

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5306238号
(P5306238)

(45) 発行日 平成25年10月2日 (2013. 10. 2)

(24) 登録日 平成25年7月5日 (2013. 7. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 H 19/16 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

C 0 7 H 19/16 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 9/10

請求項の数 17 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-552570 (P2009-552570)
 (86) (22) 出願日 平成19年3月7日 (2007. 3. 7)
 (65) 公表番号 特表2010-520271 (P2010-520271A)
 (43) 公表日 平成22年6月10日 (2010. 6. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2007/001131
 (87) 国際公開番号 W02008/108508
 (87) 国際公開日 平成20年9月12日 (2008. 9. 12)
 審査請求日 平成22年3月3日 (2010. 3. 3)

前置審査

(73) 特許権者 509251486
 エフエム・セラピューティクス・カンパニ
 ー・リミテッド
 FM THERAPEUTICS Co.,
 Ltd.
 大韓民国462-807ギンギド、ソン
 ナムシ、ジュンウォング、サンデウォンド
 ン190-1番、エスケイ・エヌ・テクノ
 パーク、テックセンター1305

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アデノシン誘導体、その合成方法、並びにこれを有効成分として含有する炎症性疾患の予防及び
 治療用医薬組成物

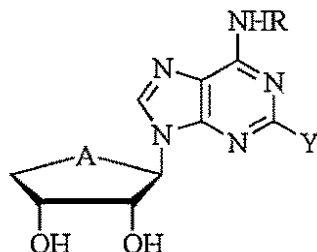
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の化学式 1 で表示されるアデノシン誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

【化 1】

【化学式 1】



(式中、A は、S であり、R は、非置換又は独立的にまたは選択的に 1 つ以上の C₆ ~ C₁₀ のアリール基で置換された直鎖または分岐鎖の C₁ ~ C₅ のアルキル (ベンジルを除く)、独立的にまたは選択的にハロゲン又は 1 つ以上の直鎖または分岐鎖の C₁ ~ C₄ のアルコキシ基で置換されたベンジル (ベンジルを除く)、またはヒドロキシカルボニルで置換されたベンジルであり、Y は、H またはハロゲン原子である。)

【請求項 2】

前記 A は、S であり、

前記 R は、メチル、エチル、プロピル、ナフチルメチル、独立的にまたは選択的に F、

C1、Br、I、C₁～C₃のアルコキシ及びこれらの組み合わせからなる群から選択される置換基で置換されたベンジル、またはトルイル酸であり、

前記Yは、HまたはC1である、請求項1に記載のアデノシン誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

前記Aは、Sであり、

前記Rは、メチル、エチル、1-ナフチルメチル、2-クロロベンジル、3-フルオロベンジル、3-クロロベンジル、3-プロモベンジル、3-ヨードベンジル、2-メトキシ-5-クロロベンジル、2-メトキシベンジルまたは3-トルイル酸であり、

前記Yは、HまたはC1である、請求項1に記載のアデノシン誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

前記アデノシン誘導体が、

1) (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(3-フルオロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

2) (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(3-クロロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

3) (2R, 3R, 4S)-2-(6-(3-プロモベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

4) (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(3-ヨードベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

5) (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(2-クロロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

6) (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(5-クロロ-2-メトキシベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

7) (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(2-メトキシベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

8) (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(ナフタレン-1-イルメチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

9) 3-((2-クロロ-9-((2R, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロチオフエン-2-イル)-9H-プリン-6-イルアミノ)メチル)安息香酸;

10) 2-(2-クロロ-6-メチルアミノ-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

11) (2R, 3R, 4S)-2-(6-(3-フルオロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

12) (2R, 3R, 4S)-2-(6-(3-クロロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

13) (2R, 3R, 4S)-2-(6-(3-プロモベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール; 及び

14) (2R, 3R, 4S)-2-(6-(3-ヨードベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオール;

から成る群から選択される、請求項1又は3に記載のアデノシン誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

下記の反応式1に示されるように、

(1) 化学式2の出発物質を、触媒としてルイス酸の存在下でシリル化されたプリン化合物と反応させて、β-アノマーを与える工程、

(2) 工程(1)で得た化学式3の化合物に塩酸を添加して、化学式4のジオール化合物4を与える工程、及び

(3) 工程(2)で得た化学式4のジオール化合物を、触媒として塩基の存在下でアミ

10

20

30

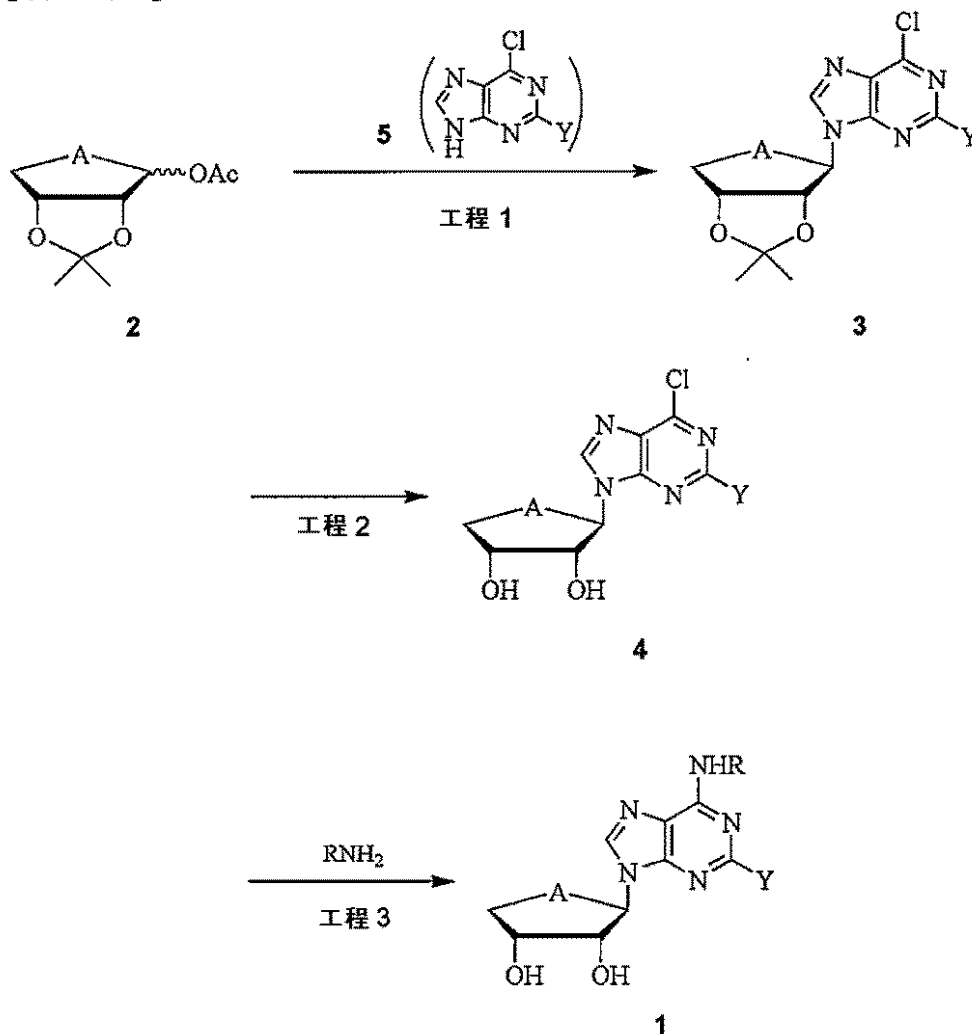
40

50

ン化合物と反応させて、化学式 1 のアデノシン化合物を与える工程、
を包含する、請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載のアデノシン誘導体またはその薬学的に許
容可能な塩の合成方法。

【化 2】

【反応式 1】



(式中、A、R 及び Y は、化学式 1 で定義した通りである。)

【請求項 6】

工程 (1) は、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル及びジクロロメタンか
らなる群から選択される溶媒中で行われる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 (1) のルイス酸は、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートである、
請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

工程 (1) のシリル化されたプリン化合物は、化学式 5 のプリン化合物を、触媒として
硫酸アンモニウムの存在下でヘキサメチルジシラザンと反応させることにより調製される
、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 (3) の触媒は、トリエチルアミン、ピリジン、N , N - ジメチルアミノピリジン
及び 1 , 4 - ジオキサンからなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

化学式 2 の出発物質は、下記の反応式 2 に示されるように、

(a_1) 化学式 6 の D-マンノースを、触媒として酸の存在下で 2, 2-ジメトキシプロパンと反応させて、化学式 7 のジアセトニド化合物を与える工程、

(a_2) 工程 (a_1) で得た化学式 7 の化合物を、還元剤の存在下で開環させて、化学式 8 のジオール化合物を与える工程、

(a_3) 工程 (a_2) で得た化学式 8 の化合物をメシル化して、化学式 9 のジメシル化合物にする工程、

(a_4) 工程 (a_3) で得た化学式 9 の化合物を環化させて、化学式 10 のチオ糖化合物にする工程、

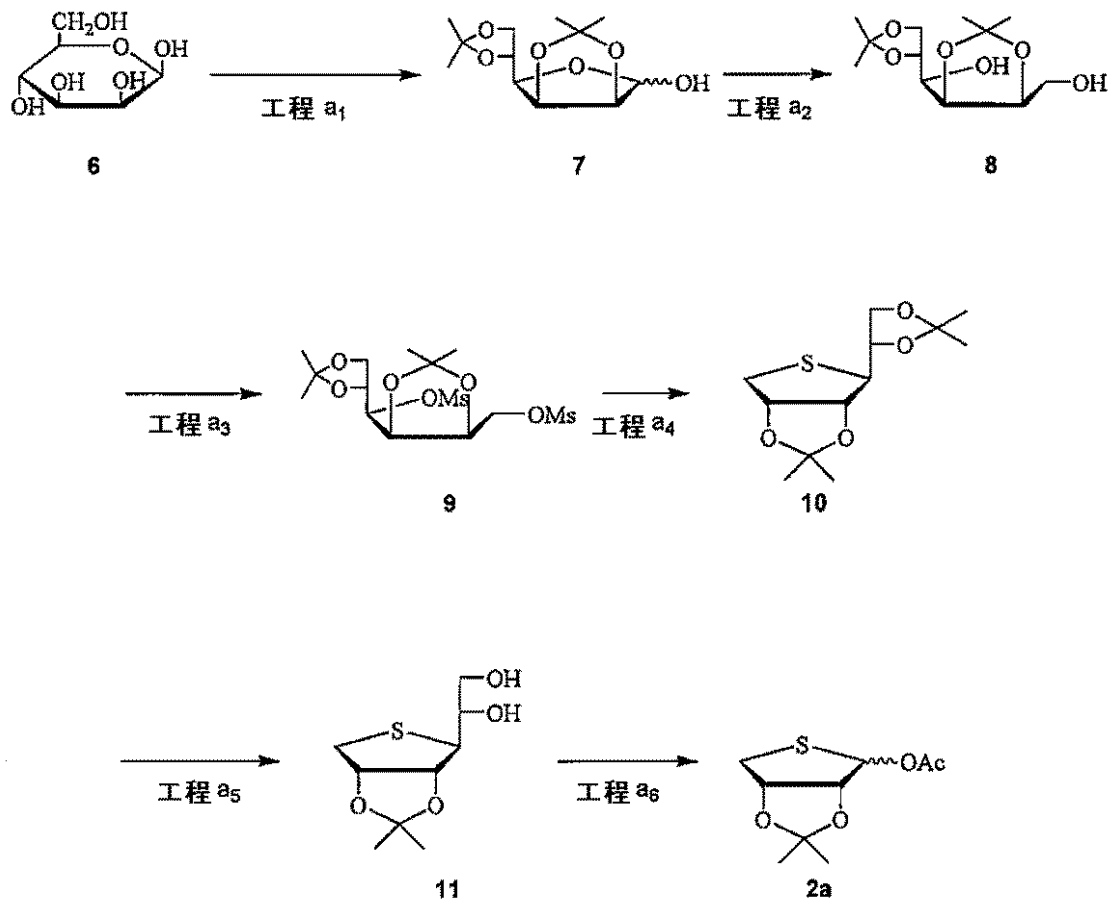
(a_5) 工程 (a_4) で得た化学式 10 の化合物を選択的に加水分解させて、化学式 11 のジオール化合物にする工程、

(a_6) 工程 (a_5) で得た化学式 11 の化合物を、触媒の存在下で化学式 2 a のアセテート化合物に変換する工程、

により調製される請求項 5 に記載の方法。

【化 3】

【反応式 2】



(式中、化合物 2 a は、化学式 2 の化合物と同一である。)

【請求項 1 1】

工程 (a_1) の触媒は、濃硫酸、塩酸ガス及び p-トルエンスルホン酸からなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

工程 (a_2) の還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム及び亜硫酸ナトリウムからなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 3】

工程 (a_3) が、メシル化剤として、メタンスルホニルクロライドの存在下で行われる、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 4】

工程 (a₄) が、エチルエーテル、石油エーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン及び N, N-ジメチルホルムアミドからなる群から選択される溶媒中で行われる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

工程 (a₅) が、酢酸、硫酸、塩酸及び p-トルエンスルホン酸からなる群から選択される酸の存在下で行われる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

請求項 1 の化学式 1 で表示されるアデノシン誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を含む炎症性疾患の予防及び治療用薬学的組成物。

【請求項 17】

前記炎症性疾患は、変質性炎症、滲出性炎症、化膿性炎症、出血性炎症、増殖性炎症及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アデノシン誘導体に関する。より具体的には、本発明は、特定の A₃ アデノシン受容体について高い結合親和性及び選択性を示すアデノシン誘導体及びその薬学的に許容可能な塩に関する。また、本発明は、アデノシン誘導体の合成方法並びにアデノシン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を含む、炎症性疾患の予防及び治療用医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

アデノシンは細胞のシグナル伝達を制御するリガンドであり、細胞膜に位置する特定のアデノシン受容体を通して多くの生理学的機能を行う。細胞外に存在するアデノシンは、多くの生理学的体系で神経伝達物質として作用するが、一般的に与えられた器官の過活動を補償し、ストレスの有害な効果から身体を保護する作用をする (Jacobson, K. A. et al., J. Med. Chem., 35, 407—422, 1992)。このような機能は、細胞内又は細胞外の ATP (アデノシン三リン酸) の脱リン酸化で形成されたアデノシンによって細胞エネルギーが減少し、酸素の供給が増加する陰性フィードバックループの一部に基づく。アデノシンは、脳、心臓及び腎臓のような器官の恒常性維持のために重要な役割を果たす。例えば、脳に外部からアデノシンアゴニストを投与すると、神経保護作用を示すことが証明されており、疼痛、認知、運動又は睡眠にも関係があることが分かった。

