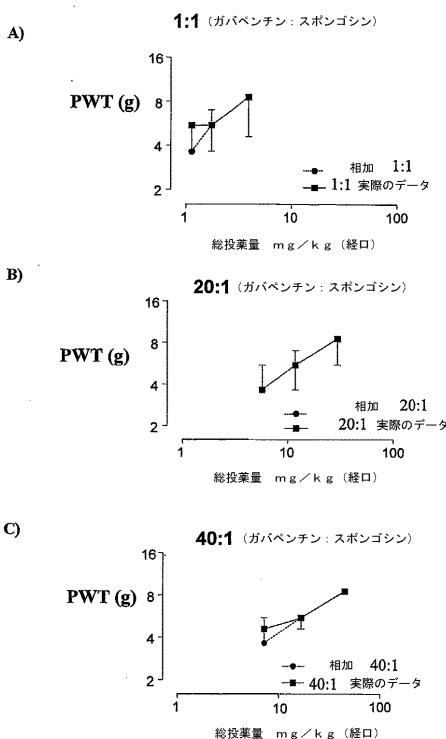
【図5】

Figure 5



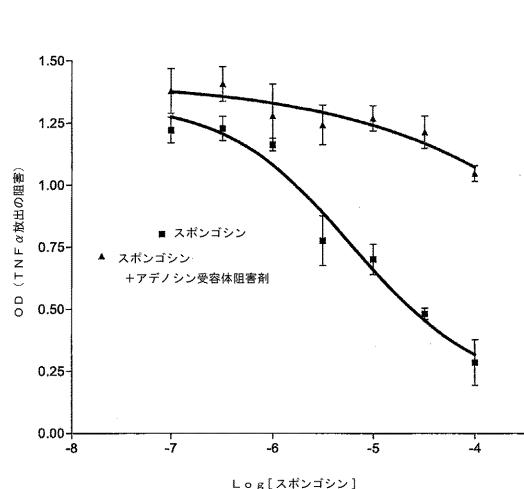
【図6】

Figure 6



【図7】

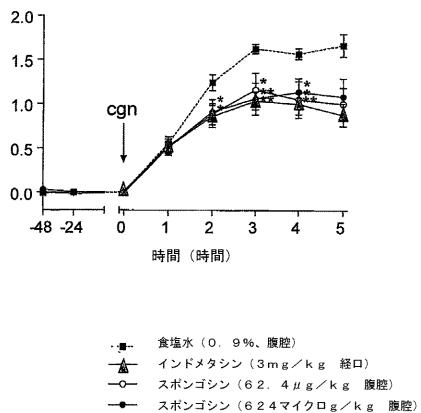
Figure 7

LPS刺激TNF $\alpha$ 放出に対するスponゴシンの効果

【図8】

Figure 8

足の体積の増加 (ml)



