

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-522795

(P2004-522795A)

(43) 公表日 平成16年7月29日(2004.7.29)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 H 19/167

C 0 7 H 19/167

4 C 0 5 7

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 K 31/7072

4 C 0 8 6

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/12

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-569853 (P2002-569853)

(86) (22) 出願日 平成14年3月3日 (2002.3.3)

(85) 翻訳文提出日 平成15年9月2日 (2003.9.2)

(86) 国際出願番号 PCT/IL2002/000161

(87) 国際公開番号 W02002/070534

(87) 国際公開日 平成14年9月12日 (2002.9.12)

(31) 優先権主張番号 0105335.4

(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)

(71) 出願人 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 シーシ

ー・ライデン、アインシュタインペーグ

5 5、ゴルラエウス・ラボラトリーズ内

(71) 出願人 501271169

カン・フィテ・バイオファーマ・リミテッ

ド

イスラエル国 4 9 1 7 0 ペタク・ティ

クバ、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 100091351

弁理士 河野 哲

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C 2 , 8 - 二置換アデノシン誘導体およびそれらの種々の使用

(57) 【要約】

【課題】 C 2 , 8 - 二置換アデノシン誘導体およびそれらの種々の使用

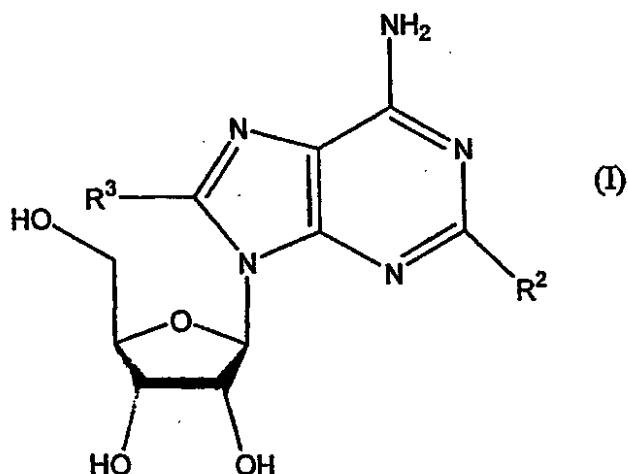
【解決手段】 本発明は、アデノシン受容体、特に A_{2A} 受容体の強力なアゴニストである C 2 , 8 - 二置換アデノシン誘導体に関する。さらに、本発明は、そのようなアデノシン誘導体およびそれらの化合物を含む医薬品組成物を調製する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物またはその塩

【化 1】



10

[ここで、 $-R^2$ および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 $-NR^4R^5$ の基(ここで、 R^4 および R^5 は、

20

独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 $-SR^6$ の基(ここで、 R^6 は、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア(ラ)ルキル基である)を表す:

但し、

(i) R^2 が $-NH_2$ であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表さない;

(ii) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない;

(iii) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアルキルを表さない]。

30

【請求項 2】

R^2 はハロゲン原子、アルケニル、アルキニル、または、ア(ラ)ルキルアミンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記ハロゲン原子はヨウ素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記アルケニルまたはアルキニル基は、それぞれ C_6 -アルケニルまたは C_6 -アルキニル基である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記 R^2 は、1-ヘキセニルまたは 1-ヘキシニルである、請求項 4 に記載の化合物。

40

【請求項 6】

前記 1-ヘキセニルは、(E) 1-ヘキセニル異性体である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 はアルキルアミン基、ア(ラ)ルキルアミン基、またはアルキニル基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記アルキルアミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミンから選択され、前記ア(ラ)ルキルアミンはベンジルアミンである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

50

前記 R^2 は、1 - ヘキシニルであり、前記 R^3 はメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、およびブチルアミンから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記 R^2 は、(E) 1 - ヘキセニルであり、前記 R^3 はメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、およびブチルアミンから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

アデノシン A_{2A} 受容体のアゴニストである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

アデノシン A_{2A} 受容体の部分アゴニストである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 13】

2 - ヨード - 8 - メチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

2 - ヨード - 8 - エチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

2 - ヨード - 8 - プロピルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

2 - ヨード - 8 - ブチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】 20

2 - ヨード - 8 - ベンジルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - メチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - エチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - プロピルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。 30

【請求項 21】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - ブチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - ベンジルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - メチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】 40

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - エチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - プロピルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - ブチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - ベンジルアミノアデノシンである、請求項 1 に記 50

載の化合物。

【請求項 28】

2, 8 - ジ - (1 - ヘキシニル) アデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

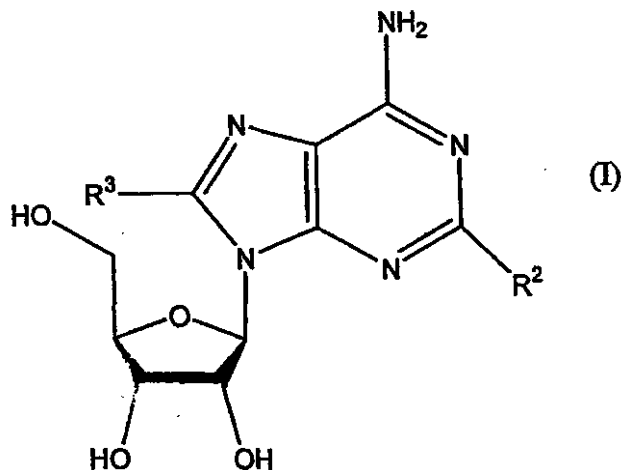
【請求項 29】

2, 8 - ジ - ベンジルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

一般式 (I) の化合物またはその塩の調製方法であって、

【化 2】



10

20

[ここで、 $-R^2$ および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ基、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 $-NR^4R^5$ の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 $-SR^6$ の基(ここで、 R^6 は、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア(ラ)ルキル基である)を表す；

但し、

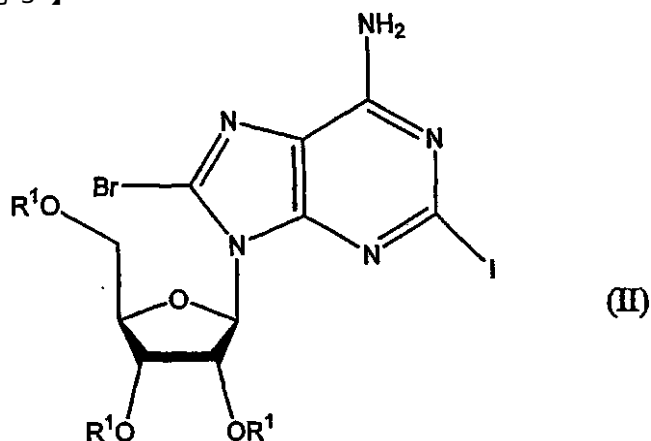
(i) R^2 が $-NH_2$ であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表さない；

(ii) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない；

(iii) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアルキル基を表さない]

該方法は、式 (II) の化合物を、

【化 3】



40

50

[ここで、 R^1 は、水素原子またはメチルカルボニルを表す]

下記の群から選択される少なくとも一つの試薬の1または2当量とともに反応させることを含む方法：

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア（ラ）ルキン；および/または

- テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（0）、 K_2CO_3 、および（E）

- 1 - ボロカテコール - 1 - ア（ラ）ルケン、および/または

- 上記で定義される R^3 基を含む求核試薬。

【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の方法であって、前記一般式（II）の化合物を、下記の試薬の一つの 1 当量で処理し、

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア（ラ）ルキン；または

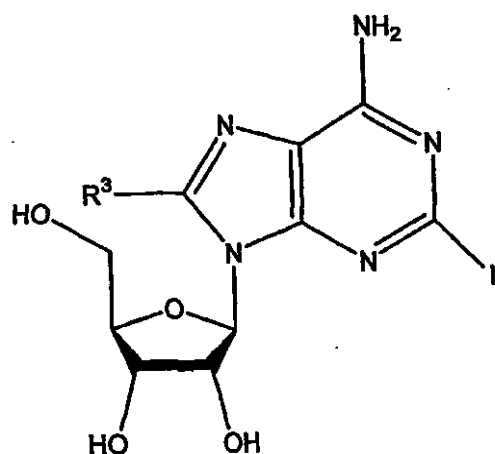
- テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（0）、 K_2CO_3 、および（E）

- 1 - ボロカテコール - 1 - ア（ラ）ルケン、または

- 下記で定義される R^3 基を含む求核試薬：

一般式（III）の化合物を得ることを含む方法

【化 4】



(III)

[R^3 は定義されたもの]。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の方法であって、前記式（III）の化合物を下記から選択される試薬の 1 当量と反応させ、

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア（ラ）ルキン；または

- テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（0）、 K_2CO_3 、および（E）

- 1 - ボロカテコール - 1 - ア（ラ）ルケン、または

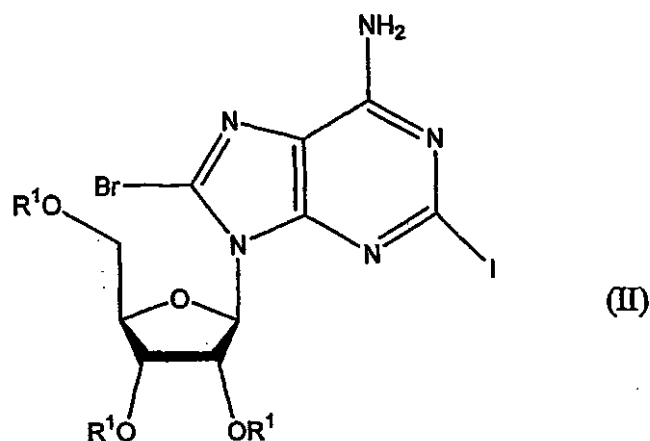
- R^3 基（先に定義した通り）を含む求核試薬；

前記一般式（I）の化合物を得ることを含む方法。

【請求項 3 3】

請求項 3 0 に記載の方法であって、式（II）の化合物を、

【化 5】



10

[ここで、 R^1 は定義されたもの]

下記から選択される試薬の2当量と反応させ、

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア(ラ)ルキン；または
- テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)、 K_2CO_3 、および(E)
- 1-ボロカテコール-1-ア(ラ)ルケン、または
- R^3 基(先に定義した通り)を含む求核試薬；

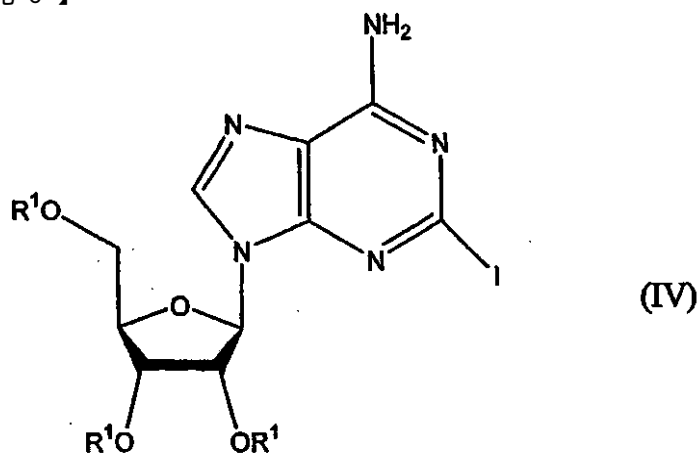
20

R^2 および R^3 が同一である前記式(I)の化合物を得ることを含む方法。

【請求項34】

請求項30に記載の方法であって、前記式(II)の化合物を、塩基の存在下で、臭素と下記の一般式(IV)の化合物とを反応させて得る方法：

【化 6】



30

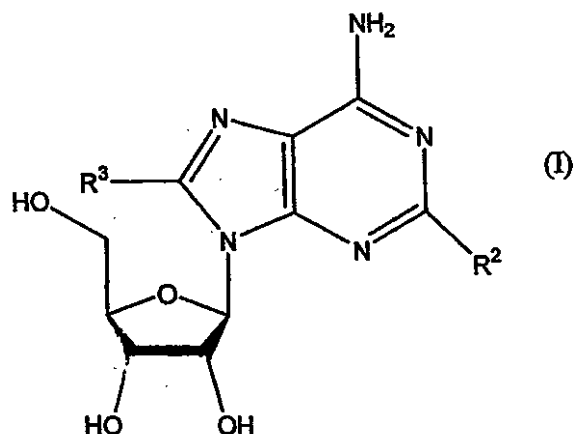
[ここで、 R^1 は水素またはメチルカルボニルである]。

40

【請求項35】

式(I)の化合物またはその塩を、特定の実施例に記載したようにして調製する方法：

【化 7】



10

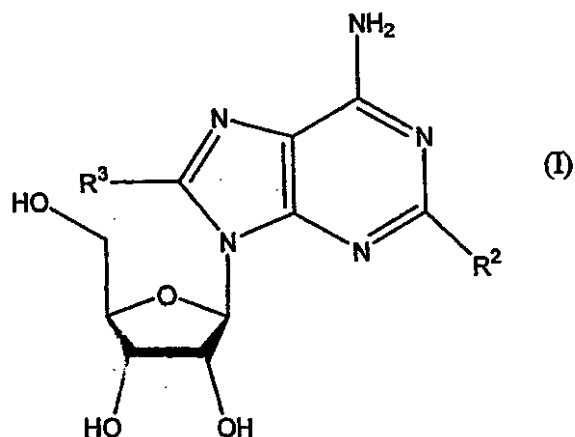
[ここで - R^2 および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ基、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 - NR^4R^5 の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 - SR^6 の基(ここで、 R^6 は、水素、低級アルキル、低級アルカノイル、またはア(ラ)ルキル基である)を表す]。

20

【請求項 36】

有効量の式 (I) の化合物またはそれらの塩を活性成分として含み、更に薬剂的に許容される添加剤を含む医薬組成物：

【化 8】



30

[ここで、 - R^2 および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ基、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 - NR^4R^5 の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 - SR^6 の基(ここで、 R^6 は、水素、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア(ラ)ルキル基である)を表す：

40

但し、

(i) R^2 が - NH_2 であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表さない；

(ii) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない；

(iii) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアル

50

キルを表さない]。

【請求項 37】

R^2 はハロゲン原子、アルケニルまたはアルキニルまたはア(ラ)ルキルアミンである、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記ハロゲン原子はヨウ素である、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記アルケニルまたはアルキニル基は、 C_6 -アルケニルまたは C_6 -アルキニル基である、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記 R^2 は、1-ヘキセニルまたは1-ヘキシニルである、請求項 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記 1-ヘキセニルは、(E) 1-ヘキセニル異性体である、請求項 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

R^3 は、アルキルアミン、アラルキルアミンまたはアルキニル基を表す、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

前記アルキルアミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミンから洗濯され、前記ア(ラ)ルキルアミンはベンジルアミンである、請求項 42 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

前記 R^2 は 1-ヘキシニルであり、前記 R^3 は、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、またはブチルアミンから選択される、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

前記 R^2 は、(E) 1-ヘキセニルであり、前記 R^3 は、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、またはブチルアミンから選択される、請求項 36 の医薬組成物。

【請求項 46】

アデノシン A_{2A} 受容体を活性化するための、請求項 36 の組成物。

【請求項 47】

アデノシン A_{2A} 受容体を部分的に活性化するための、請求項 46 の組成物。

【請求項 48】

経口投与に適したいずれかの形態に処方された、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 49】

アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストとしての使用するための、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

アデノシン A_{2A} 受容体の部分アゴニストとして使用するための、請求項 49 の化合物。

【請求項 51】

医薬組成物の調製のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の C2, 8-二置換アデノシン誘導体、それらの調製方法および種々の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アデノシンは、 P_1 -プリン受容体と呼ばれる特異的な膜結合受容体を活性化させて幅広い種々の効果を媒介する。 P_1 -プリン受容体の3つのサブクラスは、 A_1 , A_2 および A_3

10

20

30

40

50

であり、 A_2 はさらに A_{2A} および A_{2B} に細分化される。全てのアデノシン受容体は、酵素アデノシン酸シクラーゼと結合しており、 A_1 および A_3 アデノシン受容体の活性化はアデノシン酸シクラーゼを阻害するが、活性化された A_{2A} および A_{2B} 受容体はそれを刺激する。アデノシン A_{2A} 受容体は全身のいたるところで見出すことができ、 A_{2A} 受容体アゴニストは、血栓症、冠状動脈の病気の診断、虚血、再灌流における血小板凝集を抑制するために使用でき得る¹。さらにそのうえ、アデノシン A_{2A} 受容体の活性化は、他の受容体の結合特性を変化させることが示された。ラットの線状体膜におけるアデノシン A_{2A} 受容体を刺激すると、ドーパミン D_2 受容体に結合するアゴニストの親和性が減少する^{2,3}。これは、精神病の治療において、新しい治療学的アプローチとしてのアデノシン A_{2A} 受容体アゴニストの使用可能性を生じさせる。しかしながら、受容体が広範に分布しているため、アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストの所望の作用は、心血管に対する作用のような重大な副作用を伴う。アデノシン受容体の部分アゴニストを設計することは、様々な組織における受容体-エフェクターの差異を利用することによって、インビボで選択的作用を達成するための有用なツールであることが既に示されている⁴⁻⁷。それ故、アデノシン A_{2A} 受容体の部分アゴニストは、望ましくない心血管性作用のない抗精神病薬剤として開発され得る。

10

【0003】

アデノシン A_{2A} 受容体に対する選択性は、アデノシン A_{2A} 受容体に A_1 と比べて高い親和性を誘起する1-ヘキシニルまたは1-ヘキシニル基のようなC2-置換基の導入により得ることができる⁸⁻¹⁰。一般に、アデノシン受容体の部分アゴニストは、5'位置にアルキルチオ-置換基を導入することによって達成される^{5,11}。しかしながら、アデノシン A_1 受容体の部分アゴニストも、アデノシンのC8位置にアルキルアミノ置換基を導入することによってうまく達成されている¹²。8-アルキルアミノ置換CPA誘導体は、心血管活性を試験したとき、親和性があまり大きくないにも関わらず、インビボでアデノシン A_1 受容体の部分アゴニストであることが証明された^{6,13,14}。

20

【0004】

(従来技術の一覧)

次は、本発明の分野の技術の適切な開示であると考えられる従来技術の一覧であり、その全ては、下記において提供される刊行物の一覧に含まれる。下記の括弧中に、参考文献リストの一覧におけるこれらの文献の番号を示す。

30

【参考文献1】

【0005】

- Cristalli, G., Eleuteri, A., Vittori, S., Volpini, R., Lohse, M.J., Klotz, K.-N., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2363-2368 (reference no. 8).
- Matsuda, A., Shinozaki, M., Yamaguchi, T., Homma, H., Nomoto, R., Miyasaka, T., Watanabe, Y., Abiru, T., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 241-252 (reference no. 9).
- Vittori, S., Camaioni, E., Di Francesco, E., Volpini, R., Monopoli, A., Dionisotti, S., Ongini, E., Cristalli, G., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4211-4217 (reference no. 10). 10
- Matsuda, A., Shinozaki, M., Miyasaka, T., Machida, H., Abiru, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 1766-1769 (reference no. 15).
- Francis, J.E., Webb, R.L., Ghai, G.R., Hutchison, A.J., Moskal, M.A., deJesus, R., Yokoyama, R., Rovinski, S.L., Contardo, N., Dotson, R., Barclay, B., Stone, G.A., Jarvis, M.F., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2570-2579 (reference no. 20). 20
- Camaioni, E., DiFrancesco, E., Vittori, S., Volpini, R., Cristalli, G., *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 2267-2275 (reference no. 22).
- Homma, H., Watanabe, Y., Abiru, T., Murayama, T., Nomura, Y., Matsuda, A., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2881-2890 (reference no. 23).
- Vittori, S., Camaioni, E., Constanzi, S., Volpini, R., Klotz, K.-N., Cristalli, G., *Nucleosides and Nucleotides*, **1999**, *18*, 739-740 (reference no. 24). 30
- Volpini, R., Camaioni, E., Costanzi, S., Vittori, S., Klotz, K.-N., Cristalli, G., *Nucleosides and Nucleotides*, **1999**, *18*, 2511-2520 (reference no. 25).
- Klotz, K.-N., Camaioni, E., Volpini, R., Kachler, S., Vittori, S., Cristalli, G., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1999**, *360*, 103-108 (reference no. 26).

40

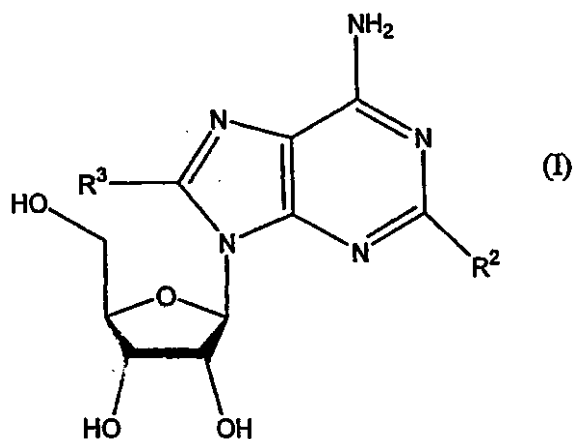
【 発 明 の 開 示 】

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 0 6 】

第一の側面に従って、本発明は次の一般式（I）を有するC₂，8 - 二置換アデノシン誘導体またはその塩を提供する（下記において「本発明の化合物」と言及する）：

【 化 9 】



10

【 0 0 0 7 】

[ここで、 $-R^2$ および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ基、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 $-NR^4R^5$ の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 $-SR^6$ の基(ここで、 R^6 は、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア(ラ)ルキル基である)を表す；

20

但し、

(i) R^2 が $-NH_2$ であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表さない；

(ii) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない；

(iii) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアルキルを表さない]。

【 0 0 0 8 】

ここで使用される「低級アルキル」という用語は、1 ~ 10の炭素原子を主鎖に含む直鎖または分枝鎖の何れかの飽和炭化水素を示す。

【 0 0 0 9 】

従って、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」という用語は、2 ~ 10の炭素原子を主鎖に含む直鎖または分枝鎖の炭化水素を示し、このうち少なくとも二つの炭素原子はそれぞれ二重結合または三重結合を介して結合している。

30

【 0 0 1 0 】

それ故、「低級」という用語は炭化水素を定義するために用いられる場合、10より多くない炭素原子を有する何れかの炭化水素鎖を示すと理解されるべきである。

【 0 0 1 1 】

本発明の化合物は、式(I)の化合物の塩、特に、生理学的に許容される塩を含む。「生理学的に許容される塩」という用語は、無毒のアルカリ金属、アルカリ土類金属、および、製薬工業において通常使用される、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、バリウム、アンモニウム、およびプロタミン亜鉛塩を含むアンモニウム塩の何れかであり、当該分野で周知の方法によって調製される。この用語はまた、無毒の酸付加塩を含み、それは通常、本発明の化合物と適切な有機酸または無機酸を反応させて調製する。酸付加塩は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持しているもので、生物学的に、またはその他の点で望ましくないものである。酸を含む例は、鉍酸、および、とりわけ、塩化水素、塩化臭素、硫酸、窒素酸、リン酸、メタリン酸などに由来するものである。有機酸は、とりわけ、酒石酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、マレイン酸、乳酸、フマル酸、ベンゼン酸、桂皮酸、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、およびアリアルスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸を含む。

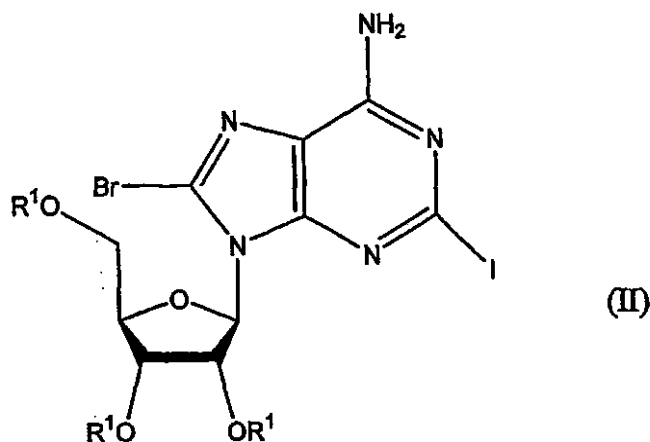
40

50

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、本発明の化合物（即ち、上記で定義した式（Ⅰ）の化合物）またはそれらの塩の調製方法を提供する。その方法は、一般に、式（Ⅱ）の化合物を、

【 化 1 0 】



10

【 0 0 1 3 】

[ここで、 R^1 は、水素原子またはメチルカルボニル基を表す]

20

下記から選択される少なくとも一つの試薬の1以上の当量とともに反応させ：

- PdCl₂、トリアリルホスフェート、CuI、および、ア（ラ）ルキン；
- テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（0）、K₂CO₃、および（E）
- 1 - ボロカテコール - 1 - ア（ラ）ルケン；または
- 下記で定義される R^3 基を含む求核試薬；

前記式（Ⅰ）の化合物を得ることを含む。

【 0 0 1 4 】

下文に詳述されるように、本発明の方法は、使用する試薬の量および数によって R^2 および R^3 が同一かまたは異なる化合物を提供する。例えば、一般式（Ⅰ）の化合物の2 - および8 - 位置に異なる置換基を得るために、好ましくは二つの工程が実行され、各工程は異なる置換基をもたらす前記試薬の一つの1当量を用いた処理を含む。

30

【 0 0 1 5 】

本発明はまた、活性成分として、上記で定義した本発明の一以上の化合物の有効量を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 6 】

ここで開示される新規の化合物および組成物の他の使用の何れも、本発明の範囲内であることは明らかである。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 7 】

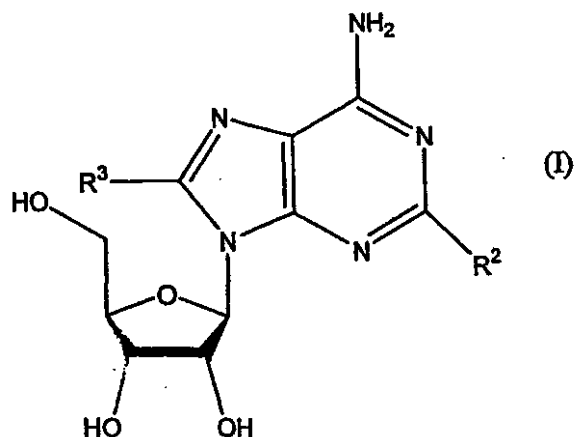
本発明は、C8置換およびC2, 8 - 二置換アデノシン誘導体が、 A_1 および A_3 受容体と比べて、 A_{2A} 受容体に対して高い親和性および/または A_{2A} 選択性を示すという驚くべき発見に基づいている。

40

【 0 0 1 8 】

第一の側面に従って、本発明は下記の一般式（Ⅰ）を有するC2, 8 - 二置換アデノシン誘導体を提供する：

【 化 1 1 】



10

【0019】

[ここで、 $-R^2$ および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アラルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 $-NR^4R^5$ の基（ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア（ラ）ルキル基である）、または一般式 $-SR^6$ の基（ここで、 R^6 は、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア（ラ）ルキル基である）を表す；

20

但し、

(i) R^2 が $-NH_2$ であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表さない；

(ii) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない；

(iii) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアルキルを表さない]。

【0020】

一つの実施例に従って、置換基 R^2 は、ハロゲン原子、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニルまたはア（ラ）ルキルアミンを表す。さらに好ましくは、アルケニルまたはアルキニル基はそれぞれ、 C_6 -アルケニルまたは C_6 -アルキニルであり、ハロゲン原子はヨウ素であり、ア（ラ）ルキルアミン基はベンジルアミンである。

30

【0021】

さらなる特定の実施例に従って、 R^2 はハロゲン原子、好ましくはヨウ素原子である。

【0022】

もう一つの実施例に従って、 R^2 は1-ヘキセニルまたは1-ヘキシニルであり、前者は好ましくは(E)1-ヘキセニル異性体を表す。

【0023】

R^3 置換基は好ましくはアルキルアミン、アラルキルアミン、アルキニルまたはアルキニル基を表す。アルキルアミンは好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミンから選択され、アルキニルは好ましくは1-ヘキシニルであり、ア（ラ）ルキルアミンは好ましくはベンジルアミンであるが、しかしながら後者は、アニリンおよび置換アリールアミンをも含むことができる。