【0003】

アデノシン受容体は、現在まで薬理学的研究及び分子クローニング研究を通して P₁ と P₂ の 2 つに分類される。シグナル変換を媒介する際に、P₁ 受容体は、アデノシンに適合し、P₂ 受容体は、ATP、ADP、UTP 及び UDP に適合する。P₁ 受容体では、4 個のサブタイプが確認されている。それらは、リガンド親和性、体内分布、作用経路などによって A₁、A₂ 又は A₃ に分類され、A₂ は更に A_{2A} と A_{2B} に分類される。これらアデノシン受容体は、G-タンパク質結合受容体ファミリーのメンバーである。アデノシン A₁、A_{2A} 及び A_{2B} 受容体の薬理学的機能は、多くの選択的なリガンドを使用して明らかにされている。A₃ 受容体は、1992 年に最初に明らかにされ (Zhou, Q. Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89, 7432—7436, 1992)、この受容体の病態生理学的な機能が大規模に研究されている。

【0004】

アデノシン A₁ 及び A₂ 受容体アゴニストは、主にアデノシンの誘導体であり、血圧降下剤、精神病治療剤、不整脈治療剤、脂肪代謝抑制剤 (糖尿病治療剤)、脳保護剤として使用するために大規模に研究されている。他方、そのアンタゴニストは、キサンチン誘導体であるか、2 つ以上の複素環化合物が縮合された形で、抗喘息薬、抗憂鬱剤、抗不整脈

10

20

30

40

50

剤、腎臓保護剤、パーキンソン病薬、知能増進剤などとして開発されている。大規模な研究にもかかわらず、上室性頻拍症の処置のためのアデノシン自体と、心臓手術後の血液凝固を防止するために、ワルファリンの補助剤として使用しているアデノシン運搬阻害薬であるジピリダモールを含むいくつかの市販品が開発されているのみである。アデノシン誘導体の商品化がほとんど進展しない理由は、アデノシン受容体が体中に広がっており、その活性化がさまざまな医薬活性を伴うからである。簡潔に言えば、所望の組織のアデノシン受容体のみを活性化させることができる化合物がないためである。

【0005】

ごく最近に明らかになったアデノシン A_3 受容体は、その機能が広く知られたアデノシン A_1 及び A_2 の受容体と比べて、その機能がよく知られていないままである。アデノシン A_3 受容体の選択的なリガンドの開発のために大規模な研究が進行中である。この点において、アデノシン A_3 受容体を薬理的に研究するために、3個の放射性標識したリガンドである $[^1\ ^2\ ^5\text{I}]\text{ABA}$ ($\text{N}^6-(4-\text{アミノ}-3-[^1\ ^2\ ^5\text{I}]\text{ヨードベンジル})-\text{アデノシン}$)、 $[^1\ ^2\ ^5\text{I}]\text{APNEA}$ ($\text{N}^6-2-(4-\text{アミノ}-3-[^1\ ^2\ ^5\text{I}]\text{ヨードフェニル})-\text{エチルアデノシン}$)、及び $[^1\ ^2\ ^5\text{I}](\text{AB}-\text{MECA}(\text{N}^6-(4-\text{アミノ}-3-[^1\ ^2\ ^5\text{I}]\text{ヨードベンジル})-\text{アデノシン}-5'-\text{N}-\text{メチルカルボキサミド}))$ が用いられている。例えば、放射性標識したリガンドに対する研究を通して、アデノシン A_3 受容体をチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に発現させたとき、 A_3 受容体は、ATP から cAMP を産生させる酵素であるアデニリルシクラーゼを抑制することが分かった。また、 A_3 受容体は、アゴニストによって活性化されるとき、脳でホスファチジルイノシトールをイノシトール三リン酸とジアシルグリセロール (DAG) に分解する触媒作用を有する酵素であるグアノシン三リン酸—依存性ホスホリパーゼ C の活性化を媒介するという事実が証明された (Ramkumar, V. et al., J. Biol. Chem., 268, 16887-16890, 1993; Abbacchio, M. P. et al., Mol. Pharmacol., 48, 1038-1045, 1995)。このような知見は、脳虚血での A_3 受容体の活性化作用によって媒介される反応経路が存在する可能性を示す。その理由は、このような2次伝達物質体系が脳虚血での神経傷害を導く反応経路として作用するためである。また、 A_3 受容体アゴニストは、炎症媒体である TNF- α (腫瘍壊死因子) の放出を抑制し、かつ、すべてが炎症媒体として作用する MIP-1 α 、インターロイキン-12 及びインターフェロン- γ の産生を抑制するとともに、癲癇などの脳疾患を予防し、心臓を保護することが知られている。一方、 A_3 アデノシン受容体の不活性化は、肥満細胞からヒスタミンなどの炎症因子の放出、気管支の収縮、及び免疫細胞のアポトーシスを引き起こす。したがって、 A_3 アデノシンアンタゴニストは、抗炎症剤及び抗喘息薬としての候補可能性を有する。したがって、薬物学的選択性を有する化合物は、喘息、炎症、脳虚血、心臓疾患、癌などの様々な疾患の処置に有用な薬物であると考えられる。

【0006】

ヌクレオシド系化合物である $\text{N}^6-(3-\text{ヨードベンジル})-5'-(\text{N}-\text{メチルカルバモイル})-\text{アデノシン}$ (IB-MECA)、及び $\text{N}^6-(3-\text{ヨードベンジル})-2-\text{クロロ}-5'-(\text{N}-\text{メチルカルバモイル})-\text{アデノシン}$ (CI-IB-MECA) は代表的なヒトアデノシン A_3 アゴニストであり、 A_1 及び A_2 アデノシン受容体に比べて、 A_3 アデノシン受容体に対して高い親和性及び選択性を示す。一方、強力で選択的なヒト A_3 アデノシン受容体アンタゴニストは、ほとんどが非プリン (non purine) 作動性の複素環化合物を有する。しかしながらほとんどすべての非プリン作動性の複素環ヒト A_3 アデノシンアンタゴニストは、ラット A_3 アデノシン受容体に対しては、活性が弱い活性がほとんどないので、臨床適用のための薬物の開発のために必須的な小動物モデルにおける評価に不向きであった (Baraldi, P. G. et al., Curr. Med. Chem., 12, 1319-1329, 2005)。

【0007】

しかしながら、非プリン作動性の複素環アンタゴニストに比べて、ヌクレオシド骨格を

10

20

30

40

50

有する A_3 AR アンタゴニストは、種間と関係なしに高い親和性及び選択性を表すので、動物実験への適用によって、ヌクレオシド骨格に基づく A_3 AR アンタゴニストを好ましい薬物候補とする。したがって、ヌクレオシド化合物に基づく選択的 A_3 アンタゴニストの開発に対し、需要が存在する。

【0008】

本発明者たちは、多様な先行研究を通して、IB—MECAとCI—IB—MECAの代表物質のように、ヌクレオシド化合物が、 A_3 アデノシン受容体アゴニストとして作用するために糖部分の5位にN—メチルカルバモイル基を有し、プリン部分の6位にアリアルミノ基又はアルキルアミノ基で置換された塩基を有するべきであることを見出した。したがって、糖部分の5位におけるN—メチルカルバモイル基は水素結合を形成して受容体のアゴニスト作用に必須的な構造変化を引き起こすので (Kim, S—K. et al., J. Mol. Graph. Model., 25, 562—577, 2006)、糖部分の5位におけるN—メチルカルバモイル基を除去した化合物は、 A_3 アデノシン受容体アンタゴニストのための有力な候補と考えられる。

【0009】

本発明に先立って行われた、 A_3 アデノシン受容体リガンド及び医薬的効果の大規模な研究親和性から、それらの構造 - 活性関係に基づいて選択された特定のアデノシン誘導体が A_1 又は A_2 アデノシン受容体と比較してアデノシン A_3 受容体について高い結合親和性及び選択性を示し、 A_3 アデノシン受容体について選択的なアンタゴニストとして作用することができ、炎症性疾患に高い治療効果を示すことが見出された。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、選択的な A_3 アデノシン受容体アンタゴニストとして作用し、炎症性疾患について治療活性を示す新規なアデノシン誘導体、それらの合成方法、及びこれらを有効成分として含有する炎症性疾患の予防及び治療用医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

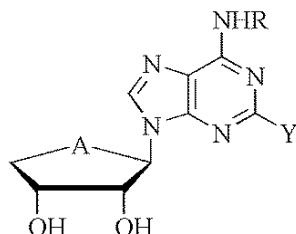
【0011】

本発明の一面によれば、下記の化学式1で表される新規なアデノシン誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0012】

【化1】

[化学式1]



【0013】

上記の式で、Aは、O又はSであり、Rは、非置換又は独立的に若しくは選択的に1つ以上の $C_6 \sim C_{10}$ のアリアル基で置換された直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_5$ のアルキル、非置換又は独立的に若しくは選択的にハロゲン若しくは一つ以上の直鎖若しくは分岐鎖の $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基で置換されたベンジル、又はヒドロキシカルボニルで置換されたベンジルであり、Yは、H又はハロゲン原子である。

【0014】

本発明のもう一つの局面によれば、上記新規なアデノシン誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩の合成方法が提供される。

【 0 0 1 5 】

本発明の更なる局面によれば、上記アデノシン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を含む A₃ アデノシン受容体アンタゴニストが提供される。

【 0 0 1 6 】

本発明のさらに更なる局面によれば、アデノシン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、炎症疾患を予防及び治療するための医薬組成物が提供される。

【 0 0 1 7 】

下記に本発明の詳細な説明を行う。

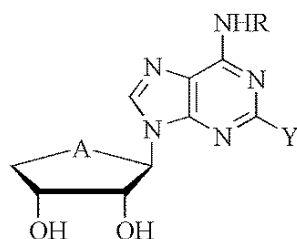
【 0 0 1 8 】

本発明の一局面によれば、本発明は下記化学式 1 で表されるアデノシン誘導体化合物、
その薬学的に許容可能な塩、該化合物及び塩を有効成分として含む組成物に関する。

【 0 0 1 9 】

【 化 2 】

[化学式 1]



【 0 0 2 0 】

上記の式で、A は、O 又は S であり、

R は、非置換又は独立的に若しくは選択的に 1 つ以上の C₆ ~ C₁₀ のアリール基で置換された直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₅ のアルキル、非置換又は独立的に若しくは選択的にハロゲン若しくは一つ以上の直鎖若しくは分岐鎖の C₁ ~ C₄ のアルコキシ基で置換されたベンジル、又はヒドロキシカルボニルで置換されたベンジルであり、

Y は、H 又はハロゲン原子である。

【 0 0 2 1 】

化学式 1 の好ましい化合物において、

A は、O 又は S であり、

R は、メチル、エチル、プロピル、ナフチルメチル、ベンジル、独立的に又は選択的に F、Cl、Br、I、C₁ ~ C₃ アルコキシ及びそれらの組み合わせからなる群から選択される 1 つの置換基に置換されたベンジル、又はトルイル酸であり、

Y は、H 又は Cl である。

【 0 0 2 2 】

より好ましい実施形態において、

A は、O 又は S であり、

R は、メチル、エチル、1-ナフチルメチル、ベンジル、2-クロロベンジル、3-フルオロベンジル、3-クロロベンジル、3-プロモベンジル、3-ヨードベンジル、2-メトキシ-5-クロロベンジル、2-メトキシベンジル又は 3-トルイル酸であり、

Y は、H 又は Cl である。

【 0 0 2 3 】

本発明の好ましい実施形態による新規のアデノシン誘導体の具体例は、次の通りである。

1) (2R, 3R, 4S) - 2 - (2-クロロ-6-(3-フルオロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル) テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオール;

2) (2R, 3R, 4S) - 2 - (2-クロロ-6-(3-クロロベンジルアミノ)-

9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 3)(2R,3R,4S)-2-(6-(3-プロモベンジルアミノ)-2-クロロ-
 9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 4)(2R,3R,4S)-2-(2-クロロ-6-(3-ヨードベンジルアミノ)-
 9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 5)(2R,3R,4S)-2-(2-クロロ-6-(2-クロロベンジルアミノ)-
 9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 6)(2R,3R,4S)-2-(2-クロロ-6-(5-クロロ-2-メトキシベン
 ジルアミノ)-9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 7)(2R,3R,4S)-2-(2-クロロ-6-(2-メトキシベンジルアミノ)
 -9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 8)(2R,3R,4S)-2-(2-クロロ-6-(ナフタレン-1-イルメチルア
 ミノ)-9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 9)3-((2-クロロ-9-((2R,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシテトラ
 ヒドロチオフエン-2-イル)-9 H-プリン-6-イルアミノ)メチル)安息香酸;
 10)2-(2-クロロ-6-メチルアミノ-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフ
 エン-3,4-ジオール;
 11)(2R,3R,4S)-2-(6-(3-フルオロベンジルアミノ)-9 H-プ
 リン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 12)(2R,3R,4S)-2-(6-(3-クロロベンジルアミノ)-9 H-プ
 リン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 13)(2R,3R,4S)-2-(6-(3-プロモベンジルアミノ)-9 H-プ
 リン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 14)(2R,3R,4S)-2-(6-(3-ヨードベンジルアミノ)-9 H-プ
 リン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3,4-ジオール;
 15)(2R,3R,4R)-2-(6-(3-プロモベンジルアミノ)-2-クロロ
 -9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール;及び
 16)(2R,3R,4R)-2-(2-クロロ-6-(3-ヨードベンジルアミノ)
 -9 H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール。

【0024】

本発明によれば、化学式1で表される新規のアデノシン誘導体は、薬学的に許容可能な塩の形態で存在し得る。薬学的に許容される多様な有機酸又は無機酸によって形成された酸付加塩が有用である。適切な有機酸としては、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸、酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、メチルスルホン酸、エチルスルホン酸、ドデシルスルホン酸などが挙げられる。適切な無機酸としては、例えば、塩酸、硫酸、ハロゲン酸及びリン酸などが挙げられる。

【0025】

化学式1で表されるアデノシン誘導体は、薬学的に許容可能な塩のみならず、通常の方法によって製造される限り全ての塩、水和物及び溶媒和物を含むことを意図することに留意されたい。