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB2005/000800
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H19/16 A61K31/7076 A61P9/00 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category "	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	UEEDA M ET AL: "2-Alkoxyadenosines: Potent and selective agonists at the coronary artery A2 adenosine receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, 1991, pages 1334-1339, XP002225574 ISSN: 0022-2623 the whole document ----- -/-	1-6, 8-30, 32-59
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"8" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
9 February 2006	22.03.2006	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  de Nooy, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB2005/000800
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KEELING S E S E ET AL: "The discovery and synthesis of highly potent, A <sub>2a</sub> receptor agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 4, February 2000 (2000-02), pages 403-406, XP004189943 ISSN: 0960-894X the whole document -----	1,3-6, 8-30, 32-59,63
X	US 5 877 180 A (LINDEN ET AL) 2 March 1999 (1999-03-02)  the whole document -----	1,3-6, 8-30, 32-59,63
X	RIEGER J M ET AL: "Design, Synthesis, and Evaluation of Novel A <sub>2A</sub> Adenosine Receptor Agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 531-539, XP002222174 ISSN: 0022-2623 the whole document -----	1-6, 8-30, 32-59
X	MATOVA M NACHEVA R BOICHEVA S: "QSAR analysis of 2-alkyloxy and 2-aralkyloxy adenosine A <sub>1</sub> - and A <sub>2</sub> -agonists" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 32, no. 6, June 1997 (1997-06), pages 505-513, XP004088461 ISSN: 0223-5234 the whole document -----	1-6, 8-30, 32-59
X	UEEDA M ET AL: "2-Aralkoxyadenosines: potent and selective agonists at the coronary artery A <sub>2</sub> adenosine receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, no. 4, April 1991 (1991-04), pages 1340-1344, XP002961133 ISSN: 0022-2623 the whole document -----	1-6, 8-30, 32-59
X	MARUMOTO R ET AL: "Synthesis and coronary vasodilating activity of 2-substituted adenosines" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 23, no. 4, 1975, pages 759-774, XP002154408 ISSN: 0009-2363 the whole document ----- -/-	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte rial Application No PCT/GB2005/000800
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 162 128 A (TAKEDA CHEMICAL IND LTD) 13 July 1973 (1973-07-13) the whole document	1-5
X	DEGHATI P Y F ET AL: "Regioselective nitration of purine nucleosides: synthesis of 2-nitroadenosine and 2-nitroinosine" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 8, February 2000 (2000-02), pages 1291-1295, XP004188609 ISSN: 0040-4039 the whole document	60-62, 66
P, X	WO 2004/079329 A (CAMBRIDGE BIOTECHNOLOGY LTD; RICHARDSON, PETER) 16 September 2004 (2004-09-16) the whole document	1-6, 8-30, 32-62, 66
X	SCHAFFER H J ET AL: "Synthesis of potential anticancer agents. XIV. Ribosides of 2,6-disubstituted purines" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 80, 1958, pages 3738-3742, XP002300926 ISSN: 0002-7863 Compound XI	1,3-6, 8-30, 32-59, 63
X	BRESSI J C ET AL: "ADENOSINE ANALOGUES AS INHIBITORS OF TRYPANOSOMA BRUCEI PHOSPHOGLYCERATE KINASE: ELUCIDATION OF A NOVEL BINDING MODE FOR A 2-AMINO-N6-SUBSTITUTED ADENOSINE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 43, no. 22, 2000, pages 4135-4150, XP000999137 ISSN: 0022-2623 compounds 1C-43C	1,3-5
X	US 4 255 565 A (MARUMOTO ET AL) 10 March 1981 (1981-03-10) table 2	1,3-5, 63
X	US 4 225 591 A (MARUMOTO ET AL) 30 September 1980 (1980-09-30) table 2	1,3-5, 63
X	US 3 936 439 A (MARUMOTO ET AL) 3 February 1976 (1976-02-03) the whole document	1,3-5, 63
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte...al Application No PCT/GB2005/000800
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAIR V ET AL: "NOVEL, STABLE CONGENERS OF THE ANTIRETROVIRAL COMPOUND 2',3'-DIDEOXYADENOSINE" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 111, no. 22, 1989, pages 8502-8504, XP001105896 ISSN: 0002-7863 compound 2	1,3,4
X	MATSUDA ET AL: "Nucleosides and nucleotides. XXVII. Synthesis of 2- and 8-cyanoadenosines and their derivatives" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 27, no. 1, 1979, pages 183-192, XP002127436 ISSN: 0009-2363 compound 24	1,3,4
X	"Aldrich handbook of fine chemicals and laboratory equipment" 2000, ALDRICH , NETHERLANDS , XP002366927 page 1015; compounds N6-(2-ISOPENTENYL)ADENOSINE	1,3,4
X	R.W. MILES ET AL.: "Nucleic acid related compounds" J. AM. CHEM. SOC., vol. 117, 1995, pages 5951-5957, XP002366161 compound 15	1,3,4
X	DALY J W ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR N6-SUBSTITUTED ADENOSINES AT A BRAIN A1-ADENOSINE RECEPTOR WITH A COMPARISON TO AN A2-ADENOSINE RECEPTOR REGULATING CORONARY BLOOD FLOW" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 35, no. 15, 1 August 1986 (1986-08-01), pages 2467-2481, XP009010090 ISSN: 0006-2952 fig. 2 no. 1	1,3,4
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB2005/000800
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	T. UMINO ET AL.: "Nucleosides and nucleotides. 200. Reinvestigation of 5'-N-ethylcarboxamidoadenosine derivatives: structure-activity relationships for P(3) purinoceptor-like proteins." J. MED. CHEM., vol. 44, 2001, pages 208-214, XP002366162 compound 5 -----	1,3,4
X	ZWART DE M ET AL: "5'-N-SUBSTITUTED CARBOXYAMIDOADENOSINES AS AGONISTS FOR ADENOSINE RECEPTORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, no. 8, 22 April 1999 (1999-04-22), pages 1384-1392, XP001002032 ISSN: 0022-2623 the whole document -----	1,6, 8-30, 32-59, 69-71
A	S. VITTORI ET AL.: "2-Alkenyl and 2-Alkyl derivatives of adenosine and adenosine-5'-N-Ethyluronamide: different affinity and selectivity of E- and Z-diastereomers at A2A adenosine receptors" J. MED. CHEM., vol. 39, 1996, pages 4211-4217, XP002366163 the whole document -----	1,6
A	MATSUDA A ET AL: "Nucleosides and nucleotides. 103. 2-Alkyladenosines: a novel class of selective adenosine A2 receptor agonists with potent antihypertensive effects" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 35, 1992, pages 241-252, XP002170995 ISSN: 0022-2623 compound 14 -----	1,6
A	SULLIVAN G W ET AL: "ROLE OF A2A ADENOSINE RECEPTORS IN INFLAMMATION" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 45, no. 3/4, November 1998 (1998-11), pages 103-112, XP000978332 ISSN: 0272-4391 the whole document ----- -/-	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte <sup>r</sup> 1st Application No PCT/GB2005/000800
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAWYNOK J: "Adenosine receptor activation and nociception" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 317, no. 1, 1998, pages 1-11, XP002273334 ISSN: 0014-2999 the whole document -----	1,6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte	nal Application No
PCT/GB2005/000800	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5877180	A	02-03-1999	NONE		
FR 2162128	A	13-07-1973	BE 792155 A1 DE 2258378 A1 ES 409140 A1 NL 7216299 A		30-05-1973 14-06-1973 01-12-1975 05-06-1973
WO 2004079329	A	16-09-2004	AU 2004217731 A1 CA 2514338 A1 EP 1604211 A2		16-09-2004 16-09-2004 14-12-2005
US 4255565	A	10-03-1981	AT 363619 B AT 755278 A AU 521358 B2 AU 4051178 A BE 871422 A1 CA 1102794 A1 DE 2845435 A1 DK 465578 A ES 474232 A1 FI 783181 A FR 2406640 A1 GB 2007664 A GR 65350 A1 IT 1101612 B JP 54061194 A LU 80402 A1 NL 7810519 A NO 783559 A NZ 188713 A PT 68686 A SE 7810854 A ZA 7805762 A		25-08-1981 15-01-1981 01-04-1982 17-04-1980 20-04-1979 09-06-1981 26-04-1979 22-04-1979 01-11-1979 22-04-1979 18-05-1979 23-05-1979 18-08-1980 07-10-1985 17-05-1979 19-03-1979 24-04-1979 24-04-1979 13-07-1981 01-11-1978 22-04-1979 26-09-1979
US 4225591	A	30-09-1980	AU 521102 B2 AU 4051278 A DE 2845496 A1 FR 2406641 A1 GB 2007213 A IT 1101613 B JP 54061195 A NL 7810520 A PH 13563 A SE 7810905 A		18-03-1982 17-04-1980 26-04-1979 18-05-1979 16-05-1979 07-10-1985 17-05-1979 24-04-1979 26-06-1980 22-04-1979
US 3936439	A	03-02-1976	CA 1012534 A1 CH 587864 A5 DE 2359536 A1 DK 134490 B FR 2209567 A1 GB 1418120 A HU 167859 B NL 7316749 A SE 400295 B		21-06-1977 13-05-1977 12-06-1974 15-11-1976 05-07-1974 17-12-1975 25-12-1975 11-06-1974 20-03-1978

