

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4359676号
(P4359676)

(45) 発行日 平成21年11月4日 (2009. 11. 4)

(24) 登録日 平成21年8月21日 (2009. 8. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/167 (2006. 01)

C O 7 H 19/167

A 6 1 K 31/7076 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/12 (2006. 01)

A 6 1 P 9/12

請求項の数 19 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-569851 (P2002-569851)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月3日 (2002. 3. 3)
 (65) 公表番号 特表2004-522794 (P2004-522794A)
 (43) 公表日 平成16年7月29日 (2004. 7. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2002/000160
 (87) 国際公開番号 W02002/070532
 (87) 国際公開日 平成14年9月12日 (2002. 9. 12)
 審査請求日 平成15年10月1日 (2003. 10. 1)
 (31) 優先権主張番号 0105337.0
 (32) 優先日 平成13年3月3日 (2001. 3. 3)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

前置審査

(73) 特許権者 503318987
 ユニベルジテート・ライデン
 オランダ国、エヌエール 2 3 3 3 シー
 ー・ライデン、アインシュタインペー
 5 5、ゴルラエウス・ラボラトリーズ内
 (73) 特許権者 507028608
 キャンファイト・バイオファーマ・リミ
 テッド
 イスラエル・4 9 1 7 0・ペタック・ティ
 クヴァ・バレット・ストリート・1 0
 (74) 代理人 100058479
 弁理士 鈴江 武彦
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊

最終頁に続く

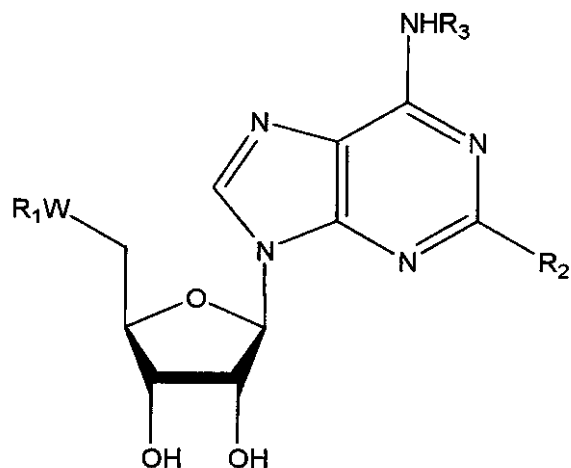
(54) 【発明の名称】 C 2, 5' -二置換およびN 6, C 2, 5' -三置換アデノシン誘導体、並びにこれらの様々な
 使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物または前記化合物の塩：

【化 1】



(I)

式中、

Wは、硫黄原子を表し；

R_1 は、 C_1 - C_{10} アルキルまたは C_3 - C_{10} シクロアルキルを表し；

R_2 は、 C_2 - C_{10} アルケニル、 C_2 - C_{10} アルキニル、または C_1 - C_{10} アルキリデンヒドラジノを表し；

R_3 は、水素を表す。

【請求項 2】

W が硫黄原子を表し、 R_1 がアルキル基を表し、および R_3 が水素を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

W が硫黄原子を表し、 R_1 がメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択されるアルキルを表し、および R_3 が水素を表す、請求項2に記載の化合物。

10

【請求項 4】

W が硫黄原子を表し、 R_1 がアルキル基を表し、 R_2 がアルキニル基を表し、および R_3 が水素を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

W が硫黄原子を表し、 R_1 がメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択される C_1 - C_{10} アルキルを表し、 R_2 が1-ヘキシニルを表し、および R_3 が水素を表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】

W が硫黄原子を表し、 R_1 がアルキル基を表し、 R_2 がアルキリデンヒドラジノ基を表し、および R_3 が水素を表す、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 7】

W が硫黄原子を表し、 R_1 がメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択される C_1 - C_{10} アルキルを表し、 R_2 がN'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノを表し、および R_3 が水素を表す、請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 がメチル、エチル、またはシクロプロピル基を表し、および R_3 が水素を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

以下の化合物から選択される、請求項1に記載の化合物：

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-メチルチオアデノシン；

30

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-エチルチオアデノシン；

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-プロピルチオアデノシン；

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-イソプロピルチオアデノシン；

5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-メチルチオアデノシン；

5'-デオキシ-5'-エチルチオ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)アデノシン；

5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-プロピルチオアデノシン

；および

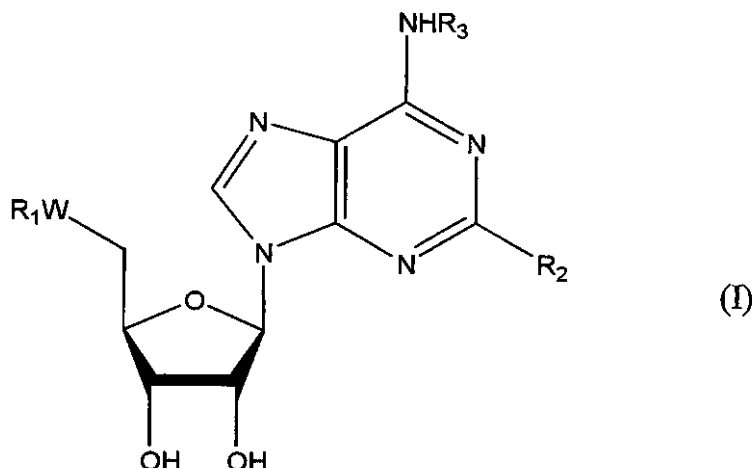
5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-イソプロピルチオアデノシン。

【請求項 10】

40

活性成分としての一般式(1)の化合物と、薬学的に許容される添加物とを含む薬学的組成物：

【化 2】



10

式中、

Wは、硫黄原子を表し；

R_1 は、 C_1 - C_{10} アルキルまたは C_3 - C_{10} シクロアルキルを表し；

R_2 は、アルケニル、アルキニル、またはアルキリデンヒドラジノを表し；

R_3 は、水素を表す。

【請求項 1 1】

20

請求項 1 0 に記載の組成物であって、前記活性成分が式 (I) の化合物であり、式中、W が硫黄原子を表し、 R_1 がアルキル基を表し、および R_3 が水素を表す組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の組成物であって、前記活性成分が式 (I) の化合物であり、式中、W が硫黄原子を表し、 R_1 がメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択される C_1 - C_{10} アルキルを表し、および R_3 が水素を表す組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 0 に記載の組成物であって、前記活性成分が式 (I) の化合物であり、式中、W が硫黄原子を表し、 R_1 が C_1 - C_{10} アルキル基を表し、 R_2 がアルキニル基を表し、および R_3 が水素を表す組成物。

30

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の組成物であって、前記活性成分が式 (I) の化合物であり、式中、W が硫黄原子を表し、 R_1 がメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択される C_1 - C_{10} アルキルを表し、 R_2 が1-ヘキシニルを表し、および R_3 が水素を表す組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 0 に記載の組成物であって、前記活性成分が式 (I) の化合物であり、式中、W が硫黄原子を表し、 R_1 が C_1 - C_{10} アルキル基を表し、および R_2 がアルキリデンヒドラジノ基を表し、 R_3 が水素を表す組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の組成物であって、前記活性成分が式 (I) の化合物であり、式中、W が硫黄原子を表し、 R_1 がメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択される C_1 - C_{10} アルキルを表し、 R_2 がN'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノを表し、および R_3 が水素を表す組成物。

40

【請求項 1 7】

請求項 1 0 に記載の組成物であって、前記活性成分が式 (I) の化合物であり、式中、 R_1 がメチル、エチル、またはシクロプロピル基を表し、および R_3 が水素を表す組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 0 に記載の組成物であって、前記活性成分は、以下の化合物から選択される組成物：

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-メチルチオアデノシン；

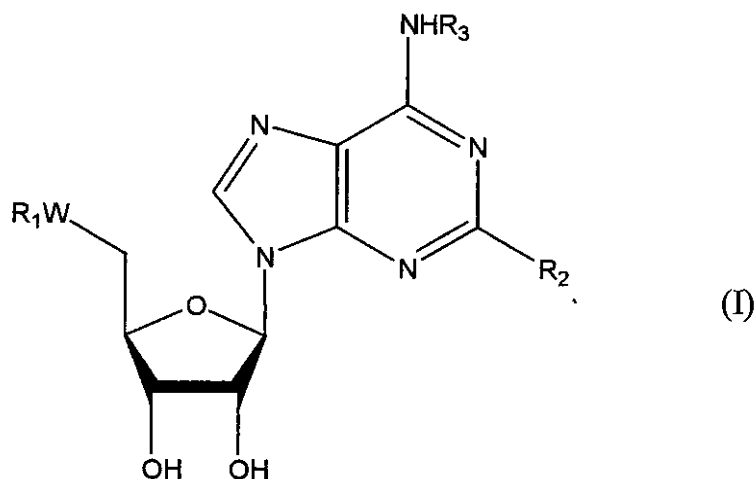
50

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-エチルチオアデノシン；
 5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-プロピルチオアデノシン；
 5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-イソプロピルチオアデノシン；
 5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-メチルチオアデノシン；
 5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-エチルチオアデノシン；
 5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-プロピルチオアデノシン；
 および
 5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-イソプロピルチオアデノシン。

【請求項 19】

薬学的組成物の調製における、以下の一般式(I)の化合物または前記化合物の塩の使用：

【化3】



式中、

Wは、硫黄原子を表し；

R₁は、C₁-C₁₀アルキルまたはC₃-C₁₀シクロアルキルを表し；

R₂は、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、またはC₁-C₁₀アルキリデンヒドラジノを表し；

R₃は、水素を表す。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の技術分野

本発明は、C2,5'-二置換およびN⁶,C2,5'-三置換のアデノシン誘導体、これらを含む医薬組成物、およびその使用に関する。

【0002】

従来技術の一覧

以下のものは、本発明の分野における技術水準を記載するために、適切であると考えられる従来技術の一覧であり、これらの全ては、以下に提供される刊行物の一覧にも含まれる。本明細書におけるこれらの参照の確認は、刊行物の一覧からこれらの番号を示すことによってなされ、また、その番号は以下の括弧内に示される。

【0003】

Van der Wenden, E.M., Camielli, M., Roelen, H.C.P.F., Lorenzen, A., von Frijtag Drabbe Kunzel, J.K., IJzerman, A.P, J. Med.Chem., 1998, 41, 102-108 (参照番号1)

Roelen, H., Veldman, N., Spek, A.L., von Frijtag Drabbe Kunzel, J., Mathot, R.

A., IJzerman, A.P., J. Med.Chem., 1996, 39, 1463-1471 (参照番号2)

Gallo-Rodriguez, C., Ji, X., Melman, N., Siegman, B.D., Sanders, L.H., Orlina, J., Fischer, J., Fischer, B., PU, Q., Olah, M.E., van Galen, P.J.M., Stiles, G. L., Jacobson, K.A., J Med. Chem., 1994, 7, 636-646 (参照番号3)

Van Tilburg, E.W., Von Frijtag Drabbe Kunzel, J., Groote, M., Vollinga, R.C., Lorenzen, A., IJzerman, A.P., J. Med.Chem., 1999, 42, 1393-1400 (参照番号5)

Hutchison, A.J., Williams, M., deJesus, R., Yokoyama, R., Oei, H.H., Ghai, G.R., Webb, R.L., Zoganas, H.C., Stone, G.A., Jarvis, M.F., J. Med.Chem., 1990, 33, 1919-1924 (参照番号6)

Niyya, K., Olsson, R.A., Thompson, R.D., Silvia, S.K., Ueeda, M., J. Med. Chem., 1992, 35, 4557-4561 (参照番号7) 10

Cristalli, G., Eleuteri, A., Vittori, S., Volpini, R., Lohse, M.J., Klotz, K.N., J. Med. Chem., 1992, 35, 2363-2368 (参照番号8)

Klotz, K.-N., Camaioni, E., Volpini, R., Kacher, S., Vittori, S., Cristalli, G., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1999, 360, 103-108 (参照番号9)

Volpini, R., Camaioni, E., Costanzi, S., Vittori, S., Klotz, K.-N., Cristalli, G., Nucleosides and Nucleotides, 1999, 18, 2511-2520 (参照番号10)

Homma, H., Watanabe, Y., Abiru, T., Murayama, T., Nomura, Y., Matsuda, A., J. Med. Chers., 1992, 35, 2881-2890 (参照番号25)

Matsuda, A., Shinozaki, M., Yamaguchi, T., Homma, H., Nomoto, R., Miyasaka, T., Watanabe, Y., Abiru, T., Nucleosides and nucleotides. 103. 2-Alkynyladenosines: J. Med. Chem., 1992, 35, 241-252 (参照番号26) 20

Cristalli, G., Camaioni, E., Costanzi, S., Vittori, S., Volpini, R., Klotz, K. N., Drug Dev. Res., 1998, 45, 176-181 (参照番号27)

Chan, C., (GB), G.W., PCT Int. Appl. 104 pp. WO 99/38877 A2 990805, 1999 (参照番号31)

【背景技術】

【0004】

発明の背景

アデノシンは、 P_1 プリン受容体と呼ばれている特定の膜結合受容体の活性化を介して細胞外で作用する。これらのアデノシン受容体は、4つのサブクラス、 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 、および A_3 受容体に分類することができる。4つのクラスの全てが、酵素アデニル酸シクラーゼに結合する。アデノシン A_1 および A_3 受容体の活性化は、アデニル酸シクラーゼの阻害を引き起こすが、活性化された A_{2A} および A_{2B} 受容体は、アデニル酸シクラーゼを刺激する。アデノシン受容体は、体中に普遍的に分布する。その結果、リガンドが、治療的な有用性をもつためには、受容体サブタイプおよび組織に関してそれらの作用に高度の選択性を必要とする。 30

【0005】

受容体サブタイプの選択性は、アデノシン分子を置換することによって達成することができる。たとえば、アデノシンの N^6 位の改変は、かなり許容される。シクロペンチルなどの N^6 -置換基は、その他のサブタイプと比較してアデノシン A_1 受容体の選択性を増強し^{1,2}、一方、3-ヨードベンジル基は、アデノシン A_3 受容体の選択性を誘導する³⁻⁵。アデニンの2位部分における、(アラルキルアミノ)、アルキルアミノ⁶、アルキリデンヒドラジノ⁷、およびアルキニル⁸などのかさ高い置換基により、 A_1 と比較してアデノシン A_{2A} 受容体に対する選択性が得られた。より最近では、2-(アラルキニルアデノシン)、アルキニルアデノシンの誘導体を、アデノシン A_3 受容体において評価した。全く驚くべきことに、これらの化合物のいくつかは、 A_{2A} よりもむしろアデノシン A_3 受容体に対して選択的であると思われた。 40

【0006】

組織選択性は、しばしば部分的アゴニズムを生じ、副作用の程度を減少する可能性があ 50

る¹¹⁻¹²。種々の組織で受容体-エフェクターのカップリングが相違するため、インビボにおける作用の選択性が達成されるのであろう。アデノシン受容体の部分アゴニストは、たとえばアデノシンA_{2A}受容体の刺激を介して、基底神経節におけるドーパミンD2受容体の阻害を引き起こす^{13,14}抗精神病薬として使用してもよく、および慢性的に投与された場合にアデノシンA₃受容体を介して、心保護性および脳保護性の薬剤として使用してもよい^{15,16}。

【発明の開示】

【発明を解決するための手段】

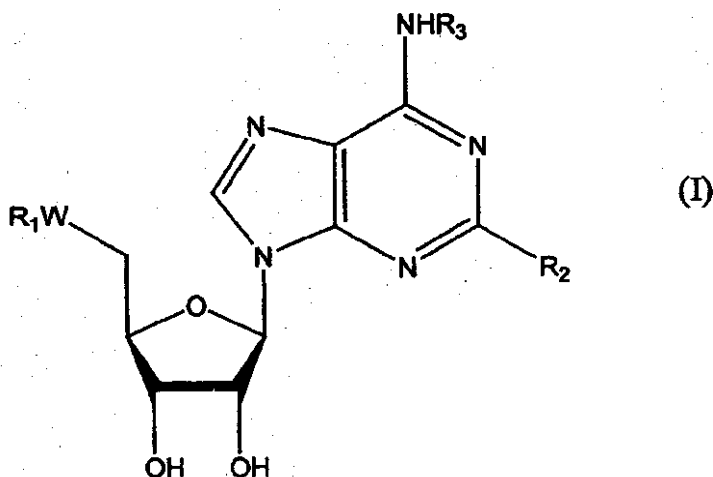
【0007】

発明の要約

10

本発明は、一般式(1)の化合物または前記化合物の塩を提供する：

【化4】



20

式中

Wは、酸素または硫黄原子を表し；

R₁は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルを示し；

R₂は、ハロゲン、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルキリデンヒドラジノ基を表し；

30

R₃は、ハロゲン、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、アニリド、または(アラルキル)、アルキルを示し；前記シクロアルキル、アリール、または(アラルキル)、アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0008】

「アルキル」の用語は、本明細書において用語「低級アルキル」と交換可能に使用されてもよく、これは飽和した含水炭素、骨格に1から約10炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のいずれかを意味する。

【0009】

40

したがって、「アルケニル」および「アルキニル」の用語は、交換可能に使用されてもよく、かつそれぞれ「低級アルキル」および「低級アルキニル」の用語は、骨格に2から10炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の含水炭素であって、少なくとも2つの炭素原子が、それぞれ二重結合または三重結合を介して結合された含水炭素をいう。

【0010】

したがって、「低級」の用語は、含水炭素を定義するための接頭辞に使用される場合、その骨格に約10炭素原子より少ない炭素原子を有するあらゆる含水炭素をいう。

【0011】

本発明の化合物の塩についていう場合、生理的に許容されるいずれの塩も意味する。「生理学的に許容される塩」の用語は、医薬品工業において普通に使用される、非毒性のア

50

ルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、およびアンモニウム塩をいい、当業者に既知の方法によって調製されるナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウムアンモニウム塩、およびプロタミン亜鉛塩を含む。また、該用語は、非毒性酸付加塩を含み、これは一般に本発明の化合物を適切な有機酸または無機酸と反応させることによって調製される。酸付加塩は、遊離塩基の生物学的効果および性質を保持するものであり、これは生物学上またはその他の点で望ましい。例には、鉍酸から誘導されるものである酸を含み、とりわけ、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、室素酸、リン酸、メタリン酸、およびその他同種のものを含む。有機酸は、とりわけ、酒石酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、リンゴ酸、マロン酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、グリコール酸、グルコン酸、ピルビン酸、コハク酸、サリチル酸、およびアリースルホン酸、たとえばp-トルエンスルホン酸を含む。

10

【0012】

また、本発明は、上記定義された一般式(1)の化合物の有効な量を活性成分として含む薬学的組成物を提供する。

【0013】

さらに、本発明は、アデノシン受容体リガンド、好ましくはアデノシン受容体アゴニストとしての、本発明の化合物の使用に関する。

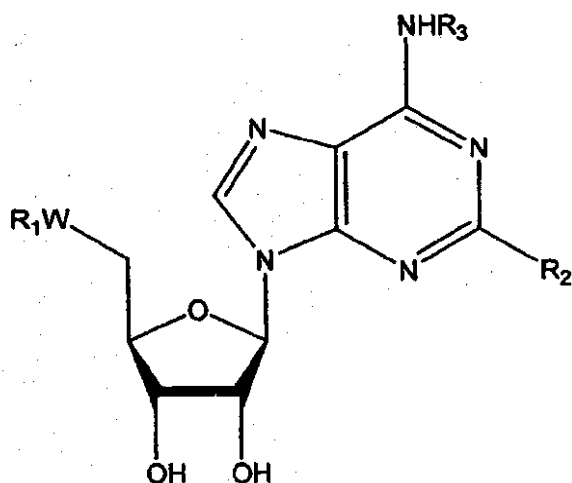
【0014】

発明の詳細な説明

本発明は、いくつかの新規アデノシン受容体アゴニストの開発に基づく。したがって、本発明は、その第1の側面によれば、一般式(1)の化合物または前記化合物の塩を提供する：

20

【化5】



(I)

30

式中

Wは、酸素または硫黄原子を表し；

40

R₁は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルを示し；

R₂は、ハロゲン、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルキリデンヒドラジノを示し；

R₃は、低級アルキル、低級シクロアルキル、(アラルキル)、アルキル、アリール、またはアニリドを表し；前記シクロアルキル、アリール、および(アラルキル)、アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0015】

より詳細には、本発明は、一般式(1)の化合物であって、置換基は次の通りである化合物を提供する：

50

Wは、酸素または硫黄原子を表し；
 R_1 は、低級アルキルまたはシクロアルキルを表し；
 R_2 は、ハロゲン、アルキニル、またはアルキリデンヒドラジノを表し；および、
 R_3 は、シクロアルキル、または（アラルキル）、アルキルを示し、前記アラルキルは、
 選択的に少なくとも1つのハロゲン原子で置換されている。

【0016】

一部の特定の態様によれば、本発明の化合物は、

Wは、硫黄原子を表し；

R_1 は、アルキル基を表し；

R_2 は、ハロゲン原子を表し；および、

R_3 は、水素原子を表すものである。

10

【0017】

一つの好ましい態様によれば、Wは硫黄原子を表し、 R_1 はメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択される低級アルキルであり； R_2 はヨウ素であり、および R_3 が水素である。

【0018】

第2の好ましい態様によれば、Wは硫黄原子であり、 R_1 はメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択されるアルキルであり、 R_2 はアルキル基であり、および R_3 が水素である。本態様によれば、 R_2 は、好ましくは1-ヘキシルである。

【0019】

第3の好ましい態様によれば、Wが硫黄原子であり、 R_1 はメチル、エチル、n-またはi-プロピルからなる群より選択される低級アルキルであり、 R_2 はアルキリデンヒドラジノであり、および R_3 が水素である。本態様によれば、 R_2 は、好ましくはN'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノである。

20

【0020】

第4の好ましい態様によれば、Wは酸素原子であり、 R_1 はアルキル基であり、 R_2 はハロゲン原子であり、および R_3 が水素、シクロアルキル、または置換されもしくは置換されていない（アラルキル）、アルキルからなる群より選択される置換基である。より好ましくは、 R_1 はメチル、エチル、またはシクロプロピル基から選択される低級アルキルであり、 R_2 は塩素であり、および R_3 はハロベンジル、好ましくは3-ヨードベンジルである。

30

【0021】

本発明の特定の化合物は、以下の化合物を含む：

5'-デオキシ-2-ヨード-5'-メチルチオアデノシン（以下、化合物33）；

5'-デオキシ-2-ヨード-5'-エチルチオアデノシン（以下、化合物34）；

5'-デオキシ-2-ヨード-5'-プロピルチオアデノシン（以下、化合物35）；

5'-デオキシ-2-ヨード-5'-イソプロピルチオアデノシン（以下、化合物36）；

5'-デオキシ-2-（1-ヘキシル）-5'-メチルチオアデノシン（以下、化合物37）；

5'-デオキシ-2-（1-ヘキシル）-5'-エチルチオアデノシン（以下、化合物38）；

5'-デオキシ-2-（1-ヘキシル）-5'-プロピルチオアデノシン（以下、化合物39）；

5'-デオキシ-2-（1-ヘキシル）-5'-イソプロピルチオアデノシン（以下、化合物40）；

5'-デオキシ-2-（N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ）-5'-メチルチオアデノシン（以下、化合物45）；

40

5'-デオキシ-2-（N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ）-5'-エチルチオアデノシン（以下、化合物46）；

5'-デオキシ-2-（N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ）-5'-プロピルチオアデノシン（以下、化合物47）；

5'-デオキシ-2-（N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ）-5'-イソプロピルチオアデノシン（以下、化合物48）；

