

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年4月17日(2008.4.17)

【公表番号】特表2007-526291(P2007-526291A)

【公表日】平成19年9月13日(2007.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2007-035

【出願番号】特願2007-501345(P2007-501345)

【国際特許分類】

C 07 H 19/167 (2006.01)  
A 61 K 31/708 (2006.01)  
A 61 P 25/04 (2006.01)  
A 61 P 35/00 (2006.01)  
A 61 P 29/00 (2006.01)  
A 61 P 37/06 (2006.01)  
A 61 P 9/10 (2006.01)  
A 61 P 25/08 (2006.01)  
A 61 P 31/04 (2006.01)  
A 61 P 25/28 (2006.01)  
A 61 P 21/00 (2006.01)  
A 61 P 21/02 (2006.01)  
A 61 P 43/00 (2006.01)  
A 61 P 3/10 (2006.01)  
A 61 P 27/02 (2006.01)  
A 61 P 13/12 (2006.01)  
A 61 P 25/02 (2006.01)  
A 61 P 35/02 (2006.01)  
A 61 P 19/02 (2006.01)  
A 61 P 21/04 (2006.01)  
A 61 P 9/04 (2006.01)  
A 61 P 9/00 (2006.01)  
A 61 P 39/02 (2006.01)  
A 61 P 33/06 (2006.01)  
A 61 P 7/02 (2006.01)  
A 61 P 19/06 (2006.01)  
A 61 P 11/08 (2006.01)  
A 61 P 11/00 (2006.01)  
A 61 P 11/06 (2006.01)  
A 61 P 37/08 (2006.01)  
A 61 P 11/02 (2006.01)  
A 61 P 17/06 (2006.01)  
A 61 P 17/04 (2006.01)  
A 61 P 1/04 (2006.01)  
A 61 P 31/18 (2006.01)  
A 61 P 11/10 (2006.01)  
A 61 P 15/08 (2006.01)  
A 61 P 17/02 (2006.01)  
A 61 P 9/12 (2006.01)  
A 61 P 9/06 (2006.01)

【F I】

C 0 7 H	19/167	C S P
A 6 1 K	31/708	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/02	1 0 3
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	11/10	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/06	

**【手続補正書】**

【提出日】平成20年2月29日(2008.2.29)

**【手続補正1】**

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

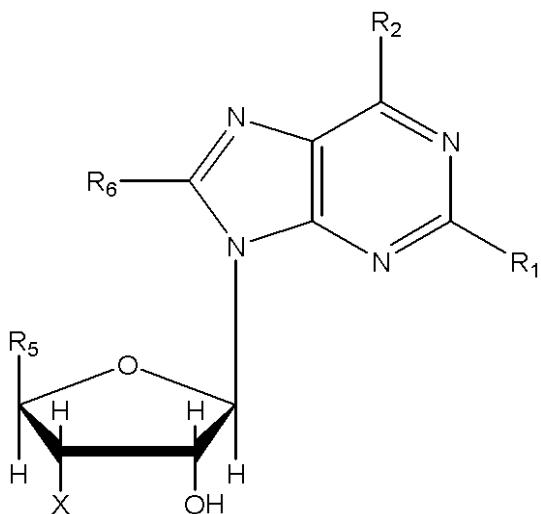
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

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>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、NHシクロペンチル、またはNH-n-ヘキシリであ

