

【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 0 7 H	19/167	(2006.01)
A 6 1 K	31/708	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)
A 6 1 P	33/06	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	11/10	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 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

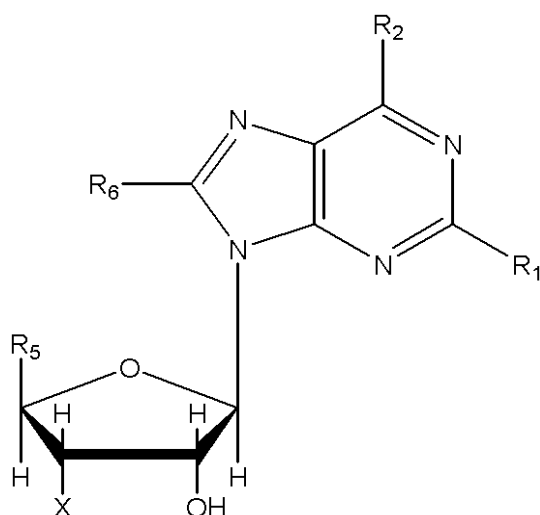
【補正の内容】

【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_2 は NH_2 であり、 R_5 は CH_2OH であり、 R_6 は H であり、 R_1 は、 $C_5 - C_6$ アルコキシ、 OCH_2 シクロプロピル、 OCH_2 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_2CH_2OH 、または OCH_2CHF_2 、(5 - インダニル) オキシ、 C_1 、 C_2 、 C_5 、または C_6 アルキルアミノ、(R) または (S) - sec - ブチルアミノ、 C_5 または C_6 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_2 スルホン基、 C_7 アルキル基、シアノ基、 $CONH_2$ 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_2 は NH_2 であり、 R_5 は CH_2OH であり、 R_6 は H であり、 R_1 は n - ヘキシルオキシである；あるいは

(II) X が OH のとき、 R_1 は H であり、 R_5 は CH_2OH であり、 R_6 は H であり、 R_2 は NMe_2 、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 - $CH_2Ph(3 - Br)$)、(N - Me, N - $CH_2Ph(3 - CF_3)$)、または (N - Me, N - (2 - メトキシエチル))、または OCH_2 シクロペンチルであるか；あるいは

(III) X が OH のとき、 R_5 は $CONHR_3$ であり、 R_6 は H であり；

R_1 は H であり、 R_3 はイソプロピル基であり、そして R_2 は NH_2 またはメチルアミノ基 ($NHMe$) またはイソアミル基 ($CH_2CH_2CHMe_2$) のいずれかであるか；あるいは

R_1 は H であり、 R_3 は H であり、そして R_2 は NH_2 であるか；または

R_1 は OMe であり、 R_3 は Ph であり、そして R_2 は NH_2 であるか；または

R_1 は $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Me$ であり、 R_3 は $CH_2CH_2CH_2Me$ であり、そして R_2 は NH_2 であるか；あるいは

(IV) X が OH のとき、 R_1 は H であり、 R_2 は NH_2 であり、 R_5 は $CH_2NHCO R_4$ であり、 R_6 は H であり、 R_4 は n - プロピルまたは $NHCH_2CH_3$ であるか；あるいは

(V) X が OH のとき、 R_5 は CH_2OH であり、 R_6 は H であり；

R_2 が NMe_2 のとき、 R_1 は NH シクロヘキシルであるか；または

R_2 が NH ベンジルのとき、 R_1 は OMe であるか；あるいは

(VI) X が OH のとき、 R_2 は NH_2 であり、 R_5 は CH_2OH であり、 R_6 は Me であり、 R_1 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。