N⁶-シクロペンチル-5'-O-メチルアデノシン（以下、化合物67）；

N⁶-（3-ヨードベンジル）-5'-O-メチルアデノシン（以下、化合物68）；

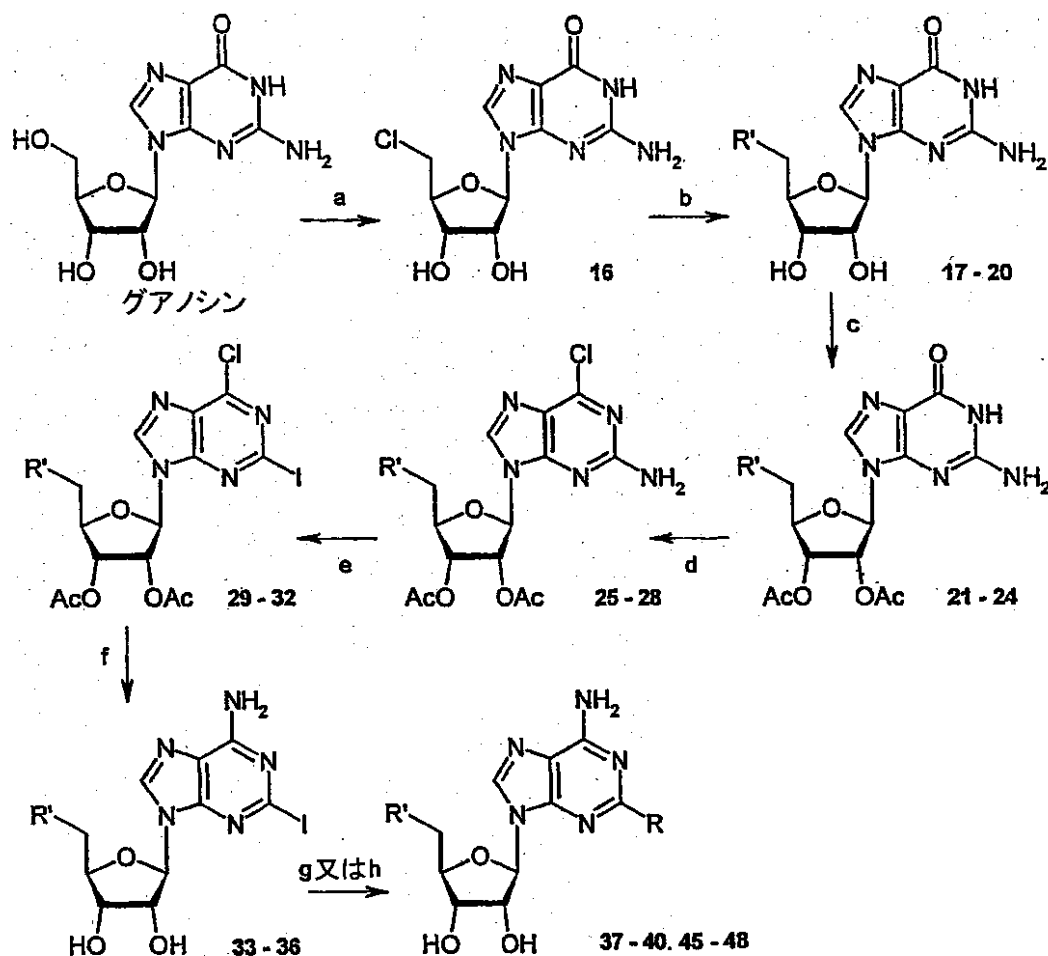
50

2-クロロ-5'-0-メチルアデノシン（以下、化合物69）；
 N⁶-シクロペンチル-2-クロロ-5'-0-メチルアデノシン（以下、化合物70）；
 N⁶-(3-ヨードベンジル)-2-クロロ-5'-0-メチルアデノシン（以下、化合物71）；
 N⁶-シクロペンチル-5'-0-エチルアデノシン（以下、化合物73）；
 N⁶-(3-ヨードベンジル)-5'-0-エチルアデノシン（以下、化合物77）；
 2-クロロ-5'-0-エチルアデノシン（以下、化合物75）；
 N⁶-シクロペンチル-2-クロロ-5'-0-エチルアデノシン（以下、化合物76）；
 N⁶-(3-ヨードベンジル)-2-クロロ-5'-0-エチルアデノシン（以下、化合物77）；
 N⁶-シクロペンチル-5'-0-シクロプロピルアデノシン（以下、化合物78、79）；
 N⁶-(3-ヨードベンジル)-5'-0-シクロプロピルアデノシン（以下、化合物80）；
 2-クロロ-5'-0-シクロプロピルアデノシン（以下、化合物81）；
 N⁶-シクロペンチル-2-クロロ-5'-0-シクロプロピルアデノシン（以下、化合物82）；
 N⁶-(3-ヨードベンジル)-2-クロロ-5'-0-シクロプロピルアデノシン（以下、化合物83）；。

【0022】

本発明の化合物は、いくつかの合成手順によって製造されてもよい。たとえば、C2,5'二置換誘導体33-40および45-48を得る合成経路は、以下のスキーム1に表される：

【化6】



R' = SCH₃、SC₂H₅、S-n-C₃H₇またはS-i-C₃H₇；37-40 R=C C(CH₂)₃CH₃；45-48 R=NHN=CHCH₂CH(CH₃)₂；(a) HMPA、SOCl₂ Dowex50W (H⁺)；(b) i) RSH、2M NaOH、還流、ii) 酢酸；(c) i) DMAP、CH₃CN、Et₃N、無水酢酸 ii) MeOH；(d) CH₃CN、Et₄NCl、N,N-ジメチルアニリン、POCl₃、還流；(e) I₂、CH₂I₂、CuI、イソペンチルニトライト、THF；

(f) EtOH/NH₃; (g) CH₃CN、Et₃N、CuI、PdCl₂、Ph₃P、1-ヘキシシシ; (h) i) イソプロパノール、ヒドラジノー水和物、還流 ii) MeOH、イソバレルアルデヒド、還流。

【0023】

このスキームによれば、本発明の化合物は、いくつかのアデノシン誘導体の合成のための重要な中間体であり、文献¹⁸に記載されている2-ヨードアデノシン(1)から開始する。2-ヒドラジノアデノシン(2)は、1から開始して、これをヒドラジノー水和物と80 で攪拌することによって合成した。2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-アデノシン(3)は、Niya⁷の方法に従って、イソバレルアルデヒドと2の凝縮によって作製した。2-(1-ヘキシニル)アデノシン(4)は、1-ヘキシシシと1を反応させることによって好収率(88%)で製造された^{8,19}。化合物33-40および45-48のための合成経路一部は、C-2置換の前に5'-アルキルチオ置換基を導入したことを除き、化合物2-4のものと同様であった。実際に、これは経路の初期において、すなわち、市販のグアノシンで行い、これは2-ヨードアデノシン(1)自体のための開始物質としても使用した。5'-(アルキルチオ)-置換された誘導体17-20は、5'-クロロ5'-デオキシグアノシン(16)を適切なチオール(2M NaOH溶液と反応させることによって得た。次に、さらなる合成の間の合併を回避するために、2',3'-ヒドロキシル基をアセチル保護し、化合物21-24を量的収率で得た。

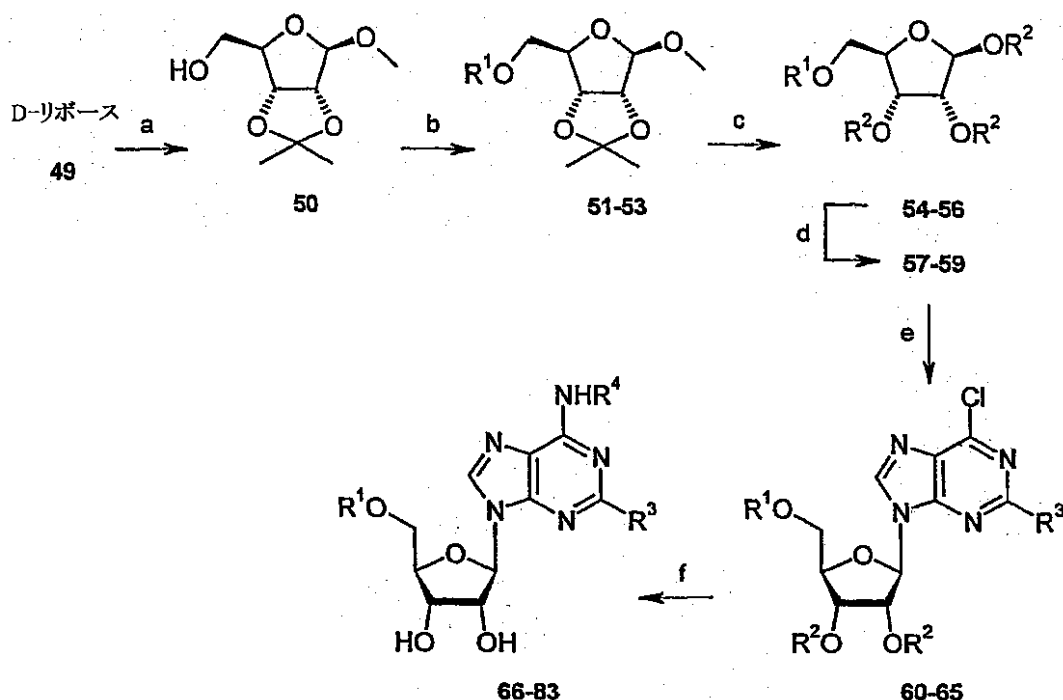
【0024】

塩化ホスホリル(POCl₃)により、化合物21-24の6位の塩素化を行って^{18,21}、2-アミノ-6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-アルキルチオ-5'-デオキシ-D-リボ-フラノシル)-プリン誘導体25-28を適度に好収率(40-74%)で得た。次に、化合物25-28の2-アミノ基をジアゾ化-ヨウ素置換反応を経てヨウ素で置換した²²。本方法は、29-32を調製するための効率的な方法であると思われる。5'-アルキルチオ-2-ヨードアデノシン中間体(33-36)は、アンモニアで飽和させたエタノールと29-32を攪拌することによって得た。アセチル保護基は、これらの条件下で容易に除去された。しかし、6位は、ほんの数日後にアミノ化された。最後に、化合物3⁸については、2-(1-ヘキシニル)基を33-36に容易に導入することができ、5'-アルキルチオ-5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)アデノシン誘導体37-40を好収率で得た。5'-アルキルチオ-5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)アデノシン誘導体(45-48)は、5'-デオキシ-2-ヒドラジノ-5'-アルキルチオアデノシン誘導体(41-44)をイソバレルアルデヒドと縮合することによって、上記の通りに合成した⁷。

【0025】

あるいは、本発明のN⁶,C2,5'-三置換アデノシン誘導体66-83は、以下のスキーム2によって製造してもよい:

【化 7】



反応条件：a：アセトン、MeOH、2,2-ジメトキシプロパン、HCl 気体、b：NaH、DMF、アルキルハライド、c：i) 0.04M NaOH ii) BaCO₃、d) ピリジン、DMAP、無水酢酸、e：1,2-ジクロロエタン、シリル化塩基、TMSOTf、f. i) EtOH/NH₃ または ii) abs. EtOH、適切なアミン。

【0026】

このスキームによれば、保護されたりボース (50) は、開始物質 D-リボース (49) のアセトン、MeOH、および 2,2-ジメトキシプロパンの混合液溶液を HCl 気体に通すことによって得られた⁴⁸。50 の遊離の水酸基のアルキル化は、標準的な条件下、すなわち、冷却下の DMF 中で NaH によって処理し、続いてアルキルハライドヨードメタン、ヨードエタン、または臭化シクロプロピルをそれぞれ添加することによって行った。次に、HCl 水溶液 (0.04M) 中で物質を 2 時間還流することにより、アルキル化された化合物 51-53 の保護基を除去し、化合物 54-56 を得た⁴⁹。次いで、54-56 の水酸基をアセチル基で保護した。次いで、完全に保護された化合物 57-59 を、Vorbroggen 法⁴⁵に従って、適切な複素環塩基、たとえば、6クロロプリンまたは 2,6-ジクロロプリンに結合し、好収率 (48-84%) の化合物 60-65 を得た。EtOH/NH₃、シクロペンチルアミン、または 3-ヨードベンジルアミンによるアミノ化により、保護されていない置換されたアデノシン誘導体 68-83 が得られた^{1,5}。

【0027】

以下の具体例において詳述されるであろうとおり、本発明の化合物は、生物学的に活性である。

【0028】

「生物学的に活性」の用語は、本発明の化合物が生物学的活性、たとえば標的受容体において測定可能な効果を有することを示す。以下に詳述されるであろうとおり、本発明の化合物は、アデノシン受容体の生物学的な作用を誘導してもよく、したがって、アデノシン受容体アゴニストとして作用する。

【0029】

本明細書において使用される「アゴニスト」の用語は、生物学的に活性なリガンドであって、これに相補的な生物学的に活性な受容体に結合し、後者を活性化して受容体において生物学的な反応を生じるか、または受容体の既存の生物学的な活性を増強するかのいずれかのリガンドをいう。アゴニストは、この場合には、実際に天然のリガンドのアデノシ

ンを模倣し、または時には、天然リガンドによって誘導される効果と比較して、生物学的効果が得られる期間を増大または延長しさえする。

【0030】

より好ましくは、および以下の特定の実施例において後述するように、本発明の化合物は、アデノシン受容体の部分アゴニストである。

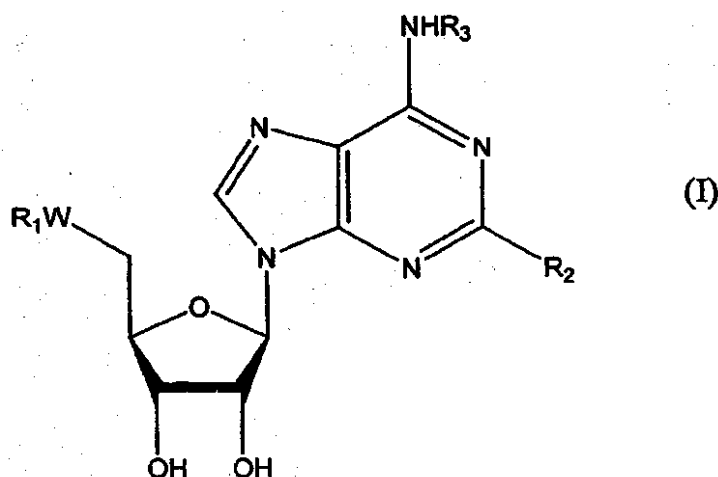
【0031】

本発明による化合物は、その濃度がどんなに高濃度で受容体に結合しても、これにより受容体の最大限の活性化を生じることができない場合は、「部分アゴニスト」と考えられる。

【0032】

また、本発明は、活性成分として一般式(I)の1つまたは複数の化合物または前記化合物の塩の有効な量を含む医薬組成物を提供する：

【化8】



式中

Wは、酸素または硫黄原子を表し；

R₁は、低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表し；

R₂は、ハロゲン、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルキリデンヒドラジノを表し；

R₃は、低級アルキル、低級シクロアルキル、(アラルキル)、アルキル、アリール、またはアニリドを表し；前記シクロアルキル、アリール、および(アラルキル)、アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0033】

本明細書の用途において、「有効な量」は、従来技術において既知であろう事項を考慮することによって決定される。該量は、所望の治療的な効果を、たとえばアデノシン受容体に対する本発明の化合物の結合を介したcAMPの活性化または阻害を達成するのに有効でなくてはならない。有効な量は、とりわけ、治療される疾患のタイプおよび重傷度、並びに治療法に依存する。有効な量は、典型的には、適切にデザインされた臨床試験(用量範囲研究)により決定され、当業者であれば、有効な量を決定するためにこのような試験を適切に行うための方法を知っているであろう。一般的に知られるように、有効な量は、受容体に対するリガンドの親和性、体内におけるその分布プロフィール、体内における半減期などの種々の薬学的なパラメータ、あるとすれば望まれない副作用、年齢および性別などの因子等に依存する。

【0034】

「治療する」、「治療すること」、および「治療」の用語は、疾患に関連する望まれない症状を改善するために、このような症状が現れるのをこれらが起こる前に防ぐために、

疾患の進行を遅くするために、症状の悪化を遅くするために、疾患の慢性段階によって引き起こされる不可逆的損傷を遅くするために、重傷度を減少しもしくは疾患を治癒するために、生残率もしくはより迅速な回復を改善するために、存在する疾患を防止するために、または記のうちの2つ以上の組合せに有効な、本発明の化合物または組成物の治療的な量を投与することをいう。

【0035】

本発明の一つの態様によれば、疾患は、好ましくは、アデノシン受容体に本発明の化合物が結合することを介して、その治療にcAMPの活性化または阻害を必要とする疾患などである。たとえば、本発明の化合物は、好ましくはA₁受容体に結合して活性化し、たとえば、睡眠モジュレータ、抗高血圧剤、鎮痛剤、抗糖尿病化合物、組織保護剤と関係づけられる可能性があり、A_{2A}受容体と結合して活性化する化合物は、たとえば、抗高血圧剤および神経遮断薬と関係づけられる可能性があり、一方、A₃受容体と結合して活性化する化合物は、たとえば、組織保護剤および抗腫瘍剤と関係づけられる可能性がある。

10

【0036】

本発明の薬学的組成物は、さらに薬学的に許容される添加物を含んでいてもよい。

【0037】

さらに、本明細書において使用される「薬学的に許容される添加物」の用語は、前記化合物と結合するあらゆる物質をいい、希釈液、賦形剤、キャリア、固体もしくは液体の充填剤、またはカプセル化物質を含み（これらに限定されない）、これらは、典型的には製剤に添加され、特定の形態、たとえば-pill形態、単なるシロップ、芳香性粉末、およびその他の種々のエリキシルが与えられた場合、これらに形態または粘稠性を与える。また、添加物は、微生物の作用を防ぐために（たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸その他同種のものなどの抗菌物質および抗真菌因子）、または、製剤に食用のフレーバその他を提供するために、製剤に安定度、滅菌、および等張性（たとえば、抗菌防腐剤、抗酸化剤、キレート剤、および緩衝液）を提供するための物質であってもよい。

20

【0038】

好ましくは、添加物は、不活性、非毒性物質であり、これは、本発明の活性成分と反応しない。さらに、添加物は、その受容体に対する活性剤の結合を強化するようにデザインされてもよい。さらに、添加物の用語は、予測できる方法で活性成分の作用に影響を及ぼす物質であるアジュバントを含んでいてもよい。

30

【0039】

添加物は、従来使用されるもののいずれであることもできるが、溶解性および本発明の化合物との反応性の欠如などの化学-物理的考慮によって、および投与の経路によってのみ限定される。

【0040】

本発明の活性剤は、経口的に患者に投与されてもよい。タブレット、懸濁液、溶液、乳剤、カプセル、粉末、シロップその他同種のものに化合物/類を投与することなどの従来法は、有用である。

【0041】

40

経口投与については、本発明の組成物は、本発明の化合物/類の経口デリバリーを容易にするための添加物を含んでいてもよい。経口投与に適した製剤は、(a) 水、塩類溶液、またはオレンジ液汁などの希釈液に溶解された化合物の有効な量などの、液溶体；(b) カプセル、サッシェ、タブレット、ロゼンジ、およびトローチで、それぞれ固体または顆粒として活性成分の予め定められた量を含むもの；(c) 粉末；(d) 適切な液体の懸濁液；並びに、(e) 適切な乳剤、からなることもできる。液状製剤は、薬学的に許容される界面活性剤、懸濁剤、または乳化剤の添加を伴うか、または伴わずに、水およびアルコールなどの希釈液、たとえばエタノール、ベンジルアルコール、およびポリエチレンアルコールを含んでもよい。カプセル形態は、たとえば界面活性剤、滑沢剤、並びにラクトース、シュークロース、リン酸カルシウム、およびトウモロコシデンプンなどの不活性充

50

填充剤を含む通常の硬くまたは柔らかい殻のゼラチン型であることもできる。タブレット形態は、一つまたは複数のラクトース、シュクロース、マンニトール、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、ガーゴム、コロイド性二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウムkタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、並びにその他の賦形剤、着色剤、希釈液、緩衝作用剤、崩壊剤、湿潤剤、防腐剤、香料、および薬理学的に適合するキャリアを含むこともできる。ロゼンジ形態は、フレーバ、通常はシュクロース、およびアカシアまたはトラガカントゴム中に活性な薬剤を含むことができ、並びに香錠は、ゼラチンおよびグリセリンまたはシュクロースおよびアカシアなどの不活性な塩基、乳剤、ジェル、およびその他同種のものの中に活性成分を含む。このような添加物は、当業者に既知である。

10

【0042】

あるいは、化合物/類は、患者に非経口的に投与されてもよい。この場合、組成物は、一般に単位用量注射可能形態（溶液、懸濁液、乳剤）で処方されるであろう。注射に適した医薬製剤は、無菌の注射可能な溶液または分散剤、およびに無菌の溶液または分散剤に再構成するための無菌の粉末を含んでいてもよい。キャリアは、たとえば水、エタノール、ポリオール（たとえばグリセロール、プロピレングリコール、脂質ポリエチレングリコール、およびその他同種のもの）、その適切な混合液；綿実油、胡麻油、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油、ヒマワリ油、または落花生油などの植物油；オレイン酸エチルおよびイソプロピルミリスチン酸エステルなどの脂肪酸エステル、並びにそれ自体既知のその他の溶媒系を含む溶媒または分散剤であることもできる。適切なキャリアは、活性な薬剤の物理的および化学的特性に基づいて選択されてもよい。

20

【0043】

活性成分が乏しい水溶解性を有し、したがって油性のキャリアが使用される場合には、たとえば、リン脂質などの乳化剤（たとえば、レクチンまたはその他の種々の薬学的に許容される乳化剤の1つ）を使用することによって、適切な流動性を維持することができる。それ自体既知であるが、界面活性剤および処置条件の適切な選択により、エマルジョン液滴の粒子径を制御することも可能であろう。

【0044】

非経口的な製剤に用いられる適切なセッケンは、活性な成分が乏しい水溶解性を有している場合には、脂肪性アルカリ金属、アンモニウム、およびトリエタノールアミン塩を含み、かつ適切な界面活性剤は、以下のものを含む；（a）たとえば、ジメチルジアルキルハロゲン化アンモニウムおよびアルキルハロゲン化ピリジニウムなどの陽イオン界面活性剤；（b）たとえば、アルキル、アリアル、およびオレフィンスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテル、並びにモノグリセリド硫酸塩およびスルホサクシネートなどのアニオン界面活性剤；（c）たとえば、脂肪族アミン酸化物、脂肪酸アルカノールアミド、およびポリオキシ-エチレンポリプロピレンコポリマーなどの非イオン性界面活性剤；（d）たとえば、アルキル- α -アミノプロピオネート（alkyl- α -aminopropionates）および2-アルキル-イミダゾリン四級アンモニウム塩などの両性界面活性剤、並びに（3）その混合液。

30

40

【0045】

さらに、注射部位における刺激作用を最小または除去するために、組成物は、約12～約17の親水性親油性比（HLB）を有する1つまたは複数の非イオン性界面活性剤を含んでいてもよい。適切な界面活性剤は、モノオレイン酸ソルビタンなどのポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、およびプロピレングリコールとプロピレンオキサイドの縮合によって形成される疎水性塩基とエチレンオキサイドの高分子量付加生成物を含む。

【0046】

添加物の選択は、部分的には、本発明の特定の化合物により、並びに組成物を投与するために使用する特定の方法により、決定されるであろう。

【0047】

50

上記にもかかわらず、本発明の組成物は、本発明の1つまたは複数の化合物を含んでもよく、その他の生物活性物質を含み、併用治療の効果を提供してもよい。

【0048】

上文および以下の文において開示される化合物および組成物は、良好な医療実務に従って、個々の患者の臨床状態、投与の部位および方法、投与の日程計画、患者の年齢、性別、体重、並びに開業医に既知のその他の因子を考慮して、投与および服用されてもよい。

【0049】

用量は、一回用量または数日の期間にわたって多回用量であってもよい。治療は、一般に病気の経過および活性な薬剤の有効性の長さ、治療される生物種とに比例した長さを有する。適切な用量および薬剤投与計画は、当業者に既知の従来の範囲測定技術によって決定することができる。通常、治療は、化合物の適量よりも少ないより小用量で開始される。その後、少ない増分で、状況下で最適効果に達するまで用量を増加する。典型的な用量は、治療されている患者あたり、約0.001mg/kg体重～約10mg/kg体重/日に及ぶ。

【0050】

本発明の新規化合物のいくつかは、A1アデノシン受容体のアゴニスト（「A1アゴニスト」）であり、他のいくつかは、A2アデノシン受容体アゴニスト（「A2アゴニスト」）であり、その他のいくつかはA3アデノシン受容体アゴニスト（「A3アゴニスト」）である。また、いくつかの化合物は、これらのアデノシン受容体の1つよりも強いアゴニスト活性を有する。したがって、本発明の種々の化合物は、これらの異なったアゴニスト活性に基く異なった治療への適用を有していてもよい。特定の化合物についてのアゴニスト活性は、その結合特性および生物学的効果に基づいて決定してもよい。たとえば、A3アゴニストは、腫瘍細胞の増殖を阻害することができる一方で、他方では、白血細胞および好中球の増殖を誘導することができることが知られる。したがって、化合物がA3アゴニスト活性を有するかどうかは、これを、腫瘍細胞と、および剥血細胞と共にインビトロにおいてインキュベートし、前記細胞に対するその2つの効果を示すために細胞増殖を測定する。さらに、次いでインビトロにおいてA₃アゴニスト活性を有することが示された化合物は、適切な動物モデルを使用して動物に投与して、そのインビボにおける効果を決定してもよい。

【0051】

同様に、A1アゴニストは、白血細胞の増殖を誘導するが、A3アゴニストとは異なり、腫瘍細胞の増殖を阻害しないことが知られている。したがって、上記記載のものと同様のアッセイにより、A1アゴニスト活性を有する化合物を決定してもよい。

【0052】

たとえば、A1またはA3アゴニスト活性のいずれかを有する化合物は、骨髄毒性を誘導する薬剤に対する保護のために使用してもよい。A3アゴニスト活性を有する化合物は、抗癌剤として使用してもよい。

【0053】

A2アゴニスト活性を有する化合物は、たとえば精神病の治療のため、または傷の治癒のために、神経遮断剤として活性なことが知られている。したがって、所与の化合物がA2アゴニストであるかどうかを評価するために、このような活性を試験するための適切なモデルを使用してもよい。

【0054】

加えて、それ自体既知の種々の結合アッセイも、アデノシン受容体のいずれか1つに対する化合物の親和性を決定するために使用してもよい。

【0055】

したがって、所与の化合物についての治療的有用性は、このようなアッセイに基づいて決定することができる。

【0056】

本発明は、例示的方法で記載されており、使用した専門用語は、限定することよりも、むしろ記載の用語の範疇にあることを意図することが理解されるはずである。本発明の多くの修正態様およびバリエーションが上記の教示を考慮し得ることは、明らかである。し

10

20

30

40

50

たがって、添付の請求の範囲内であることが理解され、本発明は、特に以下に記載されるものとは別の方法で実施されてもよい。

【 0 0 5 7 】

本出願の全体にわたって、種々の刊行物が数字によって参照される。刊行物の完全な引用文献は、明細書の最後に一覧を示す。

【実施例】

【 0 0 5 8 】

具体例

実施例1 C2,5'-二置換アデノシン誘導体の合成

化学一般

10

化学物質および溶媒。グアノシンは、Aldrich (Aldrich Chemie, Sigma-Aldrich Chemie BV, Zwijndrecht, The Netherlands) から得た。他の全ての試薬は、標準的な市販の供与源からであり、および分析等級であった。

【 0 0 5 9 】

[³H] DPCPX (1, 3-ジプロピル-8-シクロペンチルキサンチン)、[³H] ZM 241385および[¹²⁵I] AB MECAは、NEN (Hoofddorp, The Netherlands) から購入した。