る] の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

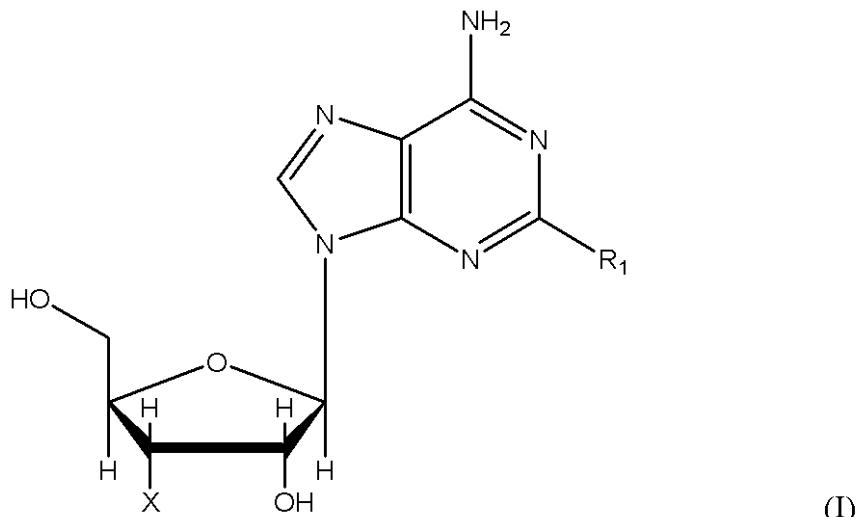
【請求項 2】

$X$  が  $\text{OH}$  のとき、 $R_2$  は  $\text{NH}_2$  であり、 $R_5$  は  $\text{CH}_2\text{OH}$  であり、そして  $R_6$  は  $\text{H}$  であり、 $R_1$  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、式(I)：

【化 2】

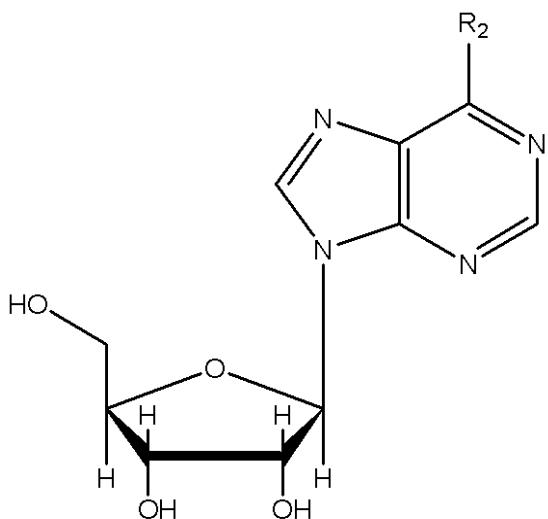


[式中、 $X$  は  $\text{OH}$  であり、そして  $R_1$  は、 $\text{OCH}_3$  (化合物番号 1 )、 $\text{OCH}_2\text{CHF}_2$  (化合物番号 2 )、 $\text{OCH}_2$  シクロプロピル (化合物番号 3 )、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3$  (化合物番号 4 )、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (化合物番号 5 )、 $\text{OPh}$  (化合物番号 6 )、 $\text{O}-(4-\text{シアノ})\text{Ph}$  (化合物番号 7 )、 $\text{O}-(3-\text{Ph})\text{Ph}$  (化合物番号 8 )、 $\text{O}-(2,5-\text{F}_2)\text{Ph}$  (化合物番号 9 )、 $\text{O}-(2,4-\text{F}_2)\text{Ph}$  (化合物番号 10 )、 $\text{O}-(3,4-\text{F}_2)\text{Ph}$  (化合物番号 11 )、 $\text{O}-(2,3,5-\text{F}_3)\text{Ph}$  (化合物番号 12 )、 $\text{O}-(3-\text{Me},4-\text{F})\text{Ph}$  (化合物番号 13 )、 $\text{O}-(2-\text{Me})\text{Ph}$  (化合物番号 14 )、 $\text{O}-(3-\text{Br})\text{Ph}$  (化合物番号 15 )、 $\text{O}-(4-\text{Me})\text{Ph}$  (化合物番号 16 )、5-インダニルオキシ (化合物番号 17 )、 $\text{O}-(3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{Ph}$  (化合物番号 18 )、 $\text{NHCH}_3$  (化合物番号 19 )、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$  (化合物番号 20 )、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  (化合物番号 21 )、 $\text{NH}-(\text{R})-\text{sec}-\text{ブチル}$  (化合物番号 22 )、 $\text{NH}-(\text{S})-\text{sec}-\text{ブチル}$  (化合物番号 23 )、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (化合物番号 24 )、 $\text{NH}-\text{exo}-\text{ノルボルナン}$  (化合物番号 25 )、 $\text{NHPh}$  (化合物番号 26 )、 $\text{NH}-(4-\text{MeO})\text{Ph}$  (化合物番号 27 )、 $\text{NH}-(4-\text{F})\text{Ph}$  (化合物番号 28 )、 $\text{NH}-\text{シクロペンチル}$  (化合物番号 29 )、 $\text{NH}-\text{シクロヘキシリル}$  (化合物番号 30 )、 $\text{N}-\text{CH}_3,\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (化合物番号 31 )、 $\text{OCH}_2$  シクロペンチル (化合物番号 32 )、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (化合物番号 33 )、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (化合物番号 34 )、 $\text{O}-(2,2,3,3-\text{テトラフルオロ}-\text{シクロブチル})$  (化合物番号 35 )、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (化合物番号 36 )、 $3,5-\text{Me}_2-\text{フェニル}$  (化合物番号 37 )、 $\text{CN}$  (化合物番号 38 )、および  $\text{CONH}_2$  (化合物番号 39 ) からなる群より選択されるか、もしくは