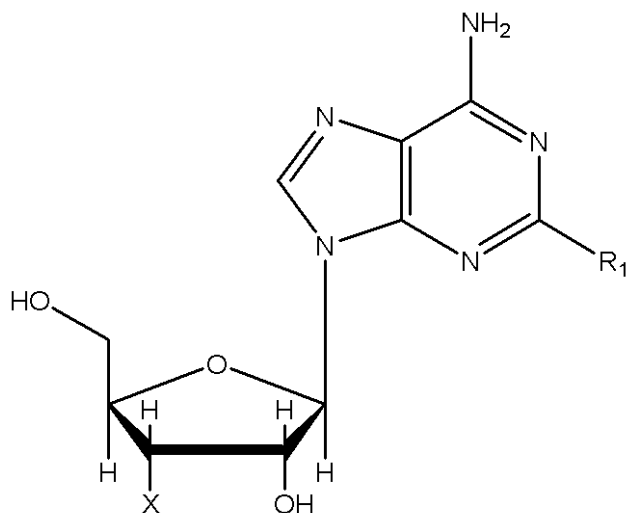
【請求項2】

XがOHのとき、 R_2 は NH_2 であり、 R_5 は CH_2OH であり、そして R_6 はHであり、 R_1 は、4-ニトリル、4-メチル、3-フェニル、3-ブromo、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】



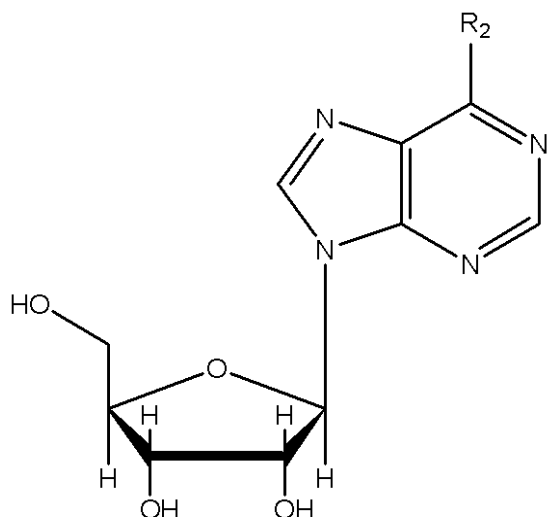
(I)

[式中、XはOHであり、そして R_1 は、 OCH_3 (化合物番号1)、 OCH_2CHF_2 (化合物番号2)、 OCH_2 シクロプロピル (化合物番号3)、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ (化合物番号4)、 $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (化合物番号5)、 OPh (化合物番号6)、 $O-(4-シアノ)Ph$ (化合物番号7)、 $O-(3-Ph)Ph$ (化合物番号8)、 $O-(2,5-F_2)Ph$ (化合物番号9)、 $O-(2,4-F_2)Ph$ (化合物番号10)、 $O-(3,4-F_2)Ph$ (化合物番号11)、 $O-(2,3,5-F_3)Ph$ (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)、 $O-(3-CH(CH_3)_2)Ph$ (化合物番号18)、 $NHCH_3$ (化合物番号19)、 $NHCH_2CH_3$ (化合物番号20)、 $N(CH_3)_2$ (化合物番号21)、 $NH-(R)-sec-ブチル$ (化合物番号22)、 $NH-(S)-sec-ブチル$ (化合物番号23)、 $NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (化合物番号24)、 $NH-exo-ノルボルナン$ (化合物番号25)、 $NHPh$ (化合物番号26)、 $NH-(4-MeO)Ph$ (化合物番号27)、 $NH-(4-F)Ph$ (化合物番号28)、 $NH-シクロペンチル$ (化合物番号29)、 $NH-シクロヘキシル$ (化合物番号30)、 $N-CH_3$ 、 $N-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ (化合物番号31)、 OCH_2 シクロペンチル (化合物番号32)、 $SO_2CH_2CH_3$ (化合物番号33)、 OCH_2CH_2OH (化合物番号34)、 $O-(2,2,3,3-テトラフルオロ-シクロブチル)$ (化合物番号35)、 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (化合物番号36)、3,5-Me₂-フェニル (化合物番号37)、 CN (化合物番号38)、および $CONH_2$ (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Hであり、そして R_1 は $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (化合物番号40)である]、または