【 0 0 6 0 】

クロマトグラフィー。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、MerckからのシリカゲルF₂₅₄とアルミニウムシート (20x20cm) を使用して行った。スポットは、UV (254nm) 下で視覚化した。調製用カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (230-400のメッシュASTM) で

20

【 0 0 6 1 】

機器および解析。元素分析は、C、H、Nについて行った (Department of Analytical Chemistry, Leiden University, The Netherlands)。BC NMRスペクトルは、フーリエ変換型式で操作するPG 200コンピュータを備えたJEOL JNM-FX 200分光計により、50.1MHzで測定した。¹H NMRスペクトルは、上述した分光計を用いて200MHzで、またはフーリエ変換型式で操作するASPECT2000コンピュータを備えたBruker WM-300分光計を使用して300MHzで測定した。¹Hおよび¹³C NMRの化学シフトは、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) と比較して、ppm () で与えられる。

【 0 0 6 2 】

30

全ての高分解能質量スペクトルは、EI実験 (解像力1000を有する70eV) のための直接挿入プローブを備えたFinnigan MAT900マスマスペクトロメータにおいて、またはESI実験のためのエレクトロスプレーインターフェイスを備えたFinnigan MAT TSQ-70分光計において測定した。スペクトルは、80/20メタノール/H₂Oに溶解した検体を持続して注入することによって集めた。ESIは、穏やかな電離技術であり、陽イオン化型式においてプロトン化された、ナトリウム化された種を生じ、陰イオン化型式において脱プロトン化された種を生じる。

【 0 0 6 3 】

化合物の解像度は、逆相HPLC (Gilson HPLC system, 712 system controller software .Gilson Netherlands, Meyvis en Co BV, Bergen op Zoom, the Netherlands) により、6 5% MeOH/31.5% H₂O/3.5% CH₃CN (v/v) の移動層、Alltima C18 5μ (250mm x 4.6mm) またはヌクレオチド/ヌクレオシド7μ (250mm x 4.6mm) カラム (Alltech Nederland BV, Breda, the Netherlands) を0.7ml/分の流速で使用して達成した。ピークは、UV吸光度 (254nm) の測定によって定義した。保持時間が与えられる。

40

【 0 0 6 4 】

融点は、BDchiキャピラリ融点装置で決定した。

【 0 0 6 5 】

合成手順

合成。5'-クロロ-5'-デオキシグアノシン (化合物16)。グアノシン (43.5g、0.15mole) を、ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA、40ml、0.23mole) に溶解した。塩化チオニ

50

ル (61.5ml、0.85mole) を、1時間で添加した。混合液を外界温度で1時間攪拌し、水で希釈してDowex 50W (H⁺) において色層分析した。水 (350mL) で洗浄後、5%のアンモニア水 (350ml) で溶出させることによって生成物を回収した。画分を真空中で濃縮した。収量40g (0.13 mol, 86%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.53 (bs, 1H, NH), 7.89 (s, 1H, H-8), 6.50 (bs, 2H, NH₂), 5.72 (d, J = 5.84 Hz, 1H, H-1'), 5.55 (d, J = 6.52 Hz, 1H, OH-2'), 5.39-5.35 (m, 1H, OH-3'), 4.57 (q, J = 5.15 Hz, 1H, H-2'), 4.16-4.05 (m, 1H, H-3'), 4.05-3.97 (m, 1H, H-4'), 3.86 (dq, J = 11.67 Hz, 2H, H-5')。

【0066】

5'-アルキルチオ誘導体 (化合物17-20) の合成のための一般的な手順。適切なチオール (3.32mmol) を10mlの2M NaOHに溶解した。攪拌後、5'-クロロ-5'-デオキシグアノシン (16; 100mg、0.33mmol) をゆっくり添加した。混合液を2~2.5 時間還流して、次いで室温に冷却した。これを酢酸で酸性化して、白い沈殿を形成させた。沈降物を濾過して、乾燥した。

【0067】

5'-デオキシ-5'-メチルチオグアノシン (化合物17)。ナトリウムチオメトキシド (27.42g、0.39mole) および16と反応を行った (11.8g、39.1mmol)。収量10.41 g (33.2 mmol, 85%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.85 (s, 1H, H-8), 7.23 (bs, 2H, NH₂), 5.68 (d, J = 6.18 Hz, 1H, H-1'), 4.53-4.51 (m, 1H, H-2'), 4.05-3.99 (m, 1H, H-3'), 3.99-3.95 (m, 1H, H-4'), 2.78 (t, J = 6.52 Hz, 2H, H-5'), 1.67 (s, 3H, CH₃)。

【0068】

5'-デオキシ-5'-エチルチオグアノシン (化合物18)。エタンチオール (20.6ml (0.28mol) および16 (8.40g, 27.8mmol) と反応を行った。収量6.98 g (21.3 mmol, 77%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.70 (bs, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, H-8), 6.48 (bs, 2H, NH₂), 5.68 (d, J = 6.18 Hz, 1H, H-1'), 5.52-5.48 (m, 1H, OH-2'), 5.32-5.19 (m, 1H, OH-3'), 4.55-4.52 (m, 1H, H-2'), 4.05-4.03 (m, 1H, H-3'), 4.03-3.91 (m, 1H, H-4'), 2.80 (pt, J = 7.21 Hz, 2H, H-5'), 2.49 (m, 2H, CH₂), 1.13 (t, J = 7.21 Hz, 3H, CH₃)

5'-デオキシ-5'-プロピルチオグアノシン (化合物19)。1-プロパンチオール (27.0mol, 0.30mol) および16 (9.0g, 29.8mmol) と反応を行った。収量6.1g (17.9 mmol, 60%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.69 (bs, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, H-8), 6.51 (bs, 2H, NH₂), 5.67 (d, J = 5.84 Hz, 1H, H-1'), 4.55 (t, J = 3.42 Hz, 1H, H-2'), 4.03 (t, J = 3.43 Hz, 1H, H-3'), 3.93 (pt, J = 3.44 Hz, 1H, H-4'), 2.78 (pt, J = 6.18 Hz, 2H, H-5'), 2.49 (m, 2H, SCH₂), 1.49 (q, J = 7.20 Hz, 2H, CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.20 Hz, 3H, CH₃)。

【0069】

5'-デオキシ-5'-イソプロピルチオグアノシン (化合物20)。2-プロパンチオール (30.8ml, 0.33mol) および16 (10.0g, 33.2mmol) と反応を行った。収量6.64 g (19.5 mmol, 59%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.68 (bs, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, H-8), 6.49 (bs, 2H, NH₂), 5.67 (d, J = 6.18 Hz, 1H, H-1'), 4.52 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 4.03 (t, J = 4.46 Hz, 1H, H-3'), 3.92 (pq, J = 6.86 Hz, 1H, H-4'), 3.04-2.69 (m, 2H, H-5'), 3.04-2.69 (m, 1H, CH), 1.17 (d, J = 6.53 Hz, 6H, CH₃)

化合物21-24を得るための、誘導体17-20の一般的なアセチル化手順。化合物17 (0.46mol) および4-ジメチルアミノピリジン (DMAP; 0.03mmol) のアセトニトリル (5.7ml) およびトリエチルアミン (154 μl, 1.1mmol) 溶液の混合液の懸濁液に、無水酢酸 (95 μl, 1mmol) を室温で添加した。混合液を、溶液が透明になるまで1時間攪拌した。メタノール (10ml) を添加し、溶液を5~10分攪拌して、真空中で濃縮してイソプロパノールと共に攪拌した。得られた白いスラリーを濾過して、その後ヘキサンと攪拌した。白い沈殿を濾過して、乾燥させた。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

2',3'-ジ-0-アセチル-5'-デオキシ-5'-メチルチオグアノシン (化合物21)。5'-デオキシ-5'-メチルチオグアノシン (17, 10.4g, 33.2mmol) と反応を行った。収量10.5 g (26.4 mmol, 79%), $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.98 (s, 1H, H-8), 6.59 (bs, 2H, NH_2), 5.99-5.90 (m, 1H, H-1'), 5.99-5.90 (m, 1H, H-2'), 5.43 (t, $J = 3.78$ Hz, 1H, H-3'), 4.24 (pq, $J = 3.19$ Hz, 1H, H-4'), 2.96-2.88 (m, 2H, H-5'), 2.11, 2.07 (2xs, 6H, $2\times\text{COH}_3$), 2.00 (s, 3H, SCH_3)。

【 0 0 7 1 】

2',3'-ジ-0-アセチル-5'-デオキシ-5'-エチルチオグアノシン (化合物22) 5'-デオキシ-5'-エチルチオグアノシン (18, 6.98g, 21.3mmol) と反応を行った。収量7.94g (19.3 mmol, 91%), $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.95 (s, 1H, H-8), 6.86 (bs, 2H, NH_2), 5.97-5.89 (m, 1H, H-1'), 5.97-5.89 (m, 1H, H-2'), 5.30 (pq, $J = 3.26$ Hz, 1H, H-3'), 4.21 (pq, $J = 3.12$ Hz, 1H, H-4'), 3.00-2.90 (m, 2H, H-5'), 2.52 (pq, $J = 7.45$ Hz, 2H, CH_2), 2.10, 1.99 (2xs, 6H, $2\times\text{COCH}_3$), 1.13 (t, $J = 7.42$ Hz, 3H, CH_3)

10

2',3'-ジ-0-アセチル-5'-デオキシ-5'-プロピルチオグアノシン (化合物23)。5'-デオキシ-5'-プロピルチオグアノシン (19, 5.74 g, 16.8 mmol) と反応を行った。収量5.71 g (13.4 mmol, 80%), $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 10.71 (bs, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, H-8), 6.55 (bs, 2H, NH_2), 5.95 (m, 1H, H-1'), 5.95 (m, 1H, H-2'), 5.41 (m, 1H, H-3'), 4.20 (m, 1H, H-4'), 2.95 (d, $J = 5.83$ Hz, 2H, H-5'), 2.49 (m, 2H, SCH_2), 2.11, 1.99 (2xs, 6H, $2\times\text{COCH}_3$), 1.49 (q, $J = 6.86$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 0.86 (t, $J = 6.18$ Hz, 3H, CH_3)

20

2',3'-ジ-0-アセチル-5'-デオキシ-5'-イソプロピルチオグアノシン (化合物24)。5'-デオキシ-5'-イソプロピルチオグアノシン (20, 6.64 g, 19.5 mmol) と反応を行った。収量6.92 g (16.3 mmol, 83%), $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 10.80 (bs, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, H-8), 6.58 (bs, 2H, NH_2), 5.94-5.90 (m, 1H, H-1'), 5.94-5.90 (m, 1H, H-2'), 5.42 (t, $J = 4.12$ Hz, 1H, H-3'), 4.25-4.12 (m, 1H, H-4'), 2.99-2.93 (m, 3H, CH, H-5'), 2.10, 2.00 (2xs, 6H, $2\times\text{COCH}_3$), 1.16 (d, $J = 6.18$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$)。

30

【 0 0 7 2 】

25-28を得るための、誘導体21-24の一般的な塩素化手順。

【 0 0 7 3 】

適切な2',3'-ジ-0-アセチル5'-アルキルチオ-5'-デオキシグアノシン (19.3mmol, 予め乾燥した) および塩化テトラエチルアンモニウム (6.48g, 39.1mmol; 真空中で80 °において予め乾燥した) のアセトニトリル (40ml) 溶液の懸濁液に、N,N-ジメチルアニリン (2.52ml, 20.0mmol、乾燥させてKOHから蒸留した) および塩化ホスホリル (POCl_3 , 10.95ml, 0.12mol、新たに蒸留した) を室温で添加した。フラスコを100 °に予熱した油浴に置いて、溶液を10-15分間還流した。揮発性物質を直ちに真空中で蒸発させた。生じた黄色の泡を CH_2Cl_2 (100ml) に溶解して、粉碎した氷と15分間激しく攪拌した。層を分離して、水層を再度 CH_2Cl_2 (75ml) で抽出した。合わせた有機層を粉碎した氷を添加することによって冷却したままにし、冷水 (3x75mL) で洗浄し、5%の $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ 、pH 7、 MgSO_4 を通して乾燥し、濾過した。残さをカラムクロマトグラフィーによって精製した。

40

【 0 0 7 4 】

2-アミノ-6-クロロ-9- (2,3'-ジ-0-アセチル-5'-デオキシ-5'-メチルチオ- D-リボフラノシル) -プリン (化合物25)。2',3'-ジ-0-アセチル 5'-デオキシ-5'-メチルチオグアノシン (21, 5.96 g, 15.0 mmol) と反応を行った。混合液をクロマトグラフィー (溶出液 EtOAc: PE40/60 = 1:1~2:1) で精製した。収量3.83 g (9.21 mmol, 62%), R_f 0.28 (EtOAc: PE40/60 = 2:1)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 8.40 (s, 1H, H-8), 7.08 (bs, 2H, NH_2), 6.10-5.99 (m, 2H, H-1', H-2'), 5.49-5.45 (m, 1H, H-3'), 4.31-4.24 (m, 1H, H-4'), 2.96 (pd, $J=6.86$ Hz, 2H, H-5'), 2.12, 2.06 (2xs, 6H, COC

50

H₃), 1.97 (s, 3H, SCH₃).

【0075】

2-アミノ-6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-エチルチオ-D-リボフラノシル)-プリン(化合物26)。2',3'-ジ-0-アセチル5'-デオキシ-5'-エチルチオグアノシン(22, 7.94g, 19.3 mmol)と反応を行った。混合液をクロマトグラフィー(溶出液 EtOAc: PE40/60 = 3:2)で精製した。収量4.23 g (9.84 mmol, 51%), R_f 0.51 (EtOAc: PE 40/60 = 2:1)。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.41 (s, 1H, H-8), 7.09 (bs, 2H, NH₂), 6.07 (d, J = 6.75 Hz, 1H, H-1'), 6.01 (q, J = 6.72 Hz, 1H, H-2'), 5.46 (dd, J = 5.47 Hz, J = 3.21 Hz, 1H, H-3'), 4.26 (dt, J = 6.65 Hz, J = 3.20 Hz, 1H, H-4'), 2.98 (pd, J = 7.35 Hz, 2H, H-5'), 2.52 (q, J = 7.58 Hz, 2H, CH₂), 2.12, 1.99 (2xs, 6H, 2xCOCH₃), 1.12 (t, J = 4.79 Hz, 3H, CH₃)。 10

【0076】

2-アミノ-6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-プロピルチオ-D-リボフラノシル)-プリン(化合物27)。2',3'-ジ-0-アセチル5'-デオキシ-5'-プロピルチオグアノシン(23, 5.71 g, 13.4 mmol)と反応を行った。混合液をクロマトグラフィー(溶出液 EtOAc: PE40/60 = 1:1)で精製した。収量4.41 g (9.91 mmol, 74%), R_f 0.44 (EtOAc: PE 40/60 = 2:1)。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.40 (s, 1H, H-8), 7.08 (bs, 2H, NH₂), 6.10-5.99 (m, 2H, H-1' H-2'), 5.46 (pt, J = 3.09 Hz, 1H, H-3'), 4.25 (pq, J = 3.09 Hz, 1H, H-4'), 2.97 (d, J = 6.52 Hz, 2H, H-5'), 2.49 (m, 2H, SCH₂), 2.12, 1.99 (2xs, 6H, 2xCOCH₃), 1.47 (pq, J = 7.55 Hz, CH₂CH₃), 0.84 (t, J = 7.21 Hz, 3H, CH₃)。 20

【0077】

2-アミノ-6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-イソプロピルチオ-D-リボフラノシル)-プリン(化合物28)。2',3'-ジ-0-アセチル5'-デオキシ-5'-イソプロピルチオグアノシン(24, 6.72 g, 15.8 mmol)と反応を行った。混合液をクロマトグラフィー(溶出液 EtOAc: PE40/60 = 1:1)で精製した。収量5.20 g (11.7 mmol, 74%), R_f 0.39 (EtOAc: PE40/60 = 2:1)。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.40 (s, 1H, H-8), 7.07 (bs, 2H, NH₂), 6.09-5.96 (m, 2H, H-1', H-2'), 5.48-5.44 (m, 1H, H-3'), 4.25-4.23 (m, 1H, H-4'), 3.01-2.92 (m, 2H, H-5'), 3.01-2.92 (m, 1H, CH), 2.12, 1.99 (2xs, 6H, 2xCOCH₃), 1.15 (d, J = 6.53 Hz, 6H, 2xCH₃) 30

化合物29-32を得るための、誘導体25-28の一般的なジアゾ化方法。亜硝酸イソベンシル(23.2mmol, 3.10ml)を、適切な2-アミノ-6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-アルキルチオ-5-デオキシ-D-リボフラノシル)-プリン(7.49mmol)、I₂(7.49mmol 1.90g)、CH₂I₂(77.5mmol 6.24ml)、およびCuI(7.87mmol 1.50g)のテトラヒドロフラン溶液40mLの混合液に添加した。暗褐色溶液を40~60分間還流(強力に冷却した条件下で)し、次いで室温に冷却した。混合液を濾過して、ろ液を真空中で濃縮した。残さをCH₂Cl₂に溶解して、色がなくなるまで飽和Na₂S₂O₃溶液で抽出した。有機層を乾燥して濃縮した。褐色がかった油をカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0078】

6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-メチルチオ-D-リボフラノシル)-プリン(化合物29)。2-アミノ-6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-メチルチオ-D-リボフラノシル)-プリン(25, 3.83g, 9.21mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶出液CH₂Cl₂-5% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。収量3.99 g (7.58 mmol, 82%), R_f 0.62 (5% MeOHのCH₂Cl₂溶液); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.84 (s, 1H, H-8), 6.27 (d, J = 5.49 Hz, 1H, H-1'), 5.96 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 5.58 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-3'), 4.37-4.32 (m, 1H, H-4'), 2.98 (d, J = 6.86 Hz, 2H, H-5'), 2.12, 2.07 (2xs, 6H, 2xCOCH₃), 2.02 (s, 3H, SCH₃) 40

6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-エチルチオ-D-リボフラノシル)-プリン(化合物30)。2-アミノ-6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5 50

-エチルチオ- -D-リボフラノシル)-プリン (26、3.22g、7.49mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 CH_2Cl_2) によって精製した。収量 2.88 g (5.33 mmol, 71%), R_f 0.71 (5% MeOHの CH_2Cl_2 溶液); ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.48 (s, 1H, H-8), 5.91 (d, J = 5.49 Hz, 1H, H-1'), 5.61 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 5.22 (t, J = 4.80 Hz, 1H, H-3'), 3.97 (q, J = 3.77 Hz, 1H, H-4'), 2.65 (d, J = 6.87 Hz, 2H, H-5'), 2.49 (q, J = 7.21 Hz, 2H, CH_2), 1.76, 1.66 (2xs, 6H, $2\times\text{COCH}_3$), 0.77 (t, J = 7.20 Hz, 3H, CH_3)

6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-プロピルチオ- -D-リボフラノシル)-プリン (化合物31)。2-アミノ-6-クロロ9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-プロピルチオ- -D-リボフラノシル)-プリン (27, 4.41 g, 9.91 mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶出液 EtOAc: PE40/60=1:1)。収量 4.02 g (7.23 mmol, 73%), R_f 0.50 (EtOAc: PE40/60 = 2:1); ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.83 (s, 1H, H-8), 6.27 (d, J = 5.49 Hz, 1H, H-1'), 5.97 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 5.58 (t, J = 5.15 Hz, 1H, H-3'), 4.32 (q, J = 3.77 Hz, 1H, H-4'), 2.99 (d, J = 6.53 Hz, 2H, H-5'), 2.12, 2.02 (2xs, 6H, $2\times\text{COCH}_3$), 1.54-1.43 (m, 4H, CH_2CH_2), 0.84 (t, J = 7.21 Hz, 3H, CH_3)。 10

【0079】

6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-イソプロピルチオ- -D-リボフラノシル)-プリン (化合物32)。2-アミノ-6-クロロ9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-イソプロピルチオ- -D-リボフラノシル)-プリン (28、5.20, 11.7mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶出液 EtOAc: PE 40/60 = 1:1)。収量 4.88 g (8.76 mmol, 75%), R_f 0.47 (EtOAc: PE40/60 = 2:1); ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.82 (s, 1H, H-8), 6.26 (d, J = 5.49 Hz, 1H, H-1'), 5.96 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 5.59 (t, J = 5.20 Hz, 1H, H-3'), 4.31 (pt, J = 5.15 Hz, 1H, H-4'), 3.02-2.95 (m, 2H, H-5'), 3.02-2.95 (m, 1H, CH), 2.11, 2.02 (2s, 6H, $2\times\text{COCH}_3$), 1.16 (d, J = 4.80 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$)。 20

【0080】

誘導体29-32の N^6 -アミノ化および脱保護により33-36を得るための一般的な手順。

【0081】

適切な6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-アルキルチオ-5-デオキシ- -D-リボフラノシル)-プリン (5.33mmol) を50mLのEtOH/ NH_3 と64時間撹拌した。混合液を濃縮してカラムクロマトグラフィーによって精製した。 30

【0082】

5'-デオキシ-2-ヨード-5'-メチルチオアデノシン (化合物33)。6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-メチルチオ- -D-リボフラノシル)-プリン (29、3.99g, 7.58mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (10% MeOHの CH_2Cl_2 溶液) によって精製した。収量 2.21 g (5.22 mmol, 69%), mp 90~93°C; R_f 0.24 (10% MeOHの CH_2Cl_2 溶液)。産物をEtOAcから再結晶させた; ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.29 (s, 1H, H-8), 7.71 (bs, 2H, NH_2), 5.79 (d, J = 5.84 Hz, 1H, H-1'), 5.52 (d, J = 6.52 Hz, 1H, OH-2'), 5.35 (d, J = 5.80 Hz, 1H, OH-3'), 4.69 (m, 1H, H-2'), 4.11-4.02 (m, 1H, H-3'), 4.11-4.02 (m, 1H, H-4'), 2.85-2.80 (m, 2H, H-5'), 2.06 (s, 3H, SCH_3); MS m/z 424 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.35 \text{ EtOAc}$) C, H, N。 40

【0083】

5'-デオキシ-2-5'-エチルチオヨードアデノシン (化合物34)。6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-エチルチオ- -D-リボフラノシル)-プリン (30, 2.88 g, 5.33mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 EtOAc) によって精製した。収量 2.05 g (4.69 mmol, 88%), mp 76~79°C; R_f 0.15 (5% MeOHの CH_2Cl_2 溶液); ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.29 (s, 1H, H-8), 7.27 (bs, 2H, NH_2), 5.79 (d, J = 6.18 Hz, 1H, H-1'), 5.50 (d, J = 6.18 Hz, 1H, OH-2'), 5.34 (d, J 50

= 4.80 Hz, 1H, OH-3'), 4.69 (q, J = 5.15 Hz, 1H, H-2'), 4.11-4.07 (m, 1H, H-3'), 4.07-3.96 (m, 1H, H-4'), 2.86 (pt, J = 5.84 Hz, 2H, H-5'), 2.53 (q, J = 7.21 Hz, 2H, CH₂), 1.98, 1.74 (2xs, 6H, 2xCOCH₃), 1.14 (t, J = 7.21 Hz, 3H, CH₃), MS m/z 438 (M+H)⁺; Anal. (C₁₂H₁₆IN₅O₃S) C, H, N.

【0084】

5'-デオキシ-2-ヨード-5'-プロピルチオアデノシン (化合物35)。6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-プロピルチオ-D-リボフラノシル)-プリン (31, 4.02g, 7.23mmol) と反応を行った。収量2.35 g (5.21 mmol, 72%), mp 98-101°C; R_f 0.30 (10% MeOH のCH₂Cl₂溶液); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.30 (s, 1H, H-8), 7.73 (bs, 2H, NH₂), 5.71 (d, J = 6.18 Hz, 1H, H-1'), 5.52 (d, J = 6.18 Hz, 1H, OH-2'), 5.35 (d, J = 5.15 Hz, 1H, OH-3'), 4.72 (q, J = 5.15 Hz, 1H, H-2'), 4.15-4.08 (m, 1H, H-3'), 4.08-3.96 (m, 1H, H-4'), 2.86 (pt, J = 5.84 Hz, 2H, H-5'), 2.49-2.46 (m, 2H, SCH₂), 1.51 (q, J = 7.21 Hz, 2H, CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 7.21 Hz, 3H, CH₃); MS m/z 452 (M+H)⁺; Anal. (C₁₃H₁₈IN₅O₃S) C, H, N.

【0085】

5'-デオキシ-2-ヨード-5'-イソプロピルチオアデノシン (36)。6-クロロ-2-ヨード-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-デオキシ-5-イソプロピルチオ-D-リボフラノシル)-プリン (32, 4.88g, 8.76mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (10% MeOH のCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量2.77 g (6.13 mmol, 70%), mp 102-104°C; R_f 0.33 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。産物をEtOAcから再結晶させた; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.29 (s, 1H, H-8), 7.71 (bs, 2H, NH₂), 5.79 (d, J = 6.18 Hz, 1H, H-1'), 5.50 (d, J = 5.83 Hz, 1H, OH-2'), 5.34 (d, J = 4.80 Hz, 1H, OH-3'), 4.69 (q, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 4.10 (pq, J = 3.43 Hz, 1H, H-3'), 3.97 (pq, J = 3.44 Hz, 1H, H-4'), 2.97-2.82 (m, 2H, H-5'), 2.97-2.87 (m, 1H, CH), 1.17 (d, J = 6.52 Hz, 6H, 2xCH₃); MS m/z 452 (M+H)⁺; Anal. (C₁₃H₁₈IN₅O₃SO_{0.11} EtOAc) C, H, N.