$X$  が  $\text{H}$  であり、そして  $R_1$  は  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (化合物番号 40 ) である]、または

式(I I)：

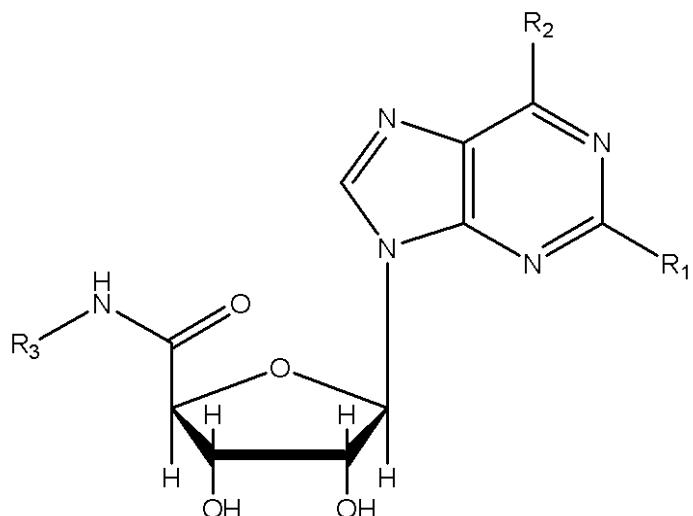
【化3】



(II)

[式中、R<sub>2</sub>は、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(化合物番号41)、NHCH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(化合物番号42)、N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>Ph(化合物番号43)、N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>Ph(3-Br)(化合物番号44)、N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>Ph(3-CF<sub>3</sub>)(化合物番号45)、ピペラジニル(化合物番号46)、N-Me, N-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(化合物番号47)、およびOCH<sub>2</sub>シクロペンチル(化合物番号48)からなる群より選択される]、または式(IICI)：

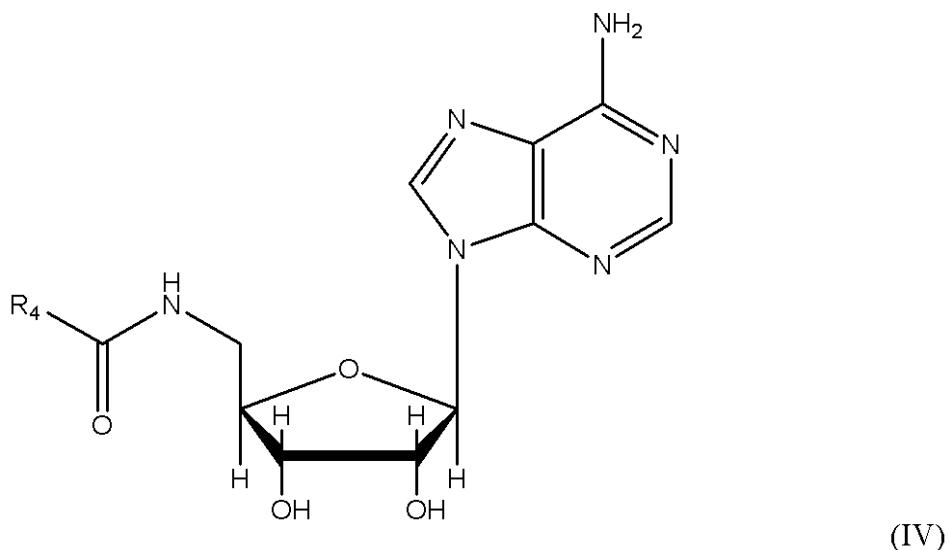
【化4】



(III)

[式中、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、そしてR<sub>3</sub>はCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である(化合物番号49)か、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、そしてR<sub>3</sub>はHである(化合物番号50)か、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はNHCH<sub>3</sub>であり、そしてR<sub>3</sub>はCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である(化合物番号51)か、R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はNH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>であり、そしてR<sub>3</sub>はCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である(化合物番号52)か、R<sub>1</sub>はOCH<sub>3</sub>であり、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、そしてR<sub>3</sub>はPhである(化合物番号53)か、あるいはR<sub>1</sub>はNH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Meであり、R<sub>2</sub>はNH<sub>2</sub>であり、そしてR<sub>3</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Meである(化合物番号54)]、または式(IIV)：