40

【0024】

下記の実施例で述べるように、本発明の化合物は生物学的に活性であることが見出された。

【0025】

「生物学的に活性」という用語は、本発明の化合物が、例えば目的とする受容体における測定可能な効果のような生物学的な活性を有することを示す。下文に詳述するように、本発明の化合物は、好ましくはアデノシン受容体アゴニストとして、更に好ましくはアデノ

50

シン A_{2A} 受容体アゴニストとして働くアデノシン受容体活性を誘起することができる。

【0026】

「アゴニスト」という用語は、相補的な生物学的（活性）受容体に結合して活性化させ、その受容体における生物学的応答を引き起こすか、またはその受容体の既存の活性を増強させる、生物学的に活性なリガンドを言う。実際は、アゴニストは天然のリガンド、本件の場合にはアデノシンの効果を擬態し、時には、天然のリガンドによって誘起された効果と比べて、得られる生物学的効果を上昇させる、或いはその期間を延長させることすらある。

【0027】

本発明の化合物は、アデノシン A_{2A} 受容体に対する高い選択性および親和性を有し、アデノシン受容体を活性化することが特異的に発見された。従って、本発明の化合物はアデノシン A_{2A} 受容体アゴニストと認識されることができ、さらに好ましくは、下記の実施例で示されるように、本発明の化合物はアデノシン A_{2A} 受容体の部分アゴニストである。

【0028】

受容体が、可能な最大の応答を生じるのは（または誘起（例えば、濃度を上昇したとき））、この受容体を活性化させることによって達成可能である。

【0029】

本発明の化合物は、たとえその濃度が高くても、それが結合する受容体の最大活性を生成することができない場合は「部分アゴニスト」とであるとみなした。

【0030】

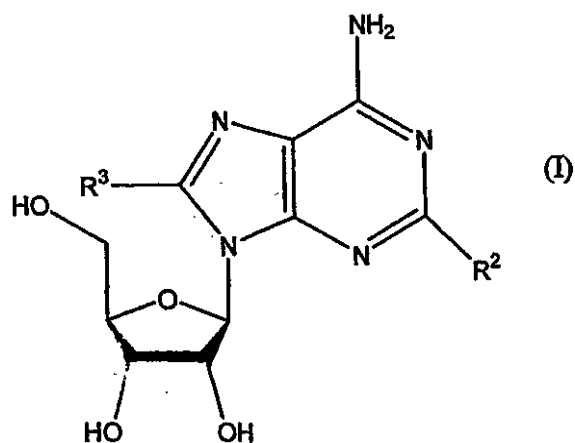
本発明の化合物は、好ましくは、下記を含む：

- 2 - ヨード - 8 - メチルアミノアデノシン（後述の化合物 7）；
- 2 - ヨード - 8 - エチルアミノアデノシン（後述の化合物 8）；
- 2 - ヨード - 8 - プロピルアミノアデノシン（後述の化合物 9）；
- 2 - ヨード - 8 - ブチルアミノアデノシン（後述の化合物 10）；
- 2 - ヨード - 8 - ベンジルアミノアデノシン（後述の化合物 11）；
- 2 - （1 - ヘキシニル） - 8 - メチルアミノアデノシン（後述の化合物 12）；
- 2 - （1 - ヘキシニル） - 8 - エチルアミノアデノシン（後述の化合物 13）；
- 2 - （1 - ヘキシニル） - 8 - プロピルアミノアデノシン（後述の化合物 14）；
- 2 - （1 - ヘキシニル） - 8 - ブチルアミノアデノシン（後述の化合物 15）；
- 2 - （1 - ヘキシニル） - 8 - ベンジルアミノアデノシン（後述の化合物 16）；
- 2 - （（E） - 1 - ヘキセニル） - 8 - メチルアミノアデノシン（後述の化合物 17）；
- 2 - （（E） - 1 - ヘキセニル） - 8 - エチルアミノアデノシン（後述の化合物 18）；
- 2 - （（E） - 1 - ヘキセニル） - 8 - プロピルアミノアデノシン（後述の化合物 19）；
- 2 - （（E） - 1 - ヘキセニル） - 8 - ブチルアミノアデノシン（後述の化合物 20）；
- 2 - （（E） - 1 - ヘキセニル） - 8 - ベンジルアミノアデノシン（後述の化合物 21）；
- 2, 8 - ジ - （1 - ヘキシニル）アデノシン（後述の化合物 22）；
- 2, 8 - ジ - ベンジルアミノアデノシン（後述の化合物 23）。

【0031】

第 2 の側面に従って、本発明は一般式（I）の化合物またはその塩の調製方法を提供する：

【化 12】



10

【0032】

[ここで、 $-R^2$ および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 $-NR^4R^5$ の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 $-SR^6$ の基(ここで、 R^6 は、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア(ラ)ルキル基である)を表す；

20

但し、

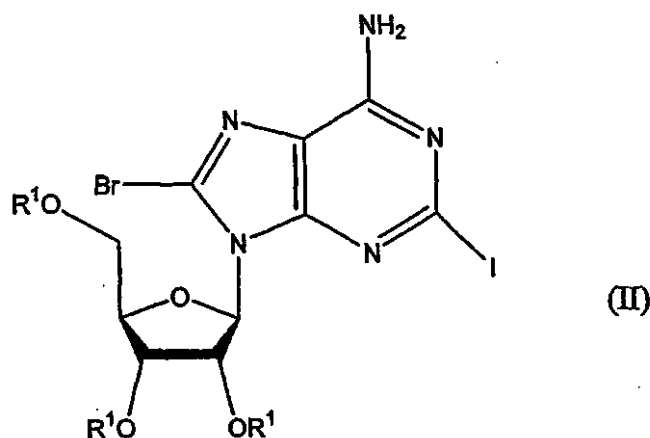
(i) R^2 が $-NH_2$ であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表さない；

(ii) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない；

(iii) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアルキル基を表さない]、

該方法は、式(II)の化合物を、

【化13】



30

40

【0033】

[ここで、 R^1 は、水素原子またはメチルカルボニル基を表す]

下記から選択される少なくとも一つの試薬の1以上の当量とともに反応させることを含む方法である：

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア(ラ)ルキン；および/または

- テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)、 K_2CO_3 、および(E)

- 1-ボロカテコール-1-ア(ラ)ルケン、および/または

50

- 上記で定義される R^3 基を含む求核試薬。

【0034】

本発明の方法は、該選択された試薬の二以上の当量を開始化合物とすれば、一の工程の反応で実行することができ、あるいは二の工程で実行することができる。

【0035】

反応を一工程で行うとき、得られる化合物は、使用された試薬の量に従って同一かまたは異なる置換基を R^2 および R^3 に含む。例えば、一当量のみの試薬を使用した場合、次の一般式 (III) の化合物は、C 8 のみが置換され、二以上の当量の試薬を使用した場合は、同じ基で C 2 および C 8 が置換された化合物が得られる。

【0036】

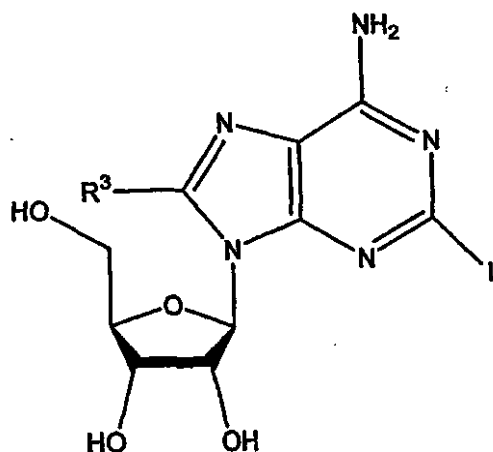
二工程の方法を行う場合、 R^2 および R^3 が異なる生成物を得ることが可能である。このためには、二つの連続的な反応工程において、下記から選択される異なる試薬をそれぞれ約一当量使用する：

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI およびア(ラ)ルキン；または
- テトラキス(トリフェニルフォスフィン) - パラジウム(0)、 K_2CO_3 および (E) - 1 - ボロカテコール - 1 - ア(ラ)ルケン、または
- 定義された R^3 基を含む求核試薬。

【0037】

中間生成物として、すなわち、一当量の試薬を用いた後に、次の一般式 (III) の化合物が得られる：

【化14】



(III)

【0038】

[R^3 は定義されたもの]

これはさらに、下記から選択される試薬の1当量と反応させられる：

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI およびア(ラ)ルキン；または
- テトラキス(トリフェニルフォスフィン) - パラジウム(0)、 K_2CO_3 および (E) - 1 - ボロカテコール - 1 - ア(ラ)ルケン、または
- 定義された R^3 基を含む求核試薬；

第2の反応工程の試薬は、第一の反応工程において用いられたものと異なる。

【0039】

各工程で使用する置換基および試薬によって、2 - および 8 - 位置に二つの異なる置換基を有する化合物が得られる二工程の反応とは反対に、一工程の反応において試薬を二(またはそれ以上)当量使用することによって、2 - および 8 - 位置の置換基が同一になる。

【0040】

本発明の方法で使用される式 (II) の開始化合物は、例えば、臭素を塩基の存在下で次の式 (V) の化合物と反応させることによって得られる：

10

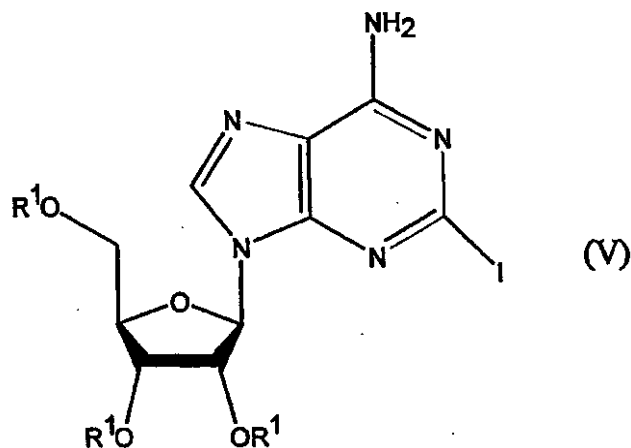
20

30

40

50

【化 1 5】



10

【0041】

[ここで R^1 は同一かまたは異なり、水素原子またはメチルカルボニル基を表す]。しかしながら、開始化合物を得る他の何れの方法も、本発明の方法に適用可能であることは明白である。

【0042】

本発明の方法によって得られた化合物は、好ましくは R^2 が水素原子、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 R^3 がアルキルアミン、ア(ラ)ルキルアミンまたはアルキニルを表す。

20

【0043】

一つの実施例に従って、 R^2 はヨウ素または C_6 -アルケニル、または C_6 -アルキニル基であり、後者は好ましくは、それぞれ、1-ヘキセニルまたは1-ヘキシニルであり、1-ヘキセニル基は好ましくは(E)1-ヘキセニル異性体である。

【0044】

R^3 がアルキルアミン基である場合、低級アルキルアミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミンからなる群から選択されることが好ましいが、 R^3 がア(ラ)ルキルアミンである場合、ベンジルアミンが好ましい。

30

【0045】

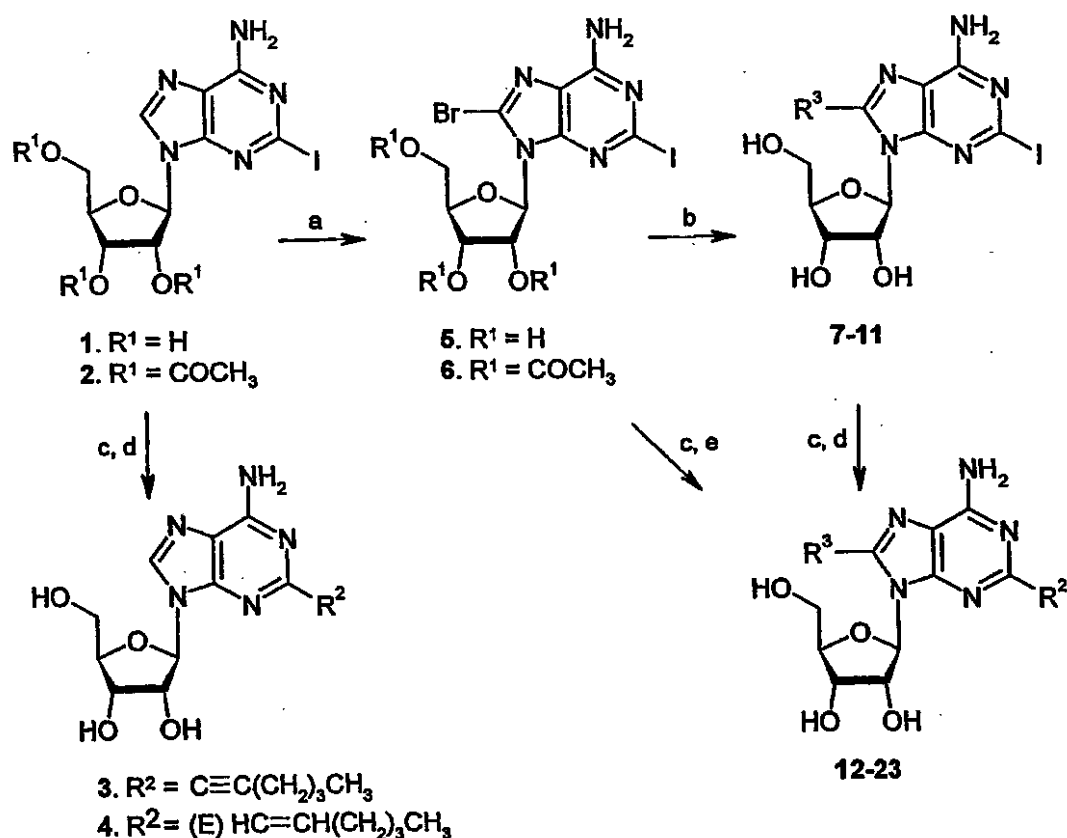
一つの実施形態に従って、 R^2 は1-ヘキシニルである。しかし、他の実施形態に従って、 R^2 は(E)1-ヘキセニルである。両方の実施形態において、 R^3 は好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、およびブチルアミンから選択される。

【0046】

C2, 8-二置換アデノシン誘導体3-5、7-23の一般的な調製方法は、次のスキームIに示されるが、これに限定されない：

【化 1 6】

スキーム I



(a) (i) NaOAc バッファー(1.0M, pH4), Br₂ (ii) NaHSO₃, NaOH 水溶液; (b) 適切なアミン; (c) CH₃CN, Et₃N, CuI, PdCl₂, Ph₃P および 1-ヘキシニルまたは(d) CH₃CN: DMF (1:1), テトラキス(トリフェニルフォスフィン)-パラジウム(0), K₂CO₃ および(E)-1-ボロカテコール)-1-ヘキセン; (e) ベンジルアミン, 還流;

10

20

30

40

50

【0047】

後述するように、化合物 2 - (1 - ヘキシニル) アデノシン (3) は、2 - ヨードアデノシン (1) と 1 - ヘキシニルを反応させることによって (良い収率で (85%)) 調製された^{8、15}。化合物 4 は、1 を (E) - 1 - (ボロカテコール) - 1 - ヘキセンと反応させることによって調製された¹⁰。C 2, 8 - 二置換誘導体を得るために、非保護 2 - ヨードアデノシン (1) または 2', 3', 5' - トリ - O - アセチル - 2 - ヨードアデノシン (2) を、C 8 - 位置で臭素化した¹⁶。

【0048】

続いて、適切なアミンと共に 5 または 6 のいずれかを一晩攪拌することによって、この位置に別のアミンを導入することができる。これらの反応条件下で、アセチル保護基が存在する場合は速やかに除去され、化合物 7 - 11 が得られた (良い収率 (70 - 91%) で)。

【0049】

最後に、1 - ヘキシニルおよび (E) - 1 - ヘキセニル置換基が、化合物 3 および 4 のところで上述したように 2 - 位置に導入された。化合物 22 および 23 は、8 - ブロモ - 2 - ヨードアデノシン (5) を過剰の 1 - ヘキシニルまたはベンジルアミンで処理することによって得られた。

【0050】

他の側面に従って、本発明は、予防に有効な量を含めた治療に有効な量の、一以上の式 (I) の化合物または該化合物の塩、および医薬的に許容される添加剤を活性成分として含

む医薬組成物を提供する。本発明の組成物において使用される好ましい化合物は上記で定義されたものである。

【0051】

ここで記載された目的のための有効な量とは、当該技術に精通した者に周知の検討によって決定されるものである。その量は、望ましい治療効果、例えば病気または障害の治療を達成するに十分でなければならない。有効量は典型的に、適正に設計された臨床試験（例えば、投与範囲研究）において決定され、当該技術に精通した者は、有効量を決定するためにそのような試験をいかにして正しく行うかを知っている。一般的に知られているように、有効量は、リガンドと受容体の親和性、体内分布プロファイル、体内半減期のような薬理学的パラメーターを含む種々の要因、望ましくない副作用（あった場合に）、年齢および性別のような要因、その他に依存する。

10

【0052】

本発明の医薬組成物は、好ましくは、アデノシン A_{2A} 受容体の機能に関する病気の治療のためのものである。

【0053】

ここで使用されている「治療」という用語は、病気に関連した望ましくない症状を回復させるため、そのような症状が起こる前の徴候を防ぐため、病気の進行を遅らせるため、症状の悪化を遅らせるため、慢性期の病気によって起こされる不可逆的な障害を遅らせるため、重症度を減少させるまたは病気を治癒するため、生存率を上げるためまたはより速やかに回復させるため、病気の発生を防ぐため、または上記の二以上の組み合わせに効果的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言う。本発明に従った治療は、好ましくは、本発明の一以上の化合物によって、アデノシン受容体を活性化させること（またはすでに活性化受容体を上昇させること）を含み、好ましくはアデノシン A_{2A} 受容体を活性化させることを含む。

20

【0054】

「医薬的に許容される添加剤」という用語は、ここでは、前記化合物を組み合わせた物質および、これに限定されないが、希釈剤、賦形剤、担体、固体、または液体充填剤、または典型的に製剤に加えられ、それらが特定の形態、例えば丸薬形態を与えられたときに、それらに形態または粘度（consistency）を与える封入物質を、単純なシロップ、芳香性粉末、および他の様々なエリキシル剤として含む物質を言う。添加剤は、製剤に安定性、無菌性、および等張性（例えば、抗微生物防腐剤、抗酸化剤、キレート剤およびバッファ）を提供するための物質であり、微生物活性を防ぐための物質であり（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などのような抗微生物剤および抗真菌剤）、または食用香料などを有する製剤を提供するための物質である。

30

【0055】

好ましくは、添加剤は不活性で、無毒の物質であり、本発明の活性成分と反応しないものである。しかし、添加剤は、活性薬剤とその受容体の結合を増強するように設計されることができる。さらに、添加剤という用語は、予測可能な方法で活性成分の作用に影響する物質である補助薬を含むこともできる。

【0056】

添加剤は、従来使用されている何れのものでもよく、本発明の化合物の溶解度および反応性の欠乏のような化学 - 物理的考慮によって、および投与経路によってのみ制限される。

40

【0057】

本発明の活性薬剤は好ましくは患者に経口投与される。錠剤、懸濁液、溶液、乳濁液、カプセル、粉末、シロップ等のような、従来の化合物の投与方法が使用可能である。

【0058】

経口投与のために、本発明の組成物は、本発明の化合物の経口送達を促進するための添加剤を含むことができる。経口投与に適した製剤は、（a）水、生理食塩水、またはオレンジジュースのような希釈剤に溶解した、有効量の化合物のような液体溶液、（b）それぞれ固体または顆粒として所定量の活性成分を含む、カプセル、包、錠剤、ロゼンジ、およ

50

びトローチ、(c)粉末、(d)適切な液体による懸濁液、および(e)適切な乳濁液、から構成されることができる。液体製剤は、水および、例えばエタノール、ベンジルアルコール、およびポリエチレンアルコールなどのアルコールのような希釈剤、医薬的に許容される界面活性剤を用いた、或いは用いない懸濁剤または乳化剤、を含むことができる。カプセル形態は、例えば、界面活性剤、潤滑剤、および、乳糖、ショ糖、リン酸カルシウム、およびコーンスターチのような不活性充填剤を含む通常の硬いまたは柔らかい殻のゼラチンタイプであることができる。錠剤形態は、一以上の乳糖、ショ糖、マンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸、微細結晶セルロース、アカシア、ゼラチン、ガーゴム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースソディウムタルク(croscarmellose sodiumk talc)、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

10

10

20

30

40

50

【0059】

あるいは、その化合物は患者に非経口的に投与されることもできる。この場合、組成物は一般的に、注射可能な投与形態単位(溶液、懸濁液、乳濁液)に配合される。注射に適した医薬製剤は、滅菌水溶液または分散液、および、滅菌注射液または分散液に再構成される滅菌粉末である。担体は、溶媒、例えば水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセ

20

【0060】

活性成分の水に対する溶解度が低く、それ故、油性の担体を使用される場合、適した流動度は例えば、レシチンのようなコーティングを使用することによって、分散剤の場合は必要な粒子サイズを維持することによって、また、界面活性剤を使用することによって維持されることができる。

【0061】

非経口製剤に使用するのに適した脂肪酸は、オレイン酸、ステアリン酸、およびイソステアリン酸を含む。オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルは適した脂肪酸エステル

【0062】

活性成分の水に対する溶解度が低い場合に、非経口製剤に使用するのに適した石けん(sap)は、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウム、およびトリエタノールアミン塩、および、(a)例えば、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、およびハロゲン化アルキルピリジニウムの

40

【0063】

さらに、注射位置の刺激を最小にするかまたは除去するために、組成物は、約12~17の親水親油平衡(HLB)を持つ一以上の非イオン性界面活性剤を含むことができる。適した界面活性剤は、モノオレイン酸ソルピタンおよび、プロピレングリコールとプロピレノキシドの縮合によって形成される疎水性基を有する、エチレノキシド高分子量付

加体のようなポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む。

【0064】

添加剤の選択は、組成物を投与するのに使用する特定の方法によるのと同じように、本発明の特定の化合物によって特に決定される。

【0065】

上記にも関わらず、本発明の組成物は、本発明の化合物を一以上含み、他の生物学的活性物質を構成し、複合治療効果を提供することができる。

【0066】

上記で指摘したように、本発明の化合物は、アデノシン受容体、特にアデノシン A_{2A} 受容体に結合し、それを活性化し、またはその活性を誘起する能力があることが発見された。従って、本発明の組成物は、好ましくは、標的細胞に存在するアデノシン A_{2A} 受容体の活性化または活性の誘起を必要とする病気または障害を治療するためのものである。例えば、本発明の化合物または組成物は、高血圧、虚血性心疾患または脳疾患のような循環系疾患の治療または予防剤として有用である。また、本発明の化合物または組成物は、例えば精神病の治療、または創傷治療のための神経弛緩薬として有用である。

10

【0067】

上記または下記の本発明の化合物および組成物は、個々の患者の臨床的条件、投与の方法および部位、投与スケジュール、個々の年齢、性別、体重、および他の医学開業医に周知の要因を考慮に入れて、好ましい医学的な習慣に従って、投与および投薬される。

【0068】

投薬は、一日一度、または数日間に複数回であることができる。治療は一般的に、病気の進行の長さ、および薬の有効性および処置される個々の種と釣り合う長さを有する。適切な投与および投薬療法は、当該分野の通常の技術者に周知の従来の範囲決定技術 (range-finding techniques) によって決定されることができる。一般に、治療はより少ない投薬量、即ち、化合物の最適投薬量よりも少ない投薬量から開始される。その後、投薬量は、その状況下での最適効果に達するまで、少しずつ増加される。例えば投薬量範囲は、体重あたり、約 0.001 mg/kg ~ 約 10 mg/kg が一日当りに処置される。

20

【0069】

本発明は例証した方法で開示されたが、ここで使用された用語は、限定されず、記述の言葉の本来の意味を意図するものと理解されるべきである。上述の示唆を考慮に入れた本発明の多くの改変および変更が可能であることは明らかである。それ故、本発明は、後述の特定の開示による他に、従属請求項の範囲内で行われることが理解されるべきである。

30

【0070】

開示を通して、様々な刊行物が参照番号と対応して述べられる。刊行物の全引用は後の一覧に記載する。

【0071】

(特定の実施例)

材料および方法

- 化学物質および溶媒

全試薬は、標準的な市販元から分析用等級で入手した。 $[^3\text{H}] \text{DPCPX}$ (1, 3 - ジブロピル - 8 - シクロペンチルキサンチン)、 $[^3\text{H}] \text{CGS 21680}$ 、および $[^{125}\text{I}] \text{AB - MECA}$ は、 NEN (Hoofddorp, The Netherlands) から購入した。

40

【0072】

- クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、 Merck のシリカゲル F254 を用いたアルミニウムシート (20×20) を使用して行った。スポットは $\text{UV} (254 \text{ nm})$ で視覚化した。分取カラムクロマトグラフィーはシリカゲル ($230 \sim 400 \text{ ムッシュ ASTM}$) を用いて行った。

【0073】

- 機器および分析

50

元素分析はC, H, Nについて行った(分析化学研究部門、レイデン大学、オランダ)。
 ^{13}C NMRスペクトルは、50.1 MHzで、フーリエ変換モードで動作するPG2000コンピュータを備えたJEOL JNM-FX 200分光器を使用して測定した。 ^1H NMRスペクトルは、上記の分光器を用いて200 MHzで、またはフーリエ変換モードで動作するASPECT-2000コンピュータを備えたBruker WM-300分光器を用いて300 MHzで測定した。 ^1H および ^{13}C NMRの化学シフトは、内部標準であるテトラメチルシラン(TMS)に対し、ppm()で与えられる。

【0074】

全ての高分解能質量スペクトルは、EI実験(70 eV、分解能 1000)の直接挿入プローブを備えたFinnigan MAT900質量分光器で、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ースを備えたFinnigan MAT TSQ-70分光器で測定した。スペクトルは、80/20のメタノール/ H_2O に溶解した検体を一定に注入して収集した。ESIは、ソフトなイオン化技術であり、化学種を陽イオン化モードにおいてプロトン化、ナトリウム化し、陰イオン化モードで脱プロトン化する。

【0075】

化合物の分析は、移動相に 溶出剤A: 20% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ - 100% CH_3CN 、35分、または、溶出剤B: 30% $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ - 100% MeOH 、40分、のいずれかを用い; Alltima C18 5 μ (250 mm x 4.6 mm) カラム (Alltech Nederland BV, Breda, the Netherlands) を使用し、流速 1 mL/分で、逆相HPLC (Gilson HPLCシステム、712システムコントローラーソフト。Gilson Netherlands, Meyvis en Co BV, Bergen op Zoom, the Netherlands) によって行った。ピークは、UV吸光度(254 nm)を測定して確定した。保持時間は与えられている。

【0076】

融点は、Bocchiキャピラリー融点装置で測定した。

【0077】

<合成手順> (次に記載する化合物は、初出時に括弧中で定義したそれらの番号によって示されることもある)

2-ヨードアデノシン(化合物1)は、文献に従って調製した¹⁷。収率 80%; mp 185-187; R_f 0.21 (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

【0078】

2', 3', 5'-トリ-O-アセチル-2-ヨードアデノシン(化合物2)。

【0079】

アセトニトリル(13 mL)および Et_3N (0.56 mL、4.04 mmol)の混合物に懸濁した2-ヨードアデノシン(1、400 mg、1.02 mmol)およびジメチルアミノピリジン(DMAP、9.32 mg、0.08 mmol)に、無水酸(0.34 mL、3.60 mmol)を室温に加えた。1時間攪拌した後、溶液は透明になった。メタノール(5 mL)を添加し、続けて5分間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。残渣を H_2O (15 mL)および EtOAc (15 mL)で抽出した。有機層を乾燥し(MgSO_4)、濃縮し、さらにカラムクロマトグラフィーで精製した(溶出媒 EtOAc)。

【0080】

収量 434 mg (0.84 mmol, 82%), R_f 0.70 (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8.29 (s, 1H, H-8), 7.79 (bs, 2H, NH_2), 6.12 (d, 1H, $J = 5.15$ Hz, H-1'), 5.84 (t, 1H, $J = 5.84$ Hz, H-2'), 5.59 (t, 1H, $J = 5.14$ Hz, H-3'), 4.40-4.25 (m, 3H, H-4', 5'), 2.11 (s, 3H, COCH_3), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 1.98 (s, 3H, COCH_3) ppm。

【0081】

2-ヨード-8-ブロモアデノシン(化合物5)。

【0082】

2 - ヨードアデノシン (1、2 . 93 g、7 . 45 mmol) を NaOAc バッファー (1 . 0 M、pH 4、50 ml) に 50 で溶解した。この溶液を室温まで冷却し、臭素 (0 . 46 mL、8 . 94 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、NaHSO₃を加えて過剰の臭素を駆逐し、溶液の pH を NaOH 溶液 (5 M) で 7 に調節した。反応混合物を 4 で 5 時間維持し、沈殿物を濾過した。白色固体を水で洗浄し乾燥した。収量 2 . 43 mg (5 . 14 mmol、69%)、Rf 0 . 69 (10% MeOH / EtOAc) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 7 . 91 (s , 2 H , NH₂) , 5 . 77 (d , 1 H , J = 6 . 52 Hz , H - 1') , 5 . 47 (d , 1 H , J = 5 . 84 Hz , OH - 2') , 5 . 24 (d , 1 H , J = 4 . 80 Hz , OH - 5') , 5 . 03 - 4 . 84 (m , 2 H , OH - 3' , H - 2') , 4 . 20 - 4 . 09 (m , 1 H , H - 3') , 3 . 97 - 3 . 88 (m , 1 H , H - 4') , 3 . 71 - 3 . 42 (m , 2 H , H - 5') ppm.