【0086】

誘導体1および33-36に1-ヘキシニル基を導入して4および37-40を得るための一般的な手順。CuI (0.07mmol, 13.3mg)、PdCl₂ (0.05mmol, 8.47mg)、およびPh₃P (0.11mmol) を、適切な5'-アルキルチオ-5'-デオキシ-2-ヨードアデノシン (0.92mmol) の、7mlの乾燥状態アセトニトリル溶液および7mlのトリエチルアミン溶液に、窒素気圧の下で添加した。懸濁液に1-ヘキシニル (4.45mmol、511μl) を添加し、混合液を窒素雰囲気下で一晩攪拌した。明るい褐色の溶液を濾過して、濃縮した。残さを、水およびEtOAc (3×50ml) で抽出し、有機層を乾燥して濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0087】

2-ヨードアデノシン (1)。文献¹⁸に従って調製した。収量80%; mp185-187°C; R_f 0.21 (10% MeOH in CH₂Cl₂)。

【0088】

2-(1-ヘキシニル)アデノシン (4)⁸。2ヨードアデノシン (1,440mg, 1.12mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ から10%MeOHのCH₂Cl₂溶液の溶出液) によって精製した。収量330 mg (0.95 mmol, 85%), mp 106-109°C; R_f 0.10 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。生成物は、CH₂Cl₂ から再結晶させた; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H, H-8), 7.41 (bs, 2H, NH₂), 5.84 (d, J = 6.18 Hz, 1H, H-1'), 5.45 (d, J = 6.18 Hz, 1H, OH-2'), 5.22-5.16 (m, 1H, OH-5'), 5.22-5.16 (m, 1H, OH-3'), 4.52 (q, J = 5.15 Hz, 1H, H-2'), 4.11 (q, J = 3.43 Hz, 1H, H-3'), 3.93 (pd, J = 3.43 Hz, 1H, H-4'), 3.65-3.48 (m, 2H, H-5'), 2.39 (t, J = 6.86 Hz, 2H, CCH₂), 1.51-1.39 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.90 (t, J = 6.87 Hz, 3H, CH₃); MS m/z 348 (M+H)⁺; Anal. (C₁₆H₂₁N₅O₄ · 0.22 CH₂Cl₂) C, H, N.

【0089】

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-メチルチオアデノシン(化合物37)。5'-デオキシ-2-ヨード-5'-メチルチオアデノシン(33,480mg 1.13mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 から10%MeOHの CH_2Cl_2 溶液の溶出液)によって精製した。収量257 mg (0.68 mmol, 60%) ; mp 64-67 $^\circ\text{C}$; R_f 0.28 (10 % MeOHの CH_2Cl_2 溶液)。生成物は、メタノールから再結晶させた ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8.37 (s, 1H, H-8), 7.39 (s, 2H, NH_2), 5.85 (d, $J = 6.18$ Hz, 1H, H-1'), 5.49 (d, $J = 6.18$ Hz, 1H, OH-2'), 5.32 (d, $J = 4.81$ Hz, 1H, OH-3'), 4.67 (q, $J = 5.49$ Hz, 1H, H-2'), 4.12-3.95 (m, 1H, H-3'), 4.12-3.95 (m, 1H, H-4'), 2.84 (t, $J = 5.49$ Hz, 2H, H-5'), 2.40 (t, $J = 6.68$ Hz, 2H, CCH_2), 2.05 (s, 3H, SCH_3), 1.55-1.32 (m, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.90 (t, $J = 6.18$ Hz, 3H, CH_3) ; MS m/z 378 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.56 \text{CH}_3\text{OH}$) C, H, N。

【0090】

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-エチルチオアデノシン(化合物38)。5'-デオキシ-5'-エチルチオ-2-ヨードアデノシン(34, 400mg, 0.92mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 から10%MeOHの CH_2Cl_2 溶液の溶出液)によって精製した。収量161 mg (0.41 mmol, 45%) ; mp 72-75 $^\circ\text{C}$; R_f 0.38 (10 % MeOHの CH_2Cl_2 溶液)。生成物は、 CH_2Cl_2 から再結晶させた ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8.38 (s, 1H, H-8), 7.39 (s, 2H, NH_2), 5.85 (d, $J = 6.18$ Hz, 1H, H-1'), 5.49 (d, $J = 6.52$ Hz, 1H, OH-2'), 5.32 (d, $J = 4.81$ Hz, 1H, OH-3'), 4.71-4.69 (m, 1H, H-2'), 4.11-4.00 (m, 1H, H-3'), 4.11-4.00 (m, 1H, H-4'), 2.85 (pd, $J = 7.55$ Hz, 2H, H-5'), 2.49-2.40 (m, 2H, SCH_2), 2.49-2.40 (m, 2H, CCH_2), 1.52-1.43 (m, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.14 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H, SCH_2CH_3), 0.90 (t, $J = 7.21$ Hz, 3H, CH_3) ; MS m/z 392 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.14 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N。

【0091】

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-プロピルチオ-アデノシン(化合物39)。5'-デオキシ-2-ヨード-5'-プロピルチオアデノシン(35, 500mg, 1.11mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 から10%MeOHの CH_2Cl_2 溶液の溶出液)によって精製した。収量320 mg (0.79 mmol, 71%) , mp 68-71 $^\circ\text{C}$; R_f 0.30 (5 % MeOHの CH_2Cl_2 溶液)。生成物は、 CH_2Cl_2 から再結晶させた ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8.38 (s, 1H, H-8), 7.39 (s, 2H, NH_2), 5.86 (d, $J = 6.18$ Hz, 1H, H-1'), 5.50 (d, $J = 5.83$ Hz, 1H, OH-2'), 5.31 (d, $J = 4.81$ Hz, 1H, OH-3'), 4.73 (q, $J = 5.15$ Hz, 1H, H-2'), 4.10 (pq, $J = 4.81$ Hz, 1H, H-3'), 4.01-3.99 (m, 1H, H-4'), 2.86 (pt, $J = 5.26$ Hz, 2H, H-5'), 2.49-2.41 (m, 2H, CCH_2), 2.49-2.41 (m, 2H, SCH_2), 1.61-1.44 (m, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.61-1.44 (m, 2H, SCH_2CH_2), 0.94-0.83 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$) ; MS m/z 406 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.12 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N。

【0092】

5'-デオキシ-2-(1-ヘキシニル)-5'-イソプロピルチオアデノシン(化合物40)。5'-デオキシ-2-ヨード-5'-イソプロピルチオアデノシン(36, 500mg, 1.11mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 から10%MeOHの CH_2Cl_2 溶液の溶出液)によって精製した。収量306 mg (0.75 mmol, 68%) , mp 77-81 $^\circ\text{C}$; R_f 0.28 (5% MeOHの CH_2Cl_2 溶液)。生成物は、 CH_2Cl_2 から再結晶させた ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8.39 (s, 1H, H-8), 7.40 (bs, 2H, NH_2), 5.86 (d, $J = 5.84$ Hz, 1H, H-1'), 5.50 (d, $J = 6.17$ Hz, 1H, OH-2'), 5.32 (d, $J = 4.81$ Hz, 1H, OH-3'), 4.74 (q, $J = 5.83$ Hz, 1H, H-2'), 4.12 (pq, $J = 3.77$ Hz, 1H, H-3'), 4.09-3.98 (m, 1H, H-4'), 2.95-2.88 (m, 2H, H-5'), 2.95-2.88 (m, 1H, CH), 2.40 (t, $J = 6.52$ Hz, 2H, CCH_2), 1.53-1.45 (m, 4H, CH_2CH_2), 1.18 (d, $J = 6.86$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (t, $J = 7.21$ Hz, 3H, CH_3) ; MS m/z 406 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.17 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N。

【0093】

10

20

30

40

50

誘導体1および33-36に2-ヒドラジノ基を導入して2および41-44を得るのための一般的な方法。圧力チューブには、適切な5'-アルキルチオ-5'-デオキシ-2-ヨードアデノシン (1.37mmol) および10mlのイソプロパノールを充填した。得られた懸濁液に、ヒドラジノー水和物 (14.0mmol、678 μ l) の1mlのイソプロパノール溶液を添加した。混合液を80 に加熱して、30分後、透明な溶液を得た。溶液を80 で一晩加熱した。白い沈殿が現れ、混合液を激しく攪拌して室温に冷却した。白い粉末を濾過して、乾燥した。

【 0 0 9 4 】

2-ヒドラジノアデノシン (2) ⁷。2ヨードアデノシン (1,500mg, 1.27mmol) と反応を行った。収量310 mg (1.04 mmol, 82%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.95 (s, 1H, H-8), 7.29 (bs, 1H, NH), 6.87 (bs, 2H, NH₂), 5.78 (d, J = 6.18 Hz, 1H, H-1'), 5.43 -5.29 (m, 1H, OH-2'), 5.29-5.05 (m, 1H, OH-5'), 5.29-5.05 (m, 1H, OH-3'), 4.59-4.56 (m, 1H, H-2'), 4.14-4.11 (m, 1H, H-3'), 3.91-3.89 (m, 1H, H-4'), 3.63-3.54 (m, 2H, H-5')。

10

【 0 0 9 5 】

5'-デオキシ-2-ヒドラジノ-5'-メチルチオアデノシン (化合物41) 5'-デオキシ-2-ヨード-5'-メチルチオアデノシン (33、540mg、1.28mmol) と反応を行った。収量240 mg (0.73 mmol, 57%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.94 (s, 1H, H-8), 7.30 (bs, 1H, NH), 6.82 (bs, 2H, NH₂), 5.77 (d, J = 5.83 Hz, 1H, H-F), 4.70 (t, J = 5.83 Hz, 1H, H-2'), 4.13 (t, J = 3.78 Hz, 1H, H-3'), 4.01-3.92 (m, 1H, H-4'), 2.81 (t, J = 7.20 Hz, 2H, H-5'), 2.04 (s, 3H, SCH₃)。

20

【 0 0 9 6 】

5'-デオキシ-2-ヒドラジノ-5'-エチルチオアデノシン (化合物42)。5'-デオキシ-2-ヨード-5'-エチルチオアデノシン (34、600mg、1.37mmol) と反応を行った。収量358 mg (1.05 mmol, 76%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.94 (s, 1H, H-8), 7.31 (bs, 1H, NH), 6.83 (bs, 2H, NH₂), 5.77 (d, J = 5.83 Hz, 1H, H-F), 4.69 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 4.13 (t, J = 4.11 Hz, 1H, H-3'), 3.95-3.93 (m, 1H, H-4'), 2.84 (t, J = 6.52 Hz, 2H, H-5'), 2.49-2.47 (m, 2H, SCH₂), 1.13 (t, J = 7.56 Hz, 3H, CH₃)。

【 0 0 9 7 】

5'-デオキシ-2-ヒドラジノ-5'-プロピルチオアデノシン (化合物43)。5'-デオキシ-2-ヨード-5'-プロピルチオアデノシン (35、700mg、1.55mmol) と反応を行った。収量468 mg (1.32 mmol, 85%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.95 (s, 1H, H-8), 7.31 (bs, 1H, NH), 6.84 (bs, 2H, NH₂), 5.77 (d, J = 5.15 Hz, 1H, H-1'), 4.71 (t, J = 5.84 Hz, 1H, H-2'), 4.20-4.10 (m, 1H, H-3'), 4.07-3.91 (m, 1H, H-4'), 2.83 (pt, J = 6.18 Hz, 2H, H-5'), 2.49-2.44 (m, 2H, SCH₂), 1.50 (pq, J = 7.20 Hz, 2H, CH₂CH₃), 0.88 (t, J = 7.55 Hz, 3H, CH₃)。

30

【 0 0 9 8 】

5'-デオキシ-2-ヒドラジノ-5'-イソプロピルチオアデノシン (化合物44)。5'-デオキシ-2-ヨード-5'-イソプロピルチオアデノシン (36、700 mg, 1.55 mmol) と反応を行った。収量452 mg (1.27 mmol, 82%), ¹H NMR (DMSO-d₆) 7.97 (s, 1H, H-8), 7.37 (bs, 1H, NH), 6.86 (bs, 2H, NH₂), 5.78 (d, J = 5.49 Hz, 1H, H-1'), 4.70 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 4.16 (t, J = 4.46 Hz, 1H, H-3'), 3.95 (q, J = 3.78 Hz, 1H, H-4'), 3.06-2.77 (m, 2H, H-5'), 3.06-2.77 (m, 1H, CH), 1.17 (d, J = 6.86 Hz, 6H, 2xCH₃)。

40

【 0 0 9 9 】

誘導体2および41-44の2-ヒドラジノ基を、誘導体3および45-48の2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)基に転換するための一般的な手順。圧力チューブには、適切な5'-デオキシ-2-ヒドラジノ-5'-アルキルチオアデノシン (1.05mmol)、および8mlのメタノールを充填した。1.2モラー当量 (1.40mmol, 146 μ l) イソバレルアルデヒドを添加して、混合液を18時間還流した。混合液を真空中で濃縮してカラムクロマトグラフィーによって

50

精製した。

【 0 1 0 0 】

2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)アデノシン(化合物3)⁷。2-ヒドラジノアデノシン(2,310mg, 1.04mmol)と反応を行った。収量274 mg (0.75 mmol, 72%), mp 176-179°C; R_f 0.20 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。生成物は、MeOHから再結晶させた; ¹H NMR (MeOD) 8.02 (s, 1H, H-8), 7.34 (t, J = 6.18 Hz, 1H, N=CH), 5.93 (d, J = 5.84 Hz, 1H, H-1'), 4.67 (t, J = 5.49 Hz, 1H, H-2'), 4.34-4.30 (m, 1H, H-3'), 4.14 (q, J = 3.09 Hz, 1H, H-4'), 3.81 (dq, J = 16.82 Hz, J = 3.09 Hz, 2H, H-5'), 2.26-2.17 (m, 2H, CH₂), 1.89-1.83 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.99 (d, J = 6.87 Hz, 6H, (CH₃)₂); MS m/z 366 (M+H)⁺; Anal. (C₁₅H₂₃N₇O₄ 0.54 CH₃OH) C, H, N。

10

【 0 1 0 1 】

5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-メチルチオアデノシン(化合物45)。5'-デオキシ-2-ヒドラジノ-5'-メチルチオアデノシン(41,240mg, 0.73mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(溶出液10%MeOHのCH₂Cl₂溶液)によって精製した。収量210 mg (0.53 mmol, 73%), mp 122-125°C; R_f 0.25 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。生成物は、CH₂Cl₂から再結晶させた; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.02 (bs, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.33 (t, J = 5.49 Hz, 1H, N=CH), 6.91 (bs, 2H, NH₂), 5.77 (d, J = 6.17 Hz, 1H, H-1'), 5.49-5.41 (m, 1H, OH-2'), 5.24-5.22 (m, 1H, OH-3'), 4.75-4.71 (m, 1H, H-2'), 4.10-4.05 (m, 1H, H-3'), 4.05-3.95 (m, 1H, H-4'), 2.91-2.83 (m, 2H, H-5'), 2.91-2.83 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.12-2.08 (m, 2H, CH₂), 2.04 (s, 3H, SCH₃), 0.91 (t, J = 6.87 Hz, 6H, CH₃); MS m/z 396 (M+H)⁺; Anal. (C₁₆H₂₅N₇O₃S 0.33 CH₂Cl₂) C, H, N。

20

【 0 1 0 2 】

5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'-エチルチオアデノシン(化合物46)。5'-デオキシ-2ヒドラジノ-5'-エチルチオアデノシン(42, 358mg, 1.05mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(溶出液10%のMeOHCH₂Cl₂溶液)によって精製した。収量193 mg (0.47 mmol, 45%), mp 106-109°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.32 (bs, 1H, NH), 8.02 (s, 1H, H-8), 7.25-7.09 (m, 1H, N=CH), 6.91 (bs, 2H, NH₂), 5.79 (d, J = 6.16 Hz, 1H, H-1'), 5.50-5.36 (m, 1H, OH-2'), 5.28-5.16 (m, 1H, OH-3'), 4.79-4.68 (m, 1H, H-2'), 4.19-4.11 (m, 1H, H-3'), 4.06-3.95 (m, 1H, H-4'), 2.98-2.80 (m, 3H, H-5', CH(CH₃)₂), 2.49-2.47 (m, 2H, SCH₂), 2.11 (t, J = 6.41 Hz, 2H, CHCH₂), 1.15 (t, J = 9.30 Hz, 3H, SCH₂CH₃), 0.94-0.83 (m, 6H, 2xCH₃); MS m/z 410 (M+H)⁺; HPLC Alltima C18 5u カラム(150 mmx4.6 mm)逆相, 1mL/分フロー。システムA: 40分で20-100% MeOHのH₂O溶液; 保持時間: 25.31分。システムB: 32分で20-100% CH₃CN のH₂O溶液; 保持時間: 5.59分。

30

【 0 1 0 3 】

5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-ブチリデンヒドラジノ)-5'プロピルチオアデノシン(化合物47)。5'-デオキシ-2-ヒドラジノ-5'-プロピルチオアデノシン(43, 468mg, 1.32mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(溶出液10%のMeOHのCH₂Cl₂溶液)によって精製した。収量364 mg (0.86 mmol, 65%), mp 150-152°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.02 (bs, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, H-8), 7.34 (t, J = 5.80 Hz, 1H, N=CH), 6.91 (bs, 2H, NH₂), 5.76 (d, J = 6.16 Hz, 1H, H-1'), 5.43 (pd, J = 4.55 Hz, 1H, OH-2'), 5.21-5.19 (m, 1H, OH-3'), 4.75 (q, J = 5.28 Hz, 1H, H-2'), 4.11 (pq, J = 3.25 Hz, 1H, H-3'), 3.96 (pq, J = 2.76 Hz, 1H, H-4'), 2.96-2.80 (m, 2H, H-5'), 2.96-2.80 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.49-2.47 (m, 2H, SCH₂), 2.09 (t, J = 6.52 Hz, 2H, CHCH₂), 1.48 (pq, J = 7.29 Hz, 2H, SCH₂CH₂), 0.94-0.83 (m, 9H, 3xCH₃); MS m/z 424 (M+H)⁺; Anal. (C₁₈H₂₉N₇O₃S 0.72 H₂O) C, H, N。

40

50

【 0 1 0 4 】

5'-デオキシ-2-(N'-3-メチル-1-プチリデンヒドラジノ)-5'-イソプロパチオアデノシン(化合物48)。5'-デオキシ-2ヒドラジノ-5'-イソプロピルチオアデノシン(44、452mg, 1.27mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(溶出液10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)によって精製した。収量350 mg(0.83 mmol, 65%), mp 156-158°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.03 (bs, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, H-8), 7.33 (t, J = 5.86 Hz, 1H, N=CH), 6.93 (bs, 2H, NH₂), 5.76 (d, J = 6.07 Hz, 1H, H-1'), 5.45 (d, J = 6.07 Hz, 1H, OH-2'), 5.22 (d, J = 4.80 Hz, 1H, OH-3'), 4.71 (q, J = 5.37 Hz, 1H, H-2'), 4.12 (pq, J = 3.38 Hz, 1H, H-3'), 3.98-3.92 (m, 1H, H-4'), 2.94 (pt, J = 6.38 Hz, 1H, SCH), 2.86 (pq, J = 6.83 Hz, 2H, H-5'), 2.08 (t, J = 6.62 Hz, 2H, CHCH₂), 1.86-1.76 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.15 (d, J = 6.70 Hz, 6H, SCH(CH₃)₂), 0.90 (d, J = 6.54 Hz, 6H, 2xCH₃); MS m/z 424 (M+H)⁺; HPLC Alltima C18 5u カラム(150 mmx4.6 mm) 逆相, 1ml/分フロー。システムA: 40分で20-100% MeOHの H₂O; 保持時間: 27.40分。システムB: 35分で20-100% CH₃CNのH₂O; 保持時間: 11.34分。

10

【 0 1 0 5 】

化合物1、3、4、33-40、45、および47のエLEMENT解析を、以下の表1に提供する。

【表 1】

表1 成分解析

No	分子式	算出された元素	実測値
1	C ₁₀ H ₁₂ N ₅ O ₄ · 0.33 EtOAc	C 32.18 % H 3.49 % N 16.60 %	C 32.48 % H 3.10 % N 16.72 %
3	C ₁₅ H ₂₃ N ₇ O ₄ · 0.54 CH ₃ OH	C 48.77 % H 6.63 % N 25.62 %	C 49.16 % H 6.49 % N 25.41 %
4	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₄ · 0.22 CH ₂ Cl ₂	C 53.25 % H 5.91 % N 19.15 %	C 53.31 % H 5.82 % N 19.05 %
33	C ₁₁ H ₁₄ N ₅ O ₃ S · 0.35 EtOAc	C 32.82 % H 3.73 % N 15.41 %	C 32.93 % H 3.56 % N 15.51 %
34	C ₁₂ H ₁₆ N ₅ O ₃ S	C 32.96 % H 3.69 % N 16.02 %	C 33.14 % H 3.60 % N 16.01 %
35	C ₁₃ H ₁₈ N ₅ O ₃ S	C 34.60 % H 4.02 % N 15.52 %	C 34.86 % H 4.11 % N 15.20 %
36	C ₁₃ H ₁₈ N ₅ O ₃ S · 0.11 EtOAc	C 35.00 % H 4.12 % N 15.20 %	C 35.05 % H 4.20 % N 15.29 %
37	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₃ S · 0.56 CH ₃ OH	C 53.34 % H 6.43 % N 17.71 %	C 53.28 % H 6.10 % N 17.64 %
38	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O ₃ S · 0.14 CH ₂ Cl ₂	C 54.04 % H 6.32 % N 17.38 %	C 54.11 % H 5.95 % N 17.30 %
39	C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O ₃ S · 0.12 CH ₂ Cl ₂	C 55.20 % H 6.60 % N 16.83 %	C 55.35 % H 6.22 % N 16.55 %
40	C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O ₃ S · 0.17 CH ₂ Cl ₂	C 54.83 % H 6.56 % N 16.68 %	C 54.86 % H 6.22 % N 16.68 %
45	C ₁₆ H ₂₅ N ₇ O ₃ S · 0.33 CH ₂ Cl ₂	C 46.31 % H 6.11 % N 23.15 %	C 46.08 % H 6.26 % N 23.44 %
47	C ₁₈ H ₂₉ N ₇ O ₃ S · 0.72 H ₂ O	C 49.53 % H 7.03 % N 22.46 %	C 49.48 % H 6.71 % N 22.50 %

生物学 - 一般

放射リガンド結合研究。GTPの非存在下における^[3H]DPCPXによる測定は、以前に公開されたプロトコールに従って行った³³。アデノシンA_{2A}受容体親和性は、Gaoら³⁴に従って決

10

20

30

40

50

定した。アデノシンA₃受容体親和性は、本質的に記載されたとおりに決定した^{4,35}。簡単には、ガラスチューブ内において、50 µlのHEK293細胞膜懸濁液（10～30 µg）、25 µlの[¹²⁵I] AB MECA（終濃度0.15nM）、および25 µlのリガンドを含む、50/10/1緩衝液（50mMのトリス/10mMのMgCl₂/1mMのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）、および0.01%の3-（[3-コラミドプロピル（cholamidopropyl）]-ジメチルアンモニオ-1-プロパンスルホン酸塩（CHAPS））溶液中で行った。インキュベーションは、37 °Cにおいて1時間行い、Brandell細胞ハーベスタ（Brandell, Gaithersburg, MD）を使用して、ワットマンGF/Bフィルター上で急速ろ過によって収量させた。チューブを3mlの緩衝液で3回洗浄した。放射活性は、ベックマン5500B β-計数器で決定した。非特異的結合は、10⁻⁵MのR-PIAの存在下で決定した。

10

【0106】

cAMPアッセイA_{2A}。ヒトアデノシンA_{2A}受容体を発現しているCHO細胞を、24ウェル組織培養プレートに単層として一晚培養した（400 µl/ウェル；2×10⁵細胞/ウェル）。cAMP生成は、ダルベッコ修正イーグル培地（DMEM）/N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸（HEPES）緩衝液（0.60gのHEPES/50mLのDMEM pH 7.4）中で行った。それぞれのウェルをDMEM/HEPES緩衝液（250 µl）で3回洗浄し、100 µlのDMEM/HEPES緩衝液、100 µlアデノシンデアミナーゼ（終濃度5IU/ml）、およびロリプラムとシロスタミドの混合液100 µl（それぞれ50Mの終濃度）を添加した。37 °Cで40分間インキュベーション後、100 µlのアゴニストを添加した。ここで、完全アゴニストCGS 21680または化合物1、3、4、33-40、または45-48を使用した。37 °Cで15分後、培地を除去して200 µlの0.1M HClを添加することにより、反応を終了させた。ウェルは、アッセイまで-20 °Cに貯蔵した。

20

【0107】

cAMPアッセイA₃。ヒトアデノシンA₃受容体を発現しているCHO細胞を、24ウェル組織培養プレートに単層として一晚培養した（400 µl/ウェル；2×10⁵細胞/ウェル）。cAMP生成は、ダルベッコ修正イーグル培地（DMEM）/N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸（HEPES）緩衝液（0.60gのHEPES/50mLのDMEM pH 7.4）中で行った。それぞれのウェルをDMEM/HEPES緩衝液（250 µl）で3回洗浄し、100 µlのDMEM/HEPES緩衝液、100 µlのアデノシンデアミナーゼ（終濃度5IU/ml）、100 µlのロリプラムとシロスタミドとの混合液（それぞれ50Mの終濃度）、および100 µlのアゴニスト（終濃度約100×のK_i値）を添加した。37 °Cで40分間インキュベーション後、100 µlのフォルスコリン（終濃度10 µM）を添加した。37 °Cで15分後、培地を除去して200 µlの0.1M HClを添加することにより、反応を終了させた。ウェルは、アッセイまで-20 °Cに貯蔵した。cAMPの量は、以下の軽微な改変を伴う、cAMP結合タンパク質によるプロトコールの後に決定した。150mMのK₂HPO₄/10mMのEDTA/0.2%のBovine Serum Albumine（BSA）、pH 7.5を緩衝液として使用した。試料（20 µl+30 µl、0.1 M HCl）を少なくとも2.5時間インキュベートした後、ワットマンGF/Bフィルターを通して濾過した。フィルターを、さらに2×2mlのトリスHCl緩衝液（pH 7.4、4 °C）でリンスした。抽出の24時間後、フィルターをPackard Emulsifier Safeシンチレーション液（3.5ml）中で計数した。