式(II)：

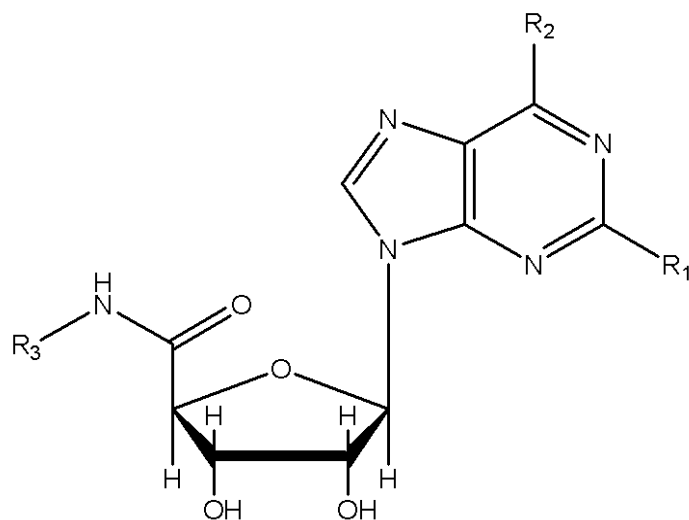
【化 3】



(II)

[式中、 R_2 は、 $N(CH_3)_2$ (化合物番号 41)、 $NHCH_2CHC(CH_3)_2$ (化合物番号 42)、 $N-CH_3$ 、 $N-CH_2Ph$ (化合物番号 43)、 $N-CH_3$ 、 $N-CH_2Ph$ (3-Br) (化合物番号 44)、 $N-CH_3$ 、 $N-CH_2Ph$ (3- CF_3) (化合物番号 45)、ピペラジニル (化合物番号 46)、 $N-Me$ 、 $N-(CH_2CH_2OCH_3)$ (化合物番号 47)、および OCH_2 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 (III) :

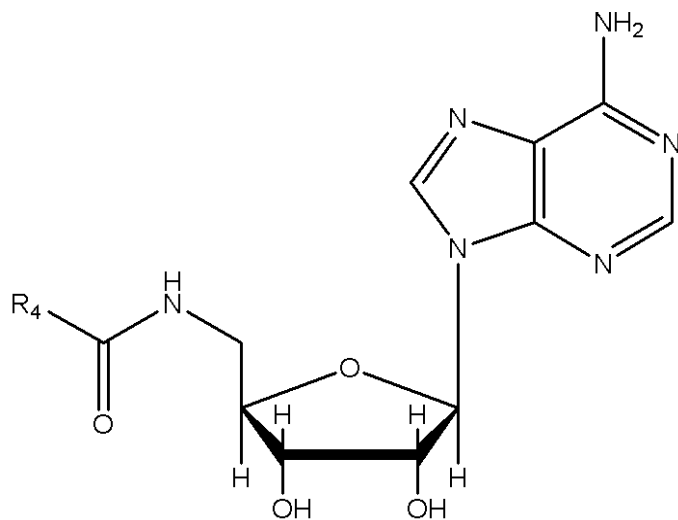
【化 4】



(III)

[式中、 R_1 は H であり、 R_2 は NH_2 であり、そして R_3 は $CH(CH_3)_2$ である (化合物番号 49) か、 R_1 は H であり、 R_2 は NH_2 であり、そして R_3 は H である (化合物番号 50) か、 R_1 は H であり、 R_2 は $NHCH_3$ であり、そして R_3 は $CH(CH_3)_2$ である (化合物番号 51) か、 R_1 は H であり、 R_2 は $NH(CH_2)_2CHMe$ であり、そして R_3 は $CH(CH_3)_2$ である (化合物番号 52) か、 R_1 は OCH_3 であり、 R_2 は NH_2 であり、そして R_3 は Ph である (化合物番号 53) か、あるいは R_1 は $NH(CH_2)_5Me$ であり、 R_2 は NH_2 であり、そして R_3 は $(CH_2)_3Me$ である (化合物番号 54)]、または
式 (IV) :

【化 5】

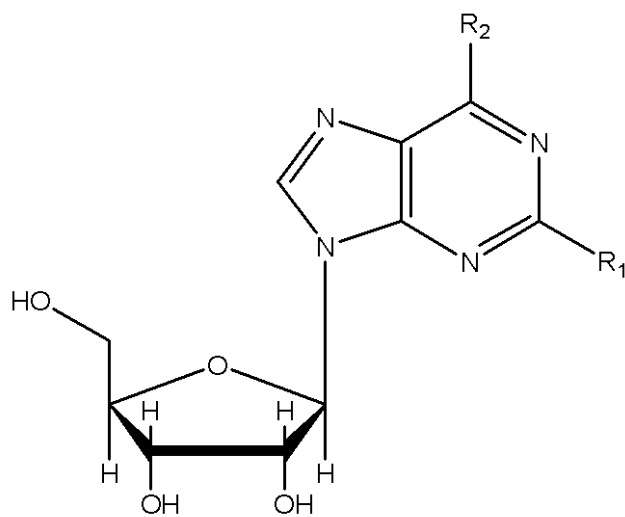


(IV)

[式中、 R_4 は、 $CH_2CH_2CH_3$ (化合物番号 55)、または $NHCH_2CH_3$ (化合物番号 56) である]、または

式 (V) :

【化 6】

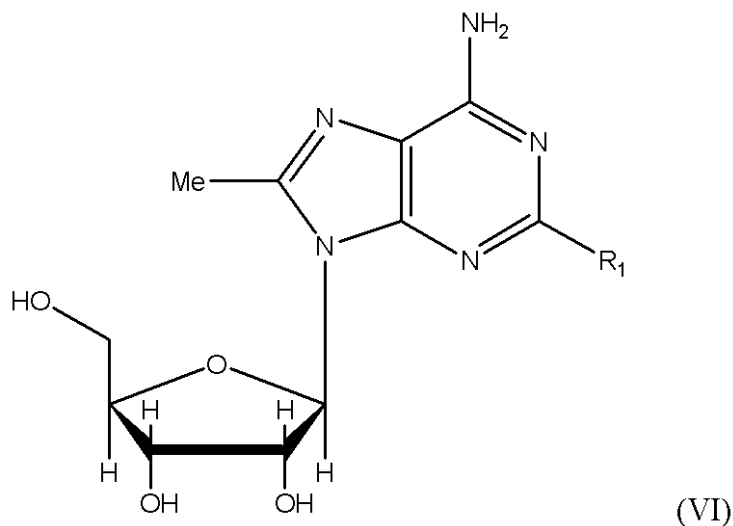


(V)

[式中、 R_1 は NH シクロヘキシルであり、そして R_2 は NMe_2 である (化合物番号 57) か、もしくは R_1 は OMe であり、そして R_2 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_1 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。

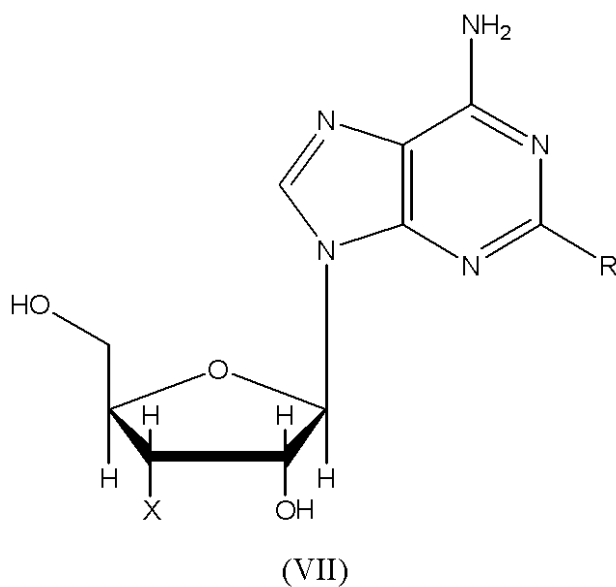
【請求項 5】

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_{1-4} 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、および筋痙攣を除くアデノシン 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 6 で定義された式（V I I）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（V I I）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、膵臓の疼痛、骨盤 / 会陰の疼痛、H I V 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 / P I D、関節痛、頸部の疼痛、腸の疼痛、幻肢痛、産婦人科系の疼痛、急性带状疱疹性疼痛、急性膵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、带状疱疹後神経痛、関節リウマチ、座骨神経痛 / 腰椎神経根障害、脊椎管狭窄症、顎関節症、三叉神経痛、腎疝痛、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、H I V、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、A I D S 関連症候群（A R C）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎および麻痺、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（V I I）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）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 (V I I) 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 1 8】

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 (V I I) の化合物の医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 1 9】

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、慢性肺炎炎症性疾患、珪肺症、肺肉腫、嚢胞性線維症、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、春季カタル、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）；H I V（特に、H I V 感染症）、細菌性髄膜炎、T N F - 増強性 H I V 複製、A Z T および D D I 活性の T N F 阻害、骨粗鬆症および他の骨吸収疾患、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（A I D S）に続発する悪液質、A I D S 関連症候群（A R C）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、アムホテリシン B 処置由来の副作用、インターロイキン - 2 処置由来の副作用、O K T 3 処置由来の副作用、または G M - C S F 処置由来の副作用、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 1 8 記載の使用。

【請求項 2 0】

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（D M A R D）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 (V I I) 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 2 1】

関節リウマチの進行を遅延させるための D M A R D の製造におけるものである、請求項 2 0 記載の使用。

【請求項 2 2】

対象への投与後、p H 7 . 4 でのアデノシン受容体における化合物の E C 5 0 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。

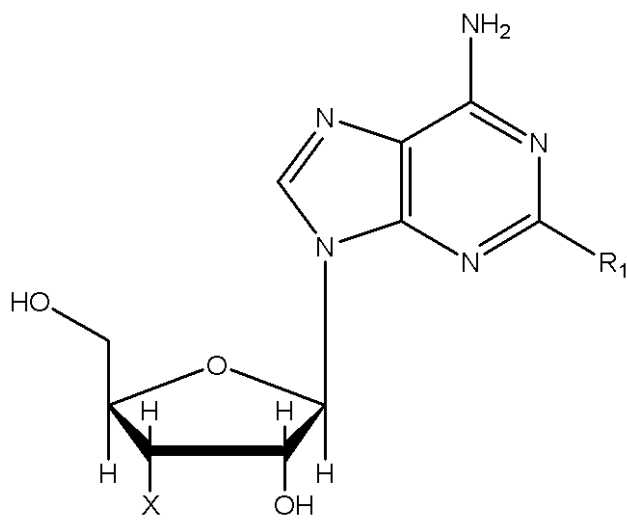
【請求項 28】

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】



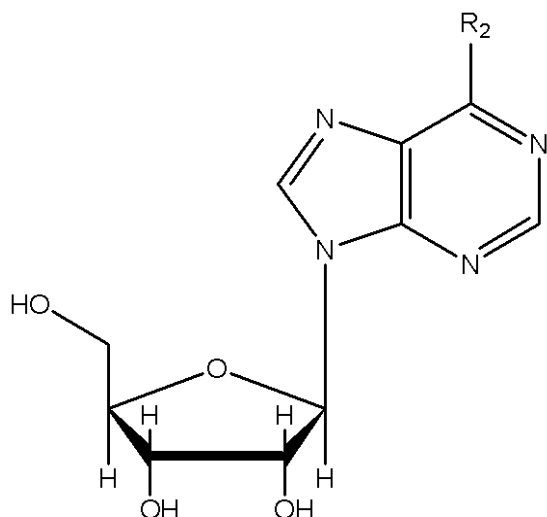
〔式中、XはOHであり、そしてR₁は、OCH₂CHF₂（化合物番号2）、OCH₂シクロプロピル（化合物番号3）、O-（4-シアノ）Ph（化合物番号7）、O-（3-Ph）Ph（化合物番号8）、O-（2,5-F₂）Ph（化合物番号9）、O-（2,4-F₂）Ph（化合物番号10）、O-（3,4-F₂）Ph（化合物番号11）、O-（2,3,5-F₃）Ph（化合物番号12）、O-（3-Me,4-F）Ph（化合物番号13）、O-（2-Me）Ph（化合物番号14）、O-（3-Br）Ph（化合物番号15）、O-（4-Me）Ph（化合物番号16）、5-インダニルオキシ（化合物番号17）、O-（3-CH（CH₃）₂）Ph（化合物番号18）、NH-（R）-sec-ブチル（化合物番号22）、NH-（S）-sec-ブチル（化合物番号23）、NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃（化合物番号24）、NH-exo-ノルボルナン（化合物番号25）、N-CH₃, N-CH₂CH₂CH（CH₃）₂（化

物番号 31)、 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)、 $\text{O}-(2,2,3,3\text{-テトラフルオロ-シクロブチル})$ (化合物番号 35)、および $3,5\text{-Me}_2\text{-フェニル}$ (化合物番号 37) 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_1 は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ である(化合物番号 40)]、または

式 (II) :

【化 10】

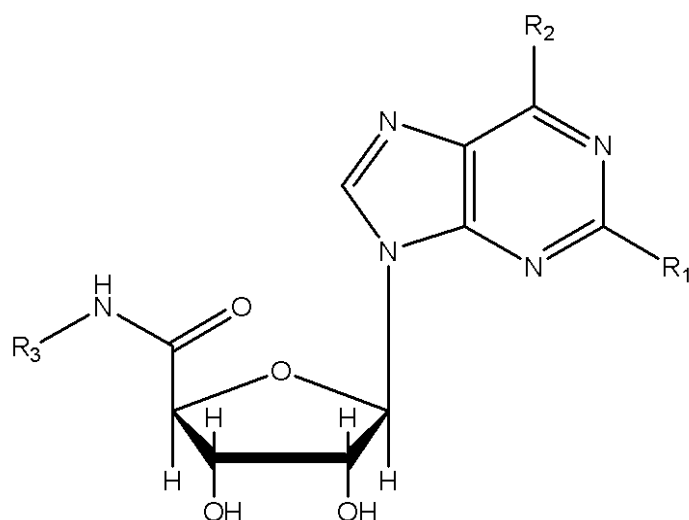


(II)

[式中、 R_2 は、 N-CH_3 、 $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ (3-Br) (化合物番号 44)、 N-CH_3 、 $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ (3- CF_3) (化合物番号 45)、 N-Me 、 $\text{N-(CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ (化合物番号 47)、および OCH_2 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 (III) :