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/GB2005/000800

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 30-57 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.**
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
**1 (partially), 2 (in full), 3-6 (partially), 8-30 (partially)  
32-59 (partially), 60-63 (in full), 65-76 (in full)**
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2005 /000800

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1 (in part), 2 (in full), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in part), 60-62 (in full), 66 (in full)

Compounds of claim 1(I) where R1 is C5-C6 alkoxy, OCH<sub>2</sub>cyclopropyl, OCH<sub>2</sub>cyclopentyl, O-(2,2,3,3-tetrafluoro-cyclobutyl), phenoxy, substituted phenoxy, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, (5-indanyl)oxy or n-hexyloxy, and uses, compositions and methods pertaining thereto.  
---

2. claims: 1 (in part), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in part), 63 (in full)

Compounds of claim 1(I) where R1 is C1,C2, C5 or C6 alkylamino, (R) or (S)-sec-butylamino, C5 or C6 cycloalkylamino, exo-norbornane amino, (N-methyl, N-isoamylamino), phenylamino, phenylamino with either methoxy or fluoro substituents, and uses, compositions and methods pertaining thereto.  
---

3. claims: 1 (in part), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in part), 64 (in full)

Compounds of claim 1(I) where R1 is a C2 sulfone group, and uses, compositions and methods pertaining thereto.  
---

4. claims: 1 (in part), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in part), 65 (in full)

Compounds of claim 1(I) where R1 is a C7 alkyl group, a cyano group, a CONH<sub>2</sub> group or a 3,5-dimethylphenyl, and uses, compositions and methods pertaining thereto.  
---

5. claims: 1 (in part), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in part), 67-68 (in full)

Compounds of claim 1(II), and uses, compositions and methods pertaining thereto.  
---

6. claims: 1 (in part), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in part), 69-71 (in full)

Compounds of claim 1(III), and uses, compositions and methods pertaining thereto.  
---

7. claims: 1 (in part), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in

International Application No. PCT/GB2005 /000800

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

part), 72-73 (in full)

Compounds of claim 1(IV), and uses, compositions and methods pertaining thereto.