30

【0108】

データ分析。見かけ上のK_iおよびEC₅₀値は、ソフトウェアパッケージPrism（グラフPad、サンディエゴ、CA）で、競合曲線の非線形退行による置換曲線から計算した。

40

【0109】

生物学的評価

ラット大脳皮質のアデノシンA₁受容体、ラット線条体のA_{2A}受容体、およびHEK293の細胞（表2）に発現したヒトA₃受容体に対するこれらの親和性を決定するために、全ての化合物を放射リガンド結合実験によって試験した。アデノシンA₁受容体、トリチウム化されたアンタゴニスト、[³H]-1,3-ジプロピル-8-シクロペンチルキサンチン（[¹H] DPCPX）、およびアデノシンA_{2A}受容体については、トリチウム化されたアンタゴニスト[³H]ZM 241385を使用した。A₃受容体アゴニストの[¹²⁵I]AB-MECAも使用した。置換実験は、GTPの非存在下で行った。

50

【0110】

また、機能のアッセイにおいて、全ての化合物を試験した。CHO細胞に発現したヒトアデノシンA_{2A}受容体を介したcAMPの産生の刺激またはHEK293細胞に発現したヒトアデノシンA₃受容体におけるcAMP産生の阻害に対する化合物（1、3、4、33-40、および45-48）の機能を評価した。

【0111】

結果および考察

本発明の化合物を合成する第一の試みでは、開始物質として2-ヨードアデノシン（1）を使用した¹⁸。5'-置換基は、大部分が変更されたので、2-置換基は、好ましくは5'-置換基の前に導入されるべきであることが確認された。所望の置換基と化合物1の2-ヨード基との置換は、事実上直接であった。2-（N'-3-メチル-1ブチリデンヒドラジノ）誘導体（3）は、イソバレルアルデヒドと2-ヒドラジノアデノシン（2）の縮合により合成した⁷。ヨードヌクレオシドからその2-（1-ヘキシニル）誘導体（4）への完全な変換は、従来のパラジウム接触交差カップリング反応の改変によって行った⁷。しかし、次の、化合物2-4の5'-位での良好な脱離基の導入は失敗した。高反応性のp-トルエンシルホニル基またはメタンシルホニル基により、アデニン部分に閉環を生じさせることができるので、脱離基としては塩素が好ましい。Robinsおよび共同研究者によって記載されたとおりの、5'-位に塩素を導入するための改善された塩素化方法が以前にうまく使用されていた。この手順で、水性メタノール性アンモニアに容易に加水分解されるジアステレオマー亜硫酸エステル

の形成により、2'-および3'-水酸基の保護が不必要となる。しかし、化合物2、3、および4に適用した場合、所望の産物5、6、および7を得られなかった。種々の量のSOCl₂および種々の温度では、開始物質（2）の分解を引き起こすか、または5'-塩素化の前に、C2置換基（3または4）の多重結合に塩素の付加を生じる。したがって、この塩素化方法の反応条件は、苛酷すぎると結論づけられた。もう一つの塩素化方法の条件では、非常に温和に見える炭素テトラハライドおよびトリフェニルホスフィンを使用することにより、種々の保護されていないヌクレオシドの5'-位を選択的にハロゲン化することが記載されている²⁴。そのうえ、穏和なミツノブ反応条件を試し、まず市販のグアノシンおよびアデノシンに適用した。しかし、選択的な5'塩素化のための反応条件は、制御が困難なだけであった。グアノシンとの反応（-10℃において1時間）により、3つの水酸基の全てに塩素化が引き起こされるが、同様の条件（-10℃において15-30分間）では、アデノシンは反応しないままである。もう一つの経路において、2'-および3'-水酸基の干渉を伴わない塩素化方法を、部分的に保護された開始物質を使用することによって探検した。この目的のために、2',3'-O-イソプロピリデン-2-ヨードアデノシンを、アセトンおよび酸触媒としての70%のHClO₄と2-ヨードアデノシン（1）の反応によって効率よく調製し²⁵、2-（1-ヘキシニル）基を上記の通りに導入して、2-（1-ヘキシニル）-2',3'-O-イソプロピリデンアデノシンを得た。Hommaら²⁵によって記載されたとおりに、CCl₄およびPPh₃を使用した2-（1-ヘキシニル）-2',3'-O-イソプロピリデンアデノシンの塩素化により、塩素化された化合物を得たが、15%の低収率のみであった。残念なことに、次の反応において問題に遭遇した。5'-クロロ5'-デオキシ-2-（1-ヘキシニル）-2',3'-O-イソプロピリデンアデノシンを5'-（エチルチオ）-置換された誘導体に転換する試みは、KOtBuのMeOH溶液または2MのNaOH¹溶液のいずれかにおけるエタンチオールとの反応では、成功しなかった。前者の手順では、95

で5時間でさえ、開始物質のみが再び得られただけであった。後者の方法では、有意な分解が生じ、開始物質または産物のいずれも得られなかった。

【0112】

もう一つの経路において、さらに、以前の経路で遭遇した全ての問題を回避するために、5'-置換基をC2-置換前に導入した。Robins²⁰の方法では、2-ヨードアデノシン（1）から5'-クロロ-2-ヨード-5'-デオキシアデノシンが得られた。しかし、5'-水酸基の他に、1の2-ヨード基も、塩素によってある程度まで置換され、2,5'-ジクロロ-5'-デオキシアデノシンと5'-クロロ-5'-デオキシ-2-ヨードアデノシンの混合液が得られた。カラムクロマトグラフィーによる2つの生成物の分離が不可能であることが判明した。2-クロロアデノ

シンの塩素化によって得られる純粋な2,5'-ジクロロ-5'-デオキシアデノシンは、種々の条件下で反応しない（全てが開始物質を回復したK0tBuの種々の温度のMeOH溶液、または高い温度の2MのNaOH溶液のが得られる）ため、さらに合成経路を戻す必要があった。最後に、スキーム1に所望の化合物の成功した合成を表す。5'-置換基をグアノシンに導入した。これは、2-ヨードアデノシン（1）の前駆体でもある。より面倒ではあるが、この経路では、記載された問題の全てを回避するために、グアノシンに5'-アルキルチオ置換基を導入することから開始する。グアノシンの塩素化²⁰では、93%の収率で5-クロロ-5'-デオキシグアノシン（16）を与えた。化合物16を適切なチオール²¹の2MのNaOH溶液と反応させ^{1,5}、次に、化合物17-20の2'-および3'-水酸基を保護して、2',3'-O-アセチル-5-（アルキルチオ）置換された誘導体21-24を得た。いくつかの実験室では、塩化ホスホリル（POCl₃）によるプリンヌクレオシドの6-位の塩素化を記載している^{18,21}。開始物質の分解を防ぐために、使用した化学物質は、適切に乾燥し、または新たに蒸留して、好収率（40%~74%）に穏当な化合物25-28を得た。次に、化合物25-28の2-アミノ基をヨウ素で置換した。使用した方法²⁶は、もともとtジアゾ化-ヨウ素置換手順のバリエーションである²²。この効率的な方法により、29-32を好収率（71-82%）で得た。新たにNH₃で飽和したエタノール中で29-32を攪拌することにより、ゆっくり6-位をアミノ化して、保護基を除去して中間体33-36が得られた。NMRでは、6位のアミノ化には、少なくとも2日間攪拌する必要があることを示した。次のC2-置換基の導入は、上記の通りになされ^{7,8}、化合物37-40および45-48が好収率で得られた。

【0113】

表2は、合成した全ての最終産物1、3、4、33-40、および45-48についての放射リガンド結合データを示す。表において、置換基は、ここで定義されるものとして（R³は水素である）一般式（1）の化合物に関する。

【表2】

表2 放射リガンド結合アッセイ

Ki(nM)または10 ⁻⁵ Mにおける%置換					
No	R ¹ W	R ²	A ₁ ^a	A _{2A} ^b	A ₃ ^c
1	OH	I	36.1 %	4200 ± 80	297 ± 17
33	SCH ₃	I	42.8 %	3900 ± 580	257 ± 35
34	SC ₂ H ₅	I	386 ± 384	1200 ± 120	395 ± 61
35	S-n-C ₃ H ₇	I	1050 ± 485	440 ± 50	558 ± 179
36	S-i-C ₃ H ₇	I	56.2 %	820 ± 180	546 ± 86
4	OH	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	63.7 %	6 ± 1	16.9 ± 4.1
37	SCH ₃	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	35.9 %	60 ± 20	14.5 ± 3.4
38	SC ₂ H ₅	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	2180 ± 1980	110 ± 30	32.3 ± 11.8
39	S-n-C ₃ H ₇	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	46.5 %	170 ± 10	88.3 ± 6.6
40	S-i-C ₃ H ₇	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	1270 ± 740	220 ± 10	75.4 ± 43.1
3	OH	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	18.9 %	20 ± 7	38.3 ± 3.3
45	SCH ₃	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	18.9 %	220 ± 20	253 ± 36
46	SC ₂ H ₅	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	21.2 %	500 ± 40	814 ± 132
47	S-n-C ₃ H ₇	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	22.0 %	1500 ± 280	697 ± 31
48	S-i-C ₃ H ₇	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	13.0 %	1800 ± 230	409 ± 118

この表から、大部分の化合物がアデノシンA₁受容体に対して非常に低く、またはごくわ

ずかな親和性を有することが明らかである。また、大部分の化合物は、アデノシン A_{2A} または A_3 受容体における結合にどのような優先度も示さず、両方の受容体サブタイプに対して穏当な良好な親和性を有した。一部の化合物は、アデノシン A_{2A} 受容体(3,4)に対してわずかに選択的であり、単一受容体よりも有意に少ない A_{2A}/A_3 選択性比であるが、その他の化合物は、よりアデノシン A_3 受容体(1, 33-34, 38, 48)を好み、15倍までの A_{2A}/A_3 選択性比であった(33)。2-位の置換は、アデノシン A_{2A} 受容体の選択性を増大することが知られている^{7,8}。近年、2-(アラルキル)、アルキニル置換されたアデノシン誘導体の放射リガンド結合研究では、 A_1/A_{2A} 選択性の他に、 A_1/A_3 選択性が、これらの2-置換基によって増加することが示されている^{9,10,27}。実際に、2-(1-ヘキシニル)置換基は、 A_1 受容体と比較してアデノシン A_{2A} および A_3 受容体の両者に高親和性を誘導した。また、アデノシン A_{2A} および A_3 受容体の両者に対する高親和性は、以前に、アデノシン A_1 および A_{2A} 受容体についてのみが、機能的アッセイにて試験されていた2-(N'-3-メチルブチリデンヒドラジノ)誘導体で得られた。2-(1-ヘキシニル)誘導体(4, 37~40)は、2-(N'-3-メチルブチリデン)ヒドラジノおよび2-ヨード置換化合物と比較して、アデノシン A_{2A} および A_3 受容体に対して最も高い親和性を有した。化合物4は、アデノシン A_{2A} 受容体(K_i 値6nM)に対する最も高い親和性を有したが、化合物37は、アデノシン A_3 受容体(K_i 値14.5nM)に対して最も高い親和性を有した。アデノシン A_{2A} 受容体は、制限されたスペースを有するC2置換基のみに適応されることが知られている²⁸。これは、むしろこの受容体に対する2-ヨード誘導体(1, 33~36)の低い親和性、および比較的強固なスペースを含むより大きなC2置換基(1-ヘキシニルまたはN'-3-メチルブチリデンヒドラジノ)を有する化合物の良好な親和性を説明する。アデノシン A_3 受容体に対する2-ヨウ素誘導体の親和性は、 A_{2A} 受容体に対するものよりも有意によいことから、アデノシン A_3 受容体のC2領域はより制限されないかもしれないことを示す。

【0114】

5'-置換基は、主に不完全なアゴニズムを誘導することが示されているが、これらは化合物の親和性に対しても効果を有した。同様の親和性の変化は、アデノシン A_{2A} および A_3 受容体についても観察された。多くの場合において、大きな5'-置換基は、両方の受容体サブタイプに対する親和性の減少を引き起こした。5'-置換された2-ヨードアデノシンシリーズ(1, 33~36)のみにおいて、アデノシン A_{2A} 受容体親和性は、大きな置換基により増大するようであった。5'-ヒドロキシル誘導体1, 3, および4は、アデノシン A_{2A} および A_3 受容体に対して最も高い親和性を有するが、比較的大きな5'-プロピルチオおよび5'-イソプロピルチオ置換基を有する化合物は、2つの受容体サブタイプに対して最も低い親和性を有した。2-ヨードアデノシンシリーズのうちで、5'-置換基の大きさを増大することにより、 A_3/A_{2A} 選択性に10倍の増加を引き起こした。一方、2-(1-ヘキシニル)および2-(N'-3-メチルブチリデンヒドラジノ)シリーズうちで、より大きな5'-置換基では、アデノシン A_3 選択性を増大し、 A_3/A_{2A} 選択性をそれぞれ9倍および10倍減少した。これは、N⁶, 5'-二置換アデノシン誘導体について以前に報告されたデータに適合している⁵。また、アデノシン誘導体の5'-アルキルチオ置換基の導入は、 A_{2A} 受容体と比較して、アデノシン A_3 受容体の選択性を増大した。5'-エチルチオ基は、NECAおよびCGS21680における5'-N-エチルカルボキサミド置換基のものとはかなり一致するので、立体効果をアデノシン A_{2A} 受容体の親和性の減少の説明とすることできないようである。MECAは、NECAよりアデノシン A_3 受容体に対して高い親和性を有するが²⁹、本明細書に示した結果では、アデノシン A_3 受容体は、 A_{2A} 受容体よりも、大きな5'-アルキルチオ基を適応させることが可能であることが知られている。文献では、5'-アルキルチオおよび5'-N-アルキルカルボキサミド以外の修飾により、アデノシン A_{2A} または A_3 受容体に対するこれらの親和性の調査がされている。Mogensenらは、アデノシン誘導体の5'-位の比較的大きな3-イソオキサゾリル置換基が、その5'-N-メチルカルボキサミド誘導体と比較して、実際にアデノシン A_{2A} 受容体を減少させることを示した³⁰。これに対して、5-イソオキサゾリル置換基でポリ置換されたアデノシン誘導体については、これらの化合物が非常に高いアデノシン A_{2A} 受容体親和性を有し、これらが A_3 と比較して選択的であることが主張されている³¹。

【 0 1 1 5 】

表3は、cAMPアッセイにおける合成された化合物の効果を示す。置換基は、一般式(1)に示したとおりである。

【表 3】

表3 3-cAMP アッセイ

No	R ¹ W	R ²	E _{max} (%) A _{2A} ^a	EC ₅₀ (μM) CHO細胞 A _{2A}	E _{max} (%) A ₃ ^b
		CGS21680	100	-	-
		NECA	102 ± 23	0.04 ± 0.004	-
		CI-IB-MECA	-	-	83 ± 2 (10)
1	OH	I	112 ± 7	5.4 ± 0.7	68 ± 7 (30)
33	SCH ₃	I	n.a. ^c	-	41 ± 17 (30)
34	SC ₂ H ₅	I	n.a. ^c	-	14 ± 10 (30)
35	S-n-C ₃ H ₇	I	n.a. ^c	-	10 ± 6 (30)
36	S-i-C ₃ H ₇	I	n.a. ^c	-	17 ± 13 (30)
4	OH	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	105 ± 4	0.010 ± 0.0003	79 ± 8 (3)
37	SCH ₃	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	45 ± 6	0.7 ± 0.1	72 ± 9 (3)
38	SC ₂ H ₅	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	79 ± 10	0.5 ± 0.02	50 ± 21 (3)
39	S-n-C ₃ H ₇	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	82 ± 7	0.8 ± 0.1	33 ± 29 (10)
40	S-i-C ₃ H ₇	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	32 ± 4	3.6 ± 1.5	49 ± 22 (10)
3	OH	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	92 ± 2	1.1 ± 0.2	24 ± 17 (3)
45	SCH ₃	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	44 ± 4	5.0 ± 0.6	41 ± 16 (30)
46	SC ₂ H ₅	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	101 ± 4	7.5 ± 0.3	7 ± 37 (100)
47	S-n-C ₃ H ₇	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	126 ± 3	12.9 ± 0.9	16 ± 14 (100)
48	S-i-C ₃ H ₇	NHN=CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	56 ± 1	10.4 ± 1.0	26 ± 8 (30)

^a: A_{2A} CHO細胞におけるCGS 21680のE_{max}と比較したE_{max} (SEM (n = 3) ; 10 μM) ;

^b: CI-IB-MECAと比較したフォルスコリン誘導 (10 μM) cAMP産生の阻害のパーセンテージ。括弧内に、効果が測定されたときの濃度 (μM、約100 × Ki値) ;

^c: 活性なし (30 μM (35) または100 μMでcAMPは産生されなかった ; 約100 × Ki値)

アデノシンA_{2A}受容体を経て産生されるcAMPの量を測定するために、まず全ての化合物を1~100 μM (25~166倍のKi値) 濃度で試験した。化合物1、4、37~40、3、および45~48については、完全な用量反応曲線を次に記録した。E_{max}値は、あてはめた曲線から測定し、および参照完全アゴニストのCGS21680 (10 μM) によって産生されるcAMP (E_{max}) の最大量と比較した。

【 0 1 1 6 】

驚くべきことに、5'-置換された2-ヨード誘導体33-36は、全くcAMPを産生しなかった。これは、これらがこのアッセイにおいてアンタゴニストとして作用するか、またはこれらが本アッセイに存在するアデノシンデアミナーゼ (ADA) の基質であったことのどちらかを示差する。しかし、アデノシンA₃受容体についてのcAMPアッセイにおいて、ADAが同様に存在するアッセイでは、これらの化合物は、ADAの基質ではないようであったので、後者の説明はありそうもない。全てのアデノシン誘導体 (1,3および4) は、完全アゴニストCGS21680と同じ量のcAMPを産生したことから、これらが完全アゴニストとして作用したことが示差される。2-(1-ヘキシン-1-イル) シリーズのうちの5'-置換された誘導体は、4およびCGS 21680と比較して、部分アゴニストであった。5'-置換された2-(N'-3メチルプ

チリデンヒドラジノ)誘導体は、cAMP産生において同様の傾向を示したが、より高い効果を有していた。化合物46および47の効果は、完全アゴニストCGS21680のものと同様であり、したがって、46および47は、この受容体に対するアゴニストとして作用した。全体的には、大部分のC2,5'-置換されたアデノシン誘導体は、このアッセイにおいてアデノシンA_{2A}受容体のための部分アゴニストとして作用した。5'-エチルチオまたは5'-i-プロピルチオ置換基(37、40、45、および48)のいずれかを有する化合物は、最も低い効率を有した。アデノシンA_{2A}受容体のEC₅₀値は、K_i値より54倍まで高かった。しかし、作用強度および親和性の順位序列は、同じであった。EC₅₀値は、CHO細胞に発現されたヒトアデノシンA_{2A}受容体について決定されたが、K_i値は、ラット線条体について決定されたことに注意しなければならない³²。

10

【0117】

また、アデノシンA₃受容体を経たフォルスコリンで刺激(10 μM)されるcAMP産生の阻害に対する化合物の能力を研究した。全ての化合物は、3~100 μM(73~200倍のK_i値)の単一の(最終)濃度で試験した。2-ヨード置換された誘導体(1、33~36)は、アデノシンA_{2A}受容体に対して無変化であった化合物のアゴニスト性特徴の証拠であるアデノシンA₃受容体を経たフォルスコリン誘導cAMP産生を阻害した。無処理の5'-水酸基を有する化合物1および4は、参照完全アゴニストのCI-IB-MECAと比較して、cAMPのほとんど完全な阻害を示した。化合物3がcAMP産生に対して24%の阻害を与えるだけであることは、これがアデノシンA₃受容体に対して部分アゴニストとして作用したことを示す。5'-置換された誘導体は全て、フォルスコリン誘導cAMP産生の阻害の準最大レベルを示し、3つの2-置換されたシリーズ内で同じ傾向を有した(表3)。これは、1分子内に2個の置換原子を有するアデノシン誘導体は、全て、このアッセイにおけるアデノシンA₃受容体に対する部分アゴニストであったことを示す。5'-メチルチオ置換基(33、37、45)を有する化合物は、最も高い内因効力を有したが、比較的大きな5'-置換基(n-プロピルチオ、35、および39)を有する化合物は、アデノシンA₃受容体に対して最も低い内因活性を有した。

20

【0118】

実施例2-N⁶,C2,5'-置換されたアデノシン誘導体の合成。

【0119】

化学-一般

化学物質および溶媒。グアノシンは、Aldrich (Aldrich Chemie, Sigma-Aldrich Chemie BV, Zwijndrecht, The Netherlands)から得た。他の全ての試薬は、標準的な市販の供与源からであり、および分析等級であった。[³H] DPCPX(1,3-ジプロピル-8-シクロペンチルキサンチン)、[³H]ZM 241385および[¹²⁵I] AB MECAは、NEN(Hoofddorp, The Netherlands)から購入した。

30

【0120】

クロマトグラフィー。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、MerckからのシリカゲルF₂₅₄とアルミニウムシート(20x20cm)を使用して行った。スポットは、UV(254nm)下で視覚化した。調製用カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(230-400のメッシュASTM)で行った。

【0121】

機器および解析。元素分析は、C、H、Nについて行った(Department of Analytical Chemistry, Leiden University, The Netherlands)。BC NMRスペクトルは、フーリエ変換型式で操作するPG 200コンピュータを備えたJEOL JNM-FX 200分光計により、50.1MHzで測定した。¹H NMRスペクトルは、上述した分光計を用いて200MHzで、またはフーリエ変換型式で操作するASPECT2000コンピュータを備えたBruker WM-300分光計を使用して300MHzで測定した。¹Hおよび¹³C NMRの化学シフトは、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)と比較して、ppm()で与えられる。

40

【0122】

全ての高分解能質量スペクトルは、EI実験(解像力1000を有する70eV)のための直接挿入プローブを備えたFinnigan MAT900マスマススペクトロメータにおいて、またはESI実験のた

50

めのエレクトロスプレーインターフェイスを備えたFinnigan MAT TSQ-70分光計において測定した。スペクトルは、80/20メタノール/H₂Oに溶解した検体を持続して注入することによって集めた。ESIは、穏和な電離技術であり、陽イオン化型式でプロトン化された、ナトリウム化された種を生じ、陰イオン化型式で脱プロトン化された種を生じる。

【 0 1 2 3 】

融点は、Buchiキャピラリ融点装置で決定した。

【 0 1 2 4 】

合成手順

2,3-0-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシドメチル(化合物50)の合成。88g(0.59mol)の乾燥状態D-リボースの懸濁液のアセトン(400ml)、ジメトキシプロパン(176ml)およびMeOH(380ml)溶液を攪拌し、氷浴で冷却した。4時間にわたり、それぞれ30分間、溶液を通してHCl気体を導き、混合液を室温で一晩攪拌した。混合液をピリジンで稠性にして、真空中で濃縮した。残さをH₂Oおよびエーテルで抽出した。有機層を合わせて、乾燥(MgSO₄)して濃縮した。収量115 g(0.56 mol, 95%); R_f 0.38 (PE40/60: EtOAc 1: 1)。¹H NMR (CDCl₃) 4.97 (s, 1H, H-1), 4.82-4.57 (2xd, 2H, J = 6.18 Hz, H-2,3), 4.42-4.39 (m, 1H, H-4), 3.71-3.62 (m, 2H, H-5), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 1.48, 1.31 (2xs, 6H, 2xCCH₃) ppm ¹³C NMR (CDCl₃) 112.02 (C(CH₃)₂), 109.8 (C-1), 88.13, 85.64, 81.38 (C-2,3,4), 63.80 (C-5), 55.24 (OC H₃), 26.24, 24.61 (2xCH₃) ppm

化合物50の、5-0-アルキル-2,3-0-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシドメチル誘導体51-53へのアルキル化のための一般的手順。2,3-0-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシドメチル(50, 53.0g, 0.26mol)を乾燥ジメチルホルムアミド(DMF 300ml)に溶解した。これを冷却して(0℃)、NaH(60%の鉱油溶液、11.5g、0.29mol)をゆっくり添加した。混合液を室温に温めさせて、再び冷却し、適切なアルキルハライド(0.31mol)を非常にゆっくり添加した。混合液を室温で一晩攪拌した。混合液をMeOH(100ml)で処理して、真空中で濃縮した。これをトルエン(2x)とともに蒸発させた。(黒い)混合液を水およびEtOAc(それぞれ250ml)で抽出した。その後、水層をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を合わせて乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【 0 1 2 5 】

5-0-メチル-2,3-0-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシドメチル(化合物51)。50(53.0g, 0.26mol)およびメタン-ヨウ素(CH₃I 0.31mol, 19.4ml)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶出液勾配PE40/60, PE40/60: EtOAc 2: 1)。収量55.1 g(0.25 mol, 97%) R_f 0.56 (PE40/60: EtOAc 1: 1)。¹³C NMR (CDCl₃) 111.71 (C(CH₃)₂), 108.79 (C-1), 84.76, 84.47, 81.70 (C-2, 3, 4), 73.18 (C-5), 58.38 (OCH₃), 54.03 (CH₂OCH₃), 25.98, 24.49 (2x (CH₃)₂) ppm

5-0-エチル-2,3-0-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシドメチル(化合物52)。50(33.4g, 0.16mol)およびヨードエタン(0.20mol, 15.9ml)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶出液勾配PE40/60, PE40/60: EtOAc 1: 1)。収量35.2 g(0.15 mol, 92%); R_f 0.62 (PE40/60: EtOAc 1: 1)。¹³C NMR (CDCl₃) 111.41 (C(CH₃)₂), 108.55 (C-1), 84.50, 81.55 (C-2,3, 4), 70.78 (CH₂CH₃), 65.91 (C-5), 53.85 (OCH₃), 25.77, 24.31 (C(CH₃)₂), 14.48 (CH₂CH₃) ppm

5-0-シクロプロピル-2,3-0-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシドメチル(化合物53)。50(43.6g, 0.21mol)およびシクロプロピルブロミド(0.26mol, 20.6ml)と反応を行った。MeOH処理の前に、混合液を室温で攪拌した。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶出液勾配PE40/60, PE40/60: EtOAc 1: 1)。収量19.5 g(79.8 mmol, 38%); R_f 0.70 (PE40/60: EtOAc 1: 1)。¹³C NMR (CDCl₃) 8 111.94 (C(CH₃)₂), 108.90 (C-1), 84.88, 84.65, 81.85 (C-2,3, 4), 71.19 (C-5), 54.