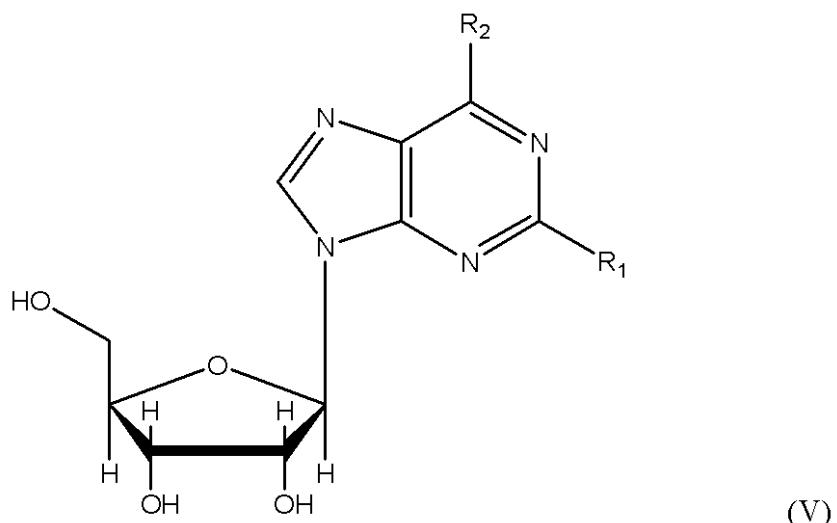
【化5】



[式中、R<sub>4</sub>は、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（化合物番号55）、またはNHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（化合物番号56）である]、または

式(V)：

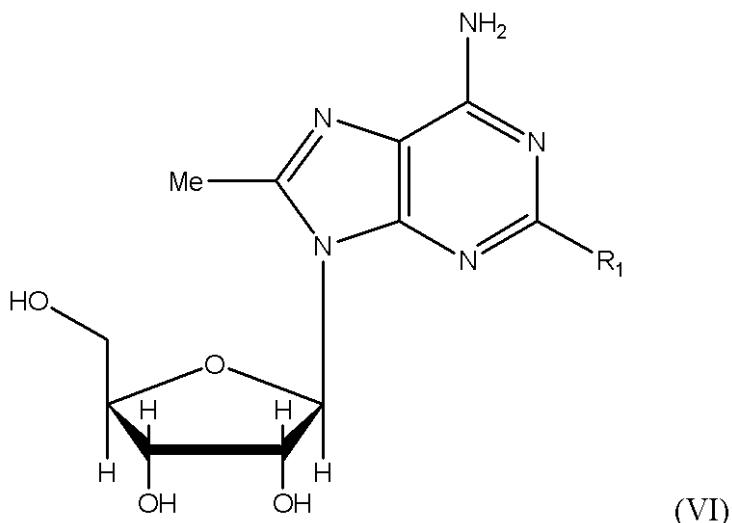
【化6】



[式中、R<sub>1</sub>はNHシクロヘキシルであり、そしてR<sub>2</sub>はNMe<sub>2</sub>である（化合物番号57）か、もしくはR<sub>1</sub>はOMeであり、そしてR<sub>2</sub>はNHベンジルである（化合物番号58）]、または

式(VI)：

## 【化7】



[式中、R<sub>1</sub>は、NHシクロヘキシル（化合物番号59）、NHシクロペンチル（化合物番号60）、またはNH-n-ヘキシル（化合物番号61）である]

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、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。

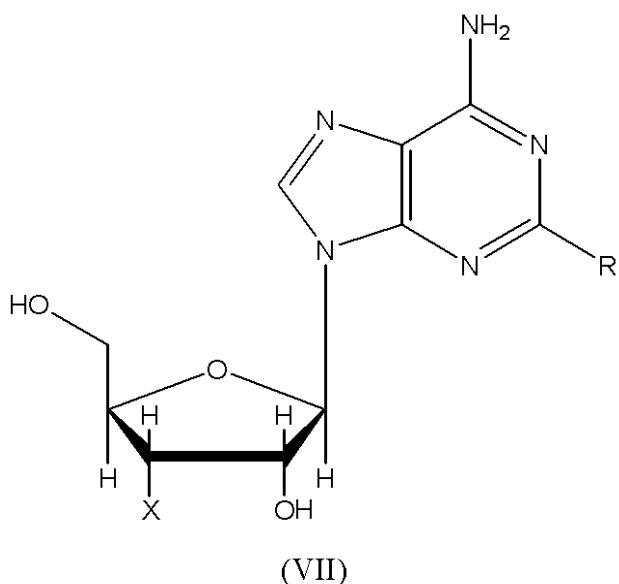
## 【請求項5】

医薬として使用するための、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A2A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8】