【0026】

本発明の別の局面によれば、本発明は化学式1で表される新規のアデノシン誘導体を製造する方法に関する。

【0027】

この局面の一実施形態において、下記の反応式1にしたがってアデノシン誘導体は合成され得る。

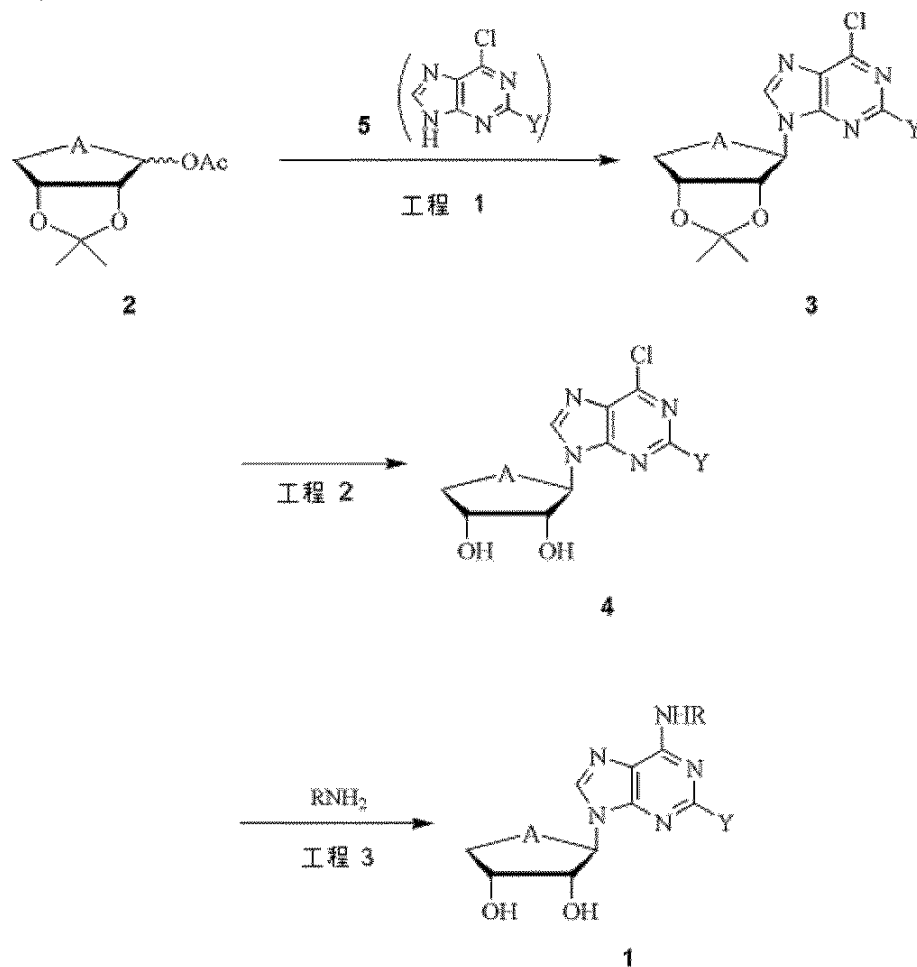
【0028】

化学式 2 の化合物を、ルイス酸触媒の存在下でシリル化プリン化合物と反応させ、化学式 3 の β —アノマー化合物を生成する工程（工程 1）と、化学式 3 の β —アノマー化合物に塩酸を添加し、化学式 4 のジオール化合物を生成する工程（工程 2）と、化学式 4 のジオール化合物を塩基触媒の存在下でアミン化合物と反応させ、アデノシン誘導体を生成する工程（工程 3）とを含む。

【 0 0 2 9 】

【 化 3 】

〔反応式 1〕



【 0 0 3 0 】

上記で、A、R 及び Y は、上で定義した通りである。

【 0 0 3 1 】

本方法を段階別に詳細に説明する。

【 0 0 3 2 】

工程 1 は化学式 2 の化合物を出発物質とし、新規なアデノシン誘導体を合成する。ルイス酸触媒の存在下でこの出発物質をシリル化プリン化合物と反応させ、化学式 3 の β —アノマー化合物を得る工程である。ルイス酸としては、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（TMSOTf）を使用することができる。工程 1 の溶媒としては、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、又はジクロロメタンを使用することが好ましい。そのうち、ジクロロエタンがより好ましい。シリル化プリン化合物は、化学式 5 のプリン化合物とヘキサメチルジシラザン（HMDS）とを硫酸アンモニウム触媒の存在下で反応させて得ることができる。

【 0 0 3 3 】

工程 2 は、化学式 3 の化合物から HCl でアセトニドを除去し、化学式 4 のジオール化合物を得る工程である。HCl の代わりに、酢酸、硫酸、又は p—トルエンスルホン酸を

10

20

30

40

50

使用することができる。

【 0 0 3 4 】

工程 3 は、工程 2 で得た化学式 4 のジオール化合物を塩基触媒の存在下でアミン化合物と反応させ、アデノシン誘導体を得る工程である。

【 0 0 3 5 】

工程 3 で有用な塩基触媒としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン及び 1, 4-ジオキサンなどが挙げられ、そのうち、トリエチルアミンが好ましい。また、反応は好ましくはメタノール及びエタノールなどの低級アルコール、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン並びにクロロホルムから選択される溶媒中で実行され得る。

【 0 0 3 6 】

本発明のアデノシン誘導体の合成において、出発物質として使用される化学式 2 の化合物は、置換基 A の種類によって反応式 2 又は 3 のいずれかの反応経路で合成され得る。

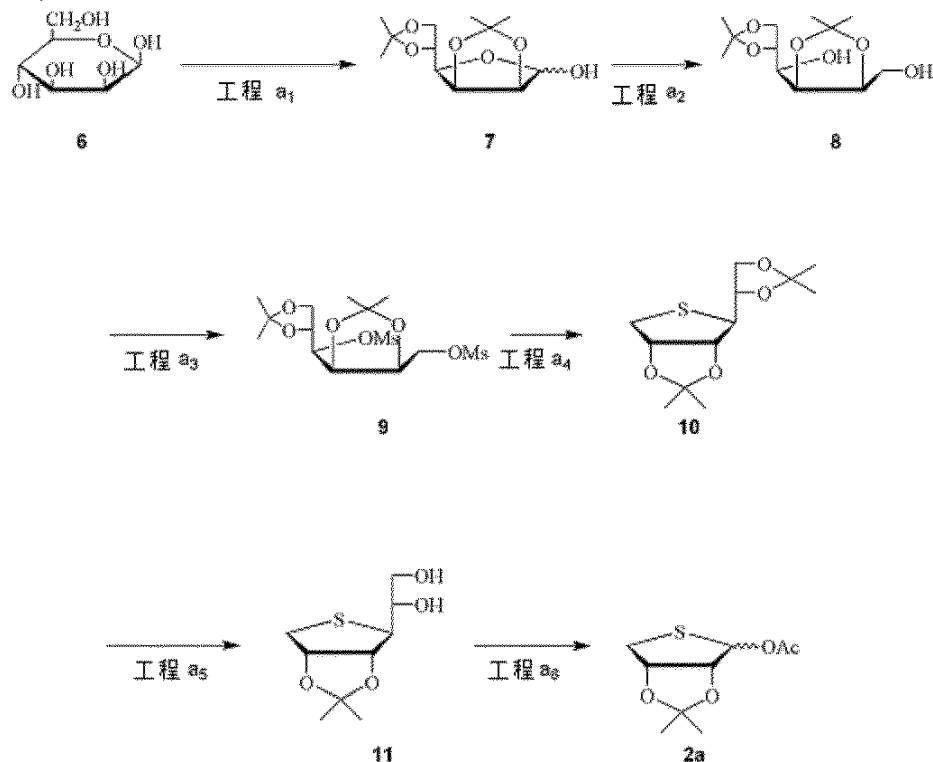
【 0 0 3 7 】

置換基 A が硫黄 (S) である場合、反応式 2 を出発物質の合成のために利用する。反応式 2 に示すように、出発物質の合成は、化学式 6 の D-マンノース化合物を酸触媒の存在下で 2, 2-ジメトキシプロパンと反応させ、化学式 7 のジアセトニド化合物を得る工程 (工程 a₁) と、工程 a₁ で得た化学式 7 の化合物を還元剤の存在下で開環させ、化学式 8 のジオール化合物を得る工程 (工程 a₂) と、工程 a₂ で得た化学式 8 のジオール化合物をメシル化して化学式 9 のジメシル化合物を得る工程 (工程 a₃) と、工程 a₃ で得た化学式 9 の化合物を環化させ、化学式 10 のチオ糖化合物を得る工程 (工程 a₄) と、工程 a₄ で得た化学式 10 の化合物を選択的に加水分解させ、化学式 11 のジオール化合物を得る工程 (工程 a₅) と、工程 a₅ で得た化学式 11 の化合物を、触媒の存在下で化学式 2 a のアセート化合物に変換する工程 (工程 a₆) とによって達成される。

【 0 0 3 8 】

【化 4】

[反応式 2]



【 0 0 3 9 】

反応式 2 で、化合物 2 a は、化学式 2 の化合物と同一である)

【 0 0 4 0 】

以下、化合物 2 a の合成を、段階別に更に詳細に説明する。

【 0 0 4 1 】

工程 a₁ の場合、化学式 6 の D—マンノースから化合物 2 の合成は始まる。D—マンノースを酸触媒の存在下で 2 , 2—ジメトキシプロパンと反応させ、化学式 7 のジアセトニド化合物を得る。

【 0 0 4 2 】

化学式 6 の D—マンノースを化学式 7 の化合物に変換する触媒機能を有する、無水酢酸と組み合わされる酸は、濃硫酸又は塩酸などの無機酸、p—トルエンスルホン酸などの有機酸であり得る。

10

【 0 0 4 3 】

工程 a₂ は、化学式 7 の化合物を還元剤の存在下で開環させ、化学式 8 のジオール化合物を得る工程である。

【 0 0 4 4 】

化学式 7 の化合物を還元剤である水素化ホウ素ナトリウムで処理して化学式 8 の化合物が生成される。水素化ホウ素ナトリウムの代わりに、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素化物、又は亜硫酸ナトリウムなどを使用することができる。

【 0 0 4 5 】

工程 a₃ は、工程 a₂ で得た化学式 8 の化合物をメシル化して化学式 9 のジメシル化合物とする工程である。

20

【 0 0 4 6 】

化学式 8 の化合物をメタンスルホニルクロリド (M s C l) でメシル化して化学式 9 の化合物とする工程は、エチルエーテル、石油エーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン及び N , N—ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中で行うことが好ましい。

【 0 0 4 7 】

工程 a₄ は、工程 a₃ で得た化学式 9 の化合物を環化させ、化学式 1 0 のチオ糖化合物とする工程である。

【 0 0 4 8 】

化学式 1 0 の化合物は、化学式 9 の化合物を硫化ナトリウムと反応させて得ることができる。あるいは、化学式 1 0 の化合物はチオ酢酸メチルなどのチオエステルで置換した後、ナトリウムアルコキシドと反応させて得ることができる。工程 a₄ で、溶媒としては、N , N—ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシドを使用することができる。

30

【 0 0 4 9 】

工程 a₅ は、工程 a₄ で得た化学式 1 0 の化合物を選択的に加水分解させ、化学式 1 1 のジオール化合物とする工程である。

【 0 0 5 0 】

化学式 1 0 の化合物を加水分解して化学式 1 1 の化合物とするために、酢酸が使用され得る。酢酸の代わりに、硫酸、塩酸、又は p—トルエンスルホン酸を使用することができる。

【 0 0 5 1 】

工程 a₆ は、工程 a₅ で得た化学式 1 1 の化合物を触媒の存在下で化学式 2 a のアセテート化合物に変換する工程である。

40

【 0 0 5 2 】

化学式 2 a の化合物は、化学式 1 1 の化合物をレッドテトラアセテート (P d (O A c)₄) と反応させて変換することができる。

【 0 0 5 3 】

置換基 A が酸素 (O) である場合、反応式 3 を出発物質 2 の合成のために利用する。反応式 3 に示すように、出発物質の合成は、化学式 1 2 の化合物を還元剤と反応させ、化学式 1 3 のラクツール化合物を得る工程 (工程 b₁) と、工程 b₁ で得た化学式 1 3 の化合物を無水酢酸と反応させ、化学式 2 b のアセテート化合物を得る工程 (工程 b₂) とによ

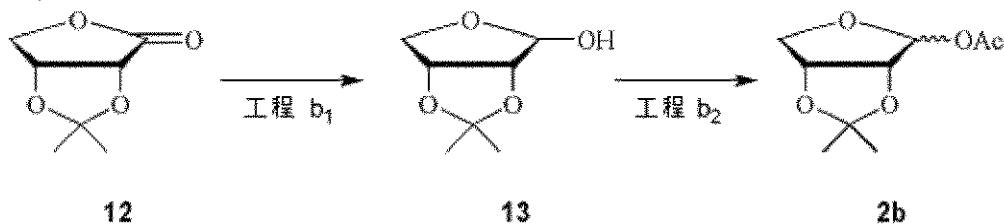
50

って達成される。

【0054】

【化5】

〔反応式3〕



10

【0055】

反応式3で、化合物2bは、化学式2の化合物と同一である。

【0056】

以下、化学2bの合成を段階別に更に詳細に説明する。

【0057】

工程b₁は、化学式12の化合物を還元させ、化学式13のラクトール化合物とする工程である。

【0058】

容易に合成可能な化合物である化学式12の化合物を還元して化学式13の化合物とするために、水素化ジイソブチルアンモニウム(DIBAL)触媒を使用することができる。

20

【0059】

工程b₂は、化学式13の化合物を無水酢酸と反応させ、化学式2bのアセテート化合物を得る工程である。

【0060】

したがって化学式2bの化合物は、化学式13のラクトール化合物を無水酢酸と反応させて得ることができる。

【0061】

本発明の更なる局面によれば、本発明は化学式1で表されるアデノシン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有するA₃アデノシン受容体アンタゴニストに関する。

30

【0062】

本発明のさらに更なる局面によれば、本発明は化学式1で表されるアデノシン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含有する炎症性疾患の予防及び治療用医薬組成物に関する。

【0063】

A₃アデノシン受容体をチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞に発現させたとき、A₃アデノシン受容体は、ATPからcAMPを産生させる酵素であるアデニリルシクラーゼを抑制することが分かった。また、A₃アデノシン受容体は、アゴニストによって活性化されるとき、脳でホスファチジルイノシトールをイノシトール三リン酸とDAGに分解する触媒作用を有する酵素であるグアノシン三リン酸—依存性ホスホリパーゼCの活性化を媒介するという事実が証明された(Ramkumar, V. et al., J. Biol. Chem., 268, 16887—16890, 1993; Abbraccio, M. P. et al., Mol. Pharmacol., 48, 1038—1045, 1995)。この2次伝達物質体系が脳虚血での神経傷害反応経路として作用するので、このような知見は、脳虚血でのA₃アデノシン受容体の活性化作用によって媒介される反応経路が存在する可能性を説明する。また、A₃受容体アゴニストは、炎症媒介体であるTNF-α(腫瘍壊死因子)の放出を抑制し、かつ、すべてが炎症媒介体として作用するMIP-1α、インターロイキン-12及びインターフェロン-γの産生を抑制す

40

50

るとともに、癲癇などの脳疾患を予防し、心臓を保護することが知られている。一方、 A_3 アデノシン受容体の不活性化は、肥満細胞からヒスタミンなどの炎症因子の放出、気管支の収縮及び免疫細胞のアポトーシスを引き起こす。したがって、 A_3 アデノシンアンタゴニストは、抗炎症剤及び抗喘息薬としての候補可能性を有する。

【0064】

本発明のアデノシン誘導体をヒトアデノシン受容体 (hA_R) 結合親和性及び選択性に関してアッセイした。結合親和性 (実験例 1 を参照) に関するアッセイにおいて、本発明のアデノシン誘導体は、ヒト A_3 アデノシン受容体 (hA_3AR) 対して高い結合親和性を有するが、 A_1 及び A_{2A} アデノシン受容体に対しては低い親和性であり、それにより高い選択性を示すことが分かった。特に、実施例 12 の化合物は、 hA_3AR に対して、 1.50 ± 0.40 nM で測定された K_i 値で最も高い結合親和性を示し、その次に、実施例 2 の化合物 ($K_i = 1.66 \pm 0.90$ nM)、実施例 14 の化合物 ($K_i = 2.50 \pm 1.00$ nM)、実施例 10 の化合物 ($K_i = 3.69 \pm 0.25$ nM)、及び実施例 4 の化合物 ($K_i = 4.16 \pm 0.50$ nM) の順に結合親和性が低くなる。また、実施例 4 の化合物は、CHO 細胞で発現されたラット A_3 アデノシン受容体に対しても高い結合親和性 ($K_i = 3.89 \pm 1.15$ nM) を有すると測定された。また、4'-O オキソヌクレオシド形態を帯びるアデノシン誘導体である実施例 15 及び 16 の化合物も高い結合親和性と選択性を示す (表 1 を参照)。