38 (OCH), 53.21 (OCH₃), 26.15, 24.72 (C(CH₃)₂), 5.37 (CH₂CH₂) ppm

化合物51-53の、5-O-アルキル- β -D-リボフラノース誘導体54-56への脱保護のための一般的手順。適切なメチル5-O-アルキル-2,3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノース (4.48mmol) を、15mLのHCl (0.04M) に溶解して、2時間還流した。溶液をBaCO₃で中和して、濾過して濃縮した。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0126】

5-O-メチル- β -D-リボフラノース (化合物54)。メチル5-O-メチル-2,3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノシド (51.1g, 4.58mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶出液 10%EtOAcのMeOH溶液)。収量0.44 g (2.68 mmol, 59%) ; R_f 0.34 (10% MeOHのEtOAc溶液)。

10

【0127】

¹³C NMR (MeOD) 103.12 (C-1,), 97.78 (C-1,), 83.94, 82.36, 77.37, 76.88, 72.61, 72.12 (C-2,3, 4, +), 73.93 (C-5), 59.51, 59.39 (OCH₃, +) ppm

5-O-エチル- β -D-リボフラノース (化合物55)。メチル5-O-エチル-2,3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノシド (52、1.0g, 4.85mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (10%のMeOHのEtOAc溶液) によって精製した。収量0.56g (3.14mmol 65%) ; R_f 0.40 (10%のMeOHのEtOAc溶液)。¹³C NMR (MeOD) 102.88 (C-1,) 97.51 (C-1,), 84.09, 82.42, 76.60, 72.53, 72.03 (C-2、3、4、 +), 73.40 (C-5), 67.83 (CH₂CH₃) 15.34 (CH₃) ppm

20

5-O-シクロプロピル- β -D-リボフラノース (化合物56)。メチル5-O-シクロプロピル-2,3-O-イソプロピリデン- β -D-リボフラノシド (53、4.4g, 18mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した (10%EtOAcのMeOH溶液)。収量2.09g (11mmol, 61%) ; R_f 0.43 (10%のMeOHのEtOAc溶液)。¹³C NMR (MeOD) 101.60 (C-1,) 96.41 (C-1,), 80.77, 79.42, 74.40, 73.53, 72.03 (C-2,3,4, +), 69.40 (C-5), 56.97 (CH) 7.83 (CH₂CH₂) ppm

化合物54-56の、1,2,3-トリ-O-アセチル-5-O-アルキル- β -D-リボフラノース誘導体57-59へのアシル化のための一般的手順。適切な5-O-アルキル- β -D-リボフラノース (2.68mmol) を25mlのピリジンに溶解した。触媒作用を及ぼす量のジメチルアミノピリジン (DMAP) および無水酢酸 (8.84mmol、843 μ l) を添加した。混合液を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮して、トルエンとともに蒸発させた。油を水およびEtOAc (それぞれ25ml) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮してカラムクロマトグラフィーによって精製した。

30

【0128】

1,2,3-トリ-O-アセチル-5-O-メチル- β -D-リボフラノース (化合物57)。5-O-メチル- β -D-リボフラノースと反応を行った (54,0.44g, 2.68mmol)。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶出液 10%のMeOHのEtOAc溶液)。収量0.70g (2.41 mmol, 90%) ; R_f 0.76 (10%のMeOHのEtOAc溶液)。収量0.70 g (2.41 mmol, 90%) ; R_f 0.76 (10% MeOH in EtOAc)。¹³C NMR (CDCl₃) 168.98, 168.68, 168.39 (3xC=O, +), 97.64 (C-1,), 93.64 (C-1,), 82.81, 80.30, 73.99, 73.67, 70.20, 69.67 (C-2, 3, 4, +), 71.75 (C-5), 58.67 (OCH₃), 20.26, 19.70 (3xCOCH₃) ppm

40

1,2,3-トリ-O-アセチル-5-O-エチル- β -D-リボフラノース (化合物58)。5-O-エチル- β -D-リボフラノース (7、0.56g、3.14mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液10%のMeOHのEtOAc溶液) によって精製した。収量0.85 g (2.79 mmol, 89%) ; R_f 0.75 (10% MeOHのEtOAc溶液) ; ¹³C NMR (CDCl₃) 168.68, 168.42, 168.02 (3xC=O), 97.43 (C-1,), 93.40 (C-1,), 82.69, 80.24, 73.50, 70.08, 69.53 (C-2,3, 4, +), 69.38, 68.94 (C-5, +), 66.05 (CH₂CH₃), 19.96, 19.41 (3xCOCH₃), 14.18 (CH₂CH₃) ppm

1,2,3-トリ-O-アセチル-5-O-シクロプロピル- β -D-リボフラノース (化合物59)。5

50

-O-シクロプロピル- , -D-リボフラノース (56、3.42g, 18.0mmol) 。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液10%のMeOHのEtOAc溶液) によって精製した。収量4.74 g (15.0 mmol, 83%) ; R_f 0.72 (10% MeOHのEtOAc溶液) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) 8 169.27 , 168.98, 168.74 ($3\times\text{C}=\text{O}$) , 97.81 (C-1,) , 93.78 (C-1,) , 82.84, 80.36, 73.91, 70.43, 69.88 (C-2, 3, 4, +) , 69.79, 69.38 (C-5, +) , 53.50 (C H) , 20.55, 20.02 ($3\times\text{COCH}_3$) , 5.22 (CH_2CH_2) ppm

化合物60-65を与えるための 6-クロロプリンまたは2,6-ジクロロプリンに対する化合物57-59のカップリングの一般的手順。

【 0 1 2 9 】

塩基のシリル化。適切な塩基 (193.8mg, 1.27mmol) を1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン (HMDS 5ml, 23.7mmol) および12.5 μl のクロロトリメチルシラン (TMSCl 0.1mmol) で、130 において20時間処理した。シリル化された化合物を濃縮し、さらなる精製なしに使用した。

【 0 1 3 0 】

Vorbruggenカップリング。適切なシリル化された塩基 (12.9mmol) に、15mlのリボース (10.3mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液を添加した。残さを、乾燥状態の1,2-ジクロロエタンとともに二回蒸発させて、その後、乾燥状態の75mlの1,2-ジクロロエタンに溶解した。溶液を穏やかに還流して、5分後に、トリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホナート (TMSトリフラート) (997 μl , 5.16mmol) を添加した。混合液を2時間還流し、室温に冷却して、 CH_2Cl_2 で希釈した。これを5%の NaHCO_3 および水で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO_4) 、濃縮してカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【 0 1 3 1 】

6-クロロ-9- (2,3-ジ-O-アセチル-5-メチル- -D-リボフラノシル) -プリン (化合物60) 。シリル化された6-クロロプリン (12.9mmol) および1,2,3-トリ-O-アセチル-5-O-メチル- , -D-リボフラノース (57、3.0g, 10.3mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 3%アセトンの CH_2Cl_2 溶液) によって精製した。収量1.9 g (4.94 mmol, 48%) ; R_f 0.11 (3% アセトンの CH_2Cl_2 溶液) 。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.75 (s, 1H, H-8) , 8.56 (s, 1H, H-2) , 6.41 (d, 1H, $J = 6.18$ Hz, H-1') , 5.80 (t, 1H, $J = 5.49$ Hz, H-2') , 5.60-5.56 (m, 1H, H-3') , 4.39 (q, 1H, $J = 2.41$ Hz, H-4') , 3.69 (dq, 2H, $J = 7.21$, Hz, $J = 2.40$ Hz, H-5') , 3.48 (s, 3H, OCH_3) , 2.16, 2.03 (2xs, 6H, $2\times\text{COCH}_3$) ppm

2,6-ジクロロ-9- (2,3-ジ-O-アセチル-5-O-メチル- -D-リボフラノシル) -プリン (化合物61) 。シリル化された2,6-ジクロロプリン (10.3mmol) および1,2,3-トリ-Oアセチル-5-O-メチル- , -D-リボフラノース (57、2.39g, 8.24mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 勾配4%-6%アセトンの CH_2Cl_2 溶液) によって精製した。収量2.91 g (6.94 mmol, 84%) ; ^1H NMR (CDCl_3) 8.41 (s, 1H, H-8) , 6.18 (d, 1H, $J = 6.52$ Hz, H-1') , 5.60 (dd, 1H, $J = 6.18$ Hz, $J = 5.49$ Hz, H-2') , 5.39 (dd, 1H, $J = 5.15$ Hz, $J = 2.06$ Hz, H-3') , 4.25-4.23 (m, 1H, H-4') , 3.58-3.48 (m, 2H, H-5') , 3.33 (s, 3H, OCH_3) , 2.00, 1.88 (2xs, 6H, $2\times\text{COCH}_3$) ppm

6-クロロ-9- (2,3-ジ-O-アセチル-5-O-エチル- -D-リボフラノシル) -プリン (化合物62) 。シリル化された6-クロロプリン (11.6mmol) および1,2,3-トリ-O-アセチル-5-O-エチル- , -D-リボフラノース (58、2.82g, 9.28mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶出勾配4-6% アセトンの CH_2Cl_2 溶液) 。収量3.03 g (7.60 mmol, 82%) ; R_f 0.17 (3% アセトンの CH_2Cl_2 溶液) ; ^1H NMR (CDCl_3)

8.51 (s, 1H, H-8) , 8.45 (s, 1H, H-2) , 6.20 (d, 1H, $J = 6.18$ Hz, H-1') , 5.64 (t, 1H, $J = 5.15$ Hz, H-2') , 5.40-5.36 (m, 1H, H-3') , 4.24-4.18 (m, 1H, H-4') , 3.53 (dq, 2H, $J = 13.73$ Hz, $J = 2.06$ Hz, H-5') , 3.42 (q, 2H, $J = 6.86$ Hz, CH_2CH_3) , 1.94, 1.81 (2xs, 6H, $2\times\text{COCH}_3$) , 1.07 (t, 3H, $J = 6.86$ Hz, CH_2CH_3) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) 169.33, 168.89 ($2\times\text{C}=\text{O}$) , 151.70, 151.32, 150.56, 143.26, 131.41 (C-2,4, 5,6, 8) , 85.46, 82.78, 74.08, 74.86 (C-1', 2', 3', 4') , 6

9.35, 66.90 (OCH₂, C-5'), 20.28, 19.19 (2xCOCH₃), 14.71 (CH₃) ppm

2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-0-エチル- β -D-リボフラノシル)-プリン (化合物63)。シリル化された2,6-ジクロロプリン (10.3mmol) および1,2,3-トリ-0-アセチル-5-0-エチル- β -D-リボフラノース (58, 2.51g, 8.24mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液勾配4%-6%アセトンのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量2.93 g (6.76 mmol, 82%) ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.66 (s, 1H, H-8), 6.39 (d, 1H, J = 6.53 Hz, H-1'), 5.81 (dd, 1H, J = 6.86 Hz, J = 5.49 Hz, H-2'), 5.58 (dd, 1H, J = 7.21 Hz, J = 2.06 Hz, H-3'), 4.43-4.41 (m, 1H, H-4'), 3.75 (dq, 2H, J = 10.64 Hz, J = 2.41 Hz, H-5'), 3.64 (t, 2H, J = 6.87 Hz, CH₂CH₃), 2.19, 2.06 (2xs, 6H, 2xCOCH₃), 1.32 (t, 3H, J = 6.86 Hz, CH₂CH₃) ppm

6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-0-シクロプロピル- β -D-リボフラノシル)-プリン (化合物64)。シリル化された6-クロロプリン (9.79mmol)、および1,2,3-トリ-0-アセチル-5-0-シクロプロピル- β -D-リボフラノース (59, 2.48g, 7.83mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液勾配4%-6%アセトンのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量2.09 g (5.10 mmol, 65%) ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.76 (s, 1H, H-8), 8.59 (s, 1H, H-2), 6.42 (d, 1H, J = 6.18 Hz, H-1'), 5.83-5.77 (m, 1H, H-2'), 5.57-5.53 (m, 1H, H-3'), 4.45-4.42 (m, 1H, H-4'), 3.87-3.77 (m, 2H, H-5'), 3.45-3.42 (m, 1H, CH), 2.19, 2.06 (2xs, 6H, 2xCOCH₃), 0.67-0.55 (m, 4H, CH₂CH₂) ppm

2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-0-シクロプロピル- β -D-リボフラノシル)-プリン (化合物65)。シリル化された2,6-ジクロロプリン (8.95mmol) および1,2,3-トリ-0-アセチル-5-0-シクロプロピル- β -D-リボフラノース (59, 2.26g, 7.16mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液勾配4%-6%アセトンのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量2.55 g (5.73 mmol, 80 %) ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.32 (s, 1H, H-8), 6.10 (d, 1H, J = 6.18 Hz, H-1'), 5.52-5.46 (m, 1H, H-2'), 5.28-5.25 (m, 1H, H-3'), 4.20-4.17 (m, 1H, H-4'), 3.60 (q, 2H, J = 7.56 Hz, H-5'), 3.24-3.19 (m, 1H, OCH), 1.91, 1.82 (2xs, 6H, 2xCOCH₃), 0.43-0.32 (m, 4H, CH₂CH₂) ppm

化合物60-65の、置換されたアデノシン誘導体66-83へのアミノ化のための、一般的手順。

【0132】

方法A (化合物66、69、72、75、78、および81の合成)。適切な6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-0-アルキル- β -D-リボフラノシル)-プリン、または適切な2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-0-アルキル- β -D-リボフラノシル)-プリン (1.53mmol) をEtOH/NH₃ (30ml) に溶解し、混合液を室温で一晩撹拌した。混合液を濃縮して、カラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0133】

方法B (化合物67、68、70、71、73、74、76、77、79、80、82、および84の合成)。適切な6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-0-アルキル- β -D-リボフラノシル)-プリン、または適切な2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-0-アルキル- β -D-リボフラノシル)-プリン (1.53mmol) を無水EtOH (10ml) に溶解した。適切なアミン (2.3mmol) およびEt₃N (1.91mmol) を添加して、混合液を一晩還流した。混合液を濃縮してEtOH/NH₃ (30ml) に溶解し、室温で一晩撹拌した。混合液を再び濃縮してカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0134】

5'-0-メチルアデノシン (化合物66)。方法A。6-クロロ-9-(2,3-ジ-0-アセチル-5-0-メチル- β -D-リボフラノシル)-プリン (60, 682mg, 1.77mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液5%のMeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量393 mg (1.40 mmol, 79%), mp 112-114 ; R_f 0.43 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H, H-8), 8.14 (s, 1H, H-2), 7.26 (bs, 2H, NH₂),

5.87 (d, 1H, J = 5.49 Hz, OH-2'), 5.25 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-3'), 4.57 (q, 1H, J = 6.18 Hz, H-2'), 4.13 (q, 1H, J = 4.47 Hz, H-3'), 3.99-3.98 (m, 1H, H-4'), 3.57-3.48 (m, 2H, H-5'), 3.28 (s, 3H, OCH₃) ppm; MS m/z 282 (M+H)⁺; Anal. (C₁₁H₁₅N₅O₄ · 0.5 H₂O) C, H, N.

【0135】

N⁶-シクロペンチル-5'-O-メチルアデノシン (化合物67)。方法B。6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-メチル-D-リボフラノシル)-プリン (60, 589mg, 1.53mmol) およびシクロペンチルアミン (2.3mmol, 227 μl) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液5%のMeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量476 mg (1.36 mmol, 89%), mp 164-166; R_f 0.51 (溶出10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。産物をCH₃CNから再結晶させた; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H, H-8), 8.18 (s, 1H, H-2), 7.70 (d, 1H, J = 7.55 Hz, NH), 5.89 (d, 1H, J = 4.80 Hz, H-1'), 5.50 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-2'), 5.26 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-3'), 4.56 (q, 1H, J = 4.12 Hz, H-2'), 4.13 (q, 1H, J = 4.46 Hz, H-3'), 3.99 (q, 1H, J = 4.12 Hz, H-4'), 3.57-3.42 (m, 2H, H-5'), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 2.011.83 (m, 2H, シクロペンチル), 1.73-1.52 (m, 4H, シクロペンチル); MS m/z 350 (M+H)⁺; Anal. (C₁₆H₂₃N₅O₄ · 0.7 CH₃CN) C, H, N.

【0136】

N⁶-(3-ヨードベンジル)-5'-O-メチルアデノシン (化合物68)。方法B。6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-メチル-D-リボフラノシル)-プリン (60, 363mg, 0.94mmol) および3-ヨードベンジルアミン.HCl (1.41mmol, 380mg) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶出液5%のMeOHのCH₂Cl₂溶液)。収量397 mg (0.80 mmol, 85%), mp 155-157; R_f 0.54 (溶出10% MeOHのCH₂Cl₂溶液); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.40 (bs, 1H, NH), 8.33 (s, 1H, H-8), 8.21 (s, 1H, H-2), 7.70 (s, 1H, CCHCl), 7.57 (d, 1H, J = 6.52 Hz, CCHCHCH), 7.34 (d, 1H, J = 5.15 Hz, CCHCH), 7.08 (t, 1H, J = 8.93 Hz, CCHCH), 5.89 (d, 1H, J = 4.12 Hz, H-1'), 5.50-5.47 (m, 1H, OH-2'), 5.27-5.25 (m, 1H, OH-3'), 4.68-4.56 (m, 3H, H-2', NHCH₂), 4.14-4.13 (m, 1H, H-3'), 4.01-3.98 (m, 1H, H-4'), 3.57-3.53 (m, 2H, H-5'), 3.31 (s, 3H, OCH₃); MS m/z 498 (M+H)⁺; Anal. (C₁₈H₂₀N₅O₄) C, H, N.

【0137】

2-クロロ-5'-O-メチルアデノシン (化合物69)。方法A。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-メチル-D-リボフラノシル)-プリン (61, 667mg, 1.59mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液5%のMeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量382 mg (1.21 mmol, 76%), mp 200-202; R_f 0.49 (溶出10% MeOHのCH₂Cl₂溶液); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.30 (s, 1H, H-8), 7.83 (bs, 2H, NH₂), 5.80 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H-1'), 5.53 (d, 1H, J = 6.18 Hz, OH-2'), 5.29 (d, 1H, J = 5.49 Hz, OH-3'), 4.52 (q, 1H, J = 5.84 Hz, H-2'), 4.11-3.99 (m, 2H, H-3', 4'), 3.55-3.46 (m, 2H, H-5'), 3.28 (s, 3H, OCH₃); MS m/z 316 (M+H)⁺; Anal. (C₁₁H₁₄ClN₅O₄ · 1.0 CH₂Cl₂) C, H, N.

【0138】

N⁶-シクロペンチル-2-クロロ-5'-O-メチルアデノシン (化合物70)。方法B。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-メチル-D-リボフラノシル)-プリン (61, 505mg, 1.2mmol) およびシクロペンチルアミン (1.8mmol, 178 μL) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液2%のMeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量364 mg (0.95 mmol, 79%), mp 124-126; R_f 0.15 (溶出液2%のMeOHのCH₂Cl₂溶液); ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.33 (bs, 1H, NH), 8.30 (s, 1H, H-8), 5.81 (d, 1H, J = 4.46 Hz, H-1'), 5.51 (d, 1H, J = 3.36 Hz, OH-2'), 5.29 (d, 1H, J = 3.32 Hz, OH-3'), 4.59-4.29 (m, 2H, CH, H-2'), 4.41-3.99 (m, 2H, H-3', 4'), 3.563.52 (m, 2H, H-5'), 1.94-1.92 (m, 2H, シクロペンチル), 1.71-1.50 (m, 4H, シクロペ

10

20

30

40

50

ンチル) ; MS m/z 384 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₆H₂₂ClN₅O₄ 0.1CH₂Cl₂) C, H, N.

【0139】

N⁶-(3-ヨードベンジル)-2-クロロ-5'-O-メチルアデノシン(化合物71)。方法B。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-Oメチル-D-リボフラノシル)-プリン(61, 372mg, 0.89mmol)および3-ヨードベンジルアミン.HCl(1.34mmol, 360mg)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(溶出液2%のMeOHのCH₂Cl₂溶液)によって精製した。収量383 mg (0.72 mmol, 81%), mp 84-86 ; R_f 0.59 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。産物は、CH₃COCH₃から再結晶させた ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.89 (bs, 1H, NH), 8.35 (s, 1H, H-8), 7.73 (s, 1H, CCHCl), 7.60 (d, 1H, J = 5.83 Hz, CCHCHCH), 7.33 (d, 1H, J = 6.12 Hz, CCHCH), 7.12 (t, 1H, J = 7.55 Hz, CCHCH), 5.82 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H-1'), 5.54 (d, 1H, J = 5.84 Hz, OH-2'), 5.30 (d, 1H, J = 5.49 Hz, OH-3'), 4.61-4.51 (m, 3H, NHCH₂, H-2'), 4.09-4.00 (m, 2H, H-3', 4'), 3.56-3.52 (m, 2H, H-5'), 3.28 (s, 3H, OCH₃) ; MS m/z 532 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₈H₁₉ClN₅O₄ 0.3 CH₃COCH₃) C, H, N.

【0140】

5'-O-エチルアデノシン(化合物72)。方法A。6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-エチル-D-リボフラノシル)-プリン(62, 663mg, 1.70mmol)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶出液5%のMeOHのCH₂Cl₂溶液)。収量407 mg (1.38 mmol, 81%), mp 110-112 ; R_f 0.48 (10%MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H, H-8), 8.14 (s, 1H, H-2), 7.27 (bs, 2H, NH₂), 5.89 (d, 1H, J = 4.80 Hz, H-1'), 5.49 (d, 1H, J = 5.84 Hz, OH-2'), 5.24 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-3'), 4.54 (q, 1H, J = 5.14 Hz, H-2'), 4.15 (q, 1H, J = 4.81 Hz, H-3'), 4.00 (q, 1H, J = 4.46 Hz, H-4'), 3.58 (dq, 2H, J = 9.27 Hz, J = 3.78 Hz, H-5'), 3.47 q, 2H, J = 7.21 Hz, CH₂), 1.12 (t, 3H, J = 7.20 Hz, CH₃) ; MS m/z 296 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₂H₁₇N₅O₄ 0.2 CH₂C) C, H, N.

N⁶-シクロペンチル-5'-O-エチルアデノシン(化合物73)。方法B。6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-エチル-D-リボフラノシル)-プリン(62, 502mg, 1.26mmol)およびシクロペンチルアミン(1.89mmol, 187 μL)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(溶出液5%のMeOHのCH₂Cl₂溶液)によって精製した。収量316 mg (0.87 mmol, 69%), mp 134 - 136 ; R_f 0.49 (溶出液10%のMeOHのCH₂Cl₂溶液)、産物は、CH₃CNから再結晶させた ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H, H-8), 8.19 (s, 1H, H-2), 7.72 (d, 1H, J = 7.55 Hz, NH), 5.89 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H-1'), 5.55-5.25 (m, 2H, OH-2', 3'), 4.53 (t, 1H, J = 4.81 Hz, H-2'), 4.15 (t, 1H, J = 2.40 Hz, H-3'), 4.01-3.96 (m, 1H, H-4'), 3.62-3.48 (m, 2H, H-5'), 3.46 (q, 2H, J = 7.21 Hz, CH₂CH₃), 1.99-1.82 (m, 2H, シクロペンチル), 1.78-1.52 (m, 4H, シクロペンチル), 1.11 (t, 3H, J = 7.21 Hz, CH₃) ; MS m/z 364 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₇H₂₅N₅O₄ 0.6 CH₃CN) C, H, N.

【0141】

N⁶-(3-ヨードベンジル)-5'-O-エチルアデノシン(化合物74)。方法B。6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-エチル-D-リボフラノシル)-プリン(62, 367mg, 0.92mmol)および3-ヨードベンジルアミン.HCl(1.38mmol, 372mg)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶出液5%のMeOHのCH₂Cl₂溶液)。収量339 mg (0.66 mmol, 72%), mp 164-166 ; R_f 0.40 (10%MeOHのCH₂Cl₂溶液)、産物は、CH₃CNから再結晶させた ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.45 (bs, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, H-8), 8.21 (s, 1H, H-2), 7.71 (s, 1H, CCHCl), 7.57 (d, 1H, J = 7.90 Hz, CCHCHCH), 7.34 (d, 1H, J = 6.52 Hz, CCHCH), 7.09 (t, 1H, J = 6.87 Hz, CCHCH), 5.91 (d, 1H, J = 4.46 Hz, H-1'), 5.53 (d, 1H, J = 5.49 Hz, OH-2'), 5.27 (d, 1H, J = 4.80 Hz, OH-3'), 4.67-4.64 (m, 2H, NHCH₂), 4.56 (q, 1H, J = 4.81 Hz, H-2'), 4.17 (q, 1H, J = 4.81 Hz, H-3'), 4.00 (q, 1H, J = 4.12 Hz, H-4'), 3.60 (dq, 2H, J = 9.61 Hz, J = 3.43 Hz, H-5'), 3.47 (q, 2H, J = 6.52 Hz, OCH₂CH₃)

), 1.12 (t, 3H, J = 6.52 Hz, CH₃) ; MS m/z 512 (M+H)⁺ ; Anal. C₁₉H₂₂IN₅O₄ 0.3 CH₃CN) C, H, N.