[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、および筋痙攣を除くアデノシン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】

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、腎炎痛、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。

#### 【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。

#### 【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。

#### 【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（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、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。

#### 【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。

#### 【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(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)活性により媒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 5 分の 1 の用量でのものである、請求項 6 から 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。

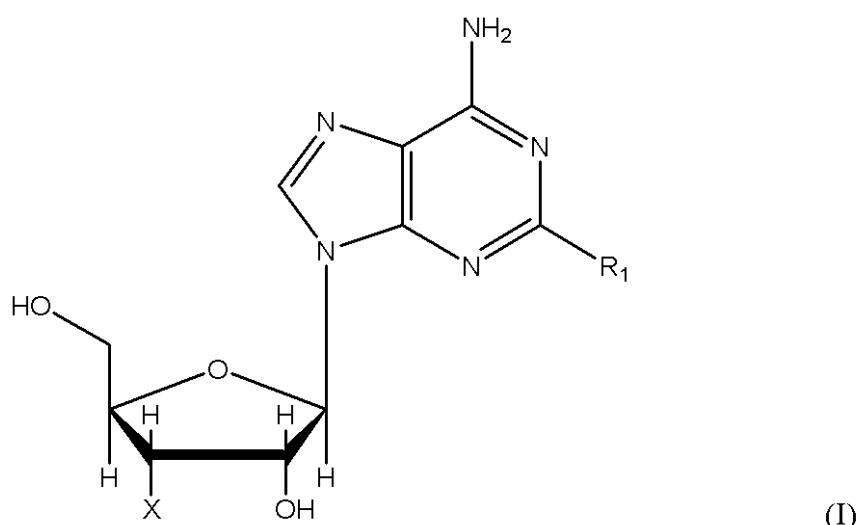
**【請求項 28】**

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】**

式 (I) :

**【化 9】**



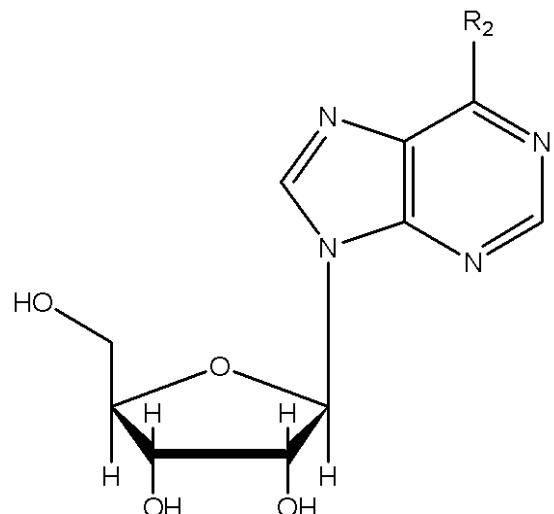
[式中、X は OH であり、そして R<sub>1</sub> は、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub> (化合物番号 2 )、OCH<sub>2</sub>シクロプロピル (化合物番号 3 )、O - (4 - シアノ) Ph (化合物番号 7 )、O - (3 - Ph) Ph (化合物番号 8 )、O - (2 , 5 - F<sub>2</sub>) Ph (化合物番号 9 )、O - (2 , 4 - F<sub>2</sub>) Ph (化合物番号 10 )、O - (3 , 4 - F<sub>2</sub>) Ph (化合物番号 11 )、O - (2 , 3 , 5 - F<sub>3</sub>) Ph (化合物番号 12 )、O - (3 - Me , 4 - F) Ph (化合物番号 13 )、O - (2 - Me) Ph (化合物番号 14 )、O - (3 - Br) Ph (化合物番号 15 )、O - (4 - Me) Ph (化合物番号 16 )、5 - インダニルオキシ (化合物番号 17 )、O - (3 - CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) Ph (化合物番号 18 )、NH - (R) - sec - プチル (化合物番号 22 )、NH - (S) - sec - プチル (化合物番号 23 )、NHC<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (化合物番号 24 )、NH - exo - ルボルナン (化合物番号 25 )、N - CH<sub>3</sub> , N - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (化合物番号 26 )]