【化 11】

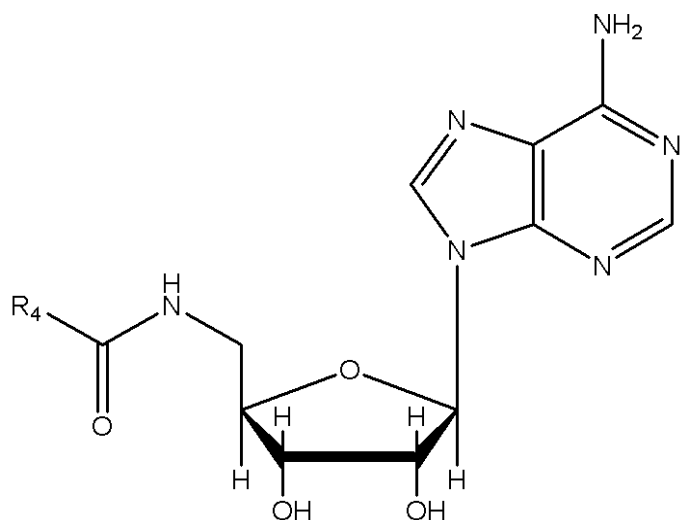


(III)

[式中、 R_1 は H であり、 R_2 は NHCH_3 であり、そして R_3 は $\text{CH(CH}_3)_2$ である(化合物番号 51)か、 R_1 は H であり、 R_2 は $\text{NH(CH}_2)_2\text{CHMe}_2$ であり、そして R_3 は $\text{CH(CH}_3)_2$ である(化合物番号 52)か、 R_1 は OCH_3 であり、 R_2 は NH_2 であり、そして R_3 は Ph である(化合物番号 53)か、もしくは R_1 は $\text{NH(CH}_2)_5\text{Me}$ であり、 R_2 は NH_2 であり、そして R_3 は $(\text{CH}_2)_3\text{Me}$ である(化合物番号 54)]、または

式 (I V) :

【化 1 2】

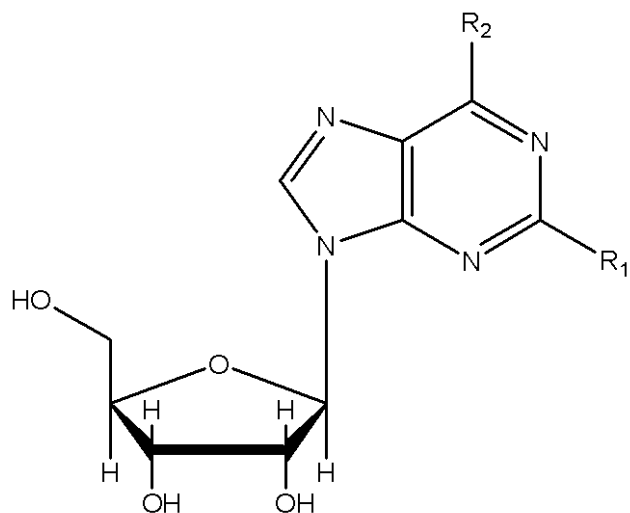


(IV)

[式中、 R_4 は、 $CH_2CH_2CH_3$ (化合物番号 55) または $NHCH_2CH_3$ (化合物番号 56) である]、または

式 (V) :

【化 1 3】

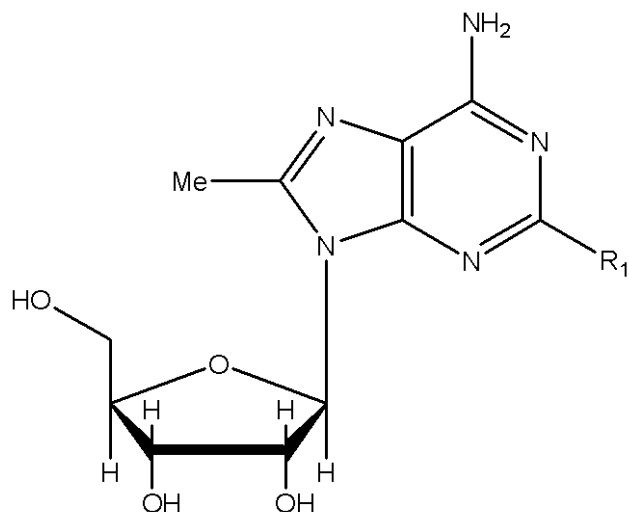


(V)

[式中、 R_1 は NH シクロヘキシルであり、そして R_2 は NMe_2 である (化合物番号 57) か、もしくは R_1 は OMe であり、そして R_2 は NH ベンジルである (化合物番号 58)]、または

式 (V I) :

【化 1 4】



(VI)

〔式中、 R_1 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、嚢胞性線維症、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、春季カタル、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）；H I V（特に、H I V感染症）、細菌性髄膜炎、T N F - 増強性H I V複製、A Z TおよびD D I活性のT N F阻害、骨粗鬆症および他の骨吸収疾患、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（A I D S）に続発する悪液質、A I D S関連症候群（A R C）、ケロイド形成、瘢痕組織形成、アムホテリシンB処置由来の副作用、インターロイキン - 2処置由来の副作用、O K T 3処置由来の副作用、またはG M - C S F処置由来の副作用、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（V I I）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（D M A R D）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（V I I）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、p H 7 . 4でのアデノシン受容体における化合物のE C 5 0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E C 5 0値の1 0 0 0 0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 EC50 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 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 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 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 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 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 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 3 0 から 5 4 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 3 0 から 5 5 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 5 7】

化合物がスポン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 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】

請求項 2 9 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 ₂ C H F ₂ または C H ₂ シクロペンチルである、方法。

【請求項 6 1】

請求項 2 9 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 ₂ 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 2 9 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 - プロモフェニル、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 2 9 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 は、N H - (R) - s e c - ブチル、N H - (S) - s e c - ブチル、N H - n - ヘキシル、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】

請求項 2 9 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み、方法。

【請求項 6 5】

請求項 2 9 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 A r B (O H) ₂ 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 29 で定義される化合物 40 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 40 を製造することを含む、方法。

【請求項 67】

請求項 29 で定義される化合物番号 44、45、または 47 を製造する方法であって、6-クロロ-アデノシンを $RR'NH$ と反応させることを含み、 $RR'N$ は、 $N(Me)CH_2(3-ブロモフェニル)$ 、 $N(Me)CH_2(3-トリフルオロメチルフェニル)$ 、または $N(Me)CH_2CH_2OMe$ である、方法。

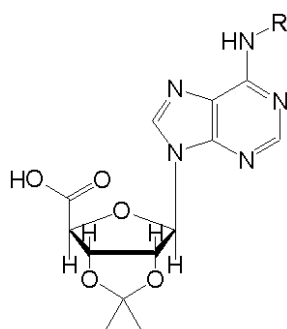
【請求項 68】

請求項 29 で定義される化合物番号 48 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 48 を製造することを含む、方法。

【請求項 69】

請求項 29 で定義される化合物番号 51 または 52 を製造する方法であって、次の式：

【化 15】



[式中、RはMe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トニド基を脱保護して、化合物番号 51 または 52 を製造することを含む、方法。

【請求項 70】

請求項 29 で定義される化合物番号 53 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 53 を製造することを含む、方法。

【請求項 71】

請求項 29 で定義される化合物番号 54 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-ヘキシルアミンと反応させること、反応生成物を n-ブ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-ブチルアミンで脱保護し、化合物番号 54 を製造することを含む、方法。

【請求項 72】

請求項 29 で定義される化合物番号 55 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 55 を製造することを含む、方法。

【請求項 73】

請求項 29 で定義される化合物番号 56 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 56 を製造することを含む、方法。

【請求項 74】

請求項 29 で定義される化合物番号 57 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ルアミンで脱保護し、化合物 57 を製造することを含む、方法。

【請求項 75】

請求項 29 で定義される化合物番号 58 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 58 を製造することを含む、方法。

【請求項 76】

請求項 29 で定義された化合物 59 ~ 61 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 59、60、または 61 を製造することを含み、R は、シクロヘキシル、シクロペンチル、または n - ヘキシルである、方法。