【 0 1 4 2 】

2-クロロ-5'-O-エチルアデノシン (化合物75)。方法A。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-エチル-D-リボフラノシル)-プリン (63,656mg, 1.51mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液5%のMeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量388 mg (1.18 mmol, 78%), mp 117-119 ; R_f 0.50 (10%MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H, H-8), 7.83 (bs, 2H, NH₂), 5.81 (d, 1H, J = 5.49 Hz, H-1'), 5.53 (d, 1H, J = 5.83 Hz, OH-2'), 5.28 (d, 1H, J = 5.14 Hz, OH-3'), 4.49 (q, 1H, J = 4.81 Hz, H-2'), 4.13-4.01 (m, 1H, H-3'), 4.01-3.99 (m, 1H, H-4'), 3.62-3.42 (m, 2H, H-5'), 3.47 (q, 2H, J = 6.87 Hz, OCH₂), 1.12 (t, 3H, J = 6.87 Hz, CH₃) ; MS m/z 330 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₂H₁₆CIN₅O₄ 0.4 CH₂Cl₂) C, H, N.

N⁶-シクロペンチル-2-クロロ-5'-O-エチルアデノシン (化合物76)。方法B。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-エチル-D-リボフラノシル)-プリン (63, 505mg, 1.16mmol) およびシクロペンチルアミン (1.74mmol, 172 μL) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィーによって精製した (溶出液 5% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。収量323 mg (0.81 mmol, 70%), mp 114-116 ; R_f 0.55 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H, H-8), 8.32 (bs, 1H, NH), 5.82 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H-1'), 5.53 (d, 1H, J = 5.18 Hz, OH-2'), 5.29 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-3'), 4.47-4.37 (m, 2H, CH, H-2'), 4.11-4.10 (m, 1H, H-3'), 4.00 (q, 1H, J = 4.47 Hz, H-4'), 3.62-3.58 (m, 2H, H-5'), 3.47 (q, 2H, J = 7.21 Hz, CH₂CH₃), 2.00-1.83 (m, 2H, シクロペンチル), 1.71-1.51 (m, 4H, シクロペンチル), 1.12 (t, 3H, J = 7.21 Hz, CH₃) ; MS m/z 399 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₇H₂₄CIN₅O₄) C, H, N.

【 0 1 4 3 】

N⁶-(3-ヨードベンジル)-2-クロロ-5'-O-エチルアデノシン (化合物77)。方法B。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-エチル-D-リボフラノシル)-プリン (63,375mg, 0.87mmol) および3ヨードベンジルアミン.HCl (1.31mmol, 352mg) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 5% MeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量366 mg (0.67 mmol, 77%), mp 80-82 ; R_f 0.53 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.97 (bs, 1H, NH), 8.40 (s, 1H, H-8), 7.74 (s, 1H, CCHCl), 7.60 (d, 1H, J = 6.87 Hz, CCHCHCH), 7.35 (d, 1H, J = 8.24 Hz, CCHCH), 7.12 (t, 1H, J = 7.21 Hz, CCHCH), 5.84 (d, 1H, J = 4.46 Hz, H-1'), 5.56 (d, 1H, J = 5.49 Hz, OH-2'), 5.30 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-3'), 4.60 (d, 2H, J = 4.46 Hz, NHCH₂), 4.51 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H-2'), 4.14-4.11 (m, 1H, H-3'), 4.02 (q, 1H, J = 3.43 Hz, H-4'), 3.63-3.58 (m, 2H, H-5'), 3.49 (q, 2H, J = 6.52 Hz, CH₂CH₃), 1.13 (t, 3H, J = 6.52 Hz, CH₃) ; MS m/z 546 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₉H₂₁ClIN₅O₄ · 0.8 HCON (CH₃)₂) C, H, N.

【 0 1 4 4 】

N⁶-シクロペンチル-5'-O-シクロプロピルアデノシン (化合物78)。方法A。6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-シクロプロピル-D-リボフラノシル)-プリン (64,334mg, 0.81mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 5% MeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量172 mg (0.56 mmol, 69%), mp 130-132 ; R_f 0.49 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.27 (s, 1H, H-8), 8.14 (s, 1H, H-2), 7.28 (bs, 2H, NH₂), 5.87 (d, 1H, J = 4.80 Hz, H-1'), 5.50 (d, 1H, J = 5.84 Hz, OH-2'), 5.26 (d, 1H, J = 5.49 Hz, OH-3'), 4.56 (q, 1H, J = 4.81 Hz, H-2'), 4.10 (q, 1H, J = 4.47 Hz, H-3'), 3.99 (q, 1H, J = 3.78 Hz, H-4'), 3.67-3.59 (m, 2H, H-5'), 0.44-0.40 (m, 4H, OCH₂CH₂) ; MS m/z 308 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₃H₁₇N₅O₄ 0.2 CH₂Cl₂) C, H, N.

【 0 1 4 5 】

N⁶-シクロペンチル-5'-O-シクロプロピルアデノシン (化合物79)。方法B。6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-シクロプロピル-D-リボフラノシル)-プリン (64, 273mg, 0.66mmol) およびシクロペンチルアミン (1.00mmol, 98 μl) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 5% MeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量173 mg (0.46 mmol, 70%), mp 126-128 ; R_f 0.53 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。産物は、(C₂H₅)₂Oから再結晶させた; ¹H NMR (MeOD) 8.17 (s, 1H, H-8), 8.13 (s, 1H, H-2), 5.94 (d, 1H, J = 4.46 Hz, H-1'), 4.44 (t, 1H, J = 4.80 Hz, H-2'), 4.18 (t, 1H, J = 5.15 Hz, H-3'), 4.11-4.06 (m, 1H, H-4'), 3.69 (q, 2H, J = 9.95 Hz, H-5'), 3.24-3.19 (m, 1H, CH), 2.11-1.82 (m, 2H, シクロペンチル), 1.72-1.50 (m, 6H, シクロペンチル), 0.48-0.39 (m, 4H, CH₂CH₂) ; MS m/z 376 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₈H₂₅N₅O₄ · 0.5 (C₂H₅)₂O) C, H, N。

10

【 0 1 4 6 】

N⁶-(3-ヨードベンジル)-5'-O-シクロプロピルアデノシン (化合物80)。方法B。6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-シクロプロピル-D-リボフラノシル)-プリン (64, 196mg, 0.48mmol) および3-ヨードベンジルアミン.HCl (0.72mmol, 193mg) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 5% MeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量186 mg (0.36 mmol, 74 %), mp 110-112 ; R_f 0.49 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.43 (bs, 1H, NH), 8.31 (s, 1H, H-8), 8.21 (s, 1H, H-2), 7.71 (s, 1H, CCHCl), 7.57 (d, 1H, J = 7.55 Hz, CCHCHCH), 7.34 (d, 1H, J = 7.89 Hz, CCHCH), 7.09 (t, 1H, J = 7.90 Hz, CCHCH), 5.89 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H-1'), 5.49 (d, 1H, J = 5.83 Hz, OH-2'), 5.27 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-3'), 4.68-4.55 (m, 2H, NHCH₂), 4.57 (q, 1H, J = 5.49 Hz, H-2'), 4.11 (q, 1H, J = 4.46 Hz, H-3'), 4.00 (q, 1H, J = 4.11 Hz, H-4'), 3.67-3.62 (m, 2H, H-5'), 0.45-0.40 (m, 4H, CH₂CH₂) ; MS m/z 524 (M+H)⁺ ; Anal. (C₂₀H₂₂IN₅O₄ · 0.7 CH₃OH) C, H, N。

20

【 0 1 4 7 】

2-クロロ-5'-O-シクロプロピルアデノシン (81)。方法A。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-シクロプロピル-D-リボフラノシル)-プリン (65, 649mg, 1.46mmol) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 5% MeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量379 mg (1.11 mmol, 76 %), mp 122-124 ; R_f 0.32 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.29 (s, 1H, H-8), 7.83 (bs, 2H, NH₂), 5.79 (d, 1H, J = 5.49 Hz, H-1'), 5.52 (d, 1H, J = 6.18 Hz, OH-2'), 5.29 (d, 1H, J = 5.29 Hz, OH-3'), 4.51 (q, 1H, J = 5.84 Hz, H-2'), 4.08-3.99 (m, 2H, H-3', 4'), 3.68-3.63 (m, 2H, H-5'), 0.45-0.41 (m, 4H, CH₂CH₂) ; MS m/z 342 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₃H₁₆ClIN₅O₄ · 0.8 HCON (CH₃)₂) C, H, N。

30

【 0 1 4 8 】

N⁶-シクロペンチル-2-クロロ-5'-O-シクロプロピルアデノシン (82)。方法B。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-シクロプロピル-D-リボフラノシル)-プリン (65, 543mg, 1.22mmol) およびシクロペンチルアミン (1.83mmol, 180 μl) と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー (溶出液 5% MeOHのCH₂Cl₂溶液) によって精製した。収量400 mg (0.98 mmol, 80 %), mp 104-106 ; R_f 0.51 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液)。産物は、(C₂H₅)₂Oから再結晶させた; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.34 (bs, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, H-8), 5.81 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H-1'), 5.53 (d, 1H, J = 5.84 Hz, OH-2'), 5.29 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-3'), 4.50 (q, 1H, J = 5.15 Hz, H-2'), 4.50-4.47 (m, 1H, CH), 4.09-3.99 (m, 2H, H-3', 4'), 3.68-3.63 (m, 2H, H-5'), 1.94-1.89 (m, 2H, シクロペンチル), 1.71-1.50 (m, 4H, シクロペンチル), 0.46-0.41 (m, 4H, OCHCH₂CH₂) ; MS m/z 410 (M+H)⁺ ; Anal. (C₁₈H₂₄ClN₅O₄ · 0.2 (C₂H₅)₂O) C, H, N。

40

【 0 1 4 9 】

50

N⁶-(3-ヨードベンジル)-2-クロロ-5'-O-シクロプロピルアデノシン(83)。方法B。2,6-ジクロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-シクロプロピル--D-リボフラノシル)-プリン(65,483mg, 1.08mmol)および3-ヨードベンジルアミン.HCl(1.63mmol, 439mg)と反応を行った。混合液をカラムクロマトグラフィー(溶出液 5% MeOHのCH₂Cl₂溶液)によって精製した。収量435 mg (0.78 mmol, 72%), mp 94-96 ; R_f 0.49 (10% MeOHのCH₂Cl₂溶液) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.93 (t, 1H, J = 6.18 Hz, NH), 8.33 (s, 1H, H-8), 7.73 (s, 1H, CCHCl), 7.59 (d, 1H, J = 7.90 Hz, CCHCHCH), 7.34 (d, 1H, J = 7.55 Hz, CCHCH), 7.11 (t, 1H, J = 7.55 Hz, CCHCH), 5.82 (d, 1H, J = 5.14 Hz, H-1'), 5.54 (d, 1H, J = 5.84 Hz, OH-2'), 5.30 (d, 1H, J = 5.15 Hz, OH-3'), 4.61-4.48 (m, 3H, H-2', NHCH₂), 4.09-3.98 (m, 2H, H-3', 4'), 3.68-3.58 (m, 2H, H-5'), 0.45-0.41 (m, 4H, シクロプロピル) ; MS m/z 559 (M+H)⁺ ; Anal. (C₂₀H₂₁ClIN₅O₄ 0.5 H₂O) C, H, N。

10

【 0 1 5 0 】

化合物66-83のヨウ素解析を以下に提供する：

【表 4】

表4 成分解析

番号	分子式	算出された元素	実測値
66	$C_{11}H_{15}N_5O_4 \cdot 0.5 H_2O$	C 45.51 % H 5.56 % N 24.13 %	C 45.46 % H 5.94 % N 24.37%
67	$C_{16}H_{23}N_5O_4 \cdot 0.7 CH_3CN$	C 55.27 % H 6.69 % N 21.11 %	C 55.08 % H 6.56 % N 21.23 %
68	$C_{18}H_{20}IN_5O_4$	C 43.48 % H 4.05 % N 14.08 %	C 43.82 % H 3.94 % N 13.74 %
69	$C_{11}H_{14}ClN_5O_4 \cdot 1.0 CH_2Cl_2$	C 35.97 % H 4.03 % N 17.48 %	C 35.97 % H 4.21 % N 17.65 %
70	$C_{16}H_{22}ClN_5O_4 \cdot 0.1 CH_2Cl_2$	C 49.28 % H 5.70 % N 17.85 %	C 49.65 % H 5.52 % N 18.38 %
71	$C_{18}H_{19}ClIN_5O_4 \cdot 0.3 CH_3COCH_3$	C 41.33 % H 3.82 % N 12.75 %	C 41.71 % H 3.45 % N 13.00 %
72	$C_{12}H_{17}N_5O_4 \cdot 0.2 CH_2Cl_2$	C 46.92 % H 5.62 % N 22.43 %	C 46.56 % H 5.90 % N 22.09 %
73	$C_{17}H_{23}N_5O_4 \cdot 0.6 CH_3CN$	C 56.33 % H 6.96 % N 20.21 %	C 56.19 % H 6.89 % N 20.24 %
74	$C_{19}H_{22}IN_5O_4 \cdot 0.3 CH_3CN$	C 44.95 % H 4.41 % N 14.18 %	C 45.37 % H 4.60 % N 13.94 %
75	$C_{12}H_{16}ClN_5O_4 \cdot 0.4 CH_2Cl_2$	C 40.94 % H 4.66 % N 19.25 %	C 40.80 % H 5.03 % N 19.29 %
76	$C_{17}H_{24}ClN_5O_4$	C 51.32 % H 6.08 % N 17.60 %	C 51.65 % H 5.72 % N 17.85 %
77	$C_{19}H_{21}ClIN_5O_4 \cdot 0.8 HCON(CH_3)_2$	C 42.53 % H 4.44 % N 13.44 %	C 42.89 % H 4.43 % N 13.04 %
78	$C_{13}H_{17}N_5O_4 \cdot 0.8 H_2O$	C 48.56 % H 5.82 % N 21.78 %	C 48.66 % H 5.69 % N 21.53 %
79	$C_{18}H_{25}N_5O_4 \cdot 0.5 (C_2H_5)_2O$	C 58.23 % H 7.33 % N 16.98 %	C 58.50 % H 6.87 % N 17.05 %
80	$C_{20}H_{22}IN_5O_4 \cdot 0.7 CH_3OH$	C 45.55 % H 4.58 % N 12.83 %	C 45.65 % H 4.38 % N 12.70 %
81	$C_{13}H_{16}ClN_5O_4 \cdot 0.8 HCON(CH_3)_2$	C 46.21 % H 5.44 % N 20.30 %	C 46.21 % H 5.36 % N 20.20 %
82	$C_{18}H_{24}ClN_5O_4 \cdot 0.2 (C_2H_5)_2O$	C 53.16 % H 6.17 % N 16.49 %	C 53.08 % H 6.52 % N 16.74 %
83	$C_{20}H_{21}ClIN_5O_4 \cdot 0.5 H_2O$	C 42.38 % H 3.91 % N 12.36 %	C 42.46 % H 4.11 % N 12.26 %

生物学 - 一般

放射リガンド結合研究。GTPの非存在下における $[^3H]$ DPCPXによる測定は、以前に公開したプロトコール（ラットA₁）に従って行った³³。アデノシンA_{2A}受容体（ラット）の親和

性は、Gaoら³⁴に従って決定した。アデノシンA₃受容体親和性は、本質的に^{4,35}の記載に従って決定した。簡単には、ガラスチューブ内の50/10/1緩衝液（50mMのトリス/10mMのMgCl₂/1mMのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）および0.01% 3-（[3-コラミドプロピル]-ジメチルアンモニオ）-1-プロパンスルホナート（CHAPS））中で、かつ50 μlのHEK293細胞膜懸濁液（10～30 μg）、25 μlの^[125I] AB MECA（終濃度0.15nM）、および25 μlのリガンドを含む溶液中でアッセイを行った。37 °Cにおいて1時間インキュベーションを行って、Brandell細胞ハーベスタ（Brandell, Gaithersburg, MD）を使用して、ワットマンGF/Bフィルターを通して急速ろ過することによって終了させた。チューブを3mlの緩衝液で3回洗浄した。放射活性は、Beckman 5500B β-計数器において決定した。非特異的結合は、10⁻⁵ M R-PIAの存在下で決定した。

10

【0151】

cAMPアッセイA₁およびA₃。ヒトアデノシンA₁またはA₃受容体を発現しているCHO細胞を、24ウェル組織培養プレートに単層としてオーバーナイトで培養した（400 μl/ウェル；2×10⁵細胞/ウェル）。cAMP生成は、ダルベッコ修正イーグル培地（DMEM）/N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸（HEPES）緩衝液（0.60gのHEPES/50mlのDMEM pH 7.4）において行った。各ウェルに対しては、DMEM/HEPES緩衝液（250 μl）で2回洗浄し、100 μlのアデノシンデアミナーゼ（終濃度5IU/ml）、100 μlのロリプラムおよびシロスタミド（それぞれ終濃度50 μM）の混合液、並びに100 μlのアゴニスト（終濃度±100倍のK_i値）を添加した。37 °Cで40分間インキュベーション後、100 μlのフォスコリン（終濃度10 μM）を添加した。37 °Cで15分後、培地を除去して200 μlの0.1M HClを添加することにより、反応を終了させた。アッセイまでウェルを-20 °Cで貯蔵した。

20

【0152】

cAMPの量は、以下の軽微な改変を伴うcAMP結合タンパク質によるプロトコールの後に決定された。150mMのK₂HPO₄/10 μM EDTA/0.2%のウシ血清アルブミン（BSA）、pH 7.5を緩衝液として使用した。試料（20 μl+30 μl 0.1 M HCl）を0 °Cで少なくとも2.5時間インキュベートした後、WhatmanGF/Bフィルターを通した。フィルターを、さらに2×2mlのトリスHCl緩衝液でリンスした（pH 7.4、40 °C）。24時間抽出した後、フィルターをPackard Emulsifier Safeシンチレーション液（3.5ml）中で計数した。

【0153】

データ解析。みかけのK_iおよびEC₅₀値は、競合曲線の非線形退行による置換曲線から、ソフトウェアパッケージPrism（Graph Pad, San Diego CA）によって計算した。全ての化合物で放射リガンド結合実験を行って、ラット大脳皮質のA₁アデノシンA₁受容体、ラット線条体のA_{2A}受容体、およびHEK293細胞に発現されたヒトA₃受容体に対するそれらの親和性を決定した（表5）。アデノシンA₁受容体については、トリチウム化されたアンタゴニストの^[3H]-1,3-ジプロピル-8-シクロペンチルキサンチン（^[3H]DPCPX）、およびアデノシンA_{2A}受容体についてはトリチウム化されたアンタゴニスト^[3H]ZM 241385を使用した。A₃受容体アンタゴニストの^[125I] AB-MECAも使用した。置換実験は、GTPの非存在下で行った。

30

【0154】

全ての化合物では、機能的アッセイも試験した。第一に、フォスコリン（10 μM）で誘導される、ヒトアデノシンCHO細胞に発現させたアデノシンA₁受容体を経た、またはHEK293の細胞に発現させたヒトアデノシンA₃受容体による、cAMP産生を阻害する化合物（66-83）の能力を評価した。第二に、化合物66-83が受容体に結合したときの、グアノシン-5'-O-（3-^[35S]チオ）三リン酸（^[35S]GTP γS）の細胞膜に対する結合のモジュレーションを決定した。ラット大脳皮質（A₁受容体）由来の、およびヒトアデノシンA₃受容体を安定してトランスフェクションしたCHO細胞由来の、膜標品を使用した（結合研究に使用したHEK293細胞から調製した膜では、有意な刺激は生じなかった）。

40

【0155】

結果および考察

アデノシンまたはその誘導体のうちの1つの5'-位の選択的なアルキル化は、塩基部分（

50

N⁶窒素は反応性が低く、これを除く)に存在する、より反応性の窒素原子のアルキル化を非常に注意して防がなくてはならないので、むしろ困難である。2',3'-O-イソプロピリデンアデノシンまたは2',3'-O-イソプロピリデンアデノシンを、KOH、18-クラウン-6、およびヨードメタン^{50,51}で処理することにより、N1-メチル化誘導体、またはN1,5'-ジメチル化されたものとN1-メチル化産物の混合物がそれぞれ得られた。5'-クロロ-5デオキシアデノシン誘導体をメタノール中で還流することにより、開始物質のみが再び得られた。したがって、まずリボースをアルキル化し、次いでそれを適切な複素環塩基にカップリングすることを好ましい手順として選択し、およびその後その他の反応を行った。

【0156】

D-リボース(49)の1-、2-、および3-ヒドロキシル基の保護は、Leonardら⁴⁸によって記載された方法に従って、修正をして行った。D-リボースを。アセトン、MeOH、および2,2-ジメトキシプロパンの混合液に溶解し、HCl気体で飽和させたMeOHを添加する代わりにHCl気体を直接溶液中で泡立たせた。保護された -糖(50)が好収率(95%)で得られた。5-ヒドロキシル基のアルキル化については、50を冷却下(臭化シクロプロピル以外の場合)でDMFおよびNaHに溶解し、適切なアルキルハライドを室温で添加した。化合物51-53は、38-97%の収率で得られた。

【0157】

一般に、グリコシル化反応における -ヌクレオチドを超えた -ヌクレオチドの形成、すなわち保護される糖が複素環塩基⁴⁴に結合した場合を改善するために、糖部分の2,3-、および5-位のベンゾイル保護基を使用した。それゆえ、51のイソプロピリデン保護基を除去して、5-O-メチル-D-リボフラノシドメチル誘導体を得た。次の、CH₂Cl₂およびピリジンにおける塩化ベンジルでの処理により、所望のメチル2,3-ジ-O-ベンジル-5-O-メチル-D-リボフラノシドを得られるが、過剰の塩化ベンジルを除去することは困難であった⁵²。1-O-メチル基の1-O-アセチル基への転換は、メチル2,3-ジ-O-ベンゾイル-5-O-メチル-D-リボフラノシドを、酢酸、無水酢酸、および硫酸で処理することにより、適度な収率で成功した⁵²。この方法はかなり面倒であるため、完全にアセチル保護された糖の使用の可能性を同様に探検した。硫酸水(0.02M)およびEtOHでの化合物51-53の保護基の除去により、所望の産物の他に、有意な量の1-O-エチル置換された誘導体も与えた。その代わりに、0.04MのHClによる51-53の還流と、次のBaCO₃での中和により、好収率で化合物54-56を与えた⁴⁹。アセチル保護基を導入して57-59を与えることによっても達成することができた。Vorbruggen⁴⁵に従った6-クロロプリンと57のカップリングにより、6-クロロ-9-(2,3-ジ-O-アセチル-5-O-メチル- -D-リボフラノシル)-プリン(60)の形成が、満足な収率(48%)で引き起こされたことは、面倒なベンゾイル-保護が必要でなかったことを示唆している。化合物61-65は、57-59から開始しても高収率(65-84%)で得られ、NMR分光法から、同族種のみが形成されたことが結論づけられた。Vorbruggen方法に使用したルイス酸は、比較的新規なファミリの酸に属するトリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホナート(TMSトリフレート)である。これを、さらに従来のルイス酸である塩化スズと比較すると、高収量であることが示された⁵³。両方のルイス酸により、6-クロロプリンおよび市販の1-O-アセチル-2,3,5-トリ-O-ベンゾイル- -D-リボースフラノースのグリコシル化の結果として、同様の収率の結合産物を導いた。最後に、EtOH/NH₃のいずれかで化合物60-65をアミノ化することにより、シクロペンチルアミンまたは3ヨードベンジルアミンで保護されていないN⁶,5'-二置換またはN⁶,C2,5'-三置換されたアデノシン誘導体66-83を与えた^{8,9}。

【0158】

表5は、合成された二置換および三置換された最終産物の全てについての放射リガンド結合データを示し、表中、置換基は一般式(1)に示すとおりであり、Wは酸素原子を表す。

【表5】

表5 放射リガンド結合アッセイ

Ki(nM)または 10^{-5} Mにおける%置換							
番号	R ₁	R ₂	R ₃	A ₁ ^a	A _{2A} ^b	A ₃ ^c	A ₁ /A ₃
CPA	H	H	<i>c</i> -C ₃ H ₉	7.14 ± 2.30	45.9%	281 ± 56	0.02
2-Cl-CPA	H	Cl	<i>c</i> -C ₃ H ₉	9.47 ± 0.86	53.1%	204 ± 44	0.05
IB MECA	-	H	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	1400 ± 240	39.4%	6.9 ± 0.2	208
2-Cl-IB MECA	-	Cl	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	710 ± 41	23.5%	7.2 ± 0.9	98
66	Me	H	H	164 ± 37	261 ± 65	40.3 ± 8.1	4.1
67	Me	H	<i>c</i> -C ₃ H ₉	33.7 ± 6.9	366 ± 109	79.0 ± 30.0	0.4
68	Me	H	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	179 ± 40	373 ± 80	4.2 ± 0.5	42.6
69	Me	Cl	H	169 ± 30	284 ± 55	28.3 ± 13.0	6.0
70	Me	Cl	<i>c</i> -C ₃ H ₉	16.3 ± 1.3	1390 ± 140	44.9 ± 4.9	0.4
71	Me	Cl	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	112 ± 10	527 ± 21	7.3 ± 0.2	15.3
72	Et	H	H	2300 ± 320	415 ± 69	23.3 ± 3.9	98.7
73	Et	H	<i>c</i> -C ₃ H ₉	27.8 ± 2.2	33.9%	32.3 ± 9.2	0.9
74	Et	H	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	198 ± 36	40.4%	3.3 ± 1.0	60.0
75	Et	Cl	H	327 ± 15	659 ± 168	15.1 ± 6.9	21.7
76	Et	Cl	<i>c</i> -C ₃ H ₉	27.1 ± 1.8	1730 ± 700	67.0 ± 44.6	0.4
77	Et	Cl	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	254 ± 28	848 ± 60	7.4 ± 1.0	34.3
78	<i>c</i> -Prop	H	H	575 ± 52	739 ± 16	45.6 ± 7.4	12.6
79	<i>c</i> -Prop	H	<i>c</i> -C ₃ H ₉	40.5 ± 6.4	24.3%	104 ± 20	0.4
80	<i>c</i> -Prop	H	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	733 ± 36	43.7%	9.1 ± 1.9	80.5
81	<i>c</i> -Prop	Cl	H	595 ± 84	885 ± 89	26.7 ± 4.3	22.3
82	<i>c</i> -Prop	Cl	<i>c</i> -C ₃ H ₉	80.8 ± 12.0	34.6%	86.0 ± 15.5	0.9
83	<i>c</i> -Prop	Cl	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	1430 ± 200	38.7%	20.5 ± 8.1	69.8