10

【0065】

抗炎症活性のアッセイにおいて (実験例 3 ~ 6 を参照)、対照のヒドロコルチゾンに比べると低い、本発明のアデノシン誘導体は抗炎症活性を有することが分かった。

20

【0066】

アセトンで希釈した実施例 2 ~ 4 の化合物を、TPA 処理したマウスの耳に投与した場合、耳の炎症がある程度減少することが観察された (図 2 を参照)。また、実施例 1 及び 6 の化合物は、阻害率に基づいて測定した場合、実施例 2 ~ 4 の化合物の 4 倍以上の抗炎症活性を有することが分かった (図 3 を参照)。

【0067】

抗炎症活性のアッセイにおいて、蒸留水とアセトンとの混合物 (1 : 4) の 0.5 % 濃度に希釈した本発明の実施例 5、7 及び 11 の化合物は、それぞれ 17 %、34 % 及び 53 % の炎症阻害率を有することが測定された (図 4 を参照)。、DMSO とアセトンとの混合物 (1 : 9) の 0.5 % 濃度に希釈した実施例 15 及び 16 の化合物は、それぞれ 59 % 及び 79 % の炎症阻害率を有することが測定された (図 5 を参照)。本アッセイの観察に基づいて、本発明のアデノシン誘導体が抗炎症活性を有することを確認した。

30

【0068】

したがって、本発明によれば化学式 1 で表されるアデノシン誘導体は、 A_3 アデノシン受容体に対して高い結合親和性及び選択性を有するので、 A_3 アデノシン受容体アンタゴニストとして効果的に用いることができる。また、本発明のアデノシン誘導体は、 A_3 アデノシン受容体に対してアンタゴニストとして作用し、抗炎症活性を示すので、炎症性疾患の予防及び治療に有用である。

【0069】

本発明のアデノシン誘導体を効果的に適用できる炎症性疾患は、急性及び慢性炎症疾患、例えば潰瘍性炎症、滲出性炎症、化膿性炎症、出血性炎症及び増殖性炎症などが挙げられる。

40

【0070】

本発明のアデノシン誘導体又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物に関して、以下の実施例で説明されるように、それらは便宜的な方法で剤形に製剤化されるが、実施例は例示のみであり、本発明を限定する意図ではない。本発明の組成物は、全身的又は局部的に投与される。

【0071】

本発明の化合物は臨床的に経口又は非経口投与され得る。希釈剤又は賦形剤、例えば充

50

填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、界面活性剤などと組み合わせて通常製剤化される。本発明の化合物を経口投与するための固形剤は、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などの形態であり得る。このような固形剤は、一つ以上の賦形剤、例えば、デンプン、炭酸カルシウム、スクロース、ラクトース又はゼラチンと組み合わせて製剤化される。また潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルクなども添加することができる。経口のための液状剤には、懸濁剤、内服液、エマルジョン、シロップ剤などが挙げられる。単純希釈剤、例えば水、流動パラフィンの他に、様々な賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などが、本発明の化合物を経口投与するための液状剤に含まれ得る。

【0072】

また、本発明の化合物の非経口剤形には、注射剤、エマルジョン、吸入剤及び坐剤が挙げられる。注射剤としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物性油、例えばオリーブオイル、エステル、例えばエチオラートから生成される滅菌水溶液、非水性溶剤及び懸濁剤が使用され得る。坐剤の基剤としては、ウィテプソル (w i t e p s o l)、マクロゴール、トウイーン (t w e e n) 61、カカオ脂 (p a p e r)、ラウリン脂及びグリセロゼラチンなどが挙げられる。局所適用のためには、本発明の化合物を軟膏やクリームに製剤化することができる。

【0073】

ヒトに対する本発明の化合物の投与量は、患者の状態、例えば年齢、体重、性別、投与経路及び疾患の重篤度によって異なり得る。典型的には、本発明の化合物を1日0.001~100mg/体重kgの用量で、好ましくは、1日0.01~30mg/体重kgの用量で投与する。化合物は、1日につき1回の投与又は分割投与することができる。本発明の化合物は、組成物の総重量に対して0.0001~10重量%、好ましくは、0.001~1重量%の量で含まれる。また、投与経路は、患者の健康状態及び疾患の重症度に依存する。

【図面の簡単な説明】

【0074】

本発明の好ましい実施形態の適用は、添付の図面を用いて最良に理解され、ここで同じ参照番号は同じでありまた対応する部分に用いられる。

【図1】アゴニストC1—IB—MECAで処理したCHO細胞に対して実施例4の化合物のアンタゴニスト効果を示したグラフである。

【図2】本発明の化合物(実施例2、3及び4)の動物実験における抗炎症活性を示したグラフである。

【図3】本発明の化合物(実施例1及び6)の動物実験における抗炎症活性を示したグラフである。

【図4】本発明の化合物(実施例5、7及び8)の動物実験における抗炎症活性を示したグラフである。

【図5】本発明の化合物(実施例15及び16)の動物実験における抗炎症活性を示したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0075】

以下の実施例に照らして本発明がより良く理解できるが、下記の実施例は、本発明を説明するためであり、本発明を限定するために解釈されるべきではない。

【0076】

出発物質の合成

【0077】

<製造例1>(3aR, 4R, 6aS)—2, 2—ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4—d][1, 3]ジオキソール—4—イルアセテートの製造

【0078】

工程a₁:(3aR, 4R, 6R, 6aR)—6—(2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキソラン4—イル)—2, 2—ジメチル—テトラヒドロフロ[3, 4—d][1, 3]ジ

オキソール—４—オール製造

【００７９】

アセトン（５０ｍｌ）にＤ—マンノース（１．７４ｇ、６．５２ｍｍｏｌ）と２，２—ジメトキシプロパン（２．４５ｍｌ、１９．５５ｍｍｏｌ）を攪拌しながら添加し、溶液を０℃に冷却した。ここに、濃硫酸（０．４５ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物は、室温で２４時間攪拌し、その後トリエチルアミンで中和して、減圧濃縮した。濃縮物を、ヘキサン：エチルアセテートの混合物（１：１、ｖ／ｖ）を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体の目的化合物（１．６１ｇ、９５％）を得た。

【００８０】

m.p. 120.3—120.5℃；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.34 (s, 1H), 4.76—4.79 (m, 1H), 4.58 (d, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$), 4.34—4.39 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H, $J = 3.6, 7.2\text{ Hz}$), 4.00—4.08 (m, 2H)；

$[\alpha]_D^{25} 11.71$ (c 0.11, CH_2Cl_2)；

FAB—MS m/z 261 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【００８１】

工程 a₂：(1R)—(2,2—ジメチル—1,3—ジオキソラン４—イル)（(4R,5S)—5—(ヒドロキシメチル)—2,2—ジメチル—1,3—ジオキソラン４—イル）メタノールの製造

【００８２】

エタノール（２５ｍｌ）に工程 a₁ で製造した (3aR,4R,6R,6aR)—6—(2,2—ジメチル—1,3—ジオキソラン４—イル)—2,2—ジメチル—テトラヒドロフロ[3,4—d][1,3]ジオキソール—４—オール（１．５０ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）を慎重に添加し、溶液を０℃に冷却した。ここに、水素化ホウ素ナトリウム（NaHB₄, 440mg, 11.53mmol）を添加し、室温で２時間攪拌した。その反応混合物を酢酸で中和し、減圧濃縮した。その濃縮物をエチルアセレートと水を用いて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム（MgSO₄）で乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。濃縮物を、ヘキサン：エチルアセテートの混合物（１：１、ｖ／ｖ）を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、シロップ形態の目的化合物（１．３８ｇ、９２％）を得た。

【００８３】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.33 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.2\text{ Hz}$), 4.24—4.28 (m, 1H), 4.06—4.13 (m, 2H), 3.92—3.97 (m, 1H), 3.76—3.85 (m, 2H), 3.59—3.61 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)；

$[\alpha]_D^{25} -3.88$ (c 0.44, CH_2Cl_2)；

FAB—MS m/z 263 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【００８４】

工程 a₃：(1R)—(2,2—ジメチル—1,3—ジオキソラン４—イル)—(4S,5S)—2,2—ジメチル—5—((メチルスルホニルオキシ)メチル)—1,3—ジオキソラン４—イル）メチルメタンスルホネートの製造

【００８５】

ジクロロメタン（３００ｍｌ）とトリエチルアミン（１６３．７５ｍｌ、１．１７ｍｍｏｌ）の混合物に工程 a₂ で製造した (1R)—(2,2—ジメチル—1,3—ジオキソラン４—イル)（(4R,5S)—5—(ヒドロキシメチル)—2,2—ジメチル—1,3—ジオキソラン４—イル）メタノール（３８．５２ｇ、１４６．８５ｍｍｏｌ）と４—ジメチルアミノピリジン（４—DMA P、５．３８mg、４４．０６ｍｍｏｌ）を添加し、

10

20

30

40

50

溶液を攪拌して0℃に冷却した。ここに、ジメタンスルホニルクロライド(47.59 ml、587.42 mmol)を滴下した。1時間室温で攪拌した後、その反応混合物をジクロロメタンで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム(NaHCO₃)溶液で洗浄した。このようにして得た有機層を無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。このようにして得た褐色シロップ形態のジメシル化合物を、ヘキサン：エチルアセテートの混合物(5：1、v/v)を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、シロップ形態の目的化合物(57.83 g、94%)を得た。

【0086】

¹H—NMR(CDCl₃) δ 4.75(pseudo t, 1 H, J=7.4 Hz), 4.33—4.45(m, 4 H), 4.06—4.20(m, 3 H), 3.12(s, 3 H), 3.07(s, 3 H), 1.51(s, 3 H), 1.43(s, 3 H), 1.37(s, 3 H), 1.33(s, 3 H);

[α]_D²⁵ 38.32(c 0.29, CH₂Cl₂);

FAB—MS m/z 419 [M+H]⁺。

【0087】

工程a₄：(3aR, 4S, 6aS)—4—(2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキソラン4—イル)—2, 2—ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4—d][1, 3]ジオキソールの製造

【0088】

DMF(50 ml)に工程a₃で製造した(1R)—(2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキソラン4—イル)((4S, 5S)—2, 2—ジメチル—5—((メチルスルホニルオキシ)メチル)—1, 3—ジオキソラン4—イル)メチルメタンスルホネート(993.80 g、2.23 mmol)を溶解させた。ここに、硫化ナトリウム(348.30 g、4.46 mmol)を添加した後、その溶液を80℃還流下で一晩攪拌した。その後、減圧で溶媒を除去し、その残留物をエチルアセレートと水を用いて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮した。濃縮物を、ヘキサン：エチルアセテートの混合物(8：1、v/v)を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、シロップ形態の目的化合物(453.0 mg、78%)を得た。

【0089】

¹H—NMR(CDCl₃) δ 4.92(dt, 1 H, J=1.8, 5.6 Hz), 4.72(dd, 1 H, J=2.0, 6.0 Hz), 4.26—4.30(m, 1 H), 4.04(s, 1 H), 3.79(t, 1 H, J=3.8 Hz), 3.31—3.32(m, 1 H), 3.19(dd, 1 H, J=5.4, 12.0 Hz), 2.84(dd, 1 H, J=1.6, 12.0 Hz), 1.51(s, 3 H), 1.43(s, 3 H), 1.32(dd, 6 H, J=8.4 Hz);

[α]_D²⁵ —96.04(c 0.20, CH₂Cl₂);

FAB—MS m/z 261 [M+H]⁺。

【0090】

工程a₅：1—((3aR, 4S, 6aS)—2, 2—ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4—d][1, 3]ジオキソール—4—イル)エタン—1, 2—ジオールの製造

【0091】

60%の酢酸水溶液(250 ml)に工程a₄で製造した(3aR, 4S, 6aS)—4—(2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキソラン—4—イル)—2, 2—ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4—d][1, 3]ジオキソール(21.78 g、83.66 mmol)を溶解させ、室温で2時間攪拌した。その反応混合物を減圧で濃縮し、濃縮物を、ヘキサン：エチルアセテートの混合物(1：2、v/v)を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体の目的化合物(14.85 g、81%)を得た。

【0092】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.92 (dt, 1 H, $J = 1.8, 5.6 \text{ Hz}$), 4.72 (dd, 1 H, $J = 2.0, 6.0 \text{ Hz}$), 4.26—4.30 (m, 1 H), 4.04 (s, 1 H), 3.79 (t, 1 H, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 3.31—3.32 (m, 1 H), 3.19 (dd, 1 H, $J = 5.4, 12.0 \text{ Hz}$), 2.84 (dd, 1 H, $J = 1.6, 12.0 \text{ Hz}$), 1.51 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.32 (dd, 6 H, $J = 8.4 \text{ Hz}$);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -96.04$ (c 0.20, CH_2Cl_2);

FAB-MS m/z 261 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0093】

10

工程 a₆. (3aR, 4R, 6aS)—2, 2—ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4—d][1, 3]ジオキソール—4—イルアセテートの製造

【0094】

エチルアセテート (300 ml) に工程 a₅ で製造した 1—((3aR, 4S, 6aS)—2, 2—ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4—d][1, 3]ジオキソール—4—イル)エタン—1, 2—ジオール (14.85 g、67.41 mmol) を溶解させ、0 に冷却した。ここに、レッドテトラアセテート ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 、157.31 g、337.06 mmol) を添加した後、室温で一晩攪拌した。その反応混合物をセライトろ過し、そのろ液をエチルアセテートで希釈した。有機層をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (NaHCO_3) 水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。濃縮物を、ヘキサン：エチルアセテートの混合物 (8 : 1、v/v) を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、シロップ形態の目的化合物 (8.82 g、60%) を得た。

20

【0095】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.03 (dd, 1 H, $J = 5.6, 9.6 \text{ Hz}$), 4.79 (dd, 1 H, $J = 5.6, 8.8 \text{ Hz}$), 3.21—3.27 (m, 2 H), 3.01 (dt, 2 H, $J = 0.8, 12.8 \text{ Hz}$), 2.05 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H);

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -258.15$ (c 0.18, CH_2Cl_2);

FAB-MS m/z 218 $[\text{M}]^+$.

30

【0096】

<製造例 2> (3aS, 4S, 6aS)—2, 2—ジメチル—テトラヒドロフロ[3, 4—d][1, 3]ジオキソール—4—イルアセテートの製造

【0097】

工程 b₁. (3aR, 4R, 6aR)—2, 2—ジメチル—テトラヒドロフロ[3, 4—d][1, 3]ジオキソール—4—オールの製造

【0098】

トルエン (20 ml) に 2, 3—O—イソプロピリデン—D—エリスロノラクトン (1.04 g、6.42 mmol) を溶解させた後、1 M の水素化ジイソブチルアンモニウム (DIBAL) / THF 溶液を -78 で添加した。その反応混合物を同じ温度で 30 分間攪拌し、メタノールをゆっくり添加し、反応を終結させた。その懸濁液をセライトろ過し、ろ液をエチルアセレートと水で抽出した後、ヘキサン：エチルアセテートの混合物 (3 : 1、v/v) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、シロップ形態の目的化合物 (1.94 g、96%) を得た。

40

【0099】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.39 (s, 1 H), 4.82 (dd, 1 H, $J = 3.6, 6.0 \text{ Hz}$), 4.55 (d, 1 H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.05 (dd, 1 H, $J = 3.6, 10.2 \text{ Hz}$), 4.00 (d, 1 H, $J = 10.0 \text{ Hz}$), 1.45 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H).