8. claims: 1 (in part), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in part), 74-75 (in full)

Compounds of claim 1(V), and uses, compositions and methods pertaining thereto.

9. claims: 1 (in part), 3-6 (in part), 8-30 (in part), 32-59 (in part), 76 (in full)

Compounds of claim 1(VI), and uses, compositions and methods pertaining thereto.

10. claims: 6 (in part), 7 (in full), 8-28 (in part), 30 (in part), 31 (in full), 32-57 (in part), 59 (in part)

Uses, methods and compositions pertaining to a compound of formula (VII) of claim 6.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 3
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
	A 6 1 P 9/06	

(31)優先権主張番号 0412262.8

(32)優先日 平成16年6月2日(2004.6.2)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(31)優先権主張番号 0412261.0

(32)優先日 平成16年6月2日(2004.6.2)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(31)優先権主張番号 0413627.1

(32)優先日 平成16年6月18日(2004.6.18)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(31)優先権主張番号 0419718.2

(32)優先日 平成16年9月6日(2004.9.6)  
 (33)優先権主張国 英国(GB)  
 (31)優先権主張番号 0420063.0  
 (32)優先日 平成16年9月9日(2004.9.9)  
 (33)優先権主張国 英国(GB)  
 (31)優先権主張番号 0420615.7  
 (32)優先日 平成16年9月16日(2004.9.16)  
 (33)優先権主張国 英国(GB)

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

(72)発明者 マーティン・プリチャード  
 英国ピーイー27・6ダブリュービー、ケンブリッジシャー、ハンティンドン、セント・アイブズ、ベリー・クローズ9番  
 (72)発明者 ジャクリーン・オーズマン  
 英国シービー4・2キューゼット、ケンブリッジ、ジョリー・ウェイ19番  
 (72)発明者 エドワード・サボリー  
 英国シービー1・5エイエイ、ケンブリッジシャー、テバシャム、チェリー・ヒントン・ロード12番  
 (72)発明者 ジャイルズ・プラウン  
 英国シービー1・8ピーエヌ、ケンブリッジ、プラザーズ・プレイス9番

Fターム(参考) 4C057 BB01 BB02 CC03 DD01 LL31 LL33 LL34 LL35 LL36 LL41  
 4C086 AA01 AA02 AA03 EA18 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA06 ZA08  
 ZA15 ZA16 ZA24 ZA34 ZA36 ZA42 ZA45 ZA59 ZA61 ZA70  
 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15  
 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC33 ZC35 ZC37 ZC41 ZC55

### 【要約の続き】

-メチル、N-イソアミルアミノ)、フェニルアミノ、メトキシまたはフルオロ置換基のいずれかを有するフェニルアミノ、C<sub>2</sub>スルホン基、C<sub>7</sub>アルキル基、シアノ基、CONH<sub>2</sub>基、または3,5-ジメチルフェニルであるか；またはXがHのとき、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>1</sub>はn-ヘキシリオキシであるか；あるいは(I I)XがOHのとき、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はNMe<sub>2</sub>、N-(2-イソペンテニル)、ピペラジニル、(N-Me,N-ベンジル)、(N-Me,N-CH<sub>2</sub>Ph(3-Br))、(N-Me,N-CH<sub>2</sub>Ph(3-CF<sub>3</sub>))、または(N-Me,N-(2-メトキシエチル))、またはOCH<sub>2</sub>シクロペンチルであるか；あるいは(I I I)XがOHのとき、R<sub>5</sub>はCONHR<sub>3</sub>であり、R<sub>6</sub>はHであり；R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はイソプロピル基であり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>またはメチルアミノ基(NHMe)またはイソアミル基(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>)のいずれかであるか；またはR<sub>1</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はHであり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であるか；またはR<sub>1</sub>はOMEであり、R<sub>3</sub>はPhであり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であるか；またはR<sub>1</sub>はNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Meであり、R<sub>3</sub>はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Meであり、そしてR<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であるか；あるいは(I V)XがOHのとき、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>NHCOR<sub>4</sub>であり、R<sub>6</sub>はHであり、R<sub>4</sub>はn-プロピルまたはNHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であるか；あるいは(V)XがOHのとき、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はHであり；R<sub>2</sub>がNMe<sub>2</sub>のとき、R<sub>1</sub>はNHシクロヘキシリであるか；またはR<sub>2</sub>がNHベンジルのとき、R<sub>1</sub>はOMEであるか；あるいは(VI)XがOHのとき、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はCH<sub>2</sub>OHであり、R<sub>6</sub>はMeであり、R<sub>1</sub>はNHシクロヘキシリまたはNHシクロペンチルである]の化合物の、特に疼痛または炎症を処置するための医薬としての使用が記載される。