^aラット皮質膜に由来する[³H]DPCPXの置換^{24, 33}。

【0159】

^bラット線条体膜に由来する[³H]ZM241385の置換^{24, 33}。

【0160】

^cHEK293細胞に発現させたヒトA₃受容体に由来する[¹²⁵I] AB MECA置換^{23, 34}。

【0161】

この表から、大部分の化合物がアデノシンA₁またはA₃受容体に対するよりも、アデノシンA_{2A}受容体に対して低い親和性を有することが明らかである。非置換N⁶アミノ基(66、69、72、75、78、81)を有する化合物は、A₁と比較してアデノシンA₃受容体選択性を示し、化合物66に対して4.1から、化合物72に対する98.7の範囲のA₁/A₃選択性比を有する。N⁶位のシクロペンチル基では、高アデノシンA₁受容体親和性を誘導し、A₁受容体に対して最も高い選択性であったが、これらのN⁶-置換体についてのより早期の報告に合致して、N⁶-(3-ヨードベンジル)アデノシン誘導体は、最も高いアデノシンA₃受容体親和性を有し、この受容体に対して非常に選択的であった^{1, 2, 5}。一般に、塩素が2-位に導入された場合、アデノシンA₁受容体の親和性は、付随したアデノシンA₁受容体選択性(4倍まで)のわずかな増大と共に、変化しないか、または増加した(2倍まで)。2-位に塩素を導入する

10

20

30

40

50

ことにより、アデノシンA₃受容体に対する親和性および選択性をより変化しやすくする効果を有した。N⁶-置換されていない誘導体のアデノシンA₃受容体親和性は、わずかに増加したが、N⁶-(3-ヨードベンジル)置換化合物については、それらはいくぶん減少された。塩素がC2に導入された場合、アデノシンA₃受容体に対する選択性は、約4倍まで減少した。受容体親和性に対する2位における塩素の効果は、置換されたアデノシンの場合に予測することは困難である。CPAおよびN⁶-(3-ヨードベンジル)アデノシンの両者について、アデノシンA₁受容体に対する親和性および選択性は、A_{2A}受容体と比較した場合に増加することが示された⁵⁴。しかし、塩素が5'-N-メチルカルボキサミド置換されたN⁶-(3-ヨードベンジル)アデノシンの2位に導入された場合、アデノシンA₁およびA_{2A}受容体の両者に対する親和性は減少したが、A₃受容体親和性は増大した。これに対して、本研究において、5'-O-アルキル置換された誘導体の2位に塩素を導入することにより、化合物のアデノシンA₃受容体選択性は、A₁受容体と比較してわずかに減少した。

10

【0162】

5'-置換基も、化合物の親和性および選択性に影響を及ぼした。アデノシンA₁受容体については、5'-O-メチル基を有する化合物は、最も高い受容体親和性を有したが、5'-O-シクロプロピル置換された誘導体は、ほとんどの場合、最も低い親和性を示した。N⁶,C2置換されていないシリーズ(66、72、78)内においては、5'-O-エチル-アデノシンがアデノシンA₁受容体に対して最も低い親和性を有した。アデノシンA₃受容体の場合には、5'-O-エチル置換基を有する誘導体は、最も高い受容体親和性を有した。5'-O-メチル置換された誘導体のアデノシンA₃受容体親和性は、5'-O-シクロプロピル置換したものと同等またはいくぶん高かった。5'-O-シクロプロピル基は、アデノシンA₁およびA₃受容体の両者にかかなりよく許容されるが(K_i値が低ナノモラーの範囲)、より小さな基、たとえば、アデノシンA₁受容体については5'- -メチル、およびA₃受容体については5'- -エチルが好ましいようであった。5'- -メチル基は、ほとんどの場合(同じN⁶-置換基およびC2-置換基を含むシリーズの中で)で最も高いアデノシンA₁受容体選択性を誘導したが、5'-O-シクロプロピルは、A₁と比較してしばしば最も高いアデノシンA₃受容体選択性を誘導した。5'-O-メチル置換基を有する化合物は、アデノシンA₃受容体に対して、5'- -メチルを有するものより高い親和性を有し、ほとんどの場合、A_{2A}受容体と比較して、この受容体に対して最も高い選択性を有した。MECAは、A_{2A}受容体と比較して、アデノシンA₃受容体に対して、NECAよりも高い親和性(および選択性)を有することが記載されているが、本明細書に記載したとおり、アデノシンA₃受容体は、小さいもの(5'-メチルチオ)よりも、むしろ大きい5'-アルキルチオ置換基によく適合できることを示した。最後に、化合物74は、アデノシンA₃受容体に対して、参照化合物IBMECAおよび2-CI-IBMECAの両者よりも高い親和性を示した(3.3nMのK_i値)が、A₁受容体と比較したアデノシンA₃に対するその選択性は、いくぶんより少なかった。

20

30

【0163】

表6では、化合物がフォルスコリン誘導(10 μl) cAMP産生を阻害する能力を示す。

【表 6】

表6 ホスコリン誘導 cAMP の阻害

No	R ₁	R ₂	R ₃	阻害% A ₁ ^b	阻害% A ₃ ^c
CPA	-	-	-	69 ± 3	-
CI-IB-MECA	-	-	-	-	83 ± 1
66	Me	H	H	75 ± 3	76 ± 2
67	Me	H	<i>c</i> -C ₃ H ₉	74 ± 4	58 ± 6
68	Me	H	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	53 ± 10	33 ± 9
69	Me	Cl	H	78 ± 4	69 ± 3
70	Me	Cl	<i>c</i> -C ₃ H ₉	73 ± 4	42 ± 6
71	Me	Cl	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	37 ± 15	17 ± 7
72	Et	H	H	57 ± 11	65 ± 7
73	Et	H	<i>c</i> -C ₃ H ₉	69 ± 6	37 ± 6
74	Et	H	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	6 ± 21	11 ± 6
75	Et	Cl	H	67 ± 7	51 ± 5
76	Et	Cl	<i>c</i> -C ₃ H ₉	62 ± 6	31 ± 9
77	Et	Cl	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	-72 ± 38 [#]	7 ± 4
78	<i>c</i> -Prop	H	H	61 ± 2	59 ± 6
79	<i>c</i> -Prop	H	<i>c</i> -C ₃ H ₉	62 ± 4	26 ± 7
80	<i>c</i> -Prop	H	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	-104 ± 22 [#]	10 ± 12
81	<i>c</i> -Prop	Cl	H	49 ± 9	44 ± 8
82	<i>c</i> -Prop	Cl	<i>c</i> -C ₃ H ₉	43 ± 9	19 ± 7
83	<i>c</i> -Prop	Cl	CH ₂ (C ₆ H ₄)- <i>m</i> -I	-118 ± 41 [#]	-2.6 ± 4

^aパーセンテージ阻害 (SEM, n = 3)^bA₁CHO細胞において参照完全アゴニストCPA (10 μM) と比較^c参照完全アゴニストCI-IB-MECA (10 μM) と比較全ての化合物は、±100XK_i (値) で試験した。

【0164】

[#]本アッセイでは、逆 (不完全) アゴニストとしてふるまうように思われる

表6は、N⁶-置換された3つのシリーズのうちの化合物が、アデノシンA₁受容体を経たフォルスコリンで誘導されるcAMP産生の阻害に同様の傾向を示したことを示す。6-位が無処理のアミノ基を有する化合物と比較して、N⁶-シクロペンチル置換された誘導体は、参照完全アゴニストCPAとほとんど同程度に、cAMP産生を同程度に阻害することができたが、N⁶-(3-ヨードベンジル)置換された誘導体は、フォルスコリン誘導cAMP産生をいくぶん弱く阻害した。化合物68は、化合物66および67よりも低い固有活性を有したが、N⁶-置換基のみが異なっていたことから、N⁶-3-ヨードベンジル基がアデノシンA₁受容体に対して不完全なアゴニズムを誘導することができることが示唆される。さらに、3つのN⁶-置換されたシリーズのうちで、5'-O-メチル置換された誘導体は、5'-O-エチルおよび5'-O-シクロプロピルで置換したものと比較して、最も高い固有活性を有した。本アッセイにおいて、後者の化合物は、最も低い固有活性を示し、アデノシンA₁受容体に対する部分アゴニストとして機能した。ここで、固有活性に対するC2-位の塩素の効果は、明確でない。

【0165】

実施例3

材料

化合物34、37、69、および70をジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、さらにRPMI（インビトロ研究について）またはPBS（インビボ研究について）のいずれかに希釈した。

【0166】

方法

ヒト臍帯血G-CSF

ヒト臍帯血試料は、誕生後直ちに分娩室から回収した。実験は、ラビン医療センター、Patah Tikva、イスラエルの施設ヘルシンキー委員会によって確立されたガイドラインに従って行った。試料を等量でフィコールヒストパークに充填して、1700RPMで20分間遠心した。単核細胞を回収して、PBSで二回洗浄し、20%のヒトAB血清および50 μ Mの種々の化合物を補ったRPMI中で48時間インキュベートした（ 1.5×10^6 細胞/ml）。上静を回収し、一定分量にして-20℃に貯蔵した。市販のヒトELISAキット（R&D system, Minneapolis, MN）を使用して、G-CSFのレベルを測定した。

10

【0167】

骨髄細胞増殖アッセイ

骨髄細胞は、ICRマウスの大腿骨から得た。細胞を25G針を通すことによって脱凝集させた。細胞（ 3×10^5 /ウェル）を、96マイクロタイタープレートにおいて、10%ウシ胎児血清（FBS）（Biological Industries, Beit Hadmek, Israel）を含むRPMI培地中で、10 μ Mの濃度の種々の化合物の存在下において、48時間インキュベートした。

20

【0168】

インビボ研究

種々の化合物が白血細胞（WBC）および絶対好中球のような血液学的パラメータを上昇する能力を調査するために、化合物を一日に二回（各用量150 μ g/kg体重）、2日間継続して未処置マウスに経口で与えた。最後に化合物を投与して48時間後に、血液試料を取り除いた。白血細胞の計測は、Coulter計測器で行い、May-Grunvald-Giemsa溶液で染色された塗抹標本に対して差次的細胞計測を行った。また、上記記載のとおり、G-CSF測定のために血清試料を回収した。

【0169】

結果および考察

化合物34、37、69、および70では、インビトロおよびインビボにおけるG-CSF産生に対するこれらの効果、並びに骨髄細胞、白血細胞、および好中球細胞の増殖に対する効果を測定することにより、A1またはA3アデノシン受容体のアゴニストとしてのこれらの活性について評価した。

30

【0170】

図1は、試験した化合物が、対照（薬剤なし）と比較して、インビトロにおいてG-CSF産生を誘導することができることを示す。誘導効果は、既知のA3受容体アゴニストIB-MECAで得られるものと同等のレベルの倍数であった。

【0171】

加えて、試験した化合物は、種々の化合物またはIB-MECA（ポジティブコントロールとして）とインキュベートした細胞における 3 [H]チミジン取り込みによって測定すると、骨髄細胞増殖を誘導することが示された。結果を図2に示す。

40

【0172】

試験した化合物のインビボにおける効果は、図3A、3B、および3Cに示した。特に、試験した化合物が経口によりマウスに提供された場合、白血細胞、好中球、および血清G-CSFのレベルは、処理の結果上昇した。

【0173】

上記結果は、試験した化合物、すなわち化合物34、36、39、および70が、A1およびA3アデノシン受容体のアゴニストである可能性があり、従って治療的に、たとえば薬剤で誘導される骨髄毒性の保護において有用性を有する。

【0174】

50

参照のリスト

1. Van der Wenden, E.M., Camielli, M., Roelen, H.C.P.F., Lorenzen, A., von Frijtag Drabbe Kunzel, J.K., Uzerman, A.P., J Med.Chem., 1998, 41, 102108.
2. Roelen, H., Veldman, N., Spek, A.L., von Frijtag Drabbe Kunzel, J., Mathot, R.A., Uzerman, A.P., J Med.Chem., 1996, 39, 1463-1471.
3. Gallo-Rodriguez, C., Ji, X., Melman, N., Siegman, B.D., Sanders, L.H., Orlina, J., Fischer, B., Pu, Q., Olah, M.E., van Galen, P.J.M., Stiles, G.L., Jacobson, K.A., J.Med.Chem., 1994, 37, 636-646.
4. Van Galen, P.J.M., Van Bergen, A.H., Gallo-Rodriguez, C., Melman, N., Olah, M.E., Uzerman, A.P., Stiles, G.L., Jacobson, K.A., Mol.Pharmacol., 1994, 45, 1101-1111. 10
5. Van Tilburg, E.W., Von Frijtag Drabbe Kunzel, J., Groote, M., Vollinga, R.C., Lorenzen, A., Uzerman, A.P., J Med.Chem., 1999, 42, 1393-1400.
6. Hutchison, A.J., Williams, M., deJesus, R., Yokoyama, R., Oei, H.H., Ghai, G.R., Webb, R.L., Zoganas, H.C., Stone, G.A., Jarvis, M.F., J Med.Chem., 1990, 33, 1919-1924.
7. Niiya, K., Olson, R.A., Thompson, R.D., Silvia, S.K., Ueda, M., J Med.Chem., 1992, 35, 4557-4561.
8. Cristalli, G., Eleuteri, A., Vittori, S., Volpini, R., Lohse, M.J., Klotz, K.-N., J.Med.Chem., 1992, 35, 2363-2368. 20
9. Klotz, K.-N., Camaioni, E., Volpini, R., Kacher, S., Vittori, S., Cristalli, G., *AMM-6c/66Me'.y.c/ !.jP/Maco/.*, 1999, 360, 103-108.
10. Volpini, R., Camaioni, E., Costanzi, S., Vittori, S., Klotz, K.-N., Cristalli, G., *Nucleosides and Nucleotides*, 1999, 18, 2511-2520.
11. Clarke, W.P., Bond, R.A., *The exclusive nature of in vitro efficacy, TiPS*, 1998, 19, 270-276.
12. Kenakin, T., *TiPS*, 1995, 16, 188-192.
13. Fuxe, K., Ferre, S., Zoli, M., Agnati, L.F., *Brain Res.Brain Res.Rev.*, 1998, 26, 258-273. 30
14. Kafka, S.H., Corbett, R., *Eur.J.Pharmacol.*, 1996, 295, 147-154.
15. Liang, B.T., Jacobson, K.A., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.*, 1998, 95, 6995-6999.
16. Jacobson, K.A., Lubitz, D.K.J.E.v., Daly, J.W., Fredholm, B.B., *TiPS*, 1996, 17, 108-113.
17. Jacobson, M.A., Bai, T.R., in *Purinergic approaches in experimental therapeutics*, Jacobson, K.A., Jarvis, M.F., Ed.; Wiley-Liss, Inc.: New York, 1997; pp 315-331.
18. Robins, M.J., Uznanski, B., *Can.J.Chem.*, 1981, 59, 2601-2607.
19. Matsuda, A., Shinozaki, M., Miyasaka, T., Machida, H., Abiru, T., *Cher. Pharm.Bull.*, 1985, 33, 1766-1769. 40
20. Robins, M.J., Hanke, F., Wnuk, S.F., Kanai, T., *Can.J.Chem.*, 1991, 69, 1468-1474.
21. Nair, V., Young, D.A., *J.Org.Chem.*, 1984, 49, 4340-4344.
22. Nair, V., Richardson, S.G., *Synthesis*, 1982, 670-673.
23. Srivastava, P.C., Robins, R.K., Meyer, R.B.J., in *Chemistry of nucleosides and nucleotides*, Townsend, L.B., Ed.; Plenum Press: New York, 1988; pp 113-282.
24. Verheyden, J.P.H., Moffatt, J.G., *J.Org.Chem.*, 1972, 37, 2289-2299.
25. Homma, H., Watanabe, Y., Abiru, T., Murayama, T., Nomura, Y., 50

- Matsuda, A., *J.Med.Chem.*, 1992, 35, 2881-2890.
26. Matsuda, A., Shinozaki, M., Yamaguchi, T., Homma, H., Nomoto, R., Miyasaka, T., Watanabe, Y., Abiru, T., *Nucleosides and nucleotides*. 103.2 Alkynyladenosines : *J.Med.Chem.*, 1992, 35, 241-252.
27. Cristalli, G., Camaioni, E., Costanzi, S., Vittori, S., Volpini, R., Klotz, K.N., *Drug Dev.Res.*, 1998, 45, 176-181.
28. Ueda, M., Thompson, R.D., Arroyo, L.H., Olson, R.A., *J.Med.Chem.*, 1991, 34, 1340-1344.
29. De Zwart, M., Kourounakis, A., Kooijman, H., Spek, A.L., Link, R., von Frijtag Drabbe Kunzel, J.K., IJzerman, A.P., *J Med.Chem.*, 1999, 42, 1384-1392. 10
30. (30) Mogensen, J.P., Roberts, S.M., Bowler, A.N., Thomsen, C., Knutsen, L.J.S., *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 1998, 8, 1767-1770.
31. Chan, C., (GB), G.W., *PCT Int.Appl.* 104 pp. WO 99/38877 A2 990805, 1999.
32. Kull, B., Arslan, G., Nilsson, C., Owman, C., Lorenzen, A., Schwabe, U., Fredholm, B.B., *Biochem.Pharmacol.*, 1999, 57, 65-75.
33. Pirovano, I.M., IJzerman, A.P., Van Galen, P.J.M., Soudijn, W., *Eur.J.Pharmacol.*, 1989, 172, 185-193.
34. Gao, Z.-G., IJzerman, A.P., *Biochem.Pharmacol.*, in press.
35. Olah, M.E., Gallo-Rodriguez, C., Jacobson, K.A., Stiles, G.L., *Mol.Pharmacol.*, 1994, 45, 978-982. 20
36. Van der Wenden, E.M., Hartog-Witte, H.R., Roelen, H.C.P.F., Von Frijtag Drabbe Kunzel, J.K., Pirovano, I.M., Mathôt, R.A.A., Danhof, M., Van Aerschot, A., Lidaks, M.J., IJzerman, A.P., Soudijn, W., *Eur.J Pharmacol Mol.Pharmacol.Sect.*, 1995, 290, 189-199.
37. Liu, G.-S., Downey, J.M., Cohen, M.V., In *Purinergic approaches in experimental therapeutics*. Jacobson, K.A., Jarvis, M.F., Ed.; Wiley-Liss, Inc: New York, 1997; pp 153-172.
38. I Londos, C., Honner, R.C., Dhillon, G.S., *J Biol.Chem.*, 1980, 260, 15139-15145. 30
39. Saloranta, C., Fransilla-Kallunki, A., Ekstrand, A., Taskinen, M.-R., Groop, L., *Diabetologia*, 1991, 34, 409-415.
40. IJzerman, A.P., Van der Wenden, E.M., von Frijtag Drabbe Kunzel, J.K., Mathôt, R.A.A., Danhof, M., Borea, P.A., Varani, K., *Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.*, 1994, 350, 638-645.
41. Lorenzen, A., Sebastiao, A.M., Sellink, A., Vogt, H., Schwabe, U., Ribeiro, J.A., IJzerman, A.P., *Eur.J.Pharmacol.*, 1997, 334, 299-307.
42. Van der Graaf, P.H., Van Schaick, E.A., Viller, S.A.G., De Greef, H.J.M.M., IJzerman, A.P., Danhof, M., *J.P. & Kzco/E.TTz.*, 1999, 290, 702-709. 40
43. Gin, J.B., Dekker, C.A., *Biochem.*, 1968, 7, 1413-1420.
44. Vorbruggen, H., Hofle, G., *Chem.Ber.*, 1981, 114, 1256-1268.
45. Vorbruggen, H., Krolikiewicz, K., Bennua, B., *Chem.Ber.*, 1981, 114, 1234-1255.
46. Lorenzen, A., Fu, M., Vogt, H., Schwabe, U., *M Pharmacol.*, 1993, 44, 115-123.
47. Lorenzen, A., Guerra, L., Vogt, H., Schwabe, U., *Mol.Pharmacol.*, 1996, 49, 915-926.
48. Leonard, N.J., Carraway, K.L., *J Heterocycl.Chem.*, 1966, 3, 485-487.
49. Levene, P.A., Stiller, E.T. *J.Biol.Chem.*, 1934, 187-201. 50

50. Beodes, M., Shamsazar, J., Antonakis, K., Synthesis, 1988, 560-562.
51. McCall, M.J., Taylor, M.R., Acta Cryst., 1976, B32, 1687-1691.
52. Vi er, G.M., Thesis : "Synthesis of some modified nucleotide derivatives and the possible role of mirror-image nucleotides in molecular evolution". 1986, pp 52.
53. Saneyoshi, M., Satoh, E., Chers. Pharm. Bull., 1979, 27, 2518-2521.
54. Lohse, M.J., Klotz, K.-N., Schwabe, U., Cristalli, G., Vittori, S., Grifantini, M., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1988, 337, 687-689.
55. Kim, H.O., Siddiqi, S.M., Olah, M.E., Stiles, G.L., K.A., J., J. Med. Chem., 1994, 37, 3614-3621.

10

本発明を理解するために、おおよびどのように実施がなされるかを参照するために、好ましい態様を、限定されない実施例により、以下の添付の図面を参照してここに記載する。

【図面の簡単な説明】

【0175】

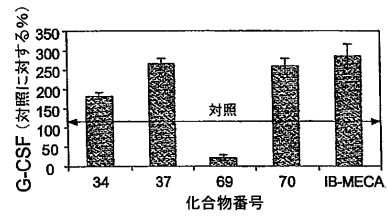
【図1】50 μ Mの薬剤の存在下でヒト血液試料中のG-CSF産生レベルを決定したインビトロアッセイの結果を示す棒グラフである。特に、G-CSFの産生に対する化合物34、37、39、および70(上記参照されたもの)の効果を試験し、一方アデノシンA₃受容体アゴニストのIB-MECAを対照として使用した。

【図2】10 μ Mの化合物の存在下で骨髓細胞の増殖を試験したインビトロアッセイの結果を示す棒グラフである。特に、化合物34、37、39、および70(上記参照されたもの)の[³H]チミジン取り込みに対する効果を、対照として使用したアデノシンA₃受容体アゴニストのIB-MECAと比較して調査した。

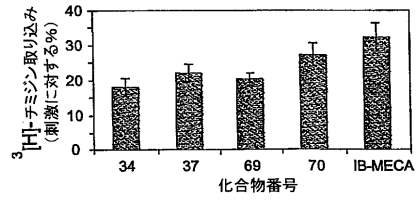
20

【図3】毎日二回用量の化合物34、37、39、および70(上記参照されたもの)(150 μ mole/Kg体重あたりの用量)を接種した未処置マウスの白血細胞数(図3A)、絶対好中球数(ANC)(図3B)、血清G-CSFレベル(図3C)に対する本発明のいくつかの化合物の効果における、インビボアッセイの結果を示す棒グラフである。

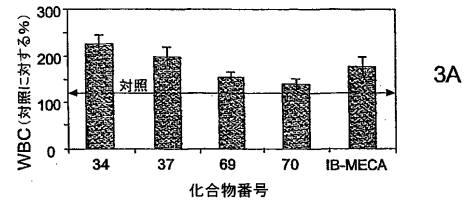
【図 1】



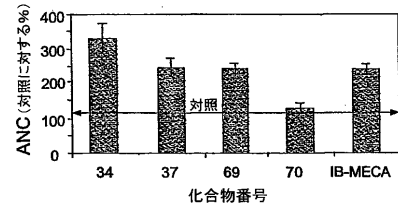
【図 2】



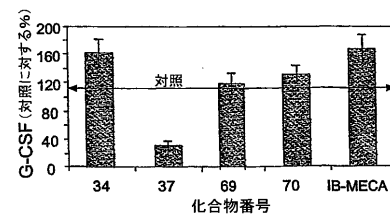
【図 3】



3A



3B



3C

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100091351

弁理士 河野 哲

(74)代理人 100088683

弁理士 中村 誠

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100095441

弁理士 白根 俊郎

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100100952

弁理士 風間 鉄也

(72)発明者 ファン・ティルブルク、エリカ

オランダ国、エヌエル - 1 0 7 7 2 ジェイエックス・アムステルダム、ファン・ヒルリガエルシュ
トラート 1 7

(72)発明者 イジザーマン、アド

オランダ国、エヌエル - 2 0 3 6 エムビー・ハーレム、パーク・オーシュタースパーム 6

審査官 淵野 留香

(56)参考文献 特開平 0 6 - 1 2 8 2 8 1 (J P , A)

特表平 1 1 - 5 1 1 4 3 6 (J P , A)

国際公開第 9 8 / 0 1 5 2 7 6 (W O , A 1)

国際公開第 0 0 / 0 2 3 4 5 7 (W O , A 1)

国際公開第 9 9 / 0 2 4 4 5 0 (W O , A 1)

米国特許第 0 5 7 7 3 4 2 3 (U S , A)

Biochemical Pharmacology (1992), 43(5), 1089-1093

Canadian Journal of Physiology and Pharmacology (1980), 58(6), 673-691

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61P 3/10

A61P 9/00

A61P 9/12

A61P 25/04

A61P 25/18

A61P 35/00

CA/REGISTRY(STN)