【0100】

50

工程 b_2 : (3 a S, 4 S, 6 a S) — 2, 2 — ジメチル — テトラヒドロフロ [3, 4 — d] [1, 3] ジオキソール — 4 — イルアセテートの製造

【 0 1 0 1 】

ピリジン (1 0 m l) 中の工程 b_1 で製造したラクツール化合物 (8 7 5 . 9 m g 、 5 . 4 7 m m o l) の溶液に、無水酢酸 (0 . 6 7 m l 、 6 . 5 6 m m o l) を 0 で添加した。その反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、減圧濃縮した。濃縮物をエチルアセレートと水で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。その残留物を、ヘキサン : エチルアセテートの混合物 (8 : 1 、 v / v) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、シロップ形態の目的化合物 (7 0 2 . 1 m g 、 6 5 %) を得た。

10

【 0 1 0 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6 . 1 6 (s , 1 H) , 4 . 8 6 (d d , 1 H , $J = 3 . 6 , 6 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 6 6 (d , 1 H , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 1 2 (d , 1 H , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 3 . 9 9 (d d , 1 H , $J = 3 . 6 , 1 0 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 0 5 (s , 3 H) , 1 . 4 8 (s , 3 H) , 1 . 3 3 (s , 3 H) 。

【 0 1 0 3 】

< 実施例 1 > (2 R , 3 R , 4 S) — 2 — (2 — クロロ — 6 — (3 — フルオロベンジルアミノ) — 9 H — プリン — 9 — イル) テトラヒドロチオフェン — 3 , 4 — ジオールの合成

【 0 1 0 4 】

工程 1 . 2 , 6 — ジクロロ — 9 — ((3 a R , 4 R , 6 a S) — 2 , 2 — ジメチルテトラヒドロチエノ [3 , 4 — d] [1 , 3] ジオキソール — 4 — イル) — 9 H — プリンの製造

20

【 0 1 0 5 】

ヘキサメチルジシラザン (H M D S 、 5 0 m l) 中の 2 , 6 — ジクロロプリン (2 . 2 9 g 、 2 2 . 1 2 m m o l) と硫酸アンモニウム (4 3 8 m g 、 3 . 3 2 m m o l) の溶液を、不活性の乾燥した条件で一晩還流させた。その反応混合物を減圧で濃縮し、このようにして得た固体混合物を冷 1 , 2 — ジクロロエタン (2 0 m l) に再び溶解させた。ここに、1 , 2 — ジクロロエタン (2 0 m l) 中の製造例 1 で得た (3 a R , 4 R , 6 a S) — 2 , 2 — ジメチルテトラヒドロチエノ [3 , 4 — d] [1 , 3] ジオキソール — 4 — イルアセレート (1 . 4 1 g 、 1 1 . 0 6 m m o l) を滴下し、その後トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (T M S O T f 、 4 . 0 m l 、 2 2 . 1 2 m m o l) を滴下した。得られた溶液を 0 で 3 0 分間攪拌し、室温で 1 時間攪拌した後、攪拌しながら 8 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム (NaHCO_3) 水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥し、減圧濃縮して黄色シロップ形態の残留物を得た。その残留物を、ジクロロメタン : メタノールの混合物 (5 0 : 1 、 v / v) を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、泡形態の目的化合物 (3 . 0 3 g 、 7 9 %) を得た。

30

【 0 1 0 6 】

UV (CH_2Cl_2) λ_{max} 2 7 5 . 0 n m ;

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8 . 1 7 (s , 1 H) , 5 . 8 7 (s , 1 H) , 5 . 3 2 (p s e u d o t , 1 H , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$) , 5 . 2 1 (d , 1 H , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 7 9 (d d , 1 H , $J = 4 . 4 , 1 2 . 8 \text{ Hz}$) , 3 . 2 6 (d , 1 H , $J = 1 3 . 2 \text{ Hz}$) , 1 . 5 9 (s , 3 H) , 1 . 3 6 (s , 3 H) ;

$[\alpha]^{25}_D - 4 2 . 0 4$ (c 0 . 1 6 , CH_2Cl_2) ;

F A B — M S m/z 3 4 7 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【 0 1 0 7 】

工程 2 . (2 R , 3 S , 4 S) — 2 — (2 , 6 — ジクロロ — 9 H — プリン — 9 — イル) テトラヒドロチオフェン — 3 , 4 — ジオールの製造

【 0 1 0 8 】

50

テトラヒドロフラン (20 ml) 中の工程 1 で製造した 2, 6-ジクロロ-9-((3aR, 4R, 6aS)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン の溶液に、2 N の HCl を添加した後、一晩溶液を攪拌した。その反応混合物を 1 N の水酸化ナトリウムで中和し、慎重に減圧で濃縮した。濃縮物を、ジクロロメタン：メタノールの混合物 (20 : 1、v/v) を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体の目的化合物 (1.94 g、96%) を得た。

【0109】

m.p. 198.3—200.3 ;

UV (MeOH) λ_{max} 275.0 nm ;

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.87 (s, 1 H), 6.08 (d, 1 H, J = 6.8 Hz), 4.69 (q, 1 H, J = 3.2 Hz), 4.48 (q, 1 H, J = 3.6 Hz), 3.56 (dd, 1 H, J = 4.4, 11.2 Hz), 2.97 (dd, 1 H, J = 3.4, 11.2 Hz) ;

$[\alpha]^{25}_D$ -50.43 (c 0.12, DMSO) ;

FAB-MS m/z 307 [M+H]⁺。

【0110】

工程 3 : (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(3-フルオロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの製造

【0111】

エタノール (5 ml) に工程 2 で製造した (2R, 3S, 4S)-2-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオール (1 当量) と 3-フルオロベンジルアミン (1.5 当量) を 2~3 時間攪拌しながら室温で溶解させた。その反応混合物を減圧濃縮し、濃縮物を、ジクロロメタン：メタノールの混合物 (20 : 1、v/v) を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物 (0.10 g、80%) を得た。

【0112】

m.p. 183.2—183.5 ;

UV (MeOH) λ_{max} 275.0 nm ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.91 (t, 1 H-NH, J = 5.8 Hz), 8.51 (s, 1 H), 7.33—7.39 (m, 1 H), 7.13—7.18 (m, 2 H), 7.06 (dt, 1 H, J = 2.8, 11.6 Hz), 5.82 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 5.56 (d, 1 H-OH, J = 6.0 Hz), 5.37 (d, 1 H-OH, J = 4.4 Hz), 4.65 (d, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.60 (m, 1 H), 4.33—4.35 (m, 1 H), 3.41 (dd, 1 H, J = 4.0, 10.8 Hz), 2.79 (dd, 1 H, J = 2.8, 10.8 Hz) ;

$[\alpha]^{25}_D$ -96.21 (c 0.12, DMSO) ;

FAB-MS m/z 396 [M+H]⁺。

【0113】

<実施例 2> (2R, 3R, 4S)-2-(2-クロロ-6-(3-クロロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの合成

【0114】

工程 1 : 2, 6-ジクロロ-9-((3aR, 4R, 6aS)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリンの製造

【0115】

実施例 1 の工程 1 と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【0116】

工程 2 : (2R, 3S, 4S)-2-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)

10

20

30

40

50

テトラヒドロチオフェン—3, 4—ジオールの製造

【0117】

実施例1の工程2と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【0118】

工程3. (2R, 3R, 4S)—2—(2-クロロ—6—(3-クロロベンジルアミノ)—9H—プリン—9—イル)テトラヒドロチオフェン—3, 4—ジオールの製造

【0119】

3-フルオロベンジルアミンの代わりに3-クロロベンジルアミンを使用した以外は、実施例1の工程3と同様の方法を行って、目的化合物(0.11g、83%)を得た。

【0120】

m.p. 163.3—165.3 ;

UV (MeOH) λ_{max} 274.5 nm ;

¹H—NMR (CD₃OD) δ 8.34 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.24—7.34 (m, 3 H), 5.94 (d, 1 H, J = 6.4 Hz), 4.75 (brs, 2 H), 4.61 (q, 1 H, J = 3.2 Hz), 4.45 (q, 1 H, J = 4.0 Hz), 3.51 (dd, 1 H, J = 4.8, 11.2 Hz), 2.95 (dd, 1 H, J = 3.6, 10.8 Hz) ;

FAB—MS m/z 411 [M]⁺.

【0121】

<実施例3> (2R, 3R, 4S)—2—(2-クロロ—6—(3-ブロモベンジルアミノ)—9H—プリン—9—イル)テトラヒドロチオフェン—3, 4—ジオールの合成

【0122】

工程1. 2, 6-ジクロロ—9—((3aR, 4R, 6aS)—2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール—4—イル)—9H—プリン

の製造

【0123】

実施例1の工程1と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【0124】

工程2. (2R, 3S, 4S)—2—(2, 6-ジクロロ—9H—プリン—9—イル)テトラヒドロチオフェン—3, 4—ジオールの製造

【0125】

実施例2の工程2と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【0126】

工程3. (2R, 3R, 4S)—2—(2-クロロ—6—(3-ブロモベンジルアミノ)—9H—プリン—9—イル)テトラヒドロチオフェン—3, 4—ジオールの製造

【0127】

3-フルオロベンジルアミンの代わりに3-ブロモベンジルアミノを使用した以外は、実施例1の工程3と同様の方法を行って、目的化合物(0.12g、83%)を得た。

【0128】

m.p. 184.0—185.0 ;

UV (MeOH) λ_{max} 274.0 nm ;

¹H—NMR (DMSO-d₆) δ 8.91 (brs, 1 H—NH), 8.51 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.33—7.35 (m, 1 H), 7.26—7.30 (m, 1 H), 5.82 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 5.57 (d, 1 H—OH, J = 6.0 Hz), 5.38 (d, 1 H—OH, J = 4.0 Hz), 4.60—4.63 (m, 3 H), 4.34 (s, 1 H), 3.41 (dd, 1 H, J = 4.4, 11.2 Hz), 2.80 (dd, 1 H, J = 2.8, 10.8 Hz) ;

FAB—MS m/z 456 [M+H]⁺.

【0129】

10

20

30

40

50

<実施例 4> (2 R, 3 R, 4 S) - 2 - (2-クロロ-6-(3-ヨードベンジルアミノ)-9 H-プリン-9-イル) テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの合成

【0130】

工程 1. 2, 6-ジクロロ-9-((3 a R, 4 R, 6 a S)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9 H-プリン

の製造

【0131】

実施例 1 の工程 1 と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【0132】

工程 2. (2 R, 3 S, 4 S) - 2 - (2, 6-ジクロロ-9 H-プリン-9-イル) テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの製造

10

【0133】

実施例 1 の工程 2 と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【0134】

工程 3. (2 R, 3 R, 4 S) - 2 - (2-クロロ-6-(3-ヨードベンジルアミノ)-9 H-プリン-9-イル) テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの製造

【0135】

3-フルオロベンジルアミンの代わりに 3-ヨードベンジルアミンを使用した以外は、実施例 1 の工程 3 と同様の方法を行って、目的化合物 (0.14 g、84%) を得た。

【0136】

20

m.p. 198.7-199.9 ;

UV (MeOH) λ_{max} 274.0 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.90 (t, 1 H-NH, J = 6.4 Hz), 8.51 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.35 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.13 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 5.82 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 5.56 (d, 1 H, J = 6.4 Hz), 5.37 (d, 1 H, J = 4.0 Hz), 4.60 (d, 3 H, J = 4.4 Hz), 4.34 (brs, 1 H), 3.38 (dd, 1 H, J = 4.0, 10.8 Hz), 2.80 (dd, 1 H, J = 4.0, 10.8 Hz) ;

$[\alpha]^{25}_D$ -78.91 (c 0.13, DMSO) ;

30

FAB-MS m/z 504 [M+H] $^+$ 。

【0137】

<実施例 5> (2 R, 3 R, 4 S) - 2 - (2-クロロ-6-(2-クロロベンジルアミノ)-9 H-プリン-9-イル) テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの合成

【0138】

工程 1. 2, 6-ジクロロ-9-((3 a R, 4 R, 6 a S)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9 H-プリン

の製造

【0139】

実施例 1 の工程 1 と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

40

【0140】

工程 2. (2 R, 3 S, 4 S) - 2 - (2, 6-ジクロロ-9 H-プリン-9-イル) テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの製造

【0141】

実施例 1 の工程 2 と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【0142】

工程 3. (2 R, 3 R, 4 S) - 2 - (2-クロロ-6-(2-クロロベンジルアミノ)-9 H-プリン-9-イル) テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの製造

【0143】

3-フルオロベンジルアミンの代わりに 3-クロロベンジルアミンを使用した以外は、

50

実施例 1 の工程 3 と同様の方法を行って、目的化合物 (0 . 1 1 g、8 1 %) を得た。

【 0 1 4 4 】

m . p . 1 9 8 . 7 — 1 9 9 . 7 ;

UV (Me OH) λ_{max} 2 7 3 . 5 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8 . 3 5 (br s , 1 H) , 7 . 4 5 — 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 3 9 — 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 2 5 — 7 . 2 9 (m , 2 H) , 5 . 9 5 (d , 1 H , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 6 0 — 4 . 6 3 (m , 1 H) , 4 . 4 5 (dd , 1 H , $J = 3 . 6 , 8 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 5 1 (dd , 1 H , $J = 4 . 8 , 10 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 9 5 (dd , 1 H , $J = 4 . 0 , 10 . 8 \text{ Hz}$) ;

$[\alpha]^{25}_D$ — 9 6 . 2 1 (c 0 . 1 2 , DMSO) ;

FAB—MS m / z 4 1 2 [M + H] $^+$.