物番号 3 1 )、OCH<sub>2</sub>シクロペンチル(化合物番号 3 2 )、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(化合物番号 3 3 )、O-(2,2,3,3-テトラフルオロ-シクロブチル)(化合物番号 3 5 )、および 3,5-Me<sub>2</sub>-フェニル(化合物番号 3 7 )からなる群より選択されるか、もしくは

X は H であり、そして R<sub>1</sub> は OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である(化合物番号 4 0 )]、または

式(II) :

【化 1 0 】

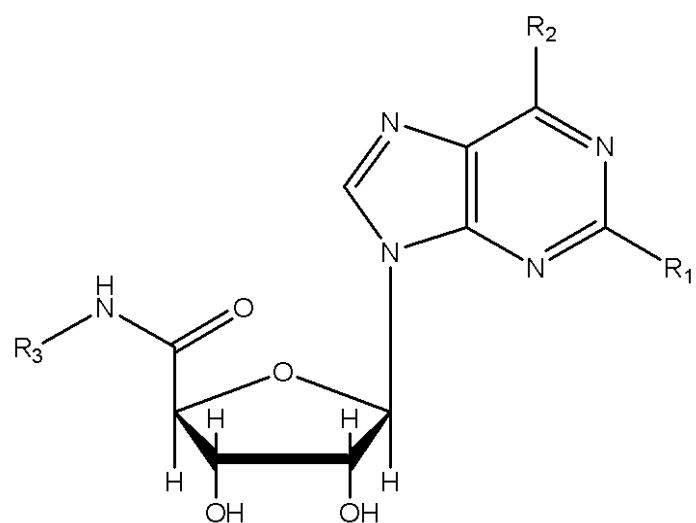


(II)

[式中、R<sub>2</sub> は、N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>Ph(3-Br)(化合物番号 4 4 )、N-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>Ph(3-CF<sub>3</sub>)(化合物番号 4 5 )、N-Me, N-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>)(化合物番号 4 7 )、およびOCH<sub>2</sub>シクロペンチル(化合物番号 4 8 )からなる群より選択される]、または

式(III) :

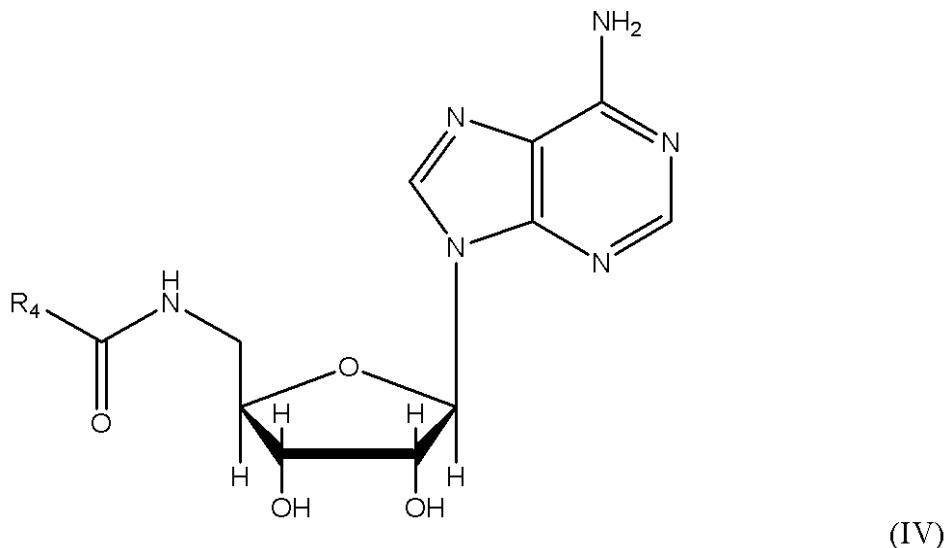
【化 1 1 】



(III)