【0083】

2' , 3' , 5' - トリ - O - アセチル - 2 - ヨード - 8 - ブロモアデノシン (化合物 6)。

【0084】

Na₂HPO₄水溶液 (10% w / v、10 mL) に、臭素 (83 . 5 μL) を添加した。この混合物を、ほとんどの臭素が溶解するまで 15 分間強力に攪拌した。その後、デカントした臭素溶液 2 . 6 mL を、氷 / 水槽で冷却したジオキサン (2 . 6 mL) 中の 2' , 3' , 5' - トリ - O - アセチル - 2 - ヨードアデノシン (2、132 mg、0 . 25 mmol) に添加した。20 分後、水槽を取り除き、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を再び冷却し (水槽で)、無色になるまで NaHSO₃ (1 . 8 M) を滴下した。水層を CH₂Cl₂ (1 × 25 mL) および EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合性の有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、減圧して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出媒 EtOAc) で精製した。収量 94 . 2 mg (0 . 16 mmol、63%) , Rf 0 . 61 (5% MeOH / CH₂Cl₂) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 7 . 95 (bs , 2 H , NH₂) , 6 . 01 - 5 . 99 (m , 2 H , H - 1' , 2') , 5 . 75 - 5 . 73 (m , 1 H , H - 3') , 4 . 37 - 4 . 17 (m , 3 H , H - 4' , 5') , 2 . 10 , 2 . 08 , 1 . 97 (3 × s , 9 H , 3 × COCH₃) ppm.

【0085】

8 - アルキルアミノ - 2 - ヨードアデノシン 7 - 10 を得るための化合物 5 または 6 のアミノ化は、一般に次のとおりである。8 - ブロモ - 2 - ヨードアデノシン (5) または 2' , 3' , 5' - トリ - O - アセチル - 2 - ヨード - ブロモアデノシン (6) (0 . 17 mmol) に、適切なアルキルアミンを添加し (過剰)、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、生成物を水から結晶化させた。

【0086】

2 - ヨード - 8 - メチルアミノアデノシン (化合物 7)

反応は、2' , 3' , 5' - トリ - O - アセチル - 2 - ヨード - 8 - ブロモアデノシン (6、100 mg、0 . 17 mmol) および、メチルアミン (16 mL、水中 40% w / v) を用いて行った。収量 54 . 6 mg (0 . 13 mmol、77%) , mp 162 - 164 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 7 . 02 (d , 1 H , J = 5 . 15 Hz , NH) , 6 . 93 (s , 2 H , NH₂) , 5 . 77 (d , 1 H , J = 7 . 56 Hz , H - 1') , 5 . 66 (t , 1 H , J = 4 . 81 Hz , OH - 2') , 5 . 31 (d , 1 H , J = 6 . 52 Hz , OH - 5') , 5 . 18 (d , 1 H , J = 4 . 46 Hz , OH - 3') , 4 . 56 (q , 1 H , J = 5 . 15 Hz , H - 2') , 4 . 09 - 4 . 04 (m , 1 H , H - 3') , 3 . 98 - 3 . 91 (m , 1 H , H - 4') , 3 . 68 - 3 . 57 (m , 2 H , H - 5') , 2 . 86 (d , 3 H , J = 4 . 46 Hz , CH₃) ; MS m / z 423 (M + H)⁺ ; Anal . (C₁₁H₁₅IN₆)

O₄) C, H, N。

【0087】

2 - ヨード - 8 - エチルアミノアデノシン (化合物 8)

反応は、2 - ヨード - 8 - プロモアデノシン (5、90 mg、0.19 mmol) およびエチルアミン (2.5 ml、水中 70% w/v) を用いて行った。収量 58.3 mg (0.13 mmol, 70%), mp 205 - 207, Rf 0.15 (10% MeOH / CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO - d₆) 6.97 (t, 1H, J = 5.15 Hz, NH), 6.89 (s, 2H, NH₂), 5.79 (d, 1H, J = 7.56 Hz, H - 1'), 5.65 - 5.61 (m, 1H, OH - 2'), 5.30 (d, 1H, J = 6.18 Hz, OH - 5'), 5.18 (d, 1H, J = 3.77 Hz, OH - 3'), 4.55 (q, 1H, J = 6.17 Hz, H - 2'), 4.08 - 4.04 (m, 1H, H - 3'), 3.94 (bs, 1H, H - 4'), 3.65 - 3.61 (m, 2H, H - 5'), 2.49 (m, 2H, CH₂), 1.16 (t, 3H, J = 7.21 Hz, CH₃); MS m/z 437 (M + H)⁺; Anal. (C₁₂H₁₇IN₆O₄) C, H, N。

【0088】

2 - ヨード - 8 - プロピルアミノアデノシン (化合物 9)

反応は、2 - ヨード - 8 - プロモアデノシン (5、90 mg、0.19 mmol) およびプロピルアミン (2.5 ml、水中 70% w/v) を用いて行った。収量 68.8 mg (0.15 mmol, 80%), mp 160 - 162, Rf 0.20 (10% MeOH / CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO - d₆) 6.99 (t, 1H, J = 4.80 Hz, NH), 6.87 (s, 2H, NH₂), 5.80 (d, 1H, J = 8.24 Hz, H - 1'), 5.67 - 5.63 (m, 1H, OH - 2'), 5.30 (d, 1H, J = 6.18 Hz, OH - 5'), 5.18 (d, 1H, J = 3.77 Hz, OH - 3'), 4.56 - 4.51 (m, 1H, H - 2'), 4.09 - 4.03 (m, 1H, H - 3'), 3.96 - 3.94 (m, 1H, H - 4'), 3.62 - 3.59 (m, 4H, H - 5', NHCH₂), 1.57 (q, 2H, J = 7.20 Hz, CH₂CH₃), 0.88 (t, 3H, J = 7.50 Hz, CH₃); MS m/z 451 (M + H)⁺; Anal. (C₁₃H₁₉IN₆O₄) C, H, N。

【0089】

2 - ヨード - 8 - ブチルアミノアデノシン (化合物 10)

反応は、2 - ヨード - 8 - プロモアデノシン (5、1.15 g、2.44 mmol) および、n - ブチルアミン (25 ml) で行った。全て溶解するために、数滴の水を添加した。収量 0.92 g (1.98 mmol, 81%), mp 142 - 144, Rf 0.23 (10% MeOH / CH₂Cl₂); ¹H NMR (DMSO - d₆) 6.94 - 6.86 (m, 3H, NH, NH₂), 5.79 (d, 1H, J = 7.56 Hz, H - 1'), 5.67 - 5.62 (m, 1H, OH - 2'), 5.30 - 5.16 (m, 2H, OH - 3', 5'), 4.54 - 4.49 (m, 1H, H - 2'), 4.07 - 4.04 (m, 1H, H - 3'), 3.95 - 3.92 (m, 1H, H - 4'), 3.64 - 3.57 (m, 2H, H - 5'), 2.49 - 2.42 (m, 2H, NHCH₂), 1.55 - 1.26 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 0.88 (t, 3H, J = 7.21 Hz, CH₃); MS m/z 464 (M + H)⁺; Anal. (C₁₄H₂₁IN₆O₄) C, H, N。

【0090】

2 - ヨード - 8 - ベンジルアミノアデノシン (化合物 11)

8 - プロモ - 2 - ヨードアデノシン (5、1.28 g、2.14 mmol) をベンジルアミン (21.4 mmol、2.34 ml) に溶解し、全て溶解するために数滴の水を添加した。混合物を 60 で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。白色固体を CH₂Cl₂ 中で攪拌し、濾過して乾燥させた。収量 0.97 g (1.95 mmol, 91%), mp 128 - 130, Rf 0.19 (5% MeOH / EtOAc); ¹H N

MR (DMSO- d_6) 7.65 (t, 1H, NH), 7.37 - 7.21 (m, 5H, フェニル), 6.91 (bs, 2H, NH₂), 5.86 (d, 1H, J = 7.90 Hz, H-1'), 5.63 (t, 1H, J = 3.43 Hz, OH-2'), 5.37 (d, 1H, J = 6.52 Hz, OH-5'), 5.20 (d, 1H, J = 3.77 Hz, OH-3'), 4.65 - 4.55 (m, 3H, H-2', NHCH₂), 4.12 - 4.07 (m, 1H, H-3'), 4.07 - 3.97 (m, 1H, H-4'), 3.64 - 3.61 (m, 2H, H-5'); MS m/z 498 (M+H)⁺; Anal. (C₁₇H₁₉IN₆O₄) C, H, N.

【0091】

1-ヘキシンを誘導体1および7-11に導入して、化合物3および12-16を得るための一般的な手順は、次の通りである。乾燥アセトニトリル(5ml)およびEt₃N(5ml)中の2-ヨードアデノシン(1)または適切な2-ヨード-8-ア(ラ)ルキルアミノアデノシン(7~11)(0.65mmol)に、窒素雰囲気下で、CuI(9.3mg、48.8μmol)、PdCl₂(6.0mg、33.8μmol)、Ph₃P(19.5mg、74.3μmol)および1-ヘキシ(3.15mmol、362μl)を添加した。この混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製した。

【0092】

2-(1-ヘキシニル)アデノシン(化合物3)⁸
 反応は、2-ヨードアデノシン(1、255mg、0.65mmol)および1-ヘキシ(3.15mmol)で行った。この混合物をカラムクロマトグラフィーで精製した(5% MeOH/CH₂Cl₂)。収量 192mg(0.55mmol, 85%), mp 106-109; Rf 0.10(10% MeOH/CH₂Cl₂); 1H NMR(DMSO- d_6) 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.

【0093】

2-(1-ヘキシニル)-8-メチルアミノアデノシン(化合物12)
 反応は、2-ヨード-8-メチルアミノアデノシン(7、50mg、0.12mmol)および1-ヘキシ(0.58mmol)で行った。この混合物をカラムクロマトグラフィー(5% MeOH/CH₂Cl₂)によって精製した。収量 36mg(0.09mmol, 79%), mp 161-163; Rf 0.23(5% MeOH/CH₂Cl₂); 1H NMR(DMSO- d_6) 7.01(d, 1H, J = 4.81 Hz, NH), 6.61(s, 2H, NH₂), 5.84(d, 1H, J = 7.55 Hz, H-1'), 5.78(t, 1H, J = 4.47 Hz, OH-2'), 5.26(d, 1H, J = 6.87 Hz, OH-5'), 5.15(d, 1H, J = 4.12 Hz, OH-3'), 4.58(q, 1H, J = 5.83 Hz, H-2'), 4.10-4.03(m, 1H, H-3'), 3.95(bs, 1H, H-4'), 3.62(bs, 2H, H-5'), 2.87(s, 3H, J = 4.46 Hz, NHCH₃), 2.36(t, 2H, J = 6.87 Hz, CCH₂), 1.53-1.39(m, 4H, CH₂CH₂), 0.89(t, 3H, J = 6.87 Hz, CH₃); MS m/z 376 (M+H)⁺; Anal. (C₁₇H₂₄N₆O₄) C, H, N.

【0094】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - エチルアミノアデノシン (化合物 13)

反応は、2 - ヨード - 8 - エチルアミノアデノシン (8、67 mg、0.15 mmol) および 1 - ヘキシン (0.73 mmol) で行った。収量 49 mg (0.12 mmol, 83%), mp 230 - 232; ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.97 (t, 1H, J = 4.80 Hz, NH), 6.57 (s, 2H, NH₂), 5.86 (d, 1H, J = 7.55 Hz, H-1'), 5.74 (t, 1H, J = 4.80 Hz, OH-2'), 5.25 (d, 1H, J = 6.52 Hz, OH-5'), 5.15 (d, 1H, J = 4.12 Hz, OH-3'), 4.57 (q, 1H, J = 6.18 Hz, H-2'), 4.08 (m, 1H, H-3'), 3.95 (m, 1H, H-4'), 3.64 - 3.60 (m, 2H, H-5'), 3.05 (m, 2H, NHCH₂), 2.36 (t, 2H, J = 7.21 Hz, CHCH₂), 1.51 - 1.40 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.16 (t, 3H, J = 7.20 Hz, NHCH₂CH₃), 0.89 (t, 3H, J = 5.15 Hz, CH₃); MS m/z 391 (M + H)⁺; Anal. (C₁₈H₂₆N₆O₄) C, H, N.

【0095】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - プロピルアミノアデノシン (化合物 14)

反応は、2 - ヨード - 8 - プロピルアミノアデノシン (9、68 mg、0.15 mmol) および 1 - ヘキシン (0.73 mmol) で行った。混合物はカラムクロマトグラフィー (EtOAc - 10% MeOH / EtOAc) で行った。収量 49 mg (0.12 mmol, 80%), mp 184 - 186; R_f 0.60 (10% MeOH / EtOAc); ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.98 (t, 1H, J = 5.15 Hz, NH), 6.54 (bs, 2H, NH₂), 5.87 (d, 1H, J = 7.55 Hz, H-1'), 5.75 (t, 1H, J = 4.46 Hz, OH-2'), 5.26 (d, 1H, J = 6.86 Hz, OH-5'), 5.15 (d, 1H, J = 4.12 Hz, OH-3'), 4.55 (q, 1H, J = 6.86 Hz, H-2'), 4.06 (m, 1H, H-3'), 3.96 (bs, 1H, H-4'), 3.61 (bs, 2H, H-5'), 2.49 (m, 2H, NHCH₂), 2.36 (m, 2H, CCH₂), 1.60 - 1.42 (m, 6H, NHCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂), 0.89 (t, 6H, J = 7.55 Hz, 2 × CH₃); MS m/z 405 (M + H)⁺; Anal. (C₁₉H₂₈N₆O₄) C, H, N.

【0096】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - ブチルアミノアデノシン (化合物 15)

反応は、2 - ヨード - 8 - ブチルアミノアデノシン (10、200 mg、0.43 mmol) および 1 - ヘキシン (2.08 mmol) で行った。混合物はカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / CH₂Cl₂) で精製した。収量 111 mg (0.26 mmol, 62%), mp 182 - 184; ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.95 (t, 1H, J = 5.49 Hz, NH), 6.55 (bs, 2H, NH₂), 5.87 (d, 1H, J = 7.90 Hz, H-1'), 5.77 - 5.72 (m, 1H, OH-2'), 5.26 (d, 1H, J = 6.52 Hz, OH-5'), 5.15 (d, 1H, J = 4.12 Hz, OH-3'), 4.54 (q, 1H, J = 5.84 Hz, H-2'), 4.09 - 4.04 (m, 1H, H-3'), 3.95 - 3.93 (m, 1H, H-4'), 3.64 - 3.59 (m, 2H, H-5'), 3.09 (m, 2H, NHCH₂), 2.36 (m, 2H, CCH₂), 1.51 - 1.30 (m, 8H, 2 × CH₂CH₂), 0.89 (t, 6H, J = 7.55 Hz, 2 × CH₃); MS m/z 419 (M + H)⁺; Anal. (C₂₀H₃₀N₆O₄) C, H, N.

【0097】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - ベンジルアミノアデノシン (化合物 16)

反応は、2 - ヨード - 8 - ベンジルアミノアデノシン (11、230 mg、0.46 mmol) および 1 - ヘキシン (2.23 mmol) で行った。混合物はカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製した。収量 146 mg (0.32 mmol, 70%)

0 %), mp 141 - 143 ; Rf 0.26 (5% MeOH / EtOAc) ;
¹H NMR (DMSO - d₆) 7.64 (t, 1H, J = 6.10 Hz, NH),
 7.36 - 7.18 (m, 5H, フェニル), 6.59 (bs, 2H, NH₂), 5.92 (d, 1H, J = 7.71 Hz, H - 1'), 5.77 (t, 1H, J = 4.85 Hz, OH - 2'), 5.32 (d, 1H, J = 6.74 Hz, OH - 5'), 5.18 (d, 1H, J = 4.18 Hz, OH - 3'), 4.64 (q, 1H, J = 4.64 Hz, H - 2'), 4.58 (t, 2H, J = 4.65 Hz, NHCH₂), 4.09 (t, 1H, J = 4.09 Hz, H - 3'), 3.98 (d, 1H, J = 1.60 Hz, H - 4'), 3.62 (q, 2H, J = 2.58 Hz, H - 5'), 2.36 (t, 2H, J = 6.92 Hz, CCH₂), 1.55 - 1.34 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.89 (t, 3H, J = 7.11 Hz, CH₃) ; MS m/z 453 (M + H)⁺ ; Anal. (C₂₃H₂₈N₆O₄) C, H, N.

【0098】

(E) - 1 - (ボロカテコール) - 1 - ヘキセン¹⁰。

【0099】

収率 75% ; Rf 0.28 (EtOAc : PE40 / 60 40 / 60 = 1 : 1)

【0100】

(E) - 1 - ヘキセン基を誘導体1および7 - 11に導入して、化合物3および17 - 21を得る一般的な手順は、次のとおりである。CH₃CN : DMF (1 : 1) 20 ml 中の、2 - ヨードアデノシン(1)または適切な2 - ヨード - 8 - ア(ラ)ルキルアミノアデノシン(7 - 11)(0.82 mmol)溶液に、50 mg のテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)を添加し、その混合物を室温で15分間攪拌した。その後、K₂CO₃および(E) - 1 - (ボロカテコール) - 1 - ヘキセン(2.46 mmol)を各500 mg 添加し、懸濁液を5時間還流した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製した。

【0101】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル)アデノシン(化合物4)¹⁰。

【0102】

反応は、2 - ヨードアデノシン(1、150 mg、0.38 mmol)および(E) - 1 - ボロカテコール) - 1 - ヘキセン(1.14 mmol)で行った。混合物はカラムクロマトグラフィーで精製(5 - 30% MeOH / CH₂Cl₂)した。収量 27 mg (0.08 mmol, 20%), mp 124 - 127 ; Rf 0.10 (10% MeOH / CH₂Cl₂) ; ¹H NMR (MeOD - d₄) 8.18 (s, 1H, H - 8), 7.05 - 6.97 (m, 1H, =CHCH₂), 6.33 (d, 1H, J = 15.44 Hz, =CH), 5.93 (d, 1H, J = 6.52 Hz, H - 1'), 4.81 - 4.78 (m, 1H, H - 2'), 4.33 (d, 1H, J = 4.81 Hz, H - 3'), 4.17 (m, 1H, H - 4'), 3.81 (dq, 2H, J = 18.88 Hz, J = 2.41 Hz, H - 5'), 2.25 (q, 2H, J = 5.84 Hz, =CHCH₂), 1.48 - 1.36 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.93 (t, 3H, J = 6.87 Hz, CH₃) ; MS m/z 350 (M + H)⁺ ; HPLC, システム A : 20 - 100% CH₃CN / H₂O、35分、保持時間 = 8.92分、 ; システム B : 30 - 100% CH₃OH / H₂O、40分、保持時間 = 20.37分。

【0103】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - メチルアミノアデノシン(化合物17)。

【0104】

反応は、2 - ヨード - 8 - メチルアミノアデノシン(7、520 mg、1.23 mmol)および(E) - 1 - (ボロカテコール) - 1 - ヘキセン(3.70 mmol)で行った。混合物はカラムクロマトグラフィー(20% MeOH / CH₂Cl₂)で精製した。収量 42 mg (1.11 mmol, 9%), mp 161 - 166 ; Rf

0.60 (20% MeOH/CH₂Cl₂); 1H NMR (MeOD-d₄)
 6.91 - 6.83 (m, 1H, =CHCH₂), 6.29 (d, 1H, J = 15.44 Hz, =CH), 5.98 (d, 1H, J = 7.55 Hz, H-1), 4.81 - 4.74 (m, 1H, H-2'), 4.29 (t, 1H, J = 5.49 Hz, H-3'), 4.13 (m, 1H, H-4'), 3.82 - 3.79 (m, 2H, H-5'), 2.97 (m, 3H, NHCH₃), 2.29 - 2.22 (m, 2H, =CHCH₂), 1.52 - 1.36 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.94 (t, 3H, J = 6.52 Hz, CH₃); MS m/z 379 (M+H)⁺; HPLC, システム A: 20 - 100% CH₃CN/H₂O、35分、保持時間 = 6.15分、; システム B: 30 - 100% CH₃OH/H₂O、40分、保持時間 18.67分。

10

【0105】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - エチルアミノアデノシン (化合物 18)。

【0106】

反応は、2 - ヨード - 8 - エチルアミノアデノシン (8.740 mg、1.70 mmol) および (E) - 1 - (ボロカテコール) - 1 - ヘキセン (5.09 mmol) で行った。混合物はカラムクロマトグラフィー (10 - 20% MeOH/CH₂Cl₂) で精製した。収量 23 mg (0.06 mmol, 5%), mp 128 - 130; Rf 0.61 (20% MeOH/CH₂Cl₂); 1H NMR (MeOD-d₄) 6.92 - 6.82 (m, 1H, =CHCH₂), 6.29 (d, 1H, J = 14.04 Hz, =CH), 6.02 (d, 1H, J = 7.64 Hz, H-1'), 4.80 - 4.76 (m, 1H, H-2'), 4.29 - 4.27 (m, 1H, H-3'), 4.13 - 4.11 (m, 1H, H-4'), 3.81 (q, 2H, J = 10.89 Hz, H-5'), 3.42 (q, 2H, J = 6.02 Hz, NHCH₂), 2.24 (q, 2H, J = 6.00 Hz, =CHCH₂), 1.53 - 1.33 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.28 (t, 3H, J = 7.72 Hz, NHCH₂CH₃), 0.94 (t, 3H, J = 7.11 Hz, CH₃); MS m/z 393 (M+H)⁺; HPLC, システム A: 20 - 100% CH₃CN/H₂O、35分、保持時間 7.42分、; システム B: 30 - 100% CH₃OH/H₂O、40分、保持時間 = 20.16分。

20

【0107】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - プロピルアミノアデノシン (化合物 19)

30

反応は、2 - ヨード - 8 - プロピルアミノアデノシン (9.400 mg、0.89 mmol) および (E) - 1 - (ボロカテコール) - 1 - ヘキセン (2.67 mmol) で行った。混合物はカラムクロマトグラフィー (10% MeOH/CH₂Cl₂) で精製した。収量 43 mg (0.11 mmol, 12%), mp 170 - 172; Rf 0.41 (10% MeOH/CH₂Cl₂); 1H NMR (MeOD-d₄) 6.93 - 6.82 (m, 1H, =CHCH₂), 6.29 (d, 1H, J = 15.48 Hz, =CH), 6.04 (d, 1H, J = 7.65 Hz, H-1'), 4.79 - 4.74 (m, 1H, H-2'), 4.29 - 4.26 (m, 1H, H-3'), 4.13 - 4.12 (m, 1H, H-4'), 3.81 (q, 2H, J = 8.24 Hz, H-5'), 3.37 - 3.32 (m, 2H, NHCH₂), 2.24 (q, 2H, J = 7.16 Hz, =CHCH₂), 1.89 - 1.66 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 1.51 - 1.35 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.02 - 0.91 (m, 6H, 2 × CH₃); MS m/z 407 (M+H)⁺; HPLC, システム A: 20 - 100% CH₃CN/H₂O、35分、保持時間 8.10分、; システム B: 30 - 100% CH₃OH/H₂O、40分、保持時間 = 20.25分。

40

【0108】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - ブチルアミノアデノシン (化合物 20)

反応は、2 - ヨード - 8 - ブチルアミノアデノシン (10.380 mg、0.82 mmol) および (E) - 1 - (ボロカテコール) - 1 - ヘキセン (2.46 mmol) で行った。混合物は、カラムクロマトグラフィー (10% MeOH/CH₂Cl₂) で精

50

製した。収量 42 mg (0.10 mmol, 12%) ; Rf 0.44 (10% MeOH / CH₂Cl₂) ; ¹H NMR (MeOD - d₄) 6.94 - 6.80 (m, 1H, =CHCH₂), 6.28 (d, 1H, J = 15.42 Hz, =CH), 6.02 (d, 1H, J = 7.62 Hz, H - 1'), 4.81 - 4.69 (m, 1H, H - 2'), 4.31 ~ 4.20 (m, 1H, H - 3'), 4.20 - 4.05 (m, 1H, H - 4'), 3.87 - 3.70 (m, 2H, H - 5'), 3.35 - 3.23 (m, 2H, NHCH₂), 2.29 - 2.05 (m, 2H, =CHCH₂), 1.72 - 1.20 (m, 8H, 2 × CH₂CH₂), 1.00 - 0.83 (m, 6H, 2 × CH₃) ; MS m/z 422 (M + H)⁺ ; HPLC, システム A : 20 - 100% CH₃CN / H₂O、35分、保持時間 = 8.53分、 ; システム B : 30 - 100% CH₃OH / H₂O、40分保持時間 = 20.47分。 10

【0109】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - ベンジルアミノアデノシン (化合物 21)
反応は、2 - ヨード - 8 - ベンジルアミノアデノシン (11、410 mg、0.82 mmol) および (E) - 1 - (ボロカテコール) - 1 - ヘキセン (2.47 mmol) で行った。収量 41 mg (0.10 mmol, 11%) , mp 153 - 155 ; ¹H NMR (MeOD - d₄) 7.64 (t, 1H, J = 6.10 Hz, NH), 7.36 - 7.18 (m, 5H, フェニル), 6.59 (bs, 2H, NH₂), 6.94 - 6.80 (m, 1H, =CHCH₂), 6.28 (d, 1H, J = 15.42 Hz, =CH), 5.92 (d, 1H, J = 7.71 Hz, H - 1'), 5.77 (t, 1H, J = 4.85 Hz, OH - 2'), 5.32 (d, 1H, J = 6.74 Hz, OH - 5'), 5.18 (d, 1H, J = 4.18 Hz, OH - 3'), 4.64 (q, 1H, J = 4.64 Hz, H - 2'), 4.58 (t, 2H, J = 4.65 Hz, NHCH₂), 4.09 (t, 1H, J = 4.09 Hz, H - 3'), 3.98 (d, 1H, J = 1.60 Hz, H - 4'), 3.62 (q, 2H, J = 2.58 Hz, H - 5'), 2.29 - 2.05 (m, 2H, =CHCH₂), 1.72 - 1.20 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.00 - 0.83 (m, 3H, CH₃) ppm ; MS m/z 456 (M + H)⁺ ; HPLC, システム A : 20 - 100% CH₃CN / H₂O、35分、保持時間 9.61分、 ; システム B : 30 - 100% CH₃OH / H₂O、40分、保持時間 = 26.10分。 20 30

【0110】

2, 8 - ジ - (1 - ヘキシニル) アデノシン (化合物 22)
2 - ヨード - 8 - ブロモアデノシン (5、150 mg、0.32 mmol) を、3 mL の CH₃CN および 3 mL の Et₃N (乾燥) に溶解した。その後、4.5 mg の CuI (23.6 μmol)、2.9 mg の PdCl₂ (16.4 μmol) および 9.6 mg の Ph₃P (36.4 μmol) に加えた。続いて、1.55 mmol (178 μl) の 1 - ヘキシンを添加し、混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (10% MeOH / CH₂Cl₂) で精製した。収量は、96 mg (0.22 mmol, 70%) , mp 146 - 148 ; Rf 0.48 (10% MeOH / CH₂Cl₂) ; ¹H NMR (MeOD - d₄) 7.61 (bs, 2H, NH₂), 5.89 (d, 1H, J = 6.86 Hz, H - 1'), 5.39 (d, 1H, J = 6.18 Hz, OH - 2'), 5.29 - 5.22 (m, 1H, OH - 5'), 5.16 (d, 1H, J = 4.12 Hz, OH - 3'), 4.94 (q, 1H, J = 5.83 Hz, H - 2'), 4.15 - 4.13 (m, 1H, H - 3'), 3.94 - 3.92 (m, 1H, H - 4'), 3.72 - 3.44 (m, 2H, H - 5'), 2.56 (t, 2H, J = 6.52 Hz, CCH₂), 2.44 - 2.34 (m, 2H, CCH₂), 1.57 - 1.37 (m, 8H, CH₂CH₂), 0.93 - 0.86 (m, 6H, CH₃) ppm ; MS m/z 429 (M + H)⁺ ; Anal. (C₂₂H₂₉N₅O₄) C, H, N。 40 50

【0111】

2, 8 - ジ - ベンジルアミノアデノシン (化合物 23)

8 - ブロモ - 2 - ヨードアデノシン (5, 1.4 g, 2.23 mmol) をベンジルアミン (23.4 mmol, 2.56 ml) に溶解した。混合物を 140 で 2 時間熱し、 CHCl_3 に注いだ。白色沈殿が形成され、これを濾過して取り除いた。この濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (0 - 100% MeOH / EtOAc) で精製した。収量 838 mg (1.76 mmol, 75%), mp 133 - 135 ; Rf 0.24 (5% MeOH / EtOAc); ^1H NMR (MeOD- d_4) 7.32 - 6.91 (m, 11H, 2 x フェニル, NH), 6.35 - 6.29 (m, 1H, NH), 6.05 (bs, 2H, NH_2), 5.81 (d, 1H, $J = 6.86$ Hz, H-1'), 5.66 - 5.54 (m, 1H, OH-2'), 5.20 (d, 1H, $J = 6.18$ Hz, OH-5'), 5.04 (d, 1H, $J = 4.80$ Hz, OH-3'), 4.75 - 4.62 (m, 1H, H-2'), 4.56 - 4.38 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.13 - 4.04 (m, 1H, H-3'), 3.92 - 3.84 (m, 1H, H-4'), 3.65 - 3.52 (m, 2H, H-5') ppm; MS m/z 479 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4$) C, H, N.