10

【 0 1 4 5 】

< 実施例 6 > (2 R , 3 R , 4 S) — 2 — (2 —クロロ—6 — (5 —クロロ—2 —メトキシベンジルアミノ) —9 H —プリン—9 —イル) テトラヒドロチオフエン—3 , 4 —ジオールの合成

【 0 1 4 6 】

工程 1 . 2 , 6 —ジクロロ—9 — ((3 a R , 4 R , 6 a S) — 2 , 2 —ジメチルテトラヒドロチエノ [3 , 4 —d] [1 , 3] ジオキソール—4 —イル) —9 H —プリン の製造

【 0 1 4 7 】

実施例 1 の工程 1 と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

20

【 0 1 4 8 】

工程 2 . (2 R , 3 S , 4 S) — 2 — (2 , 6 —ジクロロ—9 H —プリン—9 —イル) テトラヒドロチオフエン—3 , 4 —ジオールの製造

【 0 1 4 9 】

実施例 1 の工程 2 と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【 0 1 5 0 】

工程 3 . (2 R , 3 R , 4 S) — 2 — (2 —クロロ—6 — (5 —クロロ—2 —メトキシベンジルアミノ) —9 H —プリン—9 —イル) テトラヒドロチオフエン—3 , 4 —ジオールの製造

30

【 0 1 5 1 】

3 —フルオロベンジルアミンの代わりに 5 —クロロ—2 —メトキシベンジルアミンを使用した以外は、実施例 1 の工程 3 と同様の方法を行って、目的化合物 (0 . 1 1 g、7 8 %) を得た。

【 0 1 5 2 】

m . p . 1 8 8 . 8 — 1 8 9 . 8 ;

UV (Me OH) λ_{max} 2 7 5 . 5 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO— d_6) δ 8 . 6 4 (t , 1 H —NH , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 2 1 — 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 1 2 (d , 1 H , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 0 0 (d , 1 H , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 8 5 — 6 . 8 9 (m , 1 H) , 5 . 8 2 (d , 1 H , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 5 . 5 7 (d , 1 H —OH , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 5 . 3 7 (d , 1 H —OH , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 6 1 — 4 . 6 3 (m , 2 H) , 4 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 3 . 7 1 (dd , 1 H , $J = 3 . 6 , 10 . 4 \text{ Hz}$) , 2 . 8 0 (dd , 1 H , $J = 2 . 4 , 10 . 8 \text{ Hz}$) ;

40

$[\alpha]^{25}_D$ — 9 6 . 1 0 (c 0 . 2 1 , DMSO) ;

FAB—MS m / z 4 4 2 [M + H] $^+$.

【 0 1 5 3 】

< 実施例 7 > (2 R , 3 R , 4 S) — 2 — (2 —クロロ—6 — (2 —メトキシベンジルアミノ) —9 H —プリン—9 —イル) テトラヒドロチオフエン—3 , 4 —ジオールの製造

50

【0154】

工程1. 2, 6-ジクロロ-9-((3aR, 4R, 6aS)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリンの製造

【0155】

実施例1の工程1と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【0156】

工程2. (2R, 3S, 4S)-2-((2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオール)の製造

【0157】

実施例1の工程2と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【0158】

工程3. (2R, 3R, 4S)-2-((2-クロロ-6-((2-メトキシベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオール)の製造

【0159】

3-フルオロベンジルアミンの代わりに2-メトキシベンジルアミンを使用した以外は、実施例1の工程3と同様の方法を行って、目的化合物(0.12g、88%)を得た。

【0160】

m.p. 188.0 ;

UV (MeOH) λ_{max} 276.5 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.65 (t, 1 H-NH, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.51 (s, 1 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.12 (d, 1 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.00 (d, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.85-6.89 (m, 1 H), 5.83 (d, 1 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 5.58 (d, 1 H-OH, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 5.39 (d, 1 H-OH, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 4.62-4.64 (m, 2 H), 4.35 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.42 (dd, 1 H, $J = 3.6, 10.4 \text{ Hz}$), 2.79-2.82 (m, 1 H) ;

$[\alpha]^{25}_D -93.53$ (c 0.17, DMSO) ;

FAB-MS m/z 407 [M+H] $^+$ 。

【0161】

<実施例8> (2R, 3R, 4S)-2-((2-クロロ-6-((ナフタレン-1-イルメチルベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオール)の合成

【0162】

工程1. 2, 6-ジクロロ-9-((3aR, 4R, 6aS)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリンの製造

【0163】

実施例1の工程1と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【0164】

工程2. (2R, 3S, 4S)-2-((2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオール)の製造

【0165】

実施例1の工程2と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【0166】

工程3. (2R, 3R, 4S)-2-((2-クロロ-6-((ナフタレン-1-イルメチルベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオール)の製造

【0167】

3-フルオロベンジルアミンの代わりにナフタレン-1-イルメチルベンジルアミンを

10

20

30

40

50

使用した以外は、実施例 1 の工程 3 と同様の方法を行って、目的化合物 (0 . 1 3 g 、 9 0 %) を得た。

【 0 1 6 8 】

m . p . 2 2 6 . 3 (分解) ;

UV (Me OH) λ_{max} 2 8 1 . 0 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8 . 9 6 (t , 1 H-NH , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 2 5 (d , 1 H , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 9 5 — 7 . 9 7 (m , 1 H) , 7 . 8 3 — 7 . 8 5 (m , 1 H) , 7 . 5 3 — 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 4 3 — 7 . 4 6 (m , 2 H) , 5 . 8 2 (d , 1 H , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 5 . 5 6 (d , 1 H , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$) , 5 . 3 8 (d , 1 H , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$) , 5 . 1 2 (d , 1 H , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) 、 4 . 5 9 — 4 . 6 1 (m , 1 H) , 4 . 3 4 — 4 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 4 0 — 3 . 4 4 (m , 1 H) , 2 . 8 0 (dd , 1 H , $J = 2 . 4 , 6 . 8 \text{ Hz}$) ;

FAB-MS m/z 4 2 8 [M + H] $^+$.

【 0 1 6 9 】

< 実施例 9 > 3 — ((2 —クロロ—9 — ((2 R , 3 S , 4 R) — 3 , 4 —ジヒドロキシテトラヒドロチオフェン—2 —イル) — 9 H —プリン—6 —イルアミノ) メチル) 安息香酸の合成

【 0 1 7 0 】

工程 1 . 2 , 6 —ジクロロ—9 — ((3 a R , 4 R , 6 a S) — 2 , 2 —ジメチルテトラヒドロチエノ [3 , 4 —d] [1 , 3] ジオキソール—4 —イル) — 9 H —プリン の製造

【 0 1 7 1 】

実施例 1 の工程 1 と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【 0 1 7 2 】

工程 2 . (2 R , 3 S , 4 S) — 2 — (2 , 6 —ジクロロ—9 H —プリン—9 —イル) テトラヒドロチオフェン—3 , 4 —ジオールの製造

【 0 1 7 3 】

実施例 1 の工程 2 と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【 0 1 7 4 】

工程 3 . 3 — ((2 —クロロ—9 — ((2 R , 3 S , 4 R) — 3 , 4 —ジヒドロキシテトラヒドロチオフェン—2 —イル) — 9 H —プリン—6 —イルアミノ) メチル) 安息香酸の製造

【 0 1 7 5 】

3 —フルオロベンジルアミンの代わりに 3 — (アミノメチル) 安息香酸を使用した以外は、実施例 1 の工程 3 と同様の方法を行って、目的化合物 (0 . 1 2 g 、 8 4 %) を得た。

【 0 1 7 6 】

m . p . 2 5 4 . 0 — 2 5 6 . 9 ;

UV (Me OH) λ_{max} 2 7 5 . 5 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8 . 9 5 (t , 1 H-NH , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (d , 1 H , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 4 3 (d , 1 H , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 5 . 8 2 (d , 1 H , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 5 . 5 7 (br s , 1 H) , 5 . 3 8 (br s , 1 H) , 4 . 7 1 (d , 1 H , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) , 4 . 6 0 (br s , 1 H) , 4 . 3 4 (br s , 1 H) , 3 . 4 1 (dd , 1 H , $J = 4 . 0 , 1 0 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 8 0 (dd , 1 H , $J = 2 . 8 , 1 0 . 8 \text{ Hz}$) ;

[α] $^{25}_D$ — 9 4 . 5 5 (c 0 . 1 1 , DMSO) ;

FAB-MS m/z 4 2 2 [M + H] $^+$.

【 0 1 7 7 】

10

20

30

40

50

<実施例 10> 2-(2-クロロ-6-メチルアミノプリン-9-イル)(2R, 3S, 4R)-(テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの合成

【0178】

工程 1. 2, 6-ジクロロ-9-((3aR, 4R, 6aS)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン

の製造

【0179】

実施例 1 の工程 1 と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【0180】

工程 2. (2R, 3S, 4S)-2-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの製造

10

【0181】

実施例 1 の工程 2 と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【0182】

工程 3. 2-(2-クロロ-6-メチルアミノプリン-9-イル)(2R, 3S, 4R)-テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの製造

【0183】

3-フルオロベンジルアミンの代わりにメチルアミンを使用した以外は、実施例 1 の工程 3 と同様の方法を行って、目的化合物(0.89 g、90%)を得た。

【0184】

20

UV (MeOH) λ_{max} 269.5 nm (pH 7);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.99 (1H, dd, 4'-CH, $J = 4.4, 10.8$ Hz), 3.12 (3H, br s, NH-CH₃), 3.44 (1H, dd, 4'-CH, $J = 4, 10.8$ Hz), 4.41 (1H, m, 2'-CH, $J = 5.6$ Hz), 4.47 (1H, m, 3'-CH), 5.89 (1H, d, 1'-CH, $J = 5.6$ Hz), 8.40 (s, 1H, 8-CH);

$[\alpha]^{25}_D -34.8$ (c 0.115, DMSO);

FAB-MS m/z 302.3 $[M+H]^+$.

【0185】

<実施例 11> (2R, 3R, 4S)-2-(6-(3-フルオロベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフェン-3, 4-ジオールの合成

30

【0186】

工程 1. 6-クロロ-9-((3aR, 4R, 6aS)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン

の製造

【0187】

2, 6-ジクロロプリン

の代わりに 6-クロロプリン (2.29 g、22.12 mmol) を使用した以外は、実施例 1 の工程 1 と同様の方法を行って、泡形態の目的化合物 (1.84 g、91%) を得た。

【0188】

UV (CH_2Cl_2) λ_{max} 265.0 nm;

40

【0189】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.67 (pseudo t, 1H, $J = 1.4$ Hz), 8.23 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.23 (m, 2H), 3.69 (dd, 1H, $J = 4.0, 13.2$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 152.05, 151.39, 151.09, 144.34, 132.56, 111.90, 89.60, 84.31, 70.30, 40.76, 26.40, 24.63;

$[\alpha]^{25}_D -157.64$ (c 0.15, MeOH);

FAB-MS m/z 313 $[M+H]^+$.

50

【0190】

工程2. (2R, 3S, 4S)–2–(6–クロロ–9H–プリン–9–イル)テトラヒドロチオフエン–3, 4–ジオールの製造

【0191】

工程1で製造した6–クロロ–9–((3aR, 4R, 6aS)–2, 2–ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4–d][1, 3]ジオキソール–4–イル)–9H–プリン(1.84g、5.88mmol)から実施例1の工程2と同様の方法で合成を行って、白色固体の目的化合物(1.27g、79%)を得た。

【0192】

m.p. 192.3–192.8 ;

UV (MeOH) λ_{max} 264.5 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO– d_6) δ 9.02 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 6.02 (d, 1 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 5.62 (d, 1 H–OH, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 5.43 (d, 1 H–OH, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 4.70–4.74 (m, 1 H), 4.36–4.40 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H, $J = 4.0, 10.8 \text{ Hz}$), 3.17 (d, 1 H, $J = 5.2 \text{ Hz}$), 2.84 (dd, 1 H, $J = 2.8, 11.2 \text{ Hz}$);

$[\alpha]^{25}_D -109.15$ (c 0.16, DMSO);

FAB–MS m/z 273 $[M+H]^+$.

【0193】

工程3. (2R, 3R, 4S)–2–(6–(3–フルオロベンジルアミノ)–9H–プリン–9–イル)テトラヒドロチオフエン–3, 4–ジオールの製造

【0194】

室温で2～3時間攪拌しながらエタノール(5ml)に工程2で製造した(2R, 3S, 4S)–2–(6–クロロ–9H–プリン–9–イル)テトラヒドロチオフエン–3, 4–ジオール(1当量)と3–フルオロベンジルアミン(1.5当量)を溶解させた。その反応混合物を減圧濃縮して、濃縮物をジクロロメタン：メタノールの混合物(20：1、v/v)を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物(0.11g、82%)を得た。

【0195】

m.p. 180.5–180.7 ;

UV (MeOH) λ_{max} 273.5 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO– d_6) δ 8.46 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.31–7.39 (m, 1 H), 7.12–7.18 (m, 2 H), 7.01–7.05 (m, 1 H), 5.90 (d, 1 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.53 (d, 1 H–OH, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 5.35 (d, 1 H–OH, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 4.67–4.71 (m, 2 H), 4.35–4.37 (m, 1 H), 3.39–3.43 (m, 1 H), 3.17 (d, 1 H, $J = 5.2 \text{ Hz}$), 2.80 (dd, 1 H, $J = 3.2, 11.2 \text{ Hz}$);

$[\alpha]^{25}_D -141.2$ (c 0.11, DMSO);

FAB–MS m/z 362 $[M+H]^+$.

【0196】

<実施例12> (2R, 3R, 4S)–2–(6–(3–クロロベンジルアミノ)–9H–プリン–9–イル)テトラヒドロチオフエン–3, 4–ジオールの合成

【0197】

工程1. 6–クロロ–9–((3aR, 4R, 6aS)–2, 2–ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4–d][1, 3]ジオキソール–4–イル)–9H–プリンの製造

【0198】

実施例11の工程1と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【0199】

工程 2 . (2 R , 3 S , 4 S) — 2 — (6 — クロロ — 9 H — プリン — 9 — イル) テトラヒドロチオフエン — 3 , 4 — ジオールの製造

【 0 2 0 0 】

実施例 1 1 の工程 2 と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【 0 2 0 1 】

工程 3 . (2 R , 3 R , 4 S) — 2 — (6 — (3 — クロロベンジルアミノ) — 9 H — プリン — 9 — イル) テトラヒドロチオフエン — 3 , 4 — ジオールの製造

【 0 2 0 2 】

3 — フルオロベンジルアミンの代わりに 3 — クロロベンジルアミンを使用した以外は、実施例 1 1 の工程 3 と同様の方法を行って、目的化合物 (0 . 1 2 g 、 8 5 %) を得た。

10

【 0 2 0 3 】

m . p . 1 6 5 . 0 — 1 6 5 . 3 ;

UV (Me OH) λ_{max} 2 7 4 . 5 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO — d_6) δ 8 . 4 7 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 3 9 (s , 1 H) , 7 . 2 6 — 7 . 3 5 (m , 3 H) , 5 . 9 1 (d , 1 H , J = 7 . 2 Hz) , 5 . 5 3 (d , 1 H — OH , J = 6 . 4 Hz) , 5 . 3 5 (d , 1 H — OH , J = 4 . 0 Hz) , 4 . 6 7 — 4 . 7 1 (m , 2 H) , 4 . 3 3 — 4 . 3 7 (m , 1 H) , 3 . 4 0 — 3 . 4 8 (m , 2 H) , 2 . 8 0 (dd , 1 H , J = 3 . 2 , 1 0 . 4 Hz) ;

[α] $^{25}_D$ — 1 6 2 . 5 (c 0 . 1 0 , DMSO) ;

20

FAB — MS m / z 3 7 8 [M + H] $^+$.

【 0 2 0 4 】

< 実施例 1 3 > (2 R , 3 R , 4 S) — 2 — (6 — (3 — ブロモベンジルアミノ) — 9 H — プリン — 9 — イル) テトラヒドロチオフエン — 3 , 4 — ジオールの合成

【 0 2 0 5 】

工程 1 . 6 — クロロ — 9 — ((3 a R , 4 R , 6 a S) — 2 , 2 — ジメチルテトラヒドロチエノ [3 , 4 — d] [1 , 3] ジオキソール — 4 — イル) — 9 H — プリンの製造

【 0 2 0 6 】

実施例 1 1 の工程 1 と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

【 0 2 0 7 】

30

工程 2 . (2 R , 3 S , 4 S) — 2 — (6 — クロロ — 9 H — プリン — 9 — イル) テトラヒドロチオフエン — 3 , 4 — ジオールの製造

【 0 2 0 8 】

実施例 1 1 の工程 2 と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【 0 2 0 9 】

工程 3 . (2 R , 3 R , 4 S) — 2 — (6 — (3 — ブロモベンジルアミノ) — 9 H — プリン — 9 — イル) テトラヒドロチオフエン — 3 , 4 — ジオールの製造

【 0 2 1 0 】

3 — フルオロベンジルアミンの代わりに 3 — ブロモベンジルアミンを使用した以外は、実施例 1 1 の工程 3 と同様の方法を行って、目的化合物 (0 . 1 1 g 、 7 0 %) を得た。

40

【 0 2 1 1 】

m . p . 1 8 3 . 0 — 1 8 4 . 0 ;

UV (Me OH) λ_{max} 2 7 0 . 0 nm ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO — d_6) δ 8 . 4 6 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 3 9 — 7 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 3 4 — 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 2 4 — 7 . 2 8 (m , 1 H) , 5 . 9 0 (d , 1 H , J = 7 . 2 Hz) , 5 . 5 3 (d , 1 H — OH , J = 6 . 4 Hz) , 5 . 3 5 (d , 1 H — OH , J = 4 . 0 Hz) , 4 . 6 7 — 4 . 7 1 (m , 2 H) , 4 . 3 5 — 4 . 3 7 (m , 1 H) , 3 . 4 1 (dd , 1 H , J = 4 . 0 , 1 0 . 8 Hz) , 3 . 0 6 (q , 1 H , J = 7 . 2 Hz) , 2 . 8 0 (dd , 1 H , J = 2 . 8 , 1 0 . 8 Hz) ;

50

$[\alpha]^{25}_D -100.72 (c 0.14, DMSO);$
 FAB-MS m/z 422 $[M+H]^+$ 。

【0212】

<実施例14> (2R, 3R, 4S)-2-(6-(3-ヨードベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオールの合成

【0213】

工程1. 6-クロロ-9-((3aR, 4R, 6aS)-2, 2-ジメチルテトラヒドロチエノ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオールの製造

【0214】

実施例11の工程1と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

10

【0215】

工程2. (2R, 3S, 4S)-2-(6-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオールの製造

【0216】

実施例11の工程2と同一の方法を行って、白色固体の目的化合物を得た。

【0217】

工程3. (2R, 3R, 4S)-2-(6-(3-ヨードベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロチオフエン-3, 4-ジオールの製造

【0218】

3-フルオロベンジルアミンの代わりに3-ヨードベンジルアミンを使用した以外は、実施例11の工程3と同様の方法を行って、目的化合物(0.12g、72%)を得た。

20

【0219】

$m.p. 198.8-199.8$;
 $UV (MeOH) \lambda_{max} 271.5 nm$;
 $^1H-NMR (DMSO-d_6) \delta$ 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.35-7.36 (d, 1H, $J = 7.6 Hz$), 7.01-7.12 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, $J = 7.2 Hz$), 5.53 (d, 1H-OH, $J = 6.4 Hz$), 5.35 (d, 1H-OH, $J = 4.4 Hz$), 4.67-4.71 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H, $J = 4.0, 10.8 Hz$), 3.16 (d, 1H, $J = 7.2 Hz$), 2.80 (dd, 1H, $J = 2.8, 10.8 Hz$);

30

$[\alpha]^{25}_D -97.08 (c 0.14, DMSO);$
 FAB-MS m/z 470 $[M+H]^+$ 。

【0220】

<実施例15> (2R, 3R, 4R)-2-(6-(3-ブロモベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールの合成

【0221】

工程1. 2, 6-ジクロロ-9-((3aR, 4R, 6aR)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールの製造

40

【0222】

製造例2で得た(3aR, 4R, 6aR)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-オール(702.1g、3.472mmol)を使用した以外は、実施例1の工程1と同一の方法で合成して、泡形態の目的化合物(793.0mg、69%)を得た。

【0223】

$UV (MeOH) \lambda_{max} 276.5 nm$;
 $^1H-NMR (CDCl_3) \delta$ 8.15 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.41 (d, 1H, $J = 6.0 Hz$), 5.26-5.29 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

50

$[\alpha]^{25}_D -21.00 (c 0.10, DMSO);$
 $FAB-MS \quad m/z \quad 331 [M+H]^+.$

【0224】

工程2. (2R, 3R, 4R)-2-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフロ-3, 4-ジオールの製造

【0225】

工程1で製造した2, 6-ジクロロ-9-((3aR, 4R, 6aS)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン(900mg、2.0mmol)を使用して実施例1の工程2と同一の方法で合成を行って、白色固体の目的化合物(0.46g、80%)を得た。

10

【0226】

$m.p. \quad 122.7-123.4$;
 $UV(MeOH) \lambda_{max} \quad 276.5 nm$;
 $^1H-NMR(DMSO-d_6) \delta \quad 8.98 (s, 1H), 5.96 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.57 (d, 1H-OH, J = 6.0 Hz), 5.32 (d, 1H-OH, J = 4.0 Hz), 4.69-4.74 (m, 1H), 4.41 (dd, 1H, J = 3.6, 9.2 Hz), 4.29-4.32 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H, J = 2.0, 9.6 Hz);$

$[\alpha]^{25}_D -68.09 (c 0.14, DMSO);$
 $FAB-MS \quad m/z \quad 291 [M+H]^+.$

20

【0227】

工程3. (2R, 3R, 4R)-2-(6-(3-プロモベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフロ-3, 4-ジオールの製造

【0228】

室温で2~3時間攪拌しながらエタノール(5ml)に工程2で製造した(2R, 3S, 4S)-2-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフロ-3, 4-ジオール(1当量)と3-プロモベンジルアミン(1.5当量)を溶解させた。その反応混合物を減圧濃縮して、濃縮物を、ジクロロメタン：メタノールの混合物(20:1、v/v)を展開溶媒として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物(0.12g、82%)を得た。

30

【0229】

$m.p. \quad 181.5-181.7$;
 $UV(MeOH) \lambda_{max} \quad 274.5 nm$;
 $^1H-NMR(DMSO-d_6) \delta \quad 8.92 (t, 1H-NH, J = 6.0 Hz), 8.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 5.81 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.47 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.22 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.66-4.69 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H, J = 3.6, 9.2 Hz), 4.25 (br s, 1H), 3.80 (dd, 1H, J = 1.6, 9.2 Hz);$

40

$[\alpha]^{25}_D -62.75 (c 0.10, DMSO);$
 $FAB-MS \quad m/z \quad 440 [M+H]^+.$

【0230】

<実施例16> (2R, 3R, 4R)-2-(6-(3-ヨードベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフロ-3, 4-ジオールの合成

【0231】

工程1. 2, 6-ジクロロ-9-((3aR, 4R, 6aR)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン-9-イルの製造

【0232】

実施例15の工程1と同一の方法を行って、泡形態の目的化合物を得た。

50

【0233】

工程2. (2R, 3R, 4R)−2−(2, 6−ジクロロ−9H−プリン−9−イル)テトラヒドロフロ−3, 4−ジオールの製造

【0234】

実施例15の工程2と同一の方法を行って、シロップ形態の白色固体の目的化合物を得た。

【0235】

工程3. (2R, 3R, 4R)−2−(6−(3−ヨードベンジルアミノ)−2−クロロ−9H−プリン−9−イル)テトラヒドロフロ−3, 4−ジオールの製造

【0236】

3−プロモベンジルアミンの代わりに3−ヨードベンジルアミンを使用した以外は、実施例15の工程3と同様の方法を行って、目的化合物(0.13g、78%)を得た。

【0237】

m.p. 195.5−195.8 ;
 UV (MeOH) λ_{max} 274.0 nm ;
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.91 (t, 1 H-NH, J = 6.4 Hz), 8.44 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.13 (t, 1 H, J = 4.0 Hz), 5.81 (d, 1 H, J = 6.8 Hz), 5.47 (d, 1 H-OH, J = 6.8 Hz), 5.23 (d, 1 H-OH, J = 4.0 Hz), 4.72 (dd, 1 H, J = 6.4, 10.8 Hz), 4.61 (d, 1 H, J = 6.0 Hz), 4.34 (dd, 1 H, J = 3.6, 9.2 Hz), 3.81 (dd, 1 H, J = 1.2, 9.2 Hz) ;
 $[\alpha]^{25}_D$ −68.07 (c 0.12, DMSO) ;
 FAB-MS m/z 488 [M+H]⁺。

【0238】

<実験例1> アデノシン受容体に対する結合親和性のアッセイ

【0239】

本発明のアデノシン誘導体を、ヒトA₁、A_{2A}及びA₃アデノシン受容体に対する結合親和性に関して以下のようにアッセイした。

【0240】

A₁及びA₃アデノシン受容体を発現したCHO細胞(ATCC No. CCL-61)を、10%ウシ胎児血清(FBS)とフェニシリン/ストレプトマイシン(100ユニット/mlと100µg/ml)を添加したF-12(Gibco社、米国)培地で37、5%二酸化炭素の条件下で培養した。試験管中の50/10/1緩衝溶液で、所定量の適当なhAR発現CHO細胞と、A₁及びA₃アデノシン受容体に特異的に結合する標識リガンド(1nM [³H]CCPA及び0.5nM [¹²⁵I]AB-MECA)とを混合した。本発明の誘導体を、様々な濃度を有するジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させて緩衝溶液で希釈するが、DMSOの最終濃度は1%を超えないように注意する。37のインキュベーターで1時間インキュベーションした後、細胞収集器(TOMTEC社、米国)を使用して迅速に減圧ろ過した。引き続いて、試験管は3mlの緩衝液で3回洗浄した後、放射性をγ-カウンターを使用して決定した。非特異的結合に対する平行定数K_iは、全体結合を測定するための条件と同一の条件で、非標識リガンドとして10µMの5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン(NECA)の存在下で決定された。平衡定数K_iは、[¹²⁵I]AB-MECAが148nMのK_d値を有すると仮定した場合、チェンープルソフ(Cheng-Prusoff)方程式にしたがって計算された。結合親和性に対するK_iは、全体結合値から非特異的結合値を減算して求めた。特異的結合値に基づいて、様々なアデノシン受容体に対する試料の結合親和性を求めた。

【0241】

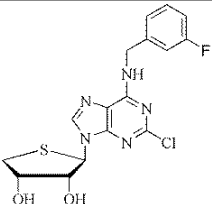
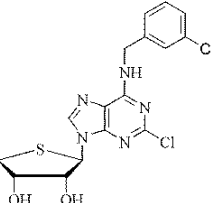
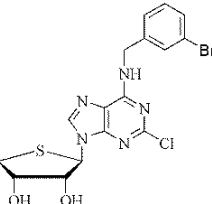
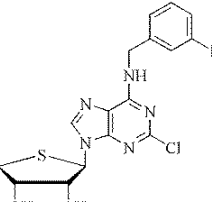
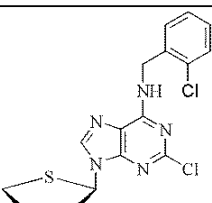
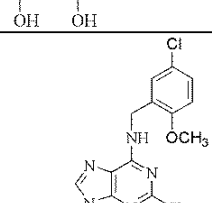
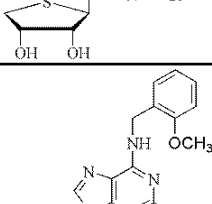
また、HEK293細胞上に発現されたA_{2A}アデノシン受容体の標識リガンドである

[³H] CGS-21680 (2-((4-(2-カルボキシエチル)フェニル)エチルアミノ)-5'-N-エチルカルバモイル)アデノシン)との結合は、次のようにアッセイした。アデノシンデアミナーゼは、脳膜を30 で30分間インキュベーションした場合、単独で添加されるか、放射性リガンドと組み合わせて添加された。少なくとも6つの異なる濃度で、実施例で合成された各化合物に対するIC₅₀を測定し、PLATソフトウェアを用いて測定値を分析し、K_i値を求めた。実施例で合成された化合物の化学構造、置換基及び結合親和性に対するK_i値を、表1にまとめる。

【0242】

【表 1】

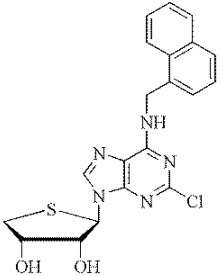
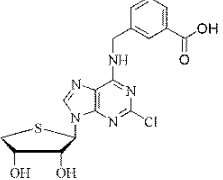
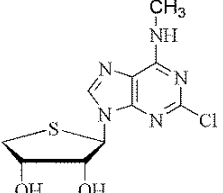
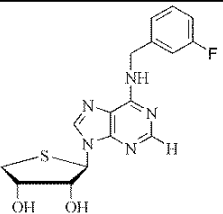
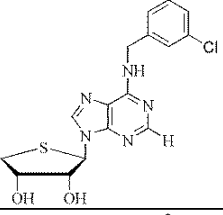
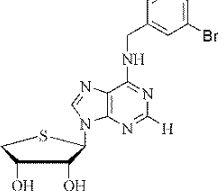
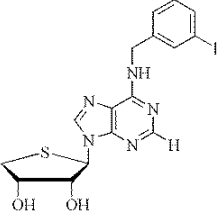
[表 1]

実施例	構造	置換基			K _i (nM)又は%		
		A	R	Y	hA ₁	hA _{2A}	hA ₃
1		S	3-フル オロベン ジル	Cl	19.8%	47.6%	7.4 ± 1.3
2		S	3-クロロ ベンジル	Cl	37.9%	17.7%	1.66 ± 0.90
3		S	3-ブromo ベンジル	Cl	34.2%	18.4%	8.99 ± 5.17
4		S	3-ヨード ベンジル	Cl	2490 ± 940	341 ± 75	4.16 ± 0.50
5		S	2-クロロ ベンジル	Cl	12.8%	1600 ± 135	25.8 ± 6.3
6		S	5-クロロ -2-メト キシベン ジル	Cl	23.8%	4020 ± 175 0	12.7 ± 3.7
7		S	2-メトキ シベンジ ル	Cl	9.4%	17.5%	19.9 ± 7.1

【 0 2 4 3 】

【表 2】

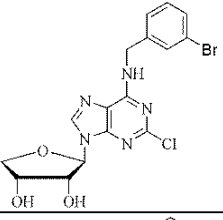
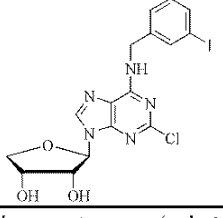
[表 1 の続き]

8		S	1-ナフ チルメチ ル	Cl	22.0%	-8.3%	24.8 ± 8.1
9		S	3-トルイ ル酸	Cl	13.1%	-0.18%	41.5%
10		S	メチル	Cl	55.4 ± 1.8%	45.0 ± 1.4%	3.69 ± 0.25
11		S	3-フル オロベン ジル	H	1430 ± 420	1260 ± 330	7.3 ± 0.6
12		S	3-クロロ ベンジル	H	860 ± 210	440 ± 110	1.5 ± 0.4
13		S	3-ブロ モベンジ ル	H	790 ± 190	420 ± 32	6.8 ± 3.4
14		S	3-ヨード ベンジル	H	530 ± 97	230 ± 65	2.5 ± 1.0

【 0 2 4 4 】

【表 3】

[表1の続き]

15		O	3-ブロ モベンジ ル	Cl	39.8%	22.8%	13.0±6.9
16		O	3-ヨード ベンジル	Cl	37.7%	28.6%	42.9±8.9
単位:nM±SEM‘%’は、非標識リガンドである10μMのNECAの存在下で、 10μM標識リガンドの特異的結合の阻害率を表す。							

【0245】

表1のデータから理解し得るように、本発明の実施例で合成された化合物は、ヒトA₃アデノシン受容体(hA₃AR)に対して高い結合親和性を有するが、A₁及びA_{2A}アデノシン受容体に対しては低い親和性を有し、それにより高い選択性を示すことが分かった。特に実施例12の化合物は、hA₃ARに対して、K_iが1.50±0.40nMとして最も高い親和性を示し、その次に、実施例2の化合物(K_i=1.66±0.90nM)、実施例14の化合物(K_i=2.50±1.00nM)、実施例10の化合物(K_i=3.69±0.25nM)及び実施例4の化合物(K_i=4.16±0.50nM)の順に結合親和性が低くなる。また、実施例4の化合物は、CHO細胞で発現されたラットA₃アデノシン受容体に対しても高い親和性(K_i=3.89±1.15nM)を有することが測定され、ヒトA_{2B}アデノシン受容体に対するアゴニスト又はアンタゴニストとして観察されなかった。

【0246】

また、ハロベンジル置換基を有する化合物は、Cl>I>F>Brの順に低くなる結合親和性を有することが分かった。3-クロロベンジルを有する実施例2の化合物は、2-クロロベンジルを有する実施例5の化合物(K_i=25.8±6.3nM)よりhA₃アデノシン受容体に対してより高い親和性を有した。また、本発明によれば、ベンゼン環の3位に置換基を有するアデノシン誘導体は、2位若しくは4位に置換基を有するか、又は2位及び5位に2つの置換基を有するアデノシン誘導体よりもhA₃ARに対して強い結合親和性を有した。4'-Oオキソヌクレオシド形態を帯びるアデノシン誘導体である実施例15及び16の化合物も高い結合親和性及び選択性を有したが、対応する4'-Sチオヌクレオシド形態、例えば実施例3及び4の化合物の結合親和性及び選択性より優れていない。プリン塩基の2位のクロロ基を水素原子に置換した実施例10～14の化合物は、結合親和性及び選択性に関して2-クロロ化合物に優れていることが観察された。

【0247】

<実験例2> アデノシン誘導体のA₃アデノシン受容体に対するアンタゴニスト効果及びcAMP抑制

【0248】

本発明の誘導体が、A₃ヒトアデノシン受容体アンタゴニストとしての効果を有するかを調べるために、CHO細胞を実施例4の化合物及びCl-IB-MECAで処理し、アンタゴニスト作用及びcAMP抑制のアッセイを行った。

【0249】

図1に示すように、A₃ヒトアデノシン受容体が発現したCHO細胞を、実施例4の化合物の様々な濃度で処理した場合、100%純粋なアゴニストであるCl-IB-MEC

10

20

30

40

50

Aのアゴニスト効果は、用量依存的に抑制されることが観察され、これは、本発明の化合物とC1—I B—M E C Aが同一の受容体結合部位に対して競争的に作用することを示す。C H O細胞におけるヒトA₃アデノシン受容を媒介性c A M P抑制試験の結果、本発明の実施例で合成された化合物は、100%純粋なA₃アデノシン受容体アンタゴニストであることが示される。したがって、本発明で合成された化合物は、S c h i l d分析を用いて測定されるように、1.92 n Mの解離定数K_Bを示すことが分かる。

【0250】

<実験例3～6>アデノシン誘導体の抗炎症活性

【0251】

本発明のアデノシン誘導体を、抗炎症活性について下記のような動物実験で調べた。7週齢の雄I C Rマウスの右耳を、T P A (1 2—O—テトラデカノイルホルボール13—アセテート、20 μ l) で処理した。15分以内に実施例1～16の化合物を、アセトン (20 μ l) 、蒸留水又はD M S Oとアセトンとの混合物 (組成は、表2～表5に示す。) で0.5%濃度に希釈し、これをマウスに投与した。対照として、ヒドロコルチゾンを同一の濃度で用いた。

【0252】

T P A処理から6時間後に、マウスを本発明のアデノシン誘導体で二次処理した。T P A処理から24時間後に、実験動物を頸椎脱臼方法で安楽死させた。6 mm直径のパンチを用いて右耳からサンプルを得た。その活性は、微量天秤を用いて耳サンプルの重さを測定することで観察された。阻害率 (%) は、下記の方程式1を用いて計算した。3つの実験に用いた組成及び量を表2～5にまとめ、その抗炎症活性を図2～5に示す。

【0253】

【数1】

[方程式1]

$$\text{阻害率}\% = \frac{1 - \text{右耳 (処理 - 非処理)}}{\text{右耳 (T P Aのみで処理 - 非処理)}}$$

【0254】

【表4】

[表2]

実験例3	組成	量
3-1	非処理	—
3-2	TPA単独	20 μ l
3-3	TPA+アセトン	20 μ l+20 μ l
3-4	TPA+アセトン+実施例2の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
3-5	TPA+アセトン+実施例3の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
3-6	TPA+アセトン+実施例4の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
3-7	TPA+アセトン+ヒドロコルチゾン	20 μ l+0.5%/20 μ l

【0255】

10

20

30

40

【表 5】

[表 3]

実験例4	組成	量
4-1	非処理	—
4-2	TPA単独	20 μ l
4-3	TPA+アセトン	20 μ l+20 μ l
4-4	TPA+アセトン+実施例1の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
4-5	TPA+アセトン+実施例6の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
4-6	TPA+アセトン+ヒドロコルチゾン	20 μ l+0.5%/20 μ l

10

【 0 2 5 6 】

【表 6】

[表 4]

実験例5	組成	量
5-1	非処理	—
5-2	TPA単独	20 μ l
5-3	TPA+溶媒混合(蒸留水:アセトン=1:4)	20 μ l+20 μ l
5-4	TPA+溶媒混合+実施例5の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
5-5	TPA+溶媒混合+実施例7の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
5-6	TPA+溶媒混合+実施例8の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
5-7	TPA+溶媒混合+ヒドロコルチゾン	20 μ l+0.5%/20 μ l

20

【 0 2 5 7 】

【表 7】

[表 5]

実験例6	組成	量
6-1	非処理	—
6-2	TPA単独	20 μ l
6-3	TPA+溶媒混合(DMSO:アセトン=1:9)	20 μ l+20 μ l
6-4	TPA+溶媒混合+実施例15の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
6-5	TPA+溶媒混合+実施例16の化合物	20 μ l+0.5%/20 μ l
6-6	TPA+溶媒混合+ヒドロコルチゾン	20 μ l+0.5%/20 μ l

30

【 0 2 5 8 】

図 2 に示すように、マウスに適用した場合、対照のヒドロコルチゾンに比べると非常に小さいが、実施例 2 ~ 4 の化合物の希釈物は、マウスの耳の T P A 誘導型炎症がある程度減少することが分かった。

40

【 0 2 5 9 】

図 3 に示すように、実施例 1 及び 6 の化合物の抗炎症活性は、実施例 2 ~ 4 の化合物より 4 倍以上大きいことが測定された。

【 0 2 6 0 】

図 4 に示すように、蒸留水とアセトンとの混合物 (1 : 4) で 0 . 5 % 濃度に希釈した実施例 5 、 7 及び 8 の化合物は、それぞれ 1 7 % 、 3 4 % 及び 5 3 % の炎症阻害率を有することが測定された。

【 0 2 6 1 】

図 5 に示すように、D M S O とアセトンとの混合物 (1 : 9) で 0 . 5 % 濃度に希釈した実施例 1 5 及び 1 6 の化合物は、それぞれ 5 9 % 及び 7 9 % の炎症阻害率を有すること

50

が測定された。この試験の観察に基づき、本発明のアデノシン誘導体は抗炎症活性を有することが分かった。

【0262】

< 実験例 7 > 毒性アッセイ

【0263】

本発明の実施例で合成された化合物を、動物における細胞傷害性に関してアッセイした。25 ± 5 g の I C R ラット（中央実験動物、韓国）と 235 ± 10 g の特定病原体不在（S P F）スプラグドローラット（中央実験動物、韓国）をそれぞれ 3 匹ずつ 3 群に分けて、実施例 2 の化合物をそれぞれ 20 mg / kg、10 mg / kg、1 mg / kg で腹腔投与した後、24 時間観察した。

10

【0264】

3 群のメンバーのうちどれも死に至らなかった。体重増加または飼料摂取量において、対照群と試験群との間に差異を見出せなかった。したがって、本発明の誘導体化合物が安全であることが分かった。

【0265】

本発明のアデノシン化合物は、下記の剤形で投与することができ、下記の製剤例は、本発明を説明するためであり、本発明を限定するものではない。

【0266】

< 製剤例 1 > 散剤の製造

アデノシン誘導体	500 mg
コーンスターチ	100 mg
ラクトース	100 mg
タルク	10 mg

20

上記の成分を混合し、気密袋に充填した。

【0267】

< 製剤例 2 > 錠剤の製造

アデノシン誘導体	100 mg
コーンスターチ	100 mg
ラクトース	100 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

30

上記の成分を混合し、通常の方法にしたがって打錠して錠剤を製造した。

【0268】

< 製剤例 3 > カプセル剤の製造

アデノシン誘導体	50 mg
ラクトース	50 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

上記の成分を混合し、通常の方法にしたがってゼラチンカプセルに充填した。

【0269】

< 製剤例 4 > 注射剤の製造

アデノシン誘導体	10 mg
注射用滅菌水	適量
pH 調節剤	適量

40

蒸留水中の活性成分溶液の pH を 7.5 に調整し、該溶液を滅菌水で希釈して 2 ml 容量とした後アンプルに充填し、滅菌した。

【0270】

< 製剤例 5 > 液剤の製造

アデノシン誘導体	1 g
異性化糖	10 g
スクロース	10 g
レモン香料	適量

50

純水

適量

上記成分を純水に溶解させ、レモン香料を適量加えた後、純水を加えて容量を100mlに増大し、褐色のバイアルに充填して滅菌させて液剤を製造した。

【産業上の利用可能性】

【0271】

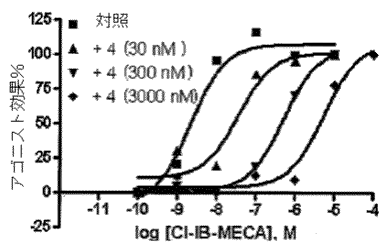
上記のように、本発明のアデノシン誘導体は、アデノシン受容体、特にA₃アデノシン受容体に対して高い結合親和性及び選択性を有し、A₃アデノシン受容体アンタゴニストとして作用して抗炎症活性を示す。したがって、本発明のアデノシン誘導体は、炎症性疾患の予防及び治療において有用である。

【0272】

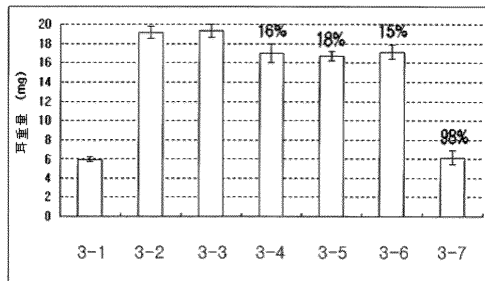
実施例を、本発明の好ましい実施形態の観点から説明した。しかしながら、このような開示は、本発明の明確な説明を限定するものではないことを理解されたい。本発明の説明及び特許請求の範囲は、本発明の真の範囲内におけるすべての変更及び改良を含むものと解釈すべきである。

10

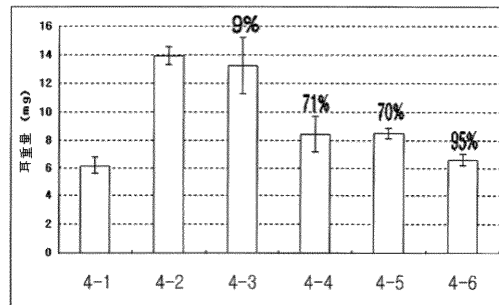
【図1】



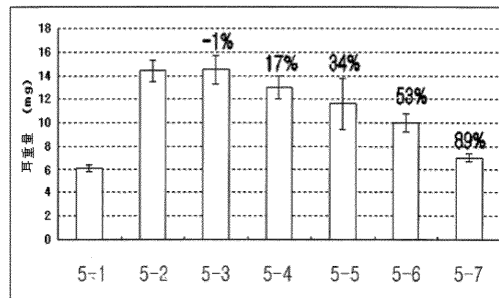
【図2】



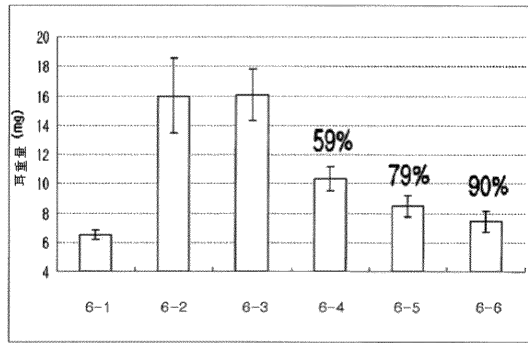
【図3】



【図4】



【図 5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 31/7076 (2006.01) A 6 1 K 31/7076

(73)特許権者 502006782

アメリカ合衆国
 アメリカ合衆国 メリーランド州 20852, ロックヴィル, エグゼクティブ・ブールバード
 6011, スイート 325, ナショナル インスティテューツ・オブ・ヘルス, オフィス・オブ・テクノロジー・トランスファー

(74)代理人 100100158

弁理士 鮫島 睦

(74)代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

(74)代理人 100145964

弁理士 植村 昭三

(74)代理人 100122297

弁理士 西下 正石

(72)発明者 ジョン・ラクシン

大韓民国135-795ソウル、ガンナムグ、ヨクサムドン、ゲナリブルギオ・アパートメント・ナンバー305-1003

(72)発明者 キム・ヘアオク

大韓民国135-795ソウル、ガンナムグ、ヨクサムドン、ゲナリブルギオ・アパートメント・ナンバー305-1003

(72)発明者 ケネス・エイ・ジャコブソン

アメリカ合衆国20902メリーランド州シルバー・スプリング、ウォーターミル・レイン11218番

(72)発明者 チェ・スンア

大韓民国121-809ソウル、マポグ、デフンドン18-13番、ナンバー103

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 米国特許第05688774(US, A)

国際公開第2004/038006(WO, A1)

Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1978年, No.5, p.500-505

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H、A61K

CAplus/REGISTRY(STN)