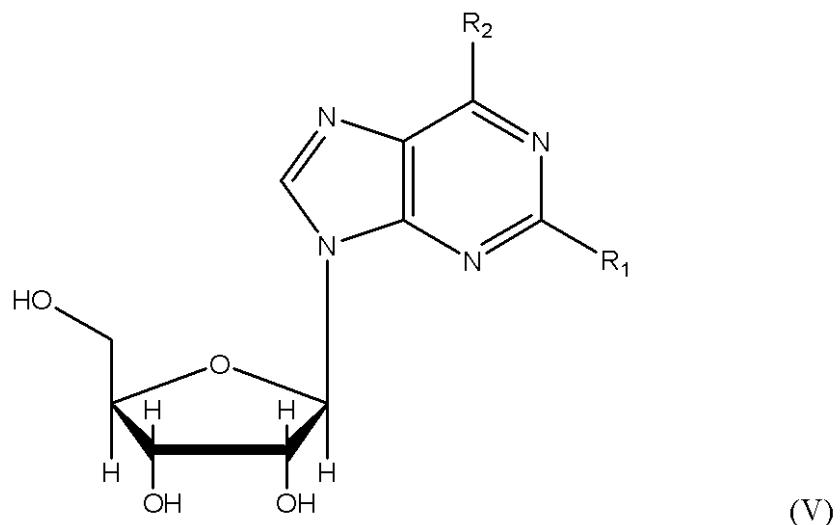
[式中、R<sub>1</sub> は H であり、R<sub>2</sub> は NHCH<sub>3</sub> であり、そして R<sub>3</sub> は CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である(化合物番号 5 1 )か、R<sub>1</sub> は H であり、R<sub>2</sub> は NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub> であり、そして R<sub>3</sub> は CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である(化合物番号 5 2 )か、R<sub>1</sub> は OCH<sub>3</sub> であり、R<sub>2</sub> は NH<sub>2</sub> であり、そして R<sub>3</sub> は Ph である(化合物番号 5 3 )か、もしくは R<sub>1</sub> は NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Me であり、R<sub>2</sub> は NH<sub>2</sub> であり、そして R<sub>3</sub> は (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Me である(化合物番号 5 4 )]、または

式 (IV) :  
【化12】



[式中、R<sub>4</sub>は、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>（化合物番号55）またはNHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>（化合物番号56）である]、または

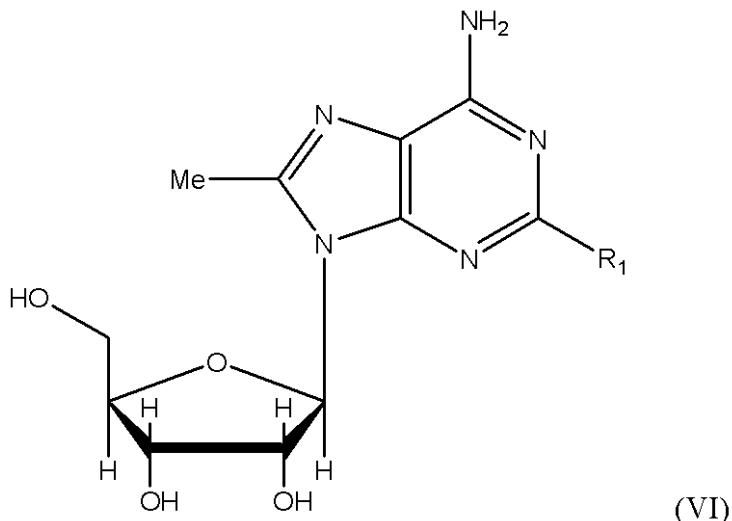
式(V) :  
【化13】



[式中、R<sub>1</sub>はNHシクロヘキシルであり、そしてR<sub>2</sub>はNM<sub>2</sub>である（化合物番号57）か、もしくはR<sub>1</sub>はOMeであり、そしてR<sub>2</sub>はNHベンジルである（化合物番号58）]、または

式(VI) :

## 【化14】



[式中、R<sub>1</sub>は、NHシクロヘキシル（化合物番号59）、NHシクロペンチル（化合物番号60）、およびNH-n-ヘキシル（化合物番号61）からなる群より選択される]を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩。

## 【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の予防、処置、または改善において用いるための、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を含む医薬組成物。

## 【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除くアデノシン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の予防、処置、または改善において用いるための、請求項6で定義される式(VII)の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項32】

疼痛の予防、処置、または改善において用いるための、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を含む医薬組成物。

## 【請求項33】

虚血性疼痛の予防、処置、または改善において用いるための、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、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

## 【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）狭心症、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の予防、処置、または改善において用いるための、請求項33記載の医薬組成物。