【0112】

化合物 1, 3, 7 - 17, 22 および 23 の元素分析は、次の表 1 に示した。

【表 1 - 1】

表1—元素分析

No	分子式	計算値	実測値
1	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{IN}_5\text{O}_4 \cdot 0.33 \text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	C 32.18 % H 3.49 % N 16.60 %	C 32.48 % H 3.10 % N 16.72 %
3	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.22 \text{CH}_2\text{Cl}_2$	C 53.25 % H 5.91 % N 19.15 %	C 53.31 % H 5.82 % N 19.05 %
7	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{IN}_6\text{O}_4 \cdot 1.9 \text{H}_2\text{O}$	C 29.00 % H 4.14 % N 18.44 %	C 29.19 % H 4.21 % N 18.18 %
8	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IN}_6\text{O}_4 \cdot 1.2 \text{CH}_3\text{OH}$	C 33.41 % H 4.64 % N 17.68 %	C 33.11 % H 4.91 % N 17.72 %
9	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_6\text{O}_4 \cdot 1.8 \text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	C 38.04 % H 5.49 % N 18.78 %	C 37.95 % H 5.71 % N 18.80 %
10	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{IN}_6\text{O}_4$	C 36.22 % H 4.56 % N 18.10 %	C 36.55 % H 4.24 % N 18.22 %
11	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IN}_6\text{O}_4$	C 40.98 % H 3.84 % N 16.87 %	C 40.59 % H 4.05 % N 16.50 %

【表 1 - 2】

No	分子式	計算値	実測値
12	$C_{17}H_{24}N_6O_4 \cdot 2.9 H_2O$	C 47.69 %	C 47.66 %
		H 7.00 %	H 7.21 %
		N 19.63 %	N 19.73 %
13	$C_{18}H_{26}N_6O_4 \cdot 0.5 H_2O$	C 54.21 %	C 54.10 %
		H 6.81 %	H 7.01 %
		N 21.07 %	N 21.4 %
14	$C_{19}H_{28}N_6O_4 \cdot 1.6 H_2O$	C 52.63 %	C 52.70 %
		H 7.26 %	H 7.23 %
		N 19.38 %	N 19.19 %
15	$C_{20}H_{30}N_6O_4 \cdot 1.4 H_2O$	C 54.16 %	C 54.11 %
		H 7.45 %	H 7.72 %
		N 18.95 %	N 19.14 %
16	$C_{23}H_{28}N_6O_4 \cdot 1.0 H_2O$	C 59.43 %	C 59.39 %
		H 6.71 %	H 6.69 %
		N 18.65 %	N 18.28 %
22	$C_{22}H_{29}N_5O_4 \cdot 0.8 HCON(CH_3)_2$	C 60.27 %	C 60.10 %
		H 7.18 %	H 7.00 %
		N 16.72 %	N 16.46 %
23	$C_{24}H_{27}N_7O_4$	C 60.37 %	C 60.65 %
		H 5.70 %	H 5.37 %
		N 20.53 %	N 20.44 %

10

20

放射性リガンドの結合の調査

GTP存在下において、 $[^3H]$ DPCPXを用いた測定を先に公開された方法に従って行った³⁰。アデノシン A_{2A} 受容体親和性をGao他³¹に従って測定した。アデノシン A_3 受容体親和性は基本的に、開示されているように測定した^{28,32}。手短に述べると、分析は、ガラスチューブに入れた50/10/1バッファー(50 mM トリス/10 mM MgCl₂/1 mM エチレンジアミンテトラ酢酸(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-プロパンスルホネート(CHAPS))に、50 μ lのHEK 293細胞膜懸濁液(10-30 μ g)、25 μ lの $[^{125}I]$ AB MECA(最終濃度 0.15 nM)、および25 μ lのリガンドを含めて行った。37℃で1時間インキュベーションし、Whatman GF/B フィルター、Brandellセルハーベスター(Brandell, Gaithersburg, MD)を用いて急速濾過して終結させた。チューブを3 mlのバッファーで3回洗浄した。放射活性はBeckman 5500B - カウンターで測定した。非特異的結合を、 10^{-5} M R-PIAの存在下で測定した。

30

40

【0113】

cAMP分析。 A_{2A}

ヒトのアデノシン A_{2A} 受容体を発現するCHO細胞を、24ウェル組織培養プレート(400 μ l/ウェル; 2×10^5 細胞/ウェル)上で一晚、単層培養した。cAMPの発生は、Dulbecco's Modified Eagles Medium(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)バッファー(0.60 g HEPES/50 ml DMEM pH 7.4)で行った。各ウェルをDMEM/HEPESバッファー(250 μ l)で3回洗浄し、100 μ lのDMEM/HEPESバッファー、100 μ lのアデノシンデアミナーゼ(最終濃度

50

5 IU/ml) および 100 µl のロリプラムおよびシロスタミド (cilostamide) (最終濃度各 50 µM) を添加した。37 °C で 40 分インキュベーションした後、100 µL のアゴニストを加えた。37 °C で 15 分インキュベーションした後、媒質を取り除いて 200 µl の 0.1 M HCl を加えて反応を終結させた。ウェルは分析に使用するまで -20 °C で保存した。

【0114】

cAMP の量は、cAMP 結合タンパク質を用いた手順¹²を多少変更して測定した。バッファーとして 150 mM の K₂HPO₄ / 10 mM の EDTA / 0.2 % の Bovine Serum Albumine (BSA) を pH 7.5 で使用した。サンプル (20 µl + 30 µl 0.1 M HCl) は、0 °C で少なくとも 2.5 時間インキュベーションした後、Whatman GF/B フィルターで濾過した。さらに 2 × 2 ml トリス HCl バッファー (pH 7.4、4 °C) でフィルターをすすいだ。フィルターは、Packard Emulsifier Safe scintillation fluid (3.5 ml) 中で、抽出から 24 時間後にカウントした。 10

【0115】

生物学的評価

調製された全ての化合物について放射性リガンドの結合を分析し、ラットの脳皮質におけるアデノシン A₁ 受容体への親和性、ラットの線条体における A_{2A} 受容体への親和性、および HEK 293 細胞において発現するようなヒト A₃ 受容体への親和性を測定した (下記の表 2)。K_i 値は、ソフトウェアパッケージである Prism (Graph Pad, San Diego, CA) を使って、競合作用曲線 (competition curves) の非線形回帰によって得られた置換曲線から算出した。 20

【0116】

アデノシン A₁ 受容体用に、トリチウム化された拮抗剤 [³H]-1,3-ジブロピル-8-シクロペンチルキサンチン ([³H]DPCPX) を使用し、アデノシン A_{2A} 受容体用に、トリチウム化された拮抗剤 [³H]ZM 241385 を使用した。アデノシン A₃ 受容体用に利用可能な放射標識された拮抗剤が市販されていないので、[¹²⁵I]AB-MECA、A₃ 受容体拮抗剤を使用した。置換実験は GTP の不在下で行った。

【0117】

調製された全ての化合物の機能解析も試験した。CHO 細胞で発現するヒトアデノシン A_{2A} 受容体を活性化して cAMP を生成する化合物 (3-5、7-23) の能力を試験し、基準となる完全アゴニスト CGS 21680 (100%) と比較した。 30

【0118】

結果と考察

化合物 3 および 4 は、重要な中間体 2-ヨードアデノシン (1) から開始して合成される¹⁷。2-(1-ヘキシニル)置換基は、従来のパラジウム触媒によるクロスカップリング反応をわずかに改変して上手く導入された⁸。1 と、この古典的なクロスカップリングにおける末端アルケンとの反応による、2-アルケニル誘導体の合成は、残念ながら E 誘導体が非常に低い収率でしか得られないことが示されている¹⁰。代替経路は、(E)-1-(ボロカテコール)-1-アルケン複合体の調製であり、カテコールボランを適切な末端アルキンと反応させることによるものである。これらの (E)-1-(ボロカテコール)-1-アルケン複合体は、2-ヨードアデノシン誘導体と上手く結合する¹⁰。同様の条件下において、1 と (E)-1-(ボロカテコール)-1-ヘキセンとを処理することで、化合物 4 が妥当な収率で得られる。 40

【0119】

C2,8-二置換誘導体 12-23 を合成するため、2-置換基の導入に先立って、2-ヨードアデノシン (1) の 8 位置を臭素化した。標準的な臭素化方法によって、例えばジオキサン中の 2-ヨードアデノシン (1) または 2',3',5'-トリ-O-アセチル-2-ヨードアデノシン (2) に臭素水 (リン酸バッファー中、10% w/v, pH ~ 7)¹⁸を加えて攪拌する方法によって、対応する 8-ブロモ誘導体を産する。別のバッファー 50

(NaOAcバッファー、1.0 M、pH = 4)を用いて、2-ヨードアデノシン(1)を容易に溶解し(50)、Br₂を加えた後、一晩攪拌し、続いてpHを7に調節することで、容易に濾過できる白色固体の8-臭素化化合物(5)が得られる¹⁶。続く8-位置のアミノ化は、化合物5と適切なアミン(求核性が少ないアミンは加熱が必要である)を攪拌することで直接行われ、化合物7-11が良い収率(70-91%)で得られる¹⁹。

【0120】

2-位置への、1-ヘキシニルまたは(E)-1-ヘキセニル置換基の導入は、化合物1のところで記載したとおりに達成でき、所望の化合物12-21を生成する。8-位置の置換に先立って2-置換基を導入することによって、化合物12-21を合成しようとした試みは失敗した。この場合、化合物3は実際に8-位置で臭素化されたが、三重結合におけるさらなる臭素化が起こった。最後に、化合物5と過剰の1-ヘキシンまたはベンジルアミンとの反応により、化合物22および23が生成した。

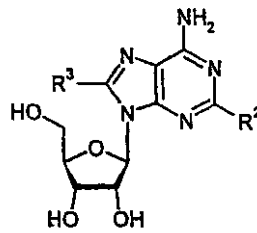
10

【0121】

表2は、合成されたC2, 8-アデノシン誘導体のすべての放射性リガンド結合データを示す(最終産物1, 3-5, 7-23)。アデノシン誘導体の、アデノシンA₁、A_{2A}およびA₃受容体への親和性は、K_i値(nMの±SEM、n = 3)または10 μMでの置換のパーセント(n = 2、平均値)で表した。

【表2】

表 2

K_i (nM)または10⁻⁵Mでの置換%

No	R ²	R ³	A ₁ ^a	A _{2A} ^b	A ₃ ^c	A ₃ /A _{2A}
1	I	H	36.1 %	4200±80	297 ± 17	0.07
3	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	H	63.7 %	6±1	16.9 ± 4.1	2.78
4	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	H	53.1 %	26.2±1.8	73.5 ± 7.7	2.78
5	I	Br	21.6 %	43.1 %	6.2 %	-
7	I	NHCH ₃	35.2 %	43.3 %	7310±440	-
8	I	NHCH ₂ CH ₃	35.2 %	40.6 %	5110±890	-
9	I	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	40.2 %	50.7 %	8670±2000	-
10	I	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	28.2 %	3110±1650	43.1 %	-
11	I	NHCH ₂ C ₆ H ₅	35.5 %	44.7 %	39.5 %	-
12	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	31.6 %	115 ± 8	5640±780	49.0
13	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	30.9 %	253 ± 29	8830±1230	34.9
14	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	47.6 %	82 ± 10	2160±120	26.3
15	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	539 ± 380	149 ± 29	64.3 %	-
16	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	756 ± 483	35.4 %	7970 ± 610	-
17	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	17.9 %	663 ± 106	13440±2130	20.3
18	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	30.0 %	1840 ± 300	17530±2100	9.53
19	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	49.5 %	678 ± 25	14330±2160	21.1
20	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	906 ± 264	580 ± 250	47.4 %	-
21	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	2110 ± 560	26.3 %	24.3 %	-
22	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	50.3 %	28.7 %	254 ± 34	-
23	NHCH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	50.2 %	11.6 %	54.1 %	-

a ラット皮質膜における[³H]DPCPX の置換b ラット線条体における[³H]ZM241385 の置換;c HEK 293 細胞で発現するヒト A₃ 受容体における[¹²⁵I]AB-MECA の置換

【 0 1 2 2 】

表 2 から、合成された化合物のほとんどで、アデノシン A₁ および A₃ 受容体への親和性が低いことが明らかである。アデノシン A₂ 受容体への化合物の親和性は、2 - 置換基が存在することにより高かった。8 - アルキルアミノ基を有する化合物のアデノシン A_{2A} 受容体に対する親和性は、C 8 - 非置換誘導体 3 および 4 に比べて低かった。8 - アルキルアミノアデノシン誘導体の 2 - 位置に (E) - 1 - ヘキセニルまたは 1 - ヘキシニル置換基を導入することにより、アデノシン A_{2A} 受容体への親和性はそれぞれ約 7 倍または 60 倍にまで増加した (表 2)。その化合物は、アデノシン A_{2A} 受容体の親和性をナノモラーの範囲で有し、化合物 14 は高い A_{2A} 受容体親和性を有した (K_i 値 82 nM)。アデノシンへの 8 - 置換基の導入は、得られた化合物のアデノシン受容体に対する親和性をアデノシンそのものに比べて減少させる。8 - アルキルアミノアデノシン誘導体は、アデノシン A₁ および A₂ 受容体への親和性を実質的に優劣なく μM 範囲で有し、一方、N⁶ - 位置へのシクロペンチル基の導入は、アデノシン A₁ 受容体への親和性を 23 倍にまで増加させた¹⁴。この 2 - (1 - ヘキシニル) アデノシン誘導体 12 - 16 は一般に、化合物 3 および 4 の受容体への親和性と一致して、2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 置換化合物 17 - 21 より高いアデノシン A_{2A} 受容体への親和性を有する。両方の 2 - 置換系 (12 -

16および17-21、表2)のうち、8-プロピルアミノ置換基が、アデノシンA_{2A}受容体上で最も許容されるように見られた。これは、8-メチルアミノ基が最適なアデノシンA_{2A}受容体親和性を表す2-非置換誘導体と反対であった¹²。一般に、全ての化合物は、A₁受容体またはA₃受容体と比べて、よりアデノシンA_{2A}受容体選択的であった。例外は、化合物16および21で、これらは8-位置に大きなベンジルアミノ基を有している。これらの化合物はA_{2A}およびA_{3A}に比べてより高いアデノシンA₁受容体親和性を示し、アデノシンA_{1A}受容体がこの基に最も適応しているらしいことを示した。8-位置の1-ヘキシル基は、A_{2A}受容体親和性を同様に強く減少させた(化合物3および22)。アデノシンA₃受容体は、8-位置のベンジルアミノ基(16, 21)に比べて、1-ヘキシニル基(22)により適応可能なように見られた。最終的に、2-位置に1-ヘキシニル基を有する化合物16のアデノシンA_{2A}受容体親和性は、2-ベンジルアミノ置換誘導体(23)より高く、2-(1-ヘキシニル)-⁸または2-ベンジルアミノ-置換誘導体²⁰のいずれかにおける受容体の(機能的)データと一致した。8-位置が置換された他のアデノシン誘導体は、高い受容体親和性をほとんど示さない¹⁴。しかしながら、ここで示したように、8-アルキルアミノ置換アデノシン誘導体は、アデノシンA_{2A}受容体に対する親和性を低いマイクロモラー(17-20)またはナノモラー範囲(12-15)で得た。そのアデノシンA_{2A}受容体親和性は、8-アルキルアミノ基の導入によって幾分減少したものの、(A₁および)A₃と比べたA_{2A}受容体選択性は上昇した。アデノシンA₃受容体への結合データがしばしば欠いている^{8, 10, 21-23}に関わらず、多くの2-置換アデノシン誘導体がA_{2A}受容体の強力なリガンドであると開示されている。2-アルキニルアデノシン誘導体の中には、アデノシンA₃受容体で試験されたものもある²⁴⁻²⁶。これらの化合物は、H E N E C A (2-(1-ヘキシニル)-5'-デオキシ-5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン)のように、A₃受容体に高い親和性を有し、しばしばA_{2A}受容体とくらべてアデノシンA₃により選択的であった。本発明の2-(1-ヘキシニル)アデノシン(3)の8-メチルアミノ(12)および8-プロピルアミノ(14)誘導体は、A_{2A}受容体への高い親和性を示し、それぞれK_i値が115および82 nMであった。さらにその上、アデノシンA_{2A}受容体への選択性はA₃と比較して、それぞれ約49倍および26倍であった。2-(1-ヘキシニル)アデノシンの親和性はいくらか低い、A_{2A}受容体に対する選択性は増加した。

10

20

30

40

【0123】

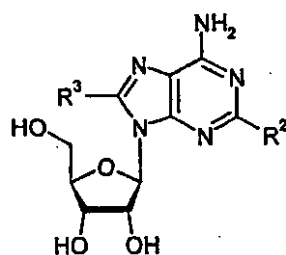
化合物12-15のアデノシンA_{2A}受容体に対するナノモラーの親和性、および化合物17-20のA_{2A}受容体に対する許容可能な親和性は、(かなり大きな)置換基のサイズがこれらの化合物の親和性の主要な決定要因ではないことを示す。8-置換基は、リガンドそのものの形成に影響することができる(リボース環をsyn形態にさせることにより)。結晶構造中の8-プロモアデノシンの形態はsynであり、この化合物のアデノシン受容体に対する親和性を低くさせることが示唆される²⁷⁻²⁹。8-アルキルアミノ基のバルキネスは、同様に、最初にリボース環をsyn形態にさせると考えられた。しかしながら、8-(シクロペンチルアミノ)-N6-エチルアデノシンのX線構造から、アンチ形態が8-置換と両立することが明らかになった¹⁴。synとアンチ形態との間のエネルギーの違いは、しばしばそれほど大きくはなく、受容体結合サイトにおける直接的な立体障害によるというのが、よりありそうな説明であると思われる。さらにそのうえ、8-置換基の電子的特性(水素結合形成)および親油性特性も、受容体親和性に影響する¹²。

【0124】

合成された化合物のcAMP分析における効果も測定した。表3に、CHO細胞において発現するヒトアデノシンA_{2A}受容体によって生成されたcAMPのパーセンテージを、基準アゴニストCGS 21680(10 μM)(n=2、平均値、両方ともパーセンテージ)と比較して示した。その結果は次の表3に示してある。

【表3】

表 3



No	R ²	R ³	% cAMP生成 hA _{2A}
CGS 21680			100 %
1	I	H	126 % (118 – 134)
3	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	H	61 % (58 – 64)
4	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	H	82 % (78 – 86)
5	I	Br	n.d.
7	I	NHCH ₃	23 % (20 – 25)
8	I	NHCH ₂ CH ₃	77 % (76 – 78)
9	I	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	4 % (3 – 5)
10	I	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	28 % (27 – 30)
11	I	NHCH ₂ C ₆ H ₅	125 % (92 – 157)
12	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	85 % (85 – 86)
13	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	134 % (124 – 143)
14	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	58 % (50 – 66)
15	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	72 % (63 – 82)
16	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	83 % (61 – 106)
17	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	54 % (49 – 59)
18	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	65 % (63 – 66)
19	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	73 % (70 – 76)
20	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	36 % (33 – 40)
21	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	73 % (72 – 75)
22	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	99 % (98 – 99)
23	NHCH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	95 % (90 – 100)

10

20

30

40

50

【 0 1 2 5 】

アデノシン A_{2A} 受容体による cAMP の生成量の測定のために、最初に全ての化合物を単一濃度で試験した (約 100 × K_i 値)。化合物 3 および 4 は、8 - 位置にアルキルアミノ基を持たないが、基準アゴニスト CGS 21680 と比較して、部分的なアゴニストを示した。化合物 3 の固有の活性は、化合物 4 より低い。化合物 1 は、その 2 - 位置にヨウ素を有するが、完全アゴニストとして挙動した。化合物 1 に 8 - アルキルアミノ基を導入することによって、ほとんどの場合 (化合物 11 を除いて) で固有の活性が減少した。化合物 9 は、CGS 21680 と比較して 4 % の cAMP 生成を示したのみであった。2 - (ヘキシニル) 系 (12 - 16) のうち、化合物 14 - 16 は 8 - 非置換化合物 3 と同様の固有活性を有するが、12 はいくらか高い固有活性を有する。それらはすべて、CGS 21680 と比較して部分的アゴニストであったが、化合物 13 は完全アゴニストであった。2 - (E) - アルケニル置換系 (17 - 21) のなかで、メチル、エチル、およびブチルアミノ基を導入したものはすべて、化合物 4 と比べて固有活性が減少した。化合物 19 および 21 の固有活性は 4 と類似しており、それらは皆、同様に部分アゴニストであった。非常にかさ高い C8 置換基を有するほとんどの化合物 (11, 16, 22 および 23) は、この分析においてアデノシン A_{2A} 受容体の完全アゴニストであった。事実、こ

の場合に GCS 21680 は、その固有活性が化合物 1, 11 および 13 より低いことから、 A_{2A} 受容体における部分的アゴニストと見なされた。

【0126】

ここで開示した C2, 8 二置換アデノシン誘導体は、2 - ヨードアデノシンから開始して良好な全収率で合成された。ほとんどの化合物は、マイクロモラーまたはナノモラーの低い範囲でアデノシン A_{2A} 受容体親和性を有することが明らかになった。8 - アルキルアミノ置換基の導入によりアデノシン A_{2A} 受容体に対する親和性がいくぶん減少したにも関わらず、この受容体への選択性は A_3 受容体と比べて著しく改良された。2 - (1 - ヘキシニル)アデノシン (3) の 8 - メチルアミノ (12) および 8 - プロピルアミノ (14) 誘導体は、 A_{2A} 受容体に対して K_i 値がそれぞれ 115 および 82 nM という高い親和性を示し、アデノシン A_{2A} 受容体への選択性は、 A_3 受容体と比較して 49 倍および 26 倍であった。アデノシン A_{2A} 受容体は、8 - プロピルまたは 8 - ブチルアミノ置換基に最も適応するとみられたが、より大きい 8 - 置換基 (8 - ベンジルアミノまたは 8 - (1 - ヘキシニル)) はあまり許容されなかった。固有活性に関する限り、8 - 非置換化合物 3 および 4 は、基準アゴニスト GCS 21680 と比較して固有活性が減少した。8 - アルキルアミノ置換基を導入した化合物の固有活性は、あまり影響されないか、またはほとんどの場合でさらに減少し、大部分の化合物は部分アゴニストとして作用した。1 の 8 - 置換誘導体のほとんども、同様に部分アゴニストとして作用した。

10

【0127】

(参考文献)

20

参考文献のリスト

- (1) Ralevic, V., Burnstock, G., *Pharmacol. Rev.*, **1998**, *50*, 413-491.
- (2) Fink, J.S., Weaver, D.R., Rivkees, S.A., Peterfreund, R.A., Pollack, A.E., Adler, E.M., Reppert, S.M., *Mol. Brain Res.*, **1992**, *14*, 186-195.
- (3) Ferré, S., von Euler, G., Johansson, B., Fredholm, B.B., Fuxe, K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, *88*, 7241-7238.
- (4) IJzerman, A.P., Van der Wenden, E.M., von Frijtag Drabbe Künzel, J.K., Mathôt, R.A.A., Danhof, M., Borea, P.A., Varani, K., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1994**, *350*, 638-645.
- (5) Van Tilburg, E.W., Von Frijtag Drabbe Künzel, J., Groote, M., Vollinga, R.C., Lorenzen, A., IJzerman, A.P., *N⁶,5'-Disubstituted adenosine derivatives as partial agonists for the human adenosine A₃ receptor*, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 1393-1400.
- (6) Lorenzen, A., Sebastiao, A.M., Sellink, A., Vogt, H., Schwabe, U., Ribeiro, J.A., IJzerman, A.P., *Eur. J. Pharmacol.*, **1997**, *334*, 299-307.
- (7) Van der Graaf, P.H., Van Schaick, E.A., Visser, S.A.G., De Greef, H.J.M.M., IJzerman, A.P., Danhof, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999**, *290*, 702-709.
- (8) Cristalli, G., Eleuteri, A., Vittori, S., Volpini, R., Lohse, M.J., Klotz, K.-N., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2363-2368.
- (9) 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.
- (10) Vittori, S., Camaioni, E., Di Francesco, E., Volpini, R., Monopoli, A., Dionisotti, S., Ongini, E., Cristalli, G., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4211-4217.
- (11) Van der Wenden, E.M., Carnielli, M., Roelen, H.C.P.F., Lorenzen, A., von Frijtag Drabbe Künzel, J.K., IJzerman, A.P., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 102-108.
- (12) Van der Wenden, E.M., Hartog-Witte, H.R., Roelen, H.C.P.F., Von Frijtag Drabbe Künzel, J.K., Pirovano, I.M., Math, 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.

10

20

30

40

- (13) van Schaick, E.A., Tukker, H.E., Roelen, H.C.P.F., IJzerman, A.P., Danhof, M., *Br. J. Pharmacol.*, **1998**, *124*, 607-618.
- (14) Roelen, H., Veldman, N., Spek, A.L., von Frijtag Drabbe Künzel, J., Mathot, R.A., IJzerman, A.P., *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1463-1471.
- (15) Matsuda, A., Shinozaki, M., Miyasaka, T., Machida, H., Abiru, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 1766-1769.
- (16) Lin, T.-S., Cheng, J.-C., Ishiguro, K., Sartorelli, A.C., *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1481-1485. 10
- (17) Robins, M.J., Uznanski, B., *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 2601-2607.
- (18) Ikehara, M., Uesugi, S., Kaneko, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1967**, 17-18.
- (19) Chattopadhyaya, J.B., Reese, C.B., *Synthesis*, **1977**, 725.
- (20) Francis, J.E., Webb, R.L., Ghai, G.R., Hutchison, A.J., Moskal, M.A., deJesus, R., Yokoyama, R., Rovinski, S.L., Contardo, N., Dotson, R., Barclay, B., Stone, G.A., Jarvis, M.F., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2570-2579. 20
- (21) Keeling, S.E., Albinson, F.D., Ayres, B.E., Butchers, P.R., Chambers, C.L., Cherry, P.C., Ellis, F., Ewan, G.B., Gregson, M., Knight, J., Mills, K., Ravenscroft, P., Reynolds, L.H., Sanjar, S., Sheehan, M.J *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 403-406.
- (22) Camaioni, E., DiFrancesco, E., Vittori, S., Volpini, R., Cristalli, G., *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 2267-2275. 30
- (23) Homma, H., Watanabe, Y., Abiru, T., Murayama, T., Nomura, Y., Matsuda, A., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2881-2890.
- (24) Vittori, S., Camaioni, E., Constanzi, S., Volpini, R., Klotz, K.-N., Cristalli, G., *Nucleosides and Nucleotides*, **1999**, *18*, 739-740.
- (25) Volpini, R., Camaioni, E., Costanzi, S., Vittori, S., Klotz, K.-N., Cristalli, G., *Nucleosides and Nucleotides*, **1999**, *18*, 2511-2520.
- (26) Klotz, K.-N., Camaioni, E., Volpini, R., Kachler, S., Vittori, S., Cristalli, G., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1999**, *360*, 103-108. 40
- (27) Bruns, R.F., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **1980**, *58*, 673-690.

- (28) Van Galen, P.J.M., Van Bergen, A.H., Gallo-Rodriguez, C., Melman, N., Olah, M.E., IJzerman, A.P., Stiles, G.L., Jacobson, K.A., *Mol. Pharmacol.*, **1994**, *45*, 1101-1111.
- (29) Jacobson, K.A. In *Comprehensive Medicinal Chemistry, Volume 3: Membranes & Receptors*; Emmett, J. C., Ed.; Pergamon Press: Oxford, New York, **1990**, p 601-642.
- (30) Pirovano, I.M., IJzerman, A.P., Van Galen, P.J.M., Soudijn, W., *Eur. J. Pharmacol.*, **1989**, *172*, 185-193. 10
- (31) Gao, Z.-G., IJzerman, A.P., *Biochem. Pharmacol.*, **2000**, *60*, 669-676.
- (32) Olah, M.E., Gallo-Rodriguez, C., Jacobson, K.A., Stiles, G.L., *Mol. Pharmacol.*, **1994**, *45*, 978-982.
- (33) Liu, G.-S., Downey, J.M., Cohen, M.V., Adenosine, ischemia, and preconditioning, In *Purinergic approaches in experimental therapeutics*. Jacobson, K.A., Jarvis, M.F., Ed.; Wiley-Liss, Inc: New York, **1997**; pp 153-172. 20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/070534 A1(51) International Patent Classification: C07H 19/16, (74) Agent: REINHOLD COHN AND PARTNERS, P.O.
A61K 31/70, A61P 7/02 Box 4060, 61040 Tel Aviv (IL).

(21) International Application Number: PCT/IL 02/00161

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NG, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 3 March 2002 (03.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0105335.4 3 March 2001 (03.03.2001) GB

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(71) Applicants (for all designated States except US): UNIVERSITEIT LEIDEN (NL/NL); Gerlaeus Laboratories, Linnaeusweg 55, NL-2333 CC Leiden (NL); CAN-FITE BIOPHARMA LTD. [IL/IL]; Bareket Street 10, 49170 Petach Tikva (IL).

Published:
with international search report(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): VAN TILBURG, Erica (NL/NL); Van Hillegersstraat 17, NL-10772JX Amsterdam (NL); LIZERMAN, Ad (NL/NL); Park Oosterspaan 6, NL-2036MB Haarlem (NL).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/070534 A1

(54) Title: C2, 8-DISUBSTITUTED ADENOSINE DERIVATIVES AND THEIR DIFFERENT USES

(57) Abstract: The present invention pertains to novel C2,8-disubstituted adenosine derivatives, which are found to be potent adenosine receptor agonist, particularly for the A2A receptor. Further provided by the invention is a process for the preparation of such adenosine derivatives and pharmaceutical compositions comprising said compounds.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

**C2, 8-DISUBSTITUTED ADENOSINE
DERIVATIVES AND THEIR DIFFERENT USES**

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel C2,8-disubstituted adenosine
5 derivatives, their process of preparation and different uses.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Adenosine mediates a wide variety of effects as a result of its activation of
specific membrane-bound receptors called P₁-purinoceptors. The three subclasses
of P₁-purinoceptors are A₁, A₂ and A₃, with A₂ further subdivided into A_{2A} and
10 A_{2B}. All adenosine receptors are coupled to the enzyme adenylate cyclase;
activation of the A₁ and A₃ adenosine receptors inhibit the adenylate cyclase,
whereas activated A_{2A} and A_{2B} receptors stimulate it. The adenosine A_{2A} receptor
can be found throughout the whole body, and A_{2A} receptor agonists might be used
to inhibit platelet aggregation in thrombosis, in the diagnosis of diseases in
15 coronary arteries, in ischemia and reperfusion.¹ Furthermore, activation of
adenosine A_{2A} receptors has been shown to alter the binding characteristics of
other receptors. Stimulation of adenosine A_{2A} receptors in rat striatal membranes
reduces the affinity of agonist binding to dopamine D₂ receptors.^{2,3} This raises the
possibility of using adenosine A_{2A} receptor agonists as a novel therapeutic
20 approach in the treatment of psychosis. However, these desired actions of
agonists for the adenosine A_{2A} receptor may be accompanied with serious side
effects such as cardiovascular actions, since the receptor is ubiquitously
distributed. The design of partial agonists for the adenosine receptors has already
been shown to be a useful tool to achieve selectivity of action *in vivo* by
25 exploitation of the differences in receptor-effector coupling in various tissues.⁴⁻⁷

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

Hence, partial agonists for the adenosine A_{2A} receptor might then be developed as antipsychotic agents also devoid of undesired cardiovascular actions.

Selectivity for the adenosine A_{2A} receptor can be obtained by the introduction of a C2-substituent, such as a 1-hexynyl or a 1-hexenyl group that have been shown to induce high affinity for the adenosine A_{2A} receptor compared to A₁.⁸⁻¹⁰ Partial agonism for adenosine receptors in general has been achieved by the introduction of alkylthio-substituents at the 5'-position.^{5,11} However, partial agonism for the adenosine A₁ receptor has also successfully been accomplished by introducing alkylamino substituents at the C8-position of adenosine.¹² 8-Alkylamino substituted CPA derivatives have proven to be adenosine A₁ receptor partial agonists *in vivo* when assessed for cardiovascular activity, although with modest affinities.^{6,13,14}

LIST OF PRIOR ART

The following is a list of prior art which is considered to be pertinent for describing the state of the art in the field of the invention, all of which are also included in the list of publication provided hereinafter. Acknowledgement of these references herein will be made by indicating the number from the said list of publications which is also indicated in brackets hereinbelow.

- Cristalli, G., Eleuteri, A., Vittori, S., Volpini, R., Lohse, M.J., Klotz, K.-N., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2363-2368 (reference no. 8).
- Matsuda, A., Shinozaki, M., Yamaguchi, T., Homma, H., Nomoto, R., Miyasaka, T., Watanabe, Y., Abiru, T., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 241-252 (reference no. 9).
- Vittori, S., Camaioni, E., Di Francesco, E., Volpini, R., Monopoli, A., Dionisotti, S., Ongini, E., Cristalli, G., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4211-4217 (reference no. 10).
- Matsuda, A., Shinozaki, M., Miyasaka, T., Machida, H., Abiru, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33, 1766-1769 (reference no. 15).

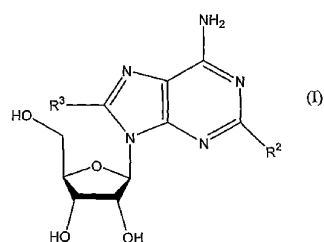
WO 02/070534

PCT/IL02/00161

- Francis, J.E., Webb, R.L., Ghai, G.R., Hutchison, A.J., Moskal, M.A., deJesus, R., Yokoyama, R., Rovinski, S.L., Contardo, N., Dotson, R., Barclay, B., Stone, G.A., Jarvis, M.F., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2570-2579 (reference no. 20).
- 5 - Camaioni, E., DiFrancesco, E., Vittori, S., Volpini, R., Cristalli, G., *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 2267-2275 (reference no. 22).
- Homma, H., Watanabe, Y., Abiru, T., Murayama, T., Nomura, Y., Matsuda, A.J. *Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2881-2890 (reference no. 23).
- Vittori, S., Camaioni, E., Constanzi, S., Volpini, R., Klotz, K.-N., Cristalli, G., *Nucleosides and Nucleotides*, **1999**, *18*, 739-740 (reference no. 24).
- 10 - Volpini, R., Camaioni, E., Costanzi, S., Vittori, S., Klotz, K.-N., Cristalli, G., *Nucleosides and Nucleotides*, **1999**, *18*, 2511-2520 (reference no. 25).
- Klotz, K.-N., Camaioni, E., Volpini, R., Kachler, S., Vittori, S., Cristalli, G., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1999**, *360*, 103-108 (reference
- 15 no. 26).

SUMMARY OF THE INVENTION

According to the first aspect, the present invention provides C2,8-disubstituted adenosine derivatives having the following general formula (I) (hereinafter referred to at times as the "the compound of the present invention"):



20 wherein

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

- R² and R³ which may be the same or different, represent a lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower (ar)alkyl, lower alkoxy, lower alkylidenehydrazino group, cyano, acetoamino, halogen, a group of the general formula -NR⁴R⁵ wherein R⁴ and R⁵ represent, independently, a hydrogen atom, lower alkyl or (ar)alkyl group or a group of the general formula -SR⁶, wherein R⁶ represents a hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or (ar)alkyl groups,

or a salt of the above compound, with the provisos that:

- (i) when R² represents -NH₂, R³ does not represent a halogen, alkyl or alkoxy;
- (ii) when R² represents an alkylthio, R³ does not represent an alkyl;
- (iii) when R² represents a halogen or alkyl, R³ does not represent, respectively, a halogen or alkyl.

The term "**lower alkyl**" as used herein refers to any saturated carbohydrate, either linear or branched chain comprising from one to ten carbon atoms in the backbone of the carbohydrate.

Accordingly, the terms "**lower alkenyl**" and "**lower alkynyl**" refer to a linear or branched carbohydrate comprising from two to ten carbon atoms in the backbone, wherein at least two of the carbon atoms are connected via a double or triple bond, respectively.

Thus, it is to be understood that the term "**lower**" when used for defining a carbohydrate, refers to any carbohydrate chain having no more than 10 carbon atoms.

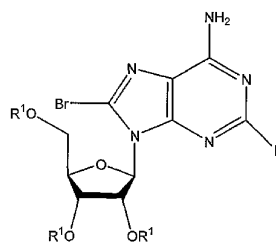
The compound of the invention also includes salts of the compound of formula (I) and in particular, *physiologically acceptable salts*. The term "**physiologically acceptable salt**" refers to any non-toxic alkali metal, alkaline earth metal, and ammonium salts commonly used in the pharmaceutical industry, including the sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, barium ammonium and protamine zinc salts, which are prepared by methods known in the art. The term also includes non-toxic *acid addition salts*, which are generally

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

prepared by reacting the compounds of this invention with a suitable organic or inorganic acid. The acid addition salts are those which retain the biological effectiveness and properties of the free bases and which are not biologically or otherwise undesirable. Examples include acids are those derived from mineral acids, and include, *inter alia*, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric, phosphoric, metaphosphoric and the like. Organic acids include, *inter alia*, tartaric, acetic, propionic, citric, malic, malonic, lactic, fumaric, benzoic, cinnamic, mandelic, glycolic, gluconic, pyruvic, succinic salicylic and arylsulphonic, e.g. p-toluenesulphonic, acids.

The present invention also provides a process for the preparation of the compound of the present invention (i.e. the compound of formula (I) as defined above) or a salt thereof, the process comprising in general treating a compound of the formula (II):



(II)

wherein

- R¹ represents a hydrogen atom or methylcarbonyl group;

with one or more equivalents of at least one reagent selected from:

- PdCl₂, triaryl phosphate, CuI and an (ar)alkyn;
- tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), K₂CO₃ and (*E*)-1-borocatechol-1-(ar)alkene, or
- a nucleophile containing an R³ group as defined below;

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

to obtain said compound of general formula (I).

As will be described in detail hereinafter, the process of the present invention may provide a compound wherein R^2 and R^3 are the same or different, depending on the amount and number of reagents employed. For example, in order to obtain different substituents at the 2- and 8- positions of the compound of general formula (I), the process is preferably carried out in two steps, each step comprising treatment with 1 equivalent of one of said reagents carrying different substituents.

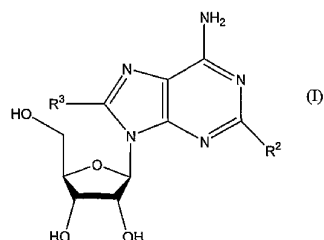
The invention also provides pharmaceutical compositions comprising as active ingredient an effective amount of one or more of the compounds of the invention as defined hereinbefore.

Evidently, any other use of the novel compounds and compositions disclosed herein are within the scope of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is based on the surprising finding that C8-substituted and C2,8-disubstituted adenosine derivatives display higher adenosine A_{2A} receptor affinity and/or A_{2A} selectivity compared to the A_1 and A_3 receptors.

According to a first aspect, the present invention provides C2,8-disubstituted adenosine derivatives having the following general formula (I):



wherein

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

-R² and R³, which may be the same or different, represent a lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower aralkyl, lower alkoxy, lower alkylidenehydrazino, cyano, acetoamino, halogen, a group of the general formula -NR⁴R⁵ wherein R⁴ and R⁵ represent, independently, a hydrogen atom, lower alkyl or (ar)alkyl or a group of the general formula -SR⁶, wherein R⁶ represents a hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or (ar)alkyl;

or a salt of the above compound, with the provisos that:

- (i) when R² represents -NH₂, R³ does not represent a halogen, alkyl or alkoxy;
- (ii) when R² represents an alkylthio, R³ does not represent an alkyl;
- (iii) when R² represents a halogen or alkyl, R³ does not represent, respectively, a halogen or alkyl.

According to one embodiment, the substituent R² represents a halogen atom, a C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl or (ar)alkylamine. More preferably, the alkenyl or alkynyl groups are, respectively C₆-alkenyl or C₆-alkynyl, the halogen atom is iodine and the (ar)alkylamine group is benzylamine.

According to one more specific embodiment, R² is a halogen atom, preferably an iodine atom.

According to another specific embodiment, R² is 1-hexenyl or 1-hexynyl, the former preferably representing the (*E*) 1-hexenyl isomer.

The R³ substituent preferably represents an alkylamine, aralkylamine, alkynyl or alkynyl group. The alkylamine is preferably selected from methylamine, ethylamine, propylamine, butylamine, the alkynyl is preferably 1-hexynyl, and the (ar)alkylamine is preferably benzylamine, however, the latter may also include anilines and substituted arylamines.

As will be detailed in the following specific examples, it has been found that the compounds of the present invention are *biologically active*.

The term "*biologically active*" indicates that the compound of the present invention has some sort of a biological activity, for example, a measurable effect

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

on a target receptor. As will be detailed hereinafter, the compound of the present invention may induce adenosine receptor activity, preferably acting as adenosine receptor agonists and more preferably as adenosine A_{2A} receptor agonists.

The term "*agonist*" refers to a biologically active ligand, which binds to its complementary biologically (active) receptor and activates the latter either to cause a biological response in the receptor or to enhance preexisting biological activity of the receptor. The agonist in fact mimics the effect of the natural ligand, in the present case, adenosine, or at times, even increases or prolongs the duration of the biological effect obtained as compared to the effect induced by the natural ligand.

The compounds of the present invention were specifically found to activate adenosine receptors, with a higher selectivity and affinity for the adenosine A_{2A} receptor. Thus, the compounds of the present invention may be recognized as adenosine A_{2A} receptor agonists. More preferably and as will be shown in the following Specific Examples, the compounds of the present invention are partial agonists of the adenosine A_{2A} receptor.

receptor if it produces (or induces (e.g. when increased in concentration) the maximal possible response achievable by activation of this receptor.

A compound according to the invention is considered a "*partial agonist*" if it is unable to produce maximal activation of the receptor to which it binds no matter how high is its concentration.

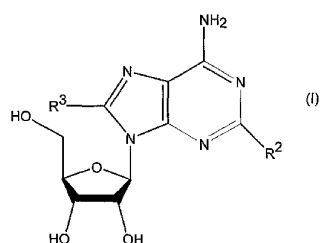
Preferred compounds according to the present invention include:

- 2-iodo-8-methylaminoadenosine (compound 7 hereinafter);
- 2-iodo-8-ethylaminoadenosine (compound 8 hereinafter);
- 25 - 2-iodo-8-propylaminoadenosine (compound 9 hereinafter);
- 2-iodo-8-butylaminoadenosine (compound 10 hereinafter);
- 2-iodo-8-benzylaminoadenosine (compound 11 hereinafter);
- 2-(1-hexynyl)-8-methylaminoadenosine (compound 12 hereinafter);
- 2-(1-hexynyl)-8-ethylaminoadenosine (compound 13 hereinafter);
- 30 - 2-(1-hexynyl)-8-propylaminoadenosine (compound 14 hereinafter);

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

- 2-(1-hexynyl)-8-butylaminoadenosine (compound **15** hereinafter);
 - 2-(1-hexynyl)-8-benzylaminoadenosine (compound **16** hereinafter);
 - 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-methylaminoadenosine (compound **17** hereinafter);
 - 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-ethylaminoadenosine (compound **18** hereinafter);
 - 5 - 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-propylaminoadenosine (compound **19** hereinafter);
 - 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-butylaminoadenosine (compound **20** hereinafter);
 - 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-benzylaminoadenosine (compound **21** hereinafter);
 - 2,8-di-(1-hexynyl)adenosine (compound **22** hereinafter);
 - 2,8-di-benzylaminoadenosine (compound **23** hereinafter);
- 10 By a second of its aspects, the present invention provides a process for the preparation of a compound of the general formula (I):



in which

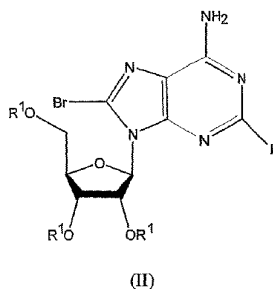
- R^2 and R^3 which may be the same or different, represent a lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower (ar)alkyl, lower alkoxy, lower alkylidenehydrazino, cyano, acetoamino, halogen, a group of the general formula $-NR^4R^5$ wherein R^4 and R^5 represent, independently, a hydrogen atom, lower alkyl or aralkyl group or a group of the general formula $-SR^6$, wherein R^6 represents a hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or (ar)alkyl groups, or a salt of
- 15
- 20 said compound, with the provisos that:

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

- (i) when R^2 represents $-NH_2$, R^3 does not represent a halogen, alkyl or alkoxy;
- (ii) when R^2 represents an alkylthio, R^3 does not represent an alkyl;
- (iii) when R^2 represents a halogen or alkyl, R^3 does not represent, respectively, a halogen or alkyl;

the process comprises treating a compound of the general formula (II):



wherein

- R^1 represents a hydrogen atom or methylcarbonyl group;

with one or more equivalents of at least one reagent selected from:

- $PdCl_2$, triaryl phosphate, CuI and an (ar)alkyn; and/or
- tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), K_2CO_3 and (*E*)-1-borocatechol-1-(ar)alkene, and/or
- a nucleophile containing an R^3 group as defined above.

The process of the invention may be carried out in a single step reaction, according to which two or more equivalents of the reagent selected are applied on the starting compound, or in two steps.

When performing the reaction in a single step, the resulting compound may contain the same or different substituents in R^2 and R^3 depending on the amount of reagent employed. For example, when using only one equivalent of the

WO 02/070534

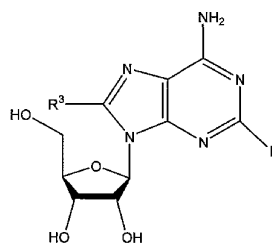
PCT/IL02/00161

reagent, a compound of the following general formula (III) is obtained in which only C8 is substituted, while when using two or more equivalents of the reagent a compound in which C2 and C8 are substituted with the same group is obtained.

When carrying out the process in two steps, it is possible to obtain a product in which R^2 and R^3 are different. To this end, the two sequential reactions steps employ each about one equivalent of different reagents selected from:

- $PdCl_2$, triaryl phosphate, CuI and an (ar)alkyn; or
- tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), K_2CO_3 and (*E*)-1-borocatechol-1-(ar)alkene, or
- a nucleophile containing an R^3 group as defined;

As an intermediate product, i.e. after applying one equivalent of the reagent, a compound of the following general formula (III) is obtained:



(III)

in which R^3 is as defined, which is then further reacted with one equivalent of a reagent selected from:

- $PdCl_2$, triaryl phosphate, CuI and an (ar)alkyn; or
 - tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), K_2CO_3 and (*E*)-1-borocatechol-1-(ar)alkene, or
 - a nucleophile containing an R^3 group, in which R^3 is as defined;
- the reagent in the second reaction step being different from that

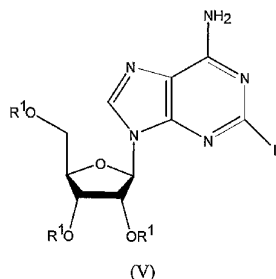
WO 02/070534

PCT/IL02/00161

applied in the first reaction step.

Using two (or more) equivalents of the reagents in a single step reaction results in the same substitution in the 2- and 8- position, as opposed to a two step process, by which it is possible to obtain a compound with two different substituents on these positions, depending on the substituents and reagents used in each step.

The starting compound of formula (II) employed by the process of the present invention may be obtained, for example, by reacting with bromine, in the presence of a base, a compound of the following formula (V):



10

in which R^1 are the same or different and represent a hydrogen atom or a methylcarbonyl group. However, it should be clear that any other method of obtaining the starting compound is applicable in the method of the present invention.

15

The compounds obtained by the process of the invention are preferably those in which R^2 represents a halogen atom, a lower alkenyl or lower alkynyl and R^3 is an alkylamine, (ar)alkyl amine or alkynyl.

According to one embodiment, R^2 is iodine or a C_6 -alkenyl or C_6 -alkynyl group, the latter being respectively, in preference, 1-hexenyl or 1-hexynyl, the 1-hexenyl group being preferably the (*E*) 1-hexenyl isomer.

20

In case R^3 is an alkylamine group, it is preferably a lower alkylamine

WO 02/070534

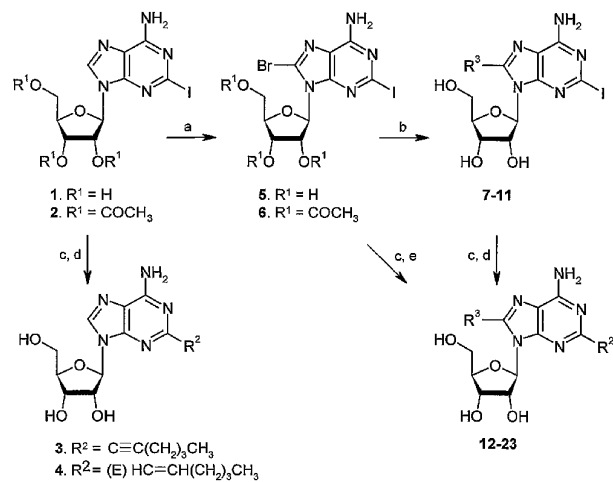
PCT/IL02/00161

selected from the group consisting of methylamine, ethylamine, propylamine, butylamine, while in case R^3 is an (ar)alkylamine it is in preference benzylamine.

According to one embodiment, R^2 is 1-hexynyl. Yet, according to another embodiment, R^2 is (*E*)-1-hexenyl. In both embodiments R^3 is preferably selected from methylamine, ethylamine, propylamine and butylamine.

The general process for the preparation of the C2,8-disubstituted adenosine derivatives 3-5, 7-23 is depicted in the following non-limiting scheme I:

SCHEME I



10

(a) (i) NaOAc buffer (1.0 M, pH 4), Br_2 (ii) $NaHSO_3$, aq. NaOH; (b) the appropriate amine; (c) CH_3CN , Et_3N , CuI , $PdCl_2$, Ph_3P and 1-hexyn or (d) CH_3CN :DMF (1:1), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), K_2CO_3 and (*E*)-1-borocatechol-1-hexene; (e) benzylamine, reflux;

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

As will be shown herewinafter, the compound 2-(1-Hexynyl)adenosine (3) was prepared (in good yield (85%)) by reacting 2-iodoadenosine (1) with 1-hexyn. ^{8,15} Compound 4 was prepared by reacting 1 with (*E*)-1-(borocatechol)-1-hexene. ¹⁰ To obtain the C2,8-disubstituted derivatives, either unprotected 2-iodoadenosine (1) or 2',3',5'-tri-*O*-acetyl-2-iodoadenosine (2) was brominated at the C8-position. ¹⁶

Subsequently, different amines may be introduced at this position by stirring either 5 or 6 with the appropriate amine overnight. Under these reaction conditions the acetyl protecting groups, when present, were readily removed and compounds 7-11 were obtained (in good yields (70-91%)).

Finally, the 1-hexynyl and the (*E*)-1-hexenyl substituents were introduced at the 2-position as described above for compounds 3 and 4. Compounds 22 and 23 were obtained by treating 8-bromo-2-iodoadenosine (5) with an excess of either 1-hexyn or benzylamine.

According to another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a therapeutically *effective amount*, including a prophylactically effective amount, of one or more of the compounds of formula (I), or a salt of said compound, and a *pharmaceutically acceptable additive*. Preferred compounds employed in the compositions of the present invention are as defined above.

The term *effective amount* for the purposes described herein is that determined by such considerations as are known to those versed in the art. The amount must be sufficient to achieve a desired therapeutic effect, e.g. to treat a disease or a disorder. The effective amount is typically determined in appropriately designed clinical trials (e.g. dose range studies) and the person versed in the art will know how to properly conduct such trials in order to determine the effective amount. As generally known, an effective amount depends on a variety of factors including the affinity of the ligand to the receptor, its distribution profile within the body, a variety of pharmacological parameters

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

such as half life in the body, on undesired side effects, if any, on factors such as age and gender, etc.

The pharmaceutical compositions of the invention are preferably for the *treatment* of diseases associated with the function of adenosine A_{2A} receptor.

5 The term “*treatment*” as used herein refers to the administering of a therapeutic amount of the compound or composition of the present invention which is effective to ameliorate undesired symptoms associated with a disease, to prevent the manifestation of such symptoms before they occur, to slow down the progression of a disease, to slow down the deterioration of symptoms, to slow
10 down the irreversible damage caused by the chronic stage of a disease, to lessen the severity or cure a disease, to improve survival rate or more rapid recovery, to prevent the disease from occurring, or a combination of two or more of the above. Treatment according to the invention preferably includes activation by one or more of the compounds of the present invention of an adenosine receptor (or
15 elevation of an already active receptor) and preferably of the adenosine A_{2A} receptor.

 The term “*pharmaceutically acceptable additives*” used herein refers to any substance combined with said compound and include, without being limited thereto, diluents, excipients, carriers, solid or liquid fillers or encapsulating
20 materials which are typically added to formulations to give them a form or consistency when it is given in a specific form, e.g. in pill form, as a simple syrup, aromatic powder, and other various elixirs. The additives may also be substances for providing the formulation with stability, sterility and isotonicity (e.g. antimicrobial preservatives, antioxidants, chelating agents and buffers), for
25 preventing the action of microorganisms (e.g. antimicrobial and antifungal agents, such as parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid and the like) or for providing the formulation with an edible flavor etc.

 Preferably, the additives are inert, non-toxic materials, which do not react with the active ingredient of the invention. Yet, the additives may be designed to
30 enhance the binding of the active agent to its receptor. Further, the term additive

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

may also include adjuvants, being substances affecting the action of the active ingredient in a predictable way.

The additives can be any of those conventionally used and are limited only by chemico-physical considerations, such as solubility and lack of reactivity with the compound of the invention, and by the route of administration.

The active agent of the invention is preferably administered orally to the patient. Conventional methods such as administering the compound/s in tablets, suspensions, solutions, emulsions, capsules, powders, syrups and the like are usable.

For oral administration, the composition of the invention may contain additives for facilitating oral delivery of the compound/s of the invention. Formulations suitable for oral administration can consist of (a) liquid solutions, such as an effective amount of the compound dissolved in diluents, such as water, saline, or orange juice; (b) capsules, sachets, tablets, lozenges, and troches, each containing a predetermined amount of the active ingredient, as solids or granules; (c) powders; (d) suspensions in an appropriate liquid; and (e) suitable emulsions. Liquid formulations may include diluents, such as water and alcohols, for example, ethanol, benzyl alcohol, and the polyethylene alcohols, either with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent, or emulsifying agent. Capsule forms can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants, and inert fillers, such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch. Tablet forms can include one or more of lactose, sucrose, mannitol, corn starch, potato starch, alginic acid, microcrystalline cellulose, acacia, gelatin, guar gum, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, talc, magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, stearic acid, and other excipients, colorants, diluents, buffering agents, disintegrating agents, moistening agents, preservatives, flavoring agents, and pharmacologically compatible carriers. Lozenge forms can comprise the active agent in a flavor, usually sucrose and acacia or tragacanth, as well as pastilles comprising the active ingredient in an inert base, such as gelatin and glycerin, or

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

sucrose and acacia, emulsions, gels, and the like. Such additives are known in the art.

Alternatively, the compound/s may be administered to the patient parenterally. In this case, the composition will generally be formulated in a unit dosage injectable form (solution, suspension, emulsion). Pharmaceutical formulation suitable for injection may include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. The carrier can be a solvent or dispersing medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, lipid polyethylene glycol and the like), suitable mixtures thereof and vegetable oils such as cottonseed oil, sesame oil, olive oil, soybean oil, corn oil, sunflower oil, or peanut oil; a fatty acid esters such as ethyl oleate and isopropyl myristate and variety of other solvent systems as known *per se*. The carrier may be chosen based on the physical and chemical properties of the active agent.

In case the active ingredient has a poor water solubility, and an oily carrier is therefore used proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersion and by the use of surfactants.

Suitable fatty acids for use in parenteral formulations include oleic acid, stearic acid, and isostearic acid. Ethyl oleate and isopropyl myristate are examples of suitable fatty acid esters.

Suitable soaps for use in parenteral formulations, in case the active ingredient has a poor water solubility, include fatty alkali metal, ammonium, and triethanolamine salts, and suitable detergents include (a) cationic detergents such as, for example, dimethyl dialkyl ammonium halides, and alkyl pyridinium halides, (b) anionic detergents such as, for example, alkyl, aryl, and olefin sulfonates, alkyl, olefin, ether, and monoglyceride sulfates, and sulfosuccinates, (c) nonionic detergents such as, for example, fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, and polyoxy- ethylenepolypropylene copolymers, (d) amphoteric detergents such as, for example, alkyl- β -aminopropionates, and 2-alkyl-

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

imidazoline quaternary ammonium salts, and (3) mixtures thereof.

Further, in order to minimize or eliminate irritation at the site of injection, the compositions may contain one or more nonionic surfactants having a hydrophile-lipophile balance (HLB) of from about 12 to about 17. Suitable
5 surfactants include polyethylene sorbitan fatty acid esters, such as sorbitan monooleate and the high molecular weight adducts of ethylene oxide with a hydrophobic base, formed by the condensation of propylene oxide with propylene glycol.

The choice of an additive will be determined in part by the particular
10 compound of the present invention, as well as by the particular method used to administer the composition.

Notwithstanding the above, the composition of the present invention may include one or more of the compounds of the present invention and may be
15 comprise other biologically active substances, to provide a combined therapeutic effect.

As indicated hereinbefore, the compounds of the present invention were found to be capable of binding and activating or inducing the activity of adenosine receptors, particularly, of the adenosine A_{2A} receptor. Accordingly, the composition of the present invention is preferably for the treatment of a disease or
20 a disorder, which require for their treatment activation or induction of the activity of the adenosine A_{2A} receptor present on a target cell. For example, the compound or composition of the present invention may be useful as therapeutic or prophylactic agents for circulatory diseases, such as hypertension and ischemic heart or brain disease. Also, the compounds or compositions of the present
25 invention may be useful as neuroleptic agents, e.g. for the treatment of psychosis, or for wound healing.

The compounds and compositions of the present invention as set forth hereinabove and below are administered and dosed in accordance with good medical practice, taking into account the clinical conditions of the individual
30 patient, the site and method of administration, scheduling of administration,

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

individual's age, sex body weight and other factors known to medical practitioners.

The dose may be single daily dose or multiple doses over a period of several days. The treatment generally has a length proportional to the length of the disease process and drug effectiveness and the individual species being treated. Suitable doses and dosage regimens can be determined by conventional range-finding techniques known to those of ordinary skill in the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages, which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments, until the optimum effect under the circumstances is reached. Exemplary dosages range from about 0.001 mg/kg body weight to about 10 mg/kg body weight of the subject being treated/day.

The invention has been described in an illustrative manner, and it is to be understood that the terminology, which has been used is intended to be in the nature of words of description rather than of limitation. Obviously, many modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teaching. It is therefore, to be understood that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described hereinafter.

Throughout the description various publications are referred to by corresponding reference numbers. Full citations of the publications are listed hereinafter.

SPECIFIC EXAMPLES

Materials and Methods

- Chemicals and solvents All reagents were from standard commercial sources and of analytic grade. [³H]DPCPX (1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine), [³H]CGS 21680 and [¹²⁵I]AB-MECA were purchased from NEN (Hoofddorp, The Netherlands).

- Chromatography Thin-layer chromatography (TLC) was carried out

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

using aluminum sheets (20x20 cm) with silica gel F₂₅₄ from Merck. Spots were visualized under UV (254 nm). Preparative column chromatography was performed on silica gel (230-400 mesh ASTM).

- Instruments and Analyses.** Elemental analyses were performed for C, H, N (Department of analytical Chemistry, Leiden University, The Netherlands). ¹³C NMR spectra were measured at 50.1 MHz with a JEOL JNM-FX 200 spectrometer equipped with a PG 200 computer operating in the Fourier-transform mode. ¹H NMR spectra were measured at 200 MHz, using the above mentioned spectrometer, or at 300 MHz, using a Bruker WM-300 spectrometer equipped with an ASPECT-2000 computer operating in the Fourier-transform mode. Chemical shifts for ¹H and ¹³C NMR are given in ppm (δ) relative to tetramethylsilane (TMS) as internal standard.

- All high resolution mass spectra were measured on a Finnigan MAT900 mass spectrometer equipped with a direct insertion probe for EI experiments (70 eV with resolution 1000) or on a Finnigan MAT TSQ-70 spectrometer equipped with an electrospray interface for ESI experiments. Spectra were collected by constant infusion of the analyte dissolved in 80/20 methanol/H₂O. ESI is a soft ionization technique resulting in protonated, sodiated species in positive ionization mode and deprotonated species in the negative ionization mode.

- Resolution of the compounds was achieved by reverse-phase HPLC (Gilson HPLC system, 712 system controller software. Gilson Netherlands, Meyvis en Co BV, Bergen op Zoom, the Netherlands) using as a mobile phase either: Eluent A: 20% CH₃CN in H₂O - 100% CH₃CN in 35 minutes or Eluent B: 30% MeOH in H₂O - 100% MeOH in 40 minutes; an Alltima C18 5μ (250 mm x 4.6 mm) column (Alltech Nederland BV, Breda, the Netherlands) at a flow rate of 1 mL/min. The peaks were defined by measurement of UV absorbance (254 nm). Retention times are given.

Melting points were determined in a Böchi capillary melting point apparatus.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

Synthesis procedures (In the following description the compounds are referred to at times by their number as defined in brackets after they first appear)

2-Iodoadenosine (compound 1) was prepared according to literature.¹⁷

Yield 80%; mp 185-187 °C; Rf 0.21 (10% MeOH in CH₂Cl₂).

5 **2',3',5'-tri-O-Acetyl-2-iodoadenosine (compound 2).** To a suspension of 2-iodoadenosine (**1**, 400 mg, 1.02 mmol) and dimethylaminopyridine (DMAP, 9.32 mg, 0.08 mmol) in a mixture of acetonitrile (13 ml) and Et₃N (0.56 ml, 4.04 mmol) is added acid anhydride (0.34 ml, 3.60 mmol) at room temperature. After stirring for 1 hr the solution became clear. Methanol (5 ml) was added and stirring
10 was continued for 5 min. The mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was extracted with H₂O (15 ml) and EtOAc (15 ml). The organic layer was dried (MgSO₄), concentrated and purified further by column chromatography (eluents EtOAc).

Yield 434 mg (0.84 mmol, 82%), R_f 0.70 (10% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H
15 NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H, H-8), 7.79 (bs, 2H, NH₂), 6.12 (d, 1H, J = 5.15 Hz, H-1'), 5.84 (t, 1H, J = 5.84 Hz, H-2'), 5.59 (t, 1H, J = 5.14 Hz, H-3'), 4.40-4.25 (m, 3H, H-4',5'), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.04 (s, 3H, COCH₃), 1.98 (s, 3H, COCH₃) ppm.

2-iodo-8-bromoadenosine (compound 5). 2-Iodoadenosine (**1**, 2.93 g, 7.45 mmol) was dissolved in NaOAc buffer (1.0 M, pH 4, 50 ml) at 50 °C. The solution was cooled to room temperature and bromine (0.46 mL, 8.94 mmol) was added. After stirring overnight at room temperature, adding NaHSO₃ destroyed the excess of bromine and the pH of the solution was adjusted to 7 with NaOH solution (5 M). The reaction mixture was kept at 4 °C for 5 hr and the precipitate
25 was filtered. The white solid was washed with water and dried. Yield 2.43 mg (5.14 mmol, 69%), R_f 0.69 (10% MeOH in EtOAc); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 2H, NH₂), 5.77 (d, 1H, J = 6.52 Hz, H-1'), 5.47 (d, 1H, J = 5.84 Hz, OH-2'), 5.24 (d, 1H, J = 4.80 Hz, OH-5'), 5.03-4.84 (m, 2H, OH-3', H-2'), 4.20-4.09 (m, 1H, H-3'), 3.97-3.88 (m, 1H, H-4'), 3.71-3.42 (m, 2H, H-5') ppm

30 **2',3',5'-tri-O-Acetyl-2-iodo-8-bromoadenosine (compound 6).** To an

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

aqueous Na_2HPO_4 solution (10% w/v, 10 mL) was added bromine (83.5 μL). The mixture was stirred vigorously for 15 min. until most of the bromine had dissolved. Then 2.6 mL of the decanted bromine solution was added to 2',3',5'-tri-*O*-acetyl-2-iodoadenosine (2, 132 mg, 0.25 mmol) in dioxane (2.6 ml) cooled in an ice / water bath. After 20 min. the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was cooled again (ice bath) and NaHSO_3 (1.8 M) was added dropwise until it became colorless. The water layer was extracted with CH_2Cl_2 (1 x 25 ml) and EtOAc (2 x 20 ml). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (eluent EtOAc). Yield 94.2 mg (0.16 mmol, 63%), R_f 0.61 (5% MeOH in CH_2Cl_2); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.95 (bs, 2H, NH_2), 6.01-5.99 (m, 2H, H-1',2'), 5.75-5.73 (m, 1H, H-3'), 4.37-4.17 (m, 3H, H-4',5'), 2.10, 2.08, 1.97 (3 x s, 9H, 3 x COCH_3) ppm.

Amination of compound 5 or 6 to obtain the 8-alkylamino-2-iodoadenosines 7-10 was generally as follows: to 8-bromo-2-iodoadenosine (5) or 2',3',5'-tri-*O*-acetyl-2-iodo-bromoadenosine (6) (0.17 mmol) the appropriate alkylamine was added (excess) and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the product was crystallised from water.

2-Iodo-8-methylaminoadenosine (compound 7). The reaction was performed with 2',3',5'-tri-*O*-acetyl-2-iodo-8-bromoadenosine (6, 100mg, 0.17 mmol) and methylamine (16 ml, 40% w/v in water). Yield 54.6 mg (0.13 mmol, 77%), mp 162-164 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.02 (d, 1H, $J = 5.15$ Hz, NH), 6.93 (s, 2H, NH_2), 5.77 (d, 1H, $J = 7.56$ Hz, H-1'), 5.66 (t, 1H, $J = 4.81$ Hz, OH-2'), 5.31 (d, 1H, $J = 6.52$ Hz, OH-5'), 5.18 (d, 1H, $J = 4.46$ Hz, OH-3'), 4.56 (q, 1H, $J = 5.15$ Hz, H-2'), 4.09-4.04 (m, 1H, H-3'), 3.98-3.91 (m, 1H, H-4'), 3.68-3.57 (m, 2H, H-5'), 2.86 (d, 3H, $J = 4.46$ Hz, CH_3); MS m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_4$) C, H, N.

2-iodo-8-ethylaminoadenosine (compound 8). The reaction was performed with 2-iodo-8-bromoadenosine (5, 90 mg, 0.19 mmol) and ethylamine

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

(2.5 ml, 70% w/v in water). Yield 58.3 mg (0.13 mmol, 70%), mp 205-207 °C, R_f 0.15 (10% MeOH in CH_2Cl_2); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.97 (t, 1H, $J = 5.15$ Hz, NH), 6.89 (s, 2H, NH_2), 5.79 (d, 1H, $J = 7.56$ Hz, H-1'), 5.65-5.61 (m, 1H, OH-2'), 5.30 (d, 1H, $J = 6.18$ Hz, OH-5'), 5.18 (d, 1H, $J = 3.77$ Hz, OH-3'), 4.55 (q, 1H, $J = 6.17$ Hz, H-2'), 4.08-4.04 (m, 1H, H-3'), 3.94 (bs, 1H, H-4'), 3.65-3.61 (m, 2H, H-5'), 2.49 (m, 2H, CH_2), 1.16 (t, 3H, $J = 7.21$ Hz, CH_3); MS m/z 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{IN}_6\text{O}_4$) C, H, N.

2-Iodo-8-propylaminoadenosine (compound 9): The reaction was performed with 2-iodo-8-bromoadenosine (**5**, 90 mg, 0.19 mmol) and propylamine (2.5 ml, 70% w/v in water). Yield 68.8 mg (0.15 mmol, 80%), mp 160-162 °C, R_f 0.20 (10% MeOH in CH_2Cl_2); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.99 (t, 1H, $J = 4.80$ Hz, NH), 6.87 (s, 2H, NH_2), 5.80 (d, 1H, $J = 8.24$ Hz, H-1'), 5.67-5.63 (m, 1H, OH-2'), 5.30 (d, 1H, $J = 6.18$ Hz, OH-5'), 5.18 (d, 1H, $J = 3.77$ Hz, OH-3'), 4.56-4.51 (m, 1H, H-2'), 4.09-4.03 (m, 1H, H-3'), 3.96-3.94 (m, 1H, H-4'), 3.62-3.59 (m, 4H, H-5', NHCH_2), 1.57 (q, 2H, $J = 7.20$ Hz, CH_2CH_3), 0.88 (t, 3H, $J = 7.50$ Hz, CH_3); MS m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_6\text{O}_4$) C, H, N.

2-Iodo-8-butylaminoadenosine (compound 10): The reaction was performed with 2-iodo-8-bromoadenosine (**5**, 1.15 g, 2.44 mmol) and *n*-butylamine (25 ml). Some drops of water were added to dissolve everything. Yield 0.92 g (1.98 mmol, 81%), mp 142-144 °C, R_f 0.23 (10% MeOH in CH_2Cl_2); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.94-6.86 (m, 3H, NH, NH_2), 5.79 (d, 1H, $J = 7.56$ Hz, H-1'), 5.67-5.62 (m, 1H, OH-2'), 5.30-5.16 (m, 2H, OH-3', 5'), 4.54-4.49 (m, 1H, H-2'), 4.07-4.04 (m, 1H, H-3'), 3.95-3.92 (m, 1H, H-4'), 3.64-3.57 (m, 2H, H-5'), 2.49-2.42 (m, 2H, NHCH_2), 1.55-1.26 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, 3H, $J = 7.21$ Hz, CH_3); MS m/z 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{IN}_6\text{O}_4$) C, H, N.

2-Iodo-8-benzylaminoadenosine (compound 11): 8-Bromo-2-iodoadenosine (**5**, 1.28 g, 2.14 mmol) was dissolved in benzylamine (21.4 mmol, 2.34 ml) and some drops of water were added to dissolve everything. The mixture was stirred overnight at 60 °C and concentrated *in vacuo*. The white solid was stirred in CH_2Cl_2 , filtered and dried. Yield 0.97 g (1.95 mmol, 91%), mp 128-130

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

+C, R_f 0.19 (5% MeOH in EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.65 (t, 1H, NH), 7.37-7.21 (m, 5H, phenyl), 6.91 (bs, 2H, NH₂), 5.86 (d, 1H, $J = 7.90$ Hz, H-1'), 5.63 (t, 1H, $J = 3.43$ Hz, OH-2'), 5.37 (d, 1H, $J = 6.52$ Hz, OH-5'), 5.20 (d, 1H, $J = 3.77$ Hz, OH-3'), 4.65-4.55 (m, 3H, H-2', NHCH₂), 4.12-4.07 (m, 1H, H-3'), 4.07-3.97 (m, 1H, H-4'), 3.64-3.61 (m, 2H, H-5'); MS m/z 498 (M+H)⁺; Anal. (C₁₇H₁₉N₆O₄) C, H, N.

The general procedure for the introduction of an 1-hexyn group at derivatives 1 and 7-11 to obtain compounds 3 and 12-16 is as follows: To a solution of 2-iodoadenosine (1) or the appropriate 2-iodo-8-(ar)alkylaminoadenosine (7-11) (0.65 mmol) in dry acetonitrile (5 ml) and Et₃N (5 ml) under an atmosphere of nitrogen were added CuI (9.3 mg, 48.8 μ mol), PdCl₂ (6.0 mg, 33.8 μ mol), Ph₃P (19.5 mg, 74.3 μ mol) and 1-hexyn (3.15 mmol, 362 μ l). The mixture was stirred overnight at room temperature under an atmosphere of nitrogen. The mixture was filtered, concentrated and purified by column chromatography.

2-(1-hexynyl)adenosine (compound 3).⁸ The reaction was performed with 2-iodoadenosine (1, 255 mg, 0.65 mmol) and 1-hexyn (3.15 mmol). The mixture was purified by column chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂). Yield 192 mg (0.55 mmol, 85%), mp 106-109 °C; R_f 0.10 (10% MeOH in CH₂Cl₂); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 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.

2-(1-Hexynyl)-8-methylaminoadenosine (compound 12). The reaction was performed with 2-iodo-8-methylaminoadenosine (7, 50 mg, 0.12 mmol) and 1-hexyn (0.58 mmol). The mixture was purified by column chromatography (5% MeOH in CH₂Cl₂). Yield 36 mg (0.09 mmol, 79%), mp 161-163 °C; R_f 0.23 (5% MeOH in CH₂Cl₂); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.01 (d, 1H, $J = 4.81$ Hz, NH), 6.61

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

(s, 2H, NH₂), 5.84 (d, 1H, J = 7.55 Hz, H-1'), 5.78 (t, 1H, J = 4.47 Hz, OH-2'), 5.26 (d, 1H, J = 6.87 Hz, OH-5'), 5.15 (d, 1H, J = 4.12 Hz, OH-3'), 4.58 (q, 1H, J = 5.83 Hz, H-2'), 4.10-4.03 (m, 1H, H-3'), 3.95 (bs, 1H, H-4'), 3.62 (bs, 2H, H-5'), 2.87 (s, 3H, J = 4.46 Hz, NHCH₃), 2.36 (t, 2H, J = 6.87 Hz, ≡CCH₂), 1.53-1.39 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.89 (t, 3H, J = 6.87 Hz, CH₃); MS *m/z* 376 (M+H)⁺; Anal. (C₁₇H₂₄N₆O₄) C, H, N.

2-(1-hexynyl)-8-ethylaminoadenosine (compound 13). The reaction was performed with 2-iodo-8-ethylaminoadenosine (**8**, 67 mg, 0.15 mmol) and 1-hexyn (0.73 mmol). The mixture was purified by column chromatography (EtOAc - 10% MeOH in EtOAc). Yield 49 mg (0.12 mmol, 83%), mp 230-232 °C; ¹H NMR (DMSO- *d*₆) δ 6.97 (t, 1H, J = 4.80 Hz, NH), 6.57 (s, 2H, NH₂), 5.86 (d, 1H, J = 7.55 Hz, H-1'), 5.74 (t, 1H, J = 4.80 Hz, OH-2'), 5.25 (d, 1H, J = 6.52 Hz, OH-5'), 5.15 (d, 1H, J = 4.12 Hz, OH-3'), 4.57 (q, 1H, J = 6.18 Hz, H-2'), 4.08 (m, 1H, H-3'), 3.95 (m, 1H, H-4'), 3.64-3.60 (m, 2H, H-5'), 3.05 (m, 2H, NHCH₂), 2.36 (t, 2H, J = 7.21 Hz, ≡CCH₂), 1.51-1.40 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.16 (t, 3H, J = 7.20 Hz, NHCH₂CH₃), 0.89 (t, 3H, J = 5.15 Hz, CH₃); MS *m/z* 391 (M+H)⁺; Anal. (C₁₈H₂₆N₆O₄) C, H, N.

2-(1-Hexynyl)-8-propylaminoadenosine (compound 14). The reaction was performed with 2-iodo-8-propylaminoadenosine (**9**, 68 mg, 0.15 mmol) and 1-hexyn (0.73 mmol). The mixture was purified by column chromatography (EtOAc - 10% MeOH in EtOAc). Yield 49 mg (0.12 mmol, 80%), mp 184-186 °C; *R*_f 0.60 (10% MeOH in EtOAc); ¹H NMR (DMSO- *d*₆) δ 6.98 (t, 1H, J = 5.15 Hz, NH), 6.54 (bs, 2H, NH₂), 5.87 (d, 1H, J = 7.55 Hz, H-1'), 5.75 (t, 1H, J = 4.46 Hz, OH-2'), 5.26 (d, 1H, J = 6.86 Hz, OH-5'), 5.15 (d, 1H, J = 4.12 Hz, OH-3'), 4.55 (q, 1H, J = 6.86 Hz, H-2'), 4.06 (m, 1H, H-3'), 3.96 (bs, 1H, H-4'), 3.61 (bs, 2H, H-5'), 2.49 (m, 2H, NHCH₂), 2.36 (m, 2H, ≡CCH₂), 1.60-1.42 (m, 6H, NHCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂), 0.89 (t, 6H, J = 7.55 Hz, 2 x CH₃); MS *m/z* 405 (M+H)⁺; Anal. (C₁₉H₂₈N₆O₄) C, H, N.

2-(1-hexynyl)-8-butylaminoadenosine (compound 15). The reaction was performed with 2-iodo-8-butylaminoadenosine (**10**, 200 mg, 0.43 mmol) and 1-

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

hexyn (2.08 mmol). The mixture was purified by column chromatography (5% MeOH in CH_2Cl_2). Yield 111 mg (0.26 mmol, 62%), mp 182-184 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.95 (t, 1H, $J = 5.49$ Hz, NH), 6.55 (bs, 2H, NH_2), 5.87 (d, 1H, $J = 7.90$ Hz, H-1'), 5.77-5.72 (m, 1H, OH-2'), 5.26 (d, 1H, $J = 6.52$ Hz, OH-5'), 5.15 (d, 1H, $J = 4.12$ Hz, OH-3'), 4.54 (q, 1H, $J = 5.84$ Hz, H-2'), 4.09-4.04 (m, 1H, H-3'), 3.95-3.93 (m, 1H, H-4'), 3.64-3.59 (m, 2H, H-5'), 3.09 (m, 2H, NHCH_2), 2.36 (m, 2H, $\equiv\text{CCH}_2$), 1.51-1.30 (m, 8H, 2 x CH_2CH_2), 0.89 (t, 6H, $J = 7.55$ Hz, 2 x CH_3); MS m/z 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$) C, H, N.

2-(1-hexynyl)-8-Benzylaminoadenosine (compound 16). The reaction was performed with 2-iodo-8-benzylaminoadenosine (11, 230 mg, 0.46 mmol) and 1-hexyn (2.23 mmol). The mixture was purified by column chromatography (EtOAc). Yield 146 mg (0.32 mmol, 70%), mp 141-143 °C; R_f 0.26 (5% MeOH in EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.64 (t, 1H, $J = 6.10$ Hz, NH), 7.36-7.18 (m, 5H, phenyl), 6.59 (bs, 2H, NH_2), 5.92 (d, 1H, $J = 7.71$ Hz, H-1'), 5.77 (t, 1H, $J = 4.85$ Hz, OH-2'), 5.32 (d, 1H, $J = 6.74$ Hz, OH-5'), 5.18 (d, 1H, $J = 4.18$ Hz, OH-3'), 4.64 (q, 1H, $J = 4.64$ Hz, H-2'), 4.58 (t, 2H, $J = 4.65$ Hz, NHCH_2), 4.09 (t, 1H, $J = 4.09$ Hz, H-3'), 3.98 (d, 1H, $J = 1.60$ Hz, H-4'), 3.62 (q, 2H, $J = 2.58$ Hz, H-5'), 2.36 (t, 2H, $J = 6.92$ Hz, $\equiv\text{CCH}_2$), 1.55-1.34 (m, 4H, CH_2CH_2), 0.89 (t, 3H, $J = 7.11$ Hz, CH_3); MS m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$) C, H, N.

(E)-1-(borocatechol)-1-hexene.¹⁰ Yield 75%; R_f 0.28 (EtOAc : PE40/60 40/60 = 1:1).

General procedure for the introduction of an (E)-1-hexene group at derivatives 1 and 7-11 to obtain compounds 3 and 17-21 To a solution of 2-iodoadenosine (1) or the appropriate 2-iodo-8-(ar)alkylaminoadenosine (7-11) (0.82 mmol) in 20 ml of $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMF}$ (1:1) was added 50 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. Then 500 mg each of K_2CO_3 and (E)-1-borocatechol-1-hexene (2.46 mmol) were added, and the suspension was refluxed for 5 hr. The mixture was filtered, concentrated in vacuo and purified by column chromatography.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

2-((*E*)-1-hexenyl)adenosine (compound 4).¹⁰ The reaction was performed with 2-iodoadenosine (**1**, 150 mg, 0.38 mmol) and (*E*)-1-borocatechol-1-hexene (1.14 mmol). The mixture was purified by column chromatography (5-30% MeOH in CH₂Cl₂). Yield 27 mg (0.08 mmol, 20%), mp 124-127 °C; *R_f* 0.10 (10 % MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (MeOD- *d*₄) δ 8.18 (s, 1H, H-8), 7.05-6.97 (m, 1H, =CHCH₂), 6.33 (d, 1H, *J* = 15.44 Hz, =CH), 5.93 (d, 1H, *J* = 6.52 Hz, H-1'), 4.81-4.78 (m, 1H, H-2'), 4.33 (d, 1H, *J* = 4.81 Hz, H-3'), 4.17 (m, 1H, H-4'), 3.81 (dq, 2H, *J* = 18.88 Hz, *J* = 2.41 Hz, H-5'), 2.25 (q, 2H, *J* = 5.84 Hz, =CHCH₂), 1.48-1.36 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.93 (t, 3H, *J* = 6.87 Hz, CH₃); MS *m/z* 350 (M+H)⁺; HPLC, System A: 20-100% CH₃CN in H₂O in 35 min., retention time = 8.92 min.; System B: 30-100% CH₃OH in H₂O in 40 min., retention time = 20.37 min.

2-((*E*)-1-Hexenyl)-8-methylaminoadenosine (compound 17). The reaction was performed with 2-iodo-8-methylaminoadenosine (**7**, 520 mg, 1.23 mmol) and (*E*)-1-borocatechol-1-hexene (3.70 mmol). The mixture was purified by column chromatography (20% MeOH in CH₂Cl₂). Yield 42 mg (1.11 mmol, 9 %), mp 161-166 °C; *R_f* 0.60 (20 % MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (MeOD-*d*₄) δ 6.91-6.83 (m, 1H, =CHCH₂), 6.29 (d, 1H, *J* = 15.44 Hz, =CH), 5.98 (d, 1H, *J* = 7.55 Hz, H-1'), 4.81-4.74 (m, 1H, H-2'), 4.29 (t, 1H, *J* = 5.49 Hz, H-3'), 4.13 (m, 1H, H-4'), 3.82-3.79 (m, 2H, H-5'), 2.97 (m, 3H, NHCH₃), 2.29-2.22 (m, 2H, =CHCH₂), 1.52-1.36 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.94 (t, 3H, *J* = 6.52 Hz, CH₃); MS *m/z* 379 (M+H)⁺; HPLC, System A: 20-100% CH₃CN in H₂O in 35 min., retention time = 6.15 min.; System B: 30-100% CH₃OH in H₂O in 40 min., retention time = 18.67 min.

2-((*E*)-1-hexenyl)-8-ethylaminoadenosine (compound 18). The reaction was performed with 2-iodo-8-ethylaminoadenosine (**8**, 740 mg, 1.70 mmol) and (*E*)-1-borocatechol-1-hexene (5.09 mmol). The mixture was purified by column chromatography (10-20% MeOH in CH₂Cl₂). Yield 23 mg (0.06 mmol, 5 %), mp 128-130 °C; *R_f* 0.61 (20 % MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (MeOD- *d*₄) δ 6.92-6.82 (m, 1H, =CHCH₂), 6.29 (d, 1H, *J* = 14.04 Hz, =CH), 6.02 (d, 1H, *J* = 7.64 Hz, H-1'), 4.81-4.74 (m, 1H, H-2'), 4.29 (t, 1H, *J* = 5.49 Hz, H-3'), 4.13 (m, 1H, H-4'), 3.82-3.79 (m, 2H, H-5'), 2.97 (m, 3H, NHCH₃), 2.29-2.22 (m, 2H, =CHCH₂), 1.52-1.36 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.94 (t, 3H, *J* = 6.52 Hz, CH₃); MS *m/z* 393 (M+H)⁺; HPLC, System A: 20-100% CH₃CN in H₂O in 35 min., retention time = 6.15 min.; System B: 30-100% CH₃OH in H₂O in 40 min., retention time = 18.67 min.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

1'), 4.80-4.76 (m, 1H, H-2'), 4.29-4.27 (m, 1H, H-3'), 4.13-4.11 (m, 1H, H-4'), 3.81 (q, 2H, J = 10.89 Hz, H-5'), 3.42 (q, 2H, J = 6.02 Hz, NHCH₂), 2.24 (q, 2H, J = 6.00 Hz, =CHCH₂), 1.53-1.33 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.28 (t, 3H, J = 7.72 Hz, NHCH₂CH₃), 0.94 (t, 3H, J = 7.11 Hz, CH₃); MS *m/z* 393 (M+H)⁺; HPLC, System A: 20-100% CH₃CN in H₂O in 35 min., retention time = 7.42 min.; System B: 30-100% CH₃OH in H₂O in 40 min., retention time = 20.16 min.

2-((*E*)-1-hexenyl)-8-propylaminoadenosine (compound 19). The reaction was performed with 2-iodo-8-propylaminoadenosine (**9**, 400 mg, 0.89 mmol) and (*E*)-1-borocatechol-1-hexene (2.67 mmol). The mixture was purified by column chromatography (10% MeOH in CH₂Cl₂). Yield 43 mg (0.11 mmol, 12 %), mp 170 - 172 °C; *R_f* 0.41 (10 % MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (MeOD-*d*₄) δ 6.93-6.82 (m, 1H, =CHCH₂), 6.29 (d, 1H, J = 15.48 Hz, =CH), 6.04 (d, 1H, J = 7.65 Hz, H-1'), 4.79-4.74 (m, 1H, H-2'), 4.29-4.26 (m, 1H, H-3'), 4.13-4.12 (m, 1H, H-4'), 3.81 (q, 2H, J = 8.24 Hz, H-5'), 3.37-3.32 (m, 2H, NHCH₂), 2.24 (q, 2H, J = 7.16 Hz, =CHCH₂), 1.89-1.66 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 1.51-1.35 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.02-0.91 (m, 6H, 2 x CH₃); MS *m/z* 407 (M+H)⁺; HPLC, System A: 20-100% CH₃CN in H₂O in 35 min., retention time = 8.10 min.; System B: 30-100% CH₃OH in H₂O in 40 min., retention time = 20.25 min.

2-((*E*)-1-hexenyl)-8-butylaminoadenosine (compound 20). The reaction was performed with 2-iodo-8-butylaminoadenosine (**10**, 380 mg, 0.82 mmol) and (*E*)-1-borocatechol-1-hexene (2.46 mmol). The mixture was purified by column chromatography (10 % MeOH in CH₂Cl₂). Yield 42 mg (0.10 mmol, 12%); *R_f* 0.44 (10% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (MeOD-*d*₄) δ 6.94-6.80 (m, 1H, =CHCH₂), 6.28 (d, 1H, J = 15.42 Hz, =CH), 6.02 (d, 1H, J = 7.62 Hz, H-1'), 4.81-4.69 (m, 1H, H-2'), 4.31-4.20 (m, 1H, H-3'), 4.20-4.05 (m, 1H, H-4'), 3.87-3.70 (m, 2H, H-5'), 3.35-3.23 (m, 2H, NHCH₂), 2.29-2.05 (m, 2H, =CHCH₂), 1.72-1.20 (m, 8H, 2 x CH₂CH₂), 1.00-0.83 (m, 6H, 2 x CH₃); MS *m/z* 422 (M+H)⁺; HPLC, System A: 20-100% CH₃CN in H₂O in 35 min., retention time = 8.53 min.; System B: 30-100% CH₃OH in H₂O in 40 min., retention time = 20.47 min.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

2-((*E*)-1-hexenyl)-8-benzylaminoadenosine (compound 21). The reaction was performed with 2-iodo-8-benzylaminoadenosine (**11**, 410 mg, 0.82 mmol) and (*E*)-1-borocatechol-1-hexene (2.47 mmol). The mixture was purified by column chromatography (10% MeOH in CH₂Cl₂). Yield 41 mg (0.10 mmol, 11%), mp 153-155 °C; ¹H NMR (MeOD- *d*₄) δ 7.64 (t, 1H, J = 6.10 Hz, NH), 7.36-7.18 (m, 5H, phenyl), 6.59 (bs, 2H, NH₂), 6.94-6.80 (m, 1H, =CHCH₂), 6.28 (d, 1H, J = 15.42 Hz, =CH), 5.92 (d, 1H, J = 7.71 Hz, H-1'), 5.77 (t, 1H, J = 4.85 Hz, OH-2'), 5.32 (d, 1H, J = 6.74 Hz, OH-5'), 5.18 (d, 1H, J = 4.18 Hz, OH-3'), 4.64 (q, 1H, J = 4.64 Hz, H-2'), 4.58 (t, 2H, J = 4.65 Hz, NHCCH₂), 4.09 (t, 1H, J = 4.09 Hz, H-3'), 3.98 (d, 1H, J = 1.60 Hz, H-4'), 3.62 (q, 2H, J = 2.58 Hz, H-5'), 2.29-2.05 (m, 2H, =CHCH₂), 1.72-1.20 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.00-0.83 (m, 3H, CH₃) ppm; MS *m/z* 456 (M+H)⁺; HPLC, System A: 20-100% CH₃CN in H₂O in 35 min., retention time = 9.61 min.; System B: 30-100% CH₃OH in H₂O in 40 min., retention time = 26.10 min.

2,8-di-(1-Hexynyl)adenosine (compound 22). 2-iodo-8-bromoadenosine (**5**, 150 mg, 0.32 mmol) was dissolved in 3 mL CH₃CN and 3 mL Et₃N (dry). Then 4.5 mg CuI (23.6 μmol), 2.9 mg PdCl₂ (16.4 μmol) and 9.6 mg Ph₃P (36.4 μmol) were added. Subsequently, 1.55 mmol (178 μl) 1-hexyn was added and the mixture was stirred under nitrogen atmosphere at room temperature overnight. The mixture was concentrated and purified by column chromatography (10% MeOH in CH₂Cl₂). Yield 96 mg (0.22 mmol, 70%), mp 146-148 °C; *R*_f 0.48 (10% MeOH in CH₂Cl₂); ¹H NMR (MeOD- *d*₄) δ 7.61 (bs, 2H, NH₂), 5.89 (d, 1H, J = 6.86 Hz, H-1'), 5.39 (d, 1H, J = 6.18 Hz, OH-2'), 5.29-5.22 (m, 1H, OH-5'), 5.16 (d, 1H, J = 4.12 Hz, OH-3'), 4.94 (q, 1H, J = 5.83 Hz, H-2'), 4.15-4.13 (m, 1H, H-3'), 3.94-3.92 (m, 1H, H-4'), 3.72-3.44 (m, 2H, H-5'), 2.56 (t, 2H, J = 6.52 Hz, ≡CCH₂), 2.44-2.34 (m, 2H, ≡CCH₂), 1.57-1.37 (m, 8H, CH₂CH₂), 0.93-0.86 (m, 6H, CH₃) ppm; MS *m/z* 429 (M+H)⁺; Anal. (C₂₂H₂₉N₅O₄) C, H, N.

2,8-di-benzylaminoadenosine (compound 23). 8-Bromo-2-iodoadenosine (**5**, 1.4 g, 2.34 mmol) was dissolved in benzylamine (23.4 mmol,

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

- 2.56 ml). The mixture was heated at 140 °C for 2 h. and was poured into CHCl₃. A white precipitate was formed which was removed by filtration. The filtrate was concentrated and purified by column chromatography (0 - 10% MeOH in EtOAc). Yield 838 mg (1.76 mmol, 75%), mp 133-135 °C; *R_f* 0.24 (5% MeOH in EtOAc); ¹H NMR (MeOD- *d*₄) δ 7.32-6.91 (m, 11H, 2xphenyl, NH), 6.35-6.29 (m, 1H, NH), 6.05 (bs, 2H, NH₂), 5.81 (d, 1H, *J* = 6.86 Hz, H-1'), 5.66-5.54 (m, 1H, OH-2'), 5.20 (d, 1H, *J* = 6.18 Hz, OH-5'), 5.04 (d, 1H, *J* = 4.80 Hz, OH3'), 4.75-4.62 (m, 1H, H-2'), 4.56-4.38 (m, 4H, 2xCH₂), 4.13-4.04 (m, 1H, H-3'), 3.92-3.84 (m, 1H, H-4'), 3.65-3.52 (m, 2H, H-5') ppm; MS *m/z* 479 (M+H)⁺;
- 10 Anal. (C₂₄H₂₇N₇O₄) C, H, N.

The elemental analysis for compounds 1, 3, 7-17, 22 and 23 is provided in the following Table 1:

Table 1- Elemental Analysis

No	Mol. Formula	Atom Calculated	Determined
1	C ₁₀ H ₁₂ IN ₅ O ₄ · 0.33 C ₂ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅	C 32.18 %	C 32.48 %
		H 3.49 %	H 3.10 %
		N 16.60 %	N 16.72 %
3	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₄ · 0.22 CH ₂ Cl ₂	C 53.25 %	C 53.31 %
		H 5.91 %	H 5.82 %
		N 19.15 %	N 19.05 %
7	C ₁₁ H ₁₅ IN ₆ O ₄ · 1.9 H ₂ O	C 29.00 %	C 29.19 %
		H 4.14 %	H 4.21 %
		N 18.44 %	N 18.18 %
8	C ₁₂ H ₁₇ IN ₆ O ₄ · 1.2 CH ₃ OH	C 33.41 %	C 33.11 %
		H 4.64 %	H 4.91 %
		N 17.68 %	N 17.72 %
9	C ₁₃ H ₁₉ IN ₆ O ₄ · 1.8 HCON(CH ₃) ₂	C 38.04 %	C 37.95 %
		H 5.49 %	H 5.71 %
		N 18.78 %	N 18.80 %
10	C ₁₄ H ₂₁ IN ₆ O ₄	C 36.22 %	C 36.55 %
		H 4.56 %	H 4.24 %
		N 18.10 %	N 18.22 %
11	C ₁₇ H ₁₉ IN ₆ O ₄	C 40.98 %	C 40.59 %
		H 3.84 %	H 4.05 %
		N 16.87 %	N 16.50 %

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

No	Mol. Formula	Atom Calculated	Determined
12	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ O ₄ · 2.9 H ₂ O	C 47.69 % H 7.00 % N 19.63 %	C 47.66 % H 7.21 % N 19.73 %
13	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ O ₄ · 0.5 H ₂ O	C 54.21 % H 6.81 % N 21.07 %	C 54.10 % H 7.01 % N 21.4 %
14	C ₁₉ H ₂₈ N ₆ O ₄ · 1.6 H ₂ O	C 52.63 % H 7.26 % N 19.38 %	C 52.70 % H 7.23 % N 19.19 %
15	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ O ₄ · 1.4 H ₂ O	C 54.16 % H 7.45 % N 18.95 %	C 54.11 % H 7.72 % N 19.14 %
16	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₄ · 1.0 H ₂ O	C 59.43 % H 6.71 % N 18.65 %	C 59.39 % H 6.69 % N 18.28 %
22	C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄ · 0.8 HCON(CH ₃) ₂	C 60.27 % H 7.18 % N 16.72 %	C 60.10 % H 7.00 % N 16.46 %
23	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₄	C 60.37 % H 5.70 % N 20.53 %	C 60.65 % H 5.37 % N 20.44 %

Radioligand Binding Studies

Measurements with [³H]DPCPX in the absence of GTP were performed according to a protocol published previously.³⁰ Adenosine A_{2A} receptor affinities were determined according to Gao *et al.*³¹ Adenosine A₃ receptor affinities were determined essentially as described.^{28,32} Briefly, assays were performed in 50/10/1 buffer (50 mM Tris/10mM MgCl₂/1mM ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA) and 0.01% 3-([3-cholamidopropyl]-dimethylammonio)-1-propanesulfonate (CHAPS)) in glass tubes and contained 50 µl of a HEK 293 cell membrane suspension (10-30 µg), 25 µL [¹²⁵I]AB MECA (final concentration 0.15 nM), and 25 µl of ligand. Incubations were carried out for 1 hr at 37°C and were terminated by rapid filtration over Whatman GF/B filters, using a Brandell cell harvester (Brandell, Gaithersburg, MD). Tubes were washed three times with 3 ml of buffer. Radioactivity was determined in a Beckman 5500B γ-counter. Nonspecific

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

binding was determined in the presence of 10^{-5} M *R*-PIA.

cAMP assay. A_{2A}

CHO cells expressing the human adenosine A_{2A} receptors were grown overnight as a monolayer in 24 wells tissue culture plates (400 μ l/well; 2×10^5 cells/well). cAMP generation was performed in Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM)/N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonic acid (HEPES) buffer (0.60 g HEPES/50 ml DMEM pH 7.4). To each well, washed three times with DMEM/HEPES buffer (250 μ l), 100 μ l DMEM/HEPES buffer, 100 μ l adenosine deaminase (final concentration 5 IU/ml) and 100 μ l of a mixture of rolipram and cilostamide (final concentration 50 μ M each) were added. After incubation for 40 minutes at 37°C, 100 μ L agonist was added. After 15 minutes at 37°C, the reaction was terminated by removing the medium and adding 200 μ l 0.1 M HCl. Wells were stored at -20°C until assay.

The amounts of cAMP were determined after a protocol with cAMP binding protein¹² with the following minor modifications. As a buffer was used 150 mM K_2HPO_4 / 10 mM EDTA / 0.2% Bovine Serum Albumine (BSA) at pH 7.5. Samples (20 μ l + 30 μ l 0.1 M HCl) were incubated for at least 2.5 hours at 0°C before filtration over Whatman GF/B filters. Filters were additionally rinsed with 2 x 2 ml TrisHCl buffer (pH 7.4, 4°C). Filters were counted in Packard Emulsifier Safe scintillation fluid (3.5 ml) after 24 hours of extraction.

Biological Evaluation

All compounds prepared were tested in radioligand binding assays to determine their affinities for the adenosine A_1 receptor in rat brain cortex, the A_{2A} receptor in rat striatum and the human A_3 receptor as expressed in HEK 293 cells (Table 2, hereinafter). The K_i values were computed from the displacement curves obtained by nonlinear regression of the competition curves with the software package Prism (Graph Pad, San Diego, CA)

For the adenosine A_1 receptor, the tritiated antagonist, [3H]-1,3-dipropyl-8-

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

cyclopentylxanthine ($[^3\text{H}]\text{DPCPX}$), and for the adenosine A_{2A} receptor, the tritiated antagonist $[^3\text{H}]\text{ZM 241385}$ were used. Since radiolabeled antagonists are not commercially available for the adenosine A_3 receptor, $[^{125}\text{I}]\text{AB-MECA}$, an A_3 receptor agonist, was used. Displacement experiments were performed in the
5 absence of GTP.

All compounds prepared were also tested in a functional assay. The ability of the compounds (**3-5**, **7-23**) to produce cAMP by activation of human adenosine A_{2A} receptors expressed in CHO cells was assessed and compared to the reference full agonist CGS21680 (100%).

10 Results and Discussion

Compounds **3** and **4** were synthesized starting from the important intermediate 2-iodoadenosine (**1**).¹⁷ The 2-(1-hexynyl) substituent was successfully introduced via a slightly modified traditional palladium-catalyzed cross-coupling reaction.⁸ Synthesis of 2-alkenyl derivatives by the reaction of **1**
15 with terminal alkenes in this classical cross-coupling have been shown to be disappointing, with *E* derivatives obtained in very low yields only.¹⁰ An alternative route has been the preparation of a (*E*)-1-(borocatechol)-1-alkene complex, by letting catecholborane react with the appropriate terminal alkyn. These (*E*)-1-(borocatechol)-1-alkene complexes have been coupled successfully
20 with 2-iodoadenosine derivatives.¹⁰ Treatment of **1**, under similar conditions, with (*E*)-1-(borocatechol)-1-hexene, gave compound **4** in reasonable yield.

For the synthesis of the C2,8-disubstituted derivatives **12-23**, 2-iodoadenosine (**1**) was brominated at the 8-position prior to the introduction of the 2-substituent. Using a standard bromination procedure, e.g. stirring 2-
25 iodoadenosine (**1**) or 2',3',5'-*O*-acetyl-2-iodoadenosine (**2**) in dioxan and adding bromine water (in phosphate buffer, 10% w/v, pH ~7),¹⁸ yielded the corresponding 8-bromo derivatives. With the use of a different buffer (NaOAc buffer, 1.0 M, pH = 4), 2-iodoadenosine (**1**) readily dissolved (50°C) and after addition of Br_2 , stirring overnight and subsequent adjustment of the pH to 7, the

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

8-brominated compound (**5**) was obtained as a white solid that could easily be filtered.¹⁶ Subsequent amination at the 8-position was straightforward by stirring compound **5** with the appropriate amine (less nucleophilic amines needed some heating), and compounds **7-11** were obtained in good yields (70-91%).¹⁹

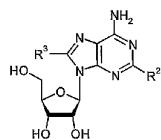
5 The introduction of the 1-hexynyl or the (E)-1-hexenyl substituents at the 2-position was achieved as described for compound **1**, and yielded the desired compounds **12-21**. The alternative synthesis of compounds **12-21** by the introduction of the 2-substituent prior to the 8-substituent failed. In this case, compound **3** was indeed brominated at the 8-position, however, addition of
10 bromine at the triple bond occurred as well. Finally, reacting compound **5** with an excess of either 1-hexyn or benzylamine yielded compounds **22** and **23**.

15 Table 2 displays radioligand binding data for all synthesized C2,8-adenosine derivatives (final products **1**, **3-5**, **7-23**). The affinities of the adenosine analogues at adenosine A₁, A_{2A} and A₃ receptors is expressed as K_i values (±SEM in nM, n=3) or percentage displacement (n=2, mean value) at 10 µM.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

Table 2

K_i (nM) or % displacement at 10⁻⁵ M

No	R ²	R ³	A ₁ ^a	A _{2A} ^b	A ₃ ^c	A ₃ /A _{2A}
1	I	H	36.1 %	4200±80	297 ± 17	0.07
3	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	H	63.7 %	6±1	16.9 ± 4.1	2.78
4	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	H	53.1 %	26.2±1.8	73.5 ± 7.7	2.78
5	I	Br	21.6 %	43.1 %	6.2 %	-
7	I	NHCH ₃	35.2 %	43.3 %	7310 ± 440	-
8	I	NHCH ₂ CH ₃	35.2 %	40.6 %	5110±890	-
9	I	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	40.2 %	50.7 %	8670±2000	-
10	I	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	28.2 %	3110±1650	43.1 %	-
11	I	NHCH ₂ C ₆ H ₅	35.5 %	44.7 %	39.5 %	-
12	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	31.6 %	115 ± 8	5640±780	49.0
13	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	30.9 %	253 ± 29	8830±1230	34.9
14	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	47.6 %	82 ± 10	2160±120	26.3
15	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	539 ± 380	149 ± 29	64.3 %	-
16	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	756 ± 483	35.4 %	7970 ± 610	-
17	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	17.9 %	663 ± 106	13440±2130	20.3
18	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	30.0 %	1840 ± 300	17530±2100	9.53
19	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	49.5 %	678 ± 25	14330±2160	21.1
20	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	906 ± 264	580 ± 250	47.4 %	-
21	(E) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	2110 ± 560	26.3 %	24.3 %	-
22	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	50.3 %	28.7 %	254 ± 34	-
23	NHCH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	50.2 %	11.6 %	54.1 %	-

^a displacement of [³H]DPCPX from rat cortical membranes^b displacement of [³H]ZM241385 from rat striatal membranes;^c displacement of [¹²⁵I]AB-MECA from the human A₃ receptor expressed in HEK

293 cells.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

From Table 2 it is clear that most synthesized compounds had low affinities for the adenosine A₁ and A₃ receptor. The affinities of the compounds for the adenosine A_{2A} receptor were higher, depending on the 2-substituent present. The compounds with an 8-alkylamino group had lower adenosine A_{2A} receptor affinities than the C8-unsubstituted derivatives **3** and **4**. The introduction of either an (*E*)-1-hexenyl or a 1-hexynyl substituent at the 2-position of 8-alkylamino adenosine derivatives led to an increase in affinity for the adenosine A_{2A} receptor, up to approx. 7- or 60-fold, respectively (Table 2). The compounds had adenosine A_{2A} receptor affinities in the nanomolar range, with compound **14** having the highest A_{2A} receptor affinity (K_i value of 82 nM). The introduction of 8-substituents at adenosine decreases the affinity of the resulting compounds for the adenosine receptors compared to adenosine itself. 8-Alkylamino adenosine derivatives had adenosine A₁ and A_{2A} receptor affinities in the μM range, without substantial preference for either receptor, whereas introduction of a cyclopentyl group at the N⁶-position led to an increase in adenosine A₁ receptor affinity up to 23-fold.¹⁴ The 2-(1-hexynyl) adenosine derivatives **12-16** generally had higher adenosine A_{2A} receptor affinities than the 2-((*E*)-1-hexenyl)-substituted compounds **17-21**, in line with the receptor affinities of compounds **3** and **4**. Within both 2-substituted series (**12-16** and **17-21**, Table 2), the 8-propylamino substituent seemed to be tolerated best on the adenosine A_{2A} receptor. This is in contrast with the 2-unsubstituted derivatives, for which the 8-methylamino group appeared optimal for adenosine A_{2A} receptor affinity.¹² In general, all compounds were more adenosine A_{2A} receptor selective compared to the A₁ receptor or the A₃ receptor. Exceptions were compounds **16** and **21**, containing the large benzylamino group at the 8-position. These compounds displayed higher adenosine A₁ receptor affinities compared to A_{2A} and A₃, indicating that the adenosine A₁ receptor seemed best capable of accommodating this group. A 1-hexynyl group at the 8-position strongly decreased the A_{2A} receptor affinity as well (compounds **3** and **22**). The adenosine A₃ receptor seemed better able to accommodate the 1-hexynyl group (**22**) than the benzylamino group at the 8-position (**16**, **21**). Finally, the adenosine A_{2A} receptor affinity of compound **16**,

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

with a 1-hexynyl group at the 2-position, was higher than that of the 2-benzylamino-substituted derivative (23), also in line with receptor (functional) data on either 2-(1-hexynyl)-⁸ or 2-benzylamino-substituted²⁰ derivatives. Other adenosine derivatives substituted at the 8-position have not displayed very high receptor affinities.¹⁴ However, as shown herein, 8-alkylamino-substituted adenosine derivatives were obtained with affinities in the low micromolar (17-20) or even nanomolar range (12-15) for the adenosine A_{2A} receptor. Although the adenosine A_{2A} receptor affinity was somewhat decreased with the introduction of the 8-alkylamino groups, the A_{2A} receptor selectivity compared to (A₁ and) A₃ was increased. Many 2-substituted adenosine derivatives have been described as potent ligands for the A_{2A} receptor, although binding data for the adenosine A₃ receptor is often lacking.^{8,10,21-23} Some 2-alkynyl adenosine derivatives have been tested on the adenosine A₃ receptor.²⁴⁻²⁶ These compounds, such as HENECA (2-(1-hexynyl)-5'-deoxy-5'- N-ethylcarboxamidoadenosine), had high affinity for the A₃ receptor, and were often more selective for the adenosine A₃ compared to the A_{2A} receptor. The 8-methylamino (12) and 8-propylamino (14) derivatives of 2-(1-hexynyl)adenosine (3), of the present invention showed high A_{2A} receptor affinities with K_i values of 115 and 82 nM, respectively. Furthermore, the selectivity for the adenosine A_{2A} receptor compared to A₃ was approx. 49- and 26-fold, respectively. Although the affinities of the 2-(1-hexenyl)adenosines were somewhat lower, the selectivity for the A_{2A} receptor was also increased.

The nanomolar adenosine A_{2A} receptor affinities of compounds 12-15, and the acceptable A_{2A} receptor affinities of compounds 17-20, indicate that the (fairly large) size of the substituents is not the main determining factor for the affinities of these compounds. The 8-substituents may have an influence on the conformation of the ligand itself (by forcing the ribose ring into the *syn* conformation). The conformation of 8-bromoadenosine in the crystal structure is *syn*, suggested to cause the low affinity of this compound for the adenosine receptors.²⁷⁻²⁹ The bulkiness of 8-alkylamino groups was initially thought to force the ribose ring into the *syn* conformation as well. However, from the X-ray

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

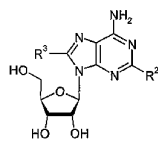
structure of 8-(cyclopentylamino)-N⁶-ethyladenosine it became apparent that the *anti* conformation is compatible with 8-substitution.¹⁴ The difference in energy between the *syn* and the *anti* conformation is often not very large, and a direct steric hindrance at the receptor binding site seems to be a more probable
5 explanation. Furthermore, the electronic (hydrogen bond formation) and lipophilic characteristics of the 8-substituents influence receptor affinity too.¹²

The effect of the synthesized compounds in cAMP assays was also determined. Table 3 shows the percentage of cAMP production via the human adenosine A_{2A} receptor expressed in CHO cells compared to a reference agonist
10 CGS 21680 (10μM) (n=2, mean value, both values in percentage). The results are displayed in the following Table 3 :

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

Table 3



No	R ²	R ³	% cAMP production hA _{2A}
CGS 21680			100 %
1	I	H	126 % (118 – 134)
3	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	H	61 % (58 – 64)
4	(<i>E</i>) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	H	82 % (78 – 86)
5	I	Br	n.d.
7	I	NHCH ₃	23 % (20 – 25)
8	I	NHCH ₂ CH ₃	77 % (76 – 78)
9	I	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	4 % (3 – 5)
10	I	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	28 % (27 – 30)
11	I	NHCH ₂ C ₆ H ₅	125 % (92 – 157)
12	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	85 % (85 – 86)
13	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	134 % (124 – 143)
14	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	58 % (50 – 66)
15	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	72 % (63 – 82)
16	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	83 % (61 – 106)
17	(<i>E</i>) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₃	54 % (49 – 59)
18	(<i>E</i>) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	65 % (63 – 66)
19	(<i>E</i>) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	73 % (70 – 76)
20	(<i>E</i>) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	36 % (33 – 40)
21	(<i>E</i>) CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	73 % (72 – 75)
22	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	99 % (98 – 99)
23	NHCH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅	95 % (90 – 100)

For determination of the amount of cAMP produced via the adenosine A_{2A} receptor, all compounds were first tested at a single concentration (approx. 100 x the K_i value). Compounds **3** and **4**, without an alkylamino group at the 8-position, displayed partial agonism compared to the reference agonist CGS 21680. The intrinsic activity of compound **3** was less than that of compound **4**. Compound **1**, with iodine at the 2-position, behaved as a full agonist. Introduction of the 8-alkylamino groups to compound **1**, led in most cases (except compound

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

11) to a decrease in intrinsic activity. Compound 9 showed a cAMP production of 4% only, compared to CGS 21680. Within the 2-(hexynyl) series (12-16), compounds 14-16 had similar intrinsic activities as the 8-unsubstituted compound 3, while 12 had a somewhat higher intrinsic activity. They all behaved as partial agonists compared to CGS 21680, whereas compound 13 behaved as a full agonist. Within the 2-(*E*)-alkenyl substituted series (17-21), the introduction of methyl-, ethyl, and butylamino groups all decreased the intrinsic activity compared to compound 4. The intrinsic activities of compounds 19 and 21 were similar to that of 4 and they all behaved as partial agonists as well. Most compounds with very bulky C8-substituents (11, 16, 22 and 23) behaved as full agonists at the adenosine A_{2A} receptor in this assay. Actually, CGS 21680 seemed a partial agonist here, since its intrinsic activity was lower than that of compounds 1, 11 and 13.

The C2,8-disubstituted adenosine derivatives disclosed herein were synthesized in good overall yields starting from 2-iodoadenosine. Most compounds appear to have adenosine A_{2A} receptor affinities in the low micromolar or nanomolar range. Although the affinity for the adenosine A_{2A} receptor was decreased somewhat with the introduction of the 8-alkylamino substituents, the selectivity for this receptor compared to the A₃ receptor was improved significantly. The 8-methylamino (12) and 8-propylamino (14) derivatives of 2-(1-hexynyl)adenosine (3), showed high A_{2A} receptor affinities with K_i values of 115 and 82 nM, respectively, and were 49- and 26-fold selective for the adenosine A_{2A} receptor compared to the A₃ receptor. The adenosine A_{2A} receptor seem to accommodate the 8-propyl- or 8-butylamino substituents best, whereas the even larger 8-substituents (8-benzylamino or 8-(1-hexynyl)) were not well tolerated. As for the intrinsic activity, the 8-unsubstituted compounds 3 and 4 displayed a reduced intrinsic activity compared to the reference agonist CGS21680. With the introduction of 8-alkylamino substituents the intrinsic activity was either not affected much, or as in most cases, was further reduced, and most of the compounds behaved as partial agonists. Most of the 8-substituted derivatives of 1 behaved as partial agonists as well.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

List of References

- (1) Ralevic, V., Burnstock, G., *Pharmacol. Rev.*, **1998**, 50, 413-491.
- (2) Fink, J.S., Weaver, D.R., Rivkees, S.A., Peterfreund, R.A., Pollack, A.E., Adler, E.M., Reppert, S.M., *Mol. Brain Res.*, **1992**, 14, 186-195.
- 5 (3) Ferré, S., von Euler, G., Johansson, B., Fredholm, B.B., Fuxe, K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 7241-7238, 88, **1991**.
- (4) IJzerman, A.P., Van der Wenden, E.M., von Frijtag Drabbe Künzel, J.K., Mathôt, R.A.A., Danhof, M., Borea, P.A., Varani, K., *Naruyin-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1994**, 350, 638-645.
- 10 (5) Van Tilburg, E.W., Von Frijtag Drabbe Künzel, J., Groote, M., Vollinga, R.C., Lorenzen, A., IJzerman, A.P., *N⁶,5'-Disubstituted adenosine derivatives as partial agonists for the human adenosine A₃ receptor*, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1393-1400.
- (6) Lorenzen, A., Sebastiao, A.M., Sellink, A., Vogt, H., Schwabe, U., Ribeiro, J.A., IJzerman, A.P., *Eur. J. Pharmacol.*, **1997**, 334, 299-307.
- 15 (7) Van der Graaf, P.H., Van Schaick, E.A., Visser, S.A.G., De Greef, H.J.M.M., IJzerman, A.P., Danhof, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1999**, 290, 702-709.
- (8) Cristalli, G., Eleuteri, A., Vittori, S., Volpini, R., Lohse, M.J., Klotz, K.-N., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2363-2368.
- 20 (9) 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.
- (10) Vittori, S., Camaioni, E., Di Francesco, E., Volpini, R., Monopoli, A., Dionisotti, S., Ongini, E., Cristalli, G., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4211-4217.
- 25 (11) Van der Wenden, E.M., Camielli, M., Roelen, H.C.P.F., Lorenzen, A., von Frijtag Drabbe Künzel, J.K., IJzerman, A.P., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 102-108.
- (12) Van der Wenden, E.M., Hartog-Witte, H.R., Roelen, H.C.P.F., Von Frijtag Drabbe Künzel, 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.
- 30

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

- (13) van Schaick, E.A., Tukker, H.E., Roelen, H.C.P.F., IJzerman, A.P., Danhof, M., *Br. J. Pharmacol.*, **1998**, 124, 607-618.
- (14) Roelen, H., Veldman, N., Spek, A.L., von Frijtag Drabbe Künzel, J., Mathot, R.A., IJzerman, A.P., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1463-1471.
- 5 (15) Matsuda, A., Shinozaki, M., Miyasaka, T., Machida, H., Abiru, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33, 1766-1769.
- (16) Lin, T.-S., Cheng, J.-C., Ishiguro, K., Sartorelli, A.C., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1481-1485.
- (17) Robins, M.J., Uznanski, B., *Can. J. Chem.*, **1981**, 59, 2601-2607.
- 10 (18) Ikehara, M., Uesugi, S., Kaneko, M., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1967**, 17-18.
- (19) Chattopadhyaya, J.B., Reese, C.B., *Synthesis*, **1977**, 725.
- (20) Francis, J.E., Webb, R.L., Ghai, G.R., Hutchison, A.J., Moskal, M.A., deJesus, R., Yokoyama, R., Rovinski, S.L., Contardo, N., Dotson, R., Barclay, B.,
- 15 (21) Stone, G.A., Jarvis, M.F., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2570-2579.
- (21) Keeling, S.E., Albinson, F.D., Ayres, B.E., Butchers, P.R., Chambers, C.L., Cherry, P.C., Ellis, F., Ewan, G.B., Gregson, M., Knight, J., Mills, K., Ravenscroft, P., Reynolds, L.H., Sanjar, S., Sheehan, M.J *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 403-406.
- 20 (22) Camaioni, E., DiFrancesco, E., Vittori, S., Volpini, R., Cristalli, G., *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, 5, 2267-2275.
- (23) Homma, H., Watanabe, Y., Abiru, T., Murayama, T., Nomura, Y., Matsuda, A., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2881-2890.
- (24) Vittori, S., Camaioni, E., Constanzi, S., Volpini, R., Klotz, K.-N., Cristalli,
- 25 G., *Nucleosides and Nucleotides*, **1999**, 18, 739-740.
- (25) Volpini, R., Camaioni, E., Costanzi, S., Vittori, S., Klotz, K.-N., Cristalli, G., *Nucleosides and Nucleotides*, **1999**, 18, 2511-2520.
- (26) Klotz, K.-N., Camaioni, E., Volpini, R., Kachler, S., Vittori, S., Cristalli, G., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **1999**, 360, 103-108.
- 30 (27) Bruns, R.F., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **1980**, 58, 673-690.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

- (28) Van Galen, P.J.M., Van Bergen, A.H., Gallo-Rodriguez, C., Melman, N., Olah, M.E., IJzerman, A.P., Stiles, G.L., Jacobson, K.A., *Mol. Pharmacol.*, **1994**, *45*, 1101-1111.
- (29) Jacobson, K.A. In *Comprehensive Medicinal Chemistry, Volume 3: Membranes & Receptors*; Emmett, J. C., Ed.; Pergamon Press: Oxford, New York, **1990**, p 601-642.
- (30) Pirovano, I.M., IJzerman, A.P., Van Galen, P.J.M., Soudijn, W., *Eur. J. Pharmacol.*, **1989**, *172*, 185-193.
- (31) Gao, Z.-G., IJzerman, A.P., *Biochem. Pharmacol.*, **2000**, *60*, 669-676.
- 10 (32) Olah, M.E., Gallo-Rodriguez, C., Jacobson, K.A., Stiles, G.L., *Mol. Pharmacol.*, **1994**, *45*, 978-982.
- (33) Liu, G.-S., Downey, J.M., Cohen, M.V., Adenosine, ischemia, and preconditioning, In *Purinergic approaches in experimental therapeutics*. Jacobson, K.A., Jarvis, M.F., Ed.; Wiley-Liss, Inc: New York, **1997**; pp 153-172.

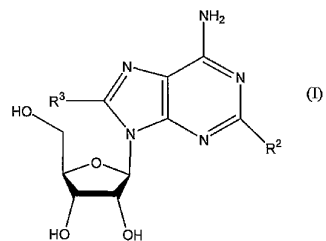
15

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

CLAIMS:

1. A compound of the general formula (I):



wherein

- R^2 and R^3 , which may be the same or different, represent a lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower (ar)alkyl, lower alkoxy, lower alkylidenehydrazino, cyano, acetoamino, halogen, a group of the general formula $-NR^4R^5$ wherein R^4 and R^5 represent, independently, a hydrogen atom, lower alkyl or (ar)alkyl group or a group of the general formula $-SR^6$, wherein R^6 represents a hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or (ar)alkyl groups;

or a salt of the said compound, with the proviso that:

- (i) when R^2 represents $-NH_2$, R^3 does not represent a halogen, alkyl or alkoxy;
 - (ii) when R^2 represents an alkylthio, R^3 does not represent an alkyl;
 - (iii) when R^2 represents a halogen or alkyl, R^3 does not represent, respectively, a halogen or alkyl.
2. The compound of Claim 1, wherein R^2 is a halogen atom, an alkenyl, alkynyl or (ar)alkylamine.
3. The compound of Claim 2, wherein said halogen atom is iodine.
4. The compound of Claim 2, wherein said alkenyl or alkynyl group is, respectively a C_6 -alkenyl or C_6 -alkynyl group.

WO 02/070534

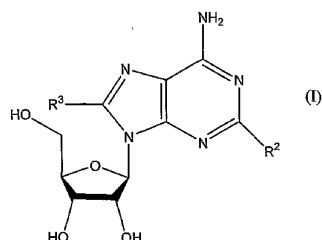
PCT/IL02/00161

5. The compound of Claim 4, wherein said R^2 is 1-hexenyl or 1-hexynyl.
6. The compound of Claim 5, wherein said 1-hexenyl is the (*E*)-1-hexenyl isomer.
7. The compound of Claim 1, wherein R^3 represents an alkylamine group, (ar)alkylamine group or alkynyl group.
8. The compound of Claim 7, wherein said alkylamine is selected from methylamine, ethylamine, propylamine, butylamine and said (ar)alkylamine is benzylamine.
9. The compound of Claim 1, wherein said R^2 is 1-hexynyl and R^3 is selected from methylamine, ethylamine, propylamine and butylamine.
10. The compound of Claim 1, wherein said R^2 is (*E*)-1-hexenyl and R^3 is selected from methylamine, ethylamine, propylamine and butylamine.
11. The compound of any one of Claims 1 to 10, which is an adenosine A_{2A} receptor agonist.
12. The compound of any one of Claims 1 to 10, which is a partial adenosine A_{2A} receptor agonist.
13. The compound of Claim 1, being 2-iodo-8-methylaminoadenosine.
14. The compound of Claim 1, being 2-iodo-8-ethylaminoadenosine.
15. The compound of Claim 1, being 2-iodo-8-propylaminoadenosine.
16. The compound of Claim 1, being 2-iodo-8-butylaminoadenosine.
17. The compound of Claim 1, being 2-iodo-8-benzylaminoadenosine.
18. The compound of Claim 1, being 2-(1-hexynyl)-8-methylaminoadenosine.
19. The compound of Claim 1, being 2-(1-hexynyl)-8-ethylaminoadenosine.
20. The compound of Claim 1, being 2-(1-hexynyl)-8-propylaminoadenosine.
21. The compound of Claim 1, being 2-(1-hexynyl)-8-butylaminoadenosine.
22. The compound of Claim 1, being 2-(1-hexynyl)-8-benzylaminoadenosine.
23. The compound of Claim 1, being 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-methylaminoadenosine.
24. The compound of Claim 1, being 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-ethylaminoadenosine.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

25. The compound of Claim 1, being 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-propylaminoadenosine.
26. The compound of Claim 1, being 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-butylaminoadenosine.
27. The compound of Claim 1, being 2-((*E*)-1-hexenyl)-8-benzylaminoadenosine.
28. The compound Claim 1, being 2,8-di-(1-hexynyl)adenosine.
29. The compound Claims 1, being 2,8-di-benzylaminoadenosine.
30. A process for the preparation of a compound of the general formula (I):



or a salt of the said compound, wherein

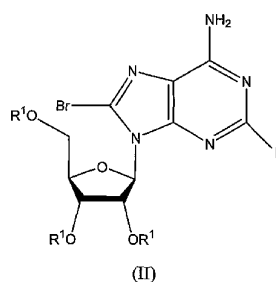
- R^2 and R^3 which may be the same or different, represent a lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower (ar)alkyl, lower alkoxy, lower alkylidenehydrazino group, cyano, acetoamino, halogen, a group of the general formula $-NR^4R^5$ wherein R^4 and R^5 represent, independently, a hydrogen atom, lower alkyl or (ar)alkyl group or a group of the general formula $-SR^6$, wherein R^6 represents a hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or (ar)alkyl groups, with the provisos that:

- (i) when R^2 represents $-NH_2$, R^3 does not represent a halogen, alkyl or alkoxy;
- (ii) when R^2 represents an alkylthio, R^3 does not represent an alkyl;
- (iii) when R^2 represents a halogen or alkyl, R^3 does not represent, respectively, a halogen or alkyl group;

the process comprises reacting a compound of formula (II):

WO 02/070534

PCT/IL02/00161



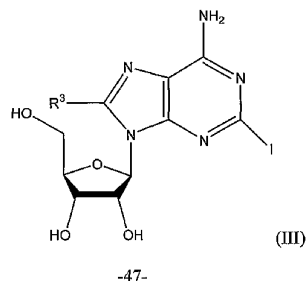
in which R^1 represents a hydrogen atom or a methylcarbonyl, with one or two equivalents of at least one reagent selected from the group of:

- $PdCl_2$, triaryl phosphate, CuI and an (ar)alkyn; and/or
- tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), K_2CO_3 and (*E*)-1-borocatechol-1-(ar)alkene, and/or
- a nucleophile containing an R^3 group as defined above.

31. The process as claimed in Claim 30, comprising treating said compound of the general formula (II) with one equivalent of one of the following reagents:

- $PdCl_2$, triaryl phosphate, CuI and an (ar)alkyn; or
- tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), K_2CO_3 and (*E*)-1-borocatechol-1-(ar)alkene, or
- a nucleophile containing an R^3 group as defined below:

to obtain a compound of general formula (III):



WO 02/070534

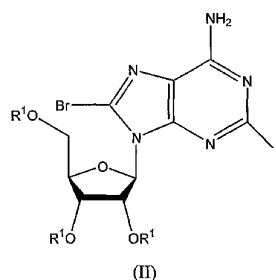
PCT/IL02/00161

in which R^3 is as defined.

32. The process as claimed in Claim 31 comprising reacting said compound of formula (III) with one equivalent of a reagent selected from:

- $PdCl_2$, triaryl phosphate, CuI and an (ar)alkyn; or
 - tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), K_2CO_3 and (*E*)-1-borocatechol-1-(ar)alkene, or
 - a nucleophile containing an R^3 group, the latter as defined;
- to obtain said compound of general formula (I).

33. The process of Claim 30, comprising a step of reacting a compound of formula (II):



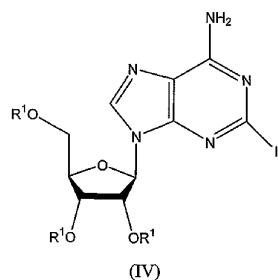
in which R^1 is as defined, with two equivalents of a reagent selected from:

- $PdCl_2$, triaryl phosphate, CuI and an (ar)alkyn; or
 - tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), K_2CO_3 and (*E*)-1-borocatechol-1-(ar)alkene, or
 - a nucleophile containing an R^3 group, the latter as defined;
- to obtain the compound of formula (I) in which R^2 and R^3 are identical.

WO 02/070534

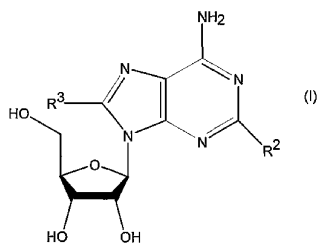
PCT/IL02/00161

34. The process of Claim 30, wherein said compound of formula (II) is obtained by reacting with bromine, in the presence of a base, a compound of the following general formula (IV):



in which R¹ is hydrogen or methylcarbonyl.

35. A process for the preparation of a compound of formula (I):



or a salt of the said compound, wherein

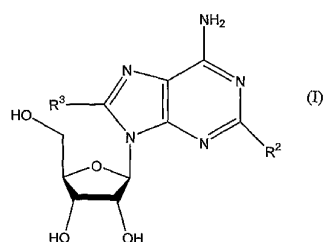
- R² and R³ which may be the same or different, represent a lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower (ar)alkyl, lower alkoxy, lower alkylidenetetracyano group, cyano, acetoamino, halogen, a group of the general formula -NR⁴R⁵ wherein R⁴ and R⁵ represent, independently, a hydrogen atom, lower alkyl or (ar)alkyl group or a group of the general formula -SR⁶, wherein R⁶ represents a hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or (ar)alkyl groups,

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

as described in the specific examples.

36. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient an effective amount of a compound of the formula (I):



or a salt thereof,

wherein

- R^2 and R^3 which may be the same or different, represent a lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower (ar)alkyl, lower alkoxy, lower alkylidenehydrazino group, cyano, acetoamino, halogen, a group of the general formula $-NR^4R^5$ wherein R^4 and R^5 represent, independently, a hydrogen atom, lower alkyl or (ar)alkyl group or a group of the general formula $-SR^6$, wherein R^6 represents a hydrogen, lower alkyl, lower alkanoyl or (ar)alkyl groups, with the provisos that

- (i) when R^2 represents $-NH_2$, R^3 does not represent a halogen, alkyl or alkoxy;
- (ii) when R^2 represents an alkylthio, R^3 does not represent an alkyl;
- (iii) when R^2 represents a halogen or alkyl, R^3 does not represent, respectively, a halogen or alkyl group;

the composition further comprising pharmaceutically acceptable additives.

37. The pharmaceutical composition of Claim 36, wherein R^2 is a halogen atom, an alkenyl or alkynyl or (ar)alkylamine.

38. The pharmaceutical composition of Claim 37, wherein said halogen atom is iodine.

WO 02/070534

PCT/IL02/00161

39. The pharmaceutical composition of Claim 37, wherein said alkenyl or alkynyl group is a C₆-alkenyl or C₆-alkynyl group.
40. The pharmaceutical composition of Claim 39, wherein said R² is 1-hexenyl or 1-hexynyl.
41. The pharmaceutical composition of Claim 40, wherein said 1-hexenyl is the (E) 1-hexenyl isomer.
42. The pharmaceutical composition of Claim 36, wherein R³ represents an alkylamine, aralkylamine or alkynyl group.
43. The pharmaceutical composition of Claim 42, wherein said alkylamine is selected from methylamine, ethylamine, propylamine, butylamine and said (ar)alkylamine is benzylamine.
44. The pharmaceutical composition of Claim 36, wherein said R² is 1-hexynyl and R³ is selected from methylamine, ethylamine, propylamine or butylamine
45. The pharmaceutical composition of Claim 36, wherein said R² is (E)1-hexenyl and R³ is selected from methylamine, ethylamine, propylamine or butylamine.
46. The composition of Claim 36, for achieving activation of adenosine A_{2A} receptor.
47. The composition of Claim 46, for achieving partial activation of the adenosine A_{2A} receptor.
48. The composition of Claim 52, formulated in any form suitable for oral administration.
49. A compound according to any one of Claims 1 to 29, for use as an adenosine A_{2A} receptor agonist.
50. The compound of Claim 49, for use as a partial adenosine A_{2A} receptor agonist.
51. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 29, for the preparation of a pharmaceutical composition.

【手続補正書】

【提出日】平成15年10月2日(2003.10.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

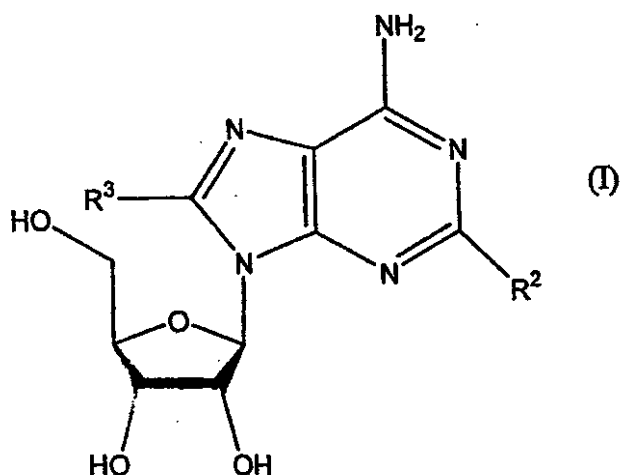
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(Ⅰ)の化合物またはその塩

【化1】



[ここで、 $-R^2$ および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 $-NR^4R^5$ の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 $-SR^6$ の基(ここで、 R^6 は、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア(ラ)ルキル基である)を表す；

但し、

(a) R^2 が $-NH_2$ であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、 NH_2 、またはアルコキシを表さない；

(b) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない；

(c) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアルキルを表さない]。

【請求項2】

R^2 はハロゲン原子、アルケニル、アルキニル、または、ア(ラ)ルキルアミンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記ハロゲン原子はヨウ素である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

前記アルケニルまたはアルキニル基は、それぞれ C_6 -アルケニルまたは C_6 -アルキニル基である、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

前記 R^2 は、1-ヘキセニルまたは1-ヘキシニルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

前記1-ヘキセニルは、(E)1-ヘキセニル異性体である、請求項5に記載の化合物。

【請求項 7】

R³ はアルキルアミン基、ア(ラ)ルキルアミン基、またはアルキニル基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記アルキルアミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミンから選択され、前記ア(ラ)ルキルアミンはベンジルアミンである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記 R² は、1 - ヘキシニルであり、前記 R³ はメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、およびブチルアミンから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記 R² は、(E) 1 - ヘキセニルであり、前記 R³ はメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、およびブチルアミンから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

アデノシン A_{2A} 受容体のアゴニストである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

アデノシン A_{2A} 受容体の部分アゴニストである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

2 - ヨード - 8 - メチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

2 - ヨード - 8 - エチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

2 - ヨード - 8 - プロピルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

2 - ヨード - 8 - ブチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

2 - ヨード - 8 - ベンジルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - メチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - エチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - プロピルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - ブチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

2 - (1 - ヘキシニル) - 8 - ベンジルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - メチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - エチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - プロピルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - ブチルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

2 - ((E) - 1 - ヘキセニル) - 8 - ベンジルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

2 , 8 - ジ - (1 - ヘキシニル) アデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

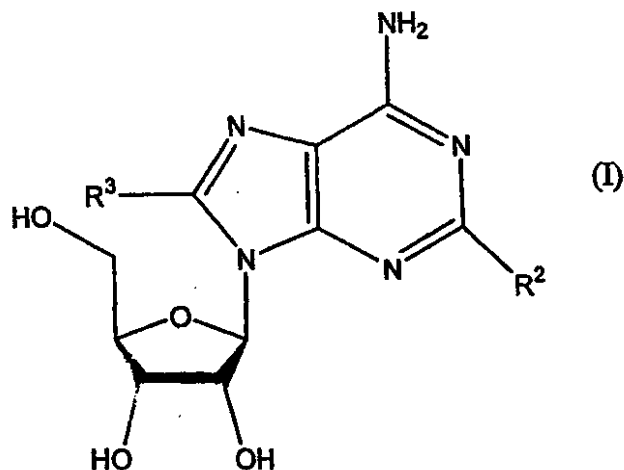
【請求項 29】

2 , 8 - ジ - ベンジルアミノアデノシンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

一般式 (I) の化合物またはその塩の調製方法であって、

【化 2】



[ここで、 $-R^2$ および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ基、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 $-NR^4R^5$ の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 $-SR^6$ の基(ここで、 R^6 は、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア(ラ)ルキル基である)を表す:]

但し、

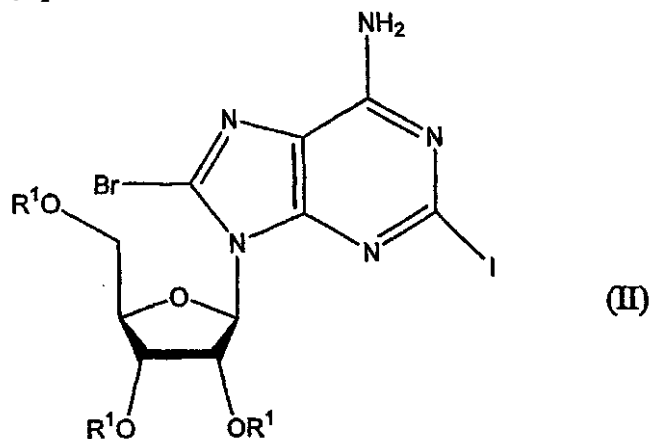
(i) R^2 が $-NH_2$ であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表さない;

(ii) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない;

(iii) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアルキル基を表さない]

該方法は、式 (I I) の化合物を、

【化 3】



[ここで、 R^1 は、水素原子またはメチルカルボニルを表す]

下記の群から選択される少なくとも一つの試薬の1または2当量とともに反応させることを含む方法：

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア(ラ)ルキン；および/または
- テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)、 K_2CO_3 、および(E)
- 1-ボロカテコール-1-ア(ラ)ルケン、および/または
- 上記で定義される R^3 基を含む求核試薬。

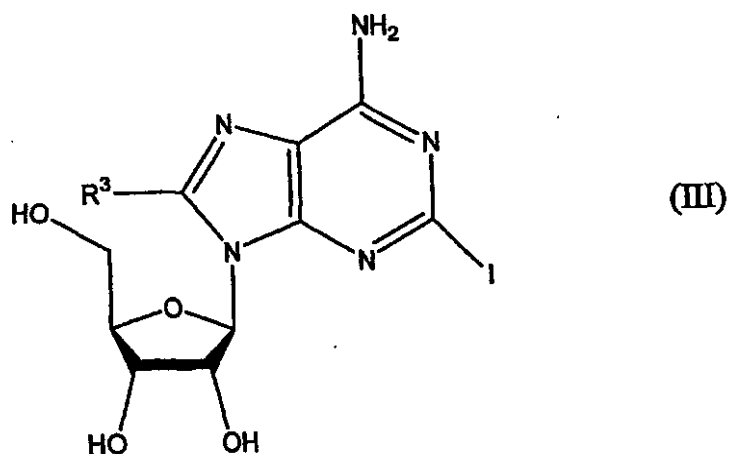
【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の方法であって、前記一般式 (II) の化合物を、下記の試薬の一つの1当量で処理し、

- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア(ラ)ルキン；または
- テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)、 