## 【請求項35】

炎症の予防、処置、または改善において用いるための、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を含む医薬組成物。

## 【請求項36】

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、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）、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）活性により媒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の予防、処置、または改善において用いるための、請求項35記載の医薬組成物。

#### 【請求項37】

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の予防、処置、または改善において用いるための、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、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

#### 【請求項38】

関節症の進行を遅延させるため疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）として用いるための、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、またはそれらの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

#### 【請求項39】

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38記載の医薬組成物。

#### 【請求項40】

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用いるための、請求項30から39のいずれか記載の医薬組成物。

#### 【請求項41】

対象への投与後、対象において、アデノシン受容体における化合物の最小EC50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用量で用いるための、

請求項 30 から 40 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 42】

対象への投与後、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用量で用いるための、請求項 30 から 41 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 43】

対象への投与後、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1000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用量で用いるための、請求項 30 から 42 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 44】

対象への投与後、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1000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用量で用いるための、請求項 30 から 43 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 45】

対象への投与後、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の用量で用いるための、請求項 30 から 44 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 46】

対象への投与後、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1000分の1から2分の1の用量で用いるための、請求項 30 から 45 のいずれか記載の医薬組成物。

【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である、請求項 46 記載の医薬組成物。

【請求項 48】

対象への投与後、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用量で用いるための、請求項 30 から 47 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 49】

対象への投与後、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用いるための、請求項 30 から 48 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 50】

用量 0.4 mg / kg 未満で用いるための、請求項 30 から 49 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 51】

用量 0.001 から 0.4 mg / kg で用いるための、請求項 30 から 50 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 52】

用量少なくとも 0.003 mg / kg で用いるための、請求項 30 から 51 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 53】

用量 0.01 から 0.1 mg / kg で用いるための、請求項 30 から 52 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 54】

経口、非経腸、舌下、経皮、髄腔内、経粘膜、静脈内、筋肉内、皮下、局所投与において、あるいは吸入により用いるための、請求項 30 から 53 のいずれか記載の医薬組成物。

**【請求項 5 5】**

1日当たり2または3回の頻度での投与において用いるための、請求項30から54のいずれか記載の医薬組成物。

**【請求項 5 6】**

ヒト対象において用いるための、請求項30から55のいずれか記載の医薬組成物。

**【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20または21記載の使用、または請求項38または39記載の医薬組成物。

**【請求項 5 8】**

2 - フェニルアミノアデノシンを除く、請求項1から5のいずれか記載の化合物500mg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(VII)の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩500mg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】**

請求項29で定義される化合物番号2または32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32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】**

請求項29で定義される化合物番号3または35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35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】**

請求項29で定義される化合物番号7~18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7~18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】**

請求項29で定義される化合物番号22~25、または31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22~25、または31のいずれかを製造することを含み、R R' Nは、N H-(R)-s e c-ブチル、N H-(S)-s e c-ブチル、N H-n-ヘキシリ、N H-e x o-ノルボルナン、またはN(Me)イソアミルである、方法。

**【請求項 6 4】**

請求項29で定義される化合物番号33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33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。

**【請求項 6 5】**

請求項29で定義される化合物番号37を製造する方法であって、2-ヨード-アデノシンをA r B(OH)<sub>2</sub>と反応させることを含み、A rは3,5-ジメチルフェニルである、方法。

**【請求項 6 6】**

請求項 2 9 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】**

請求項 2 9 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 ( M e ) C H 2 ( 3 - ブロモフェニル ) 、 N ( M e ) C H 2 ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) 、または N ( M e ) C H 2 C H 2 O M e である、方法。

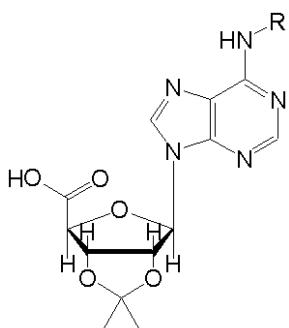
**【請求項 6 8】**

請求項 2 9 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ヘ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】**

請求項 2 9 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 1 5】**



[ 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。

**【請求項 7 0】**

請求項 2 9 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】**

請求項 2 9 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。

**【請求項 7 2】**

請求項 2 9 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】**

請求項 2 9 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】**

請求項 2 9 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】

請求項 2 9 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。

【請求項 7 6】

請求項 2 9 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  $RNH_2$  と反応させ、化合物 5 9、6 0、または 6 1 を製造することを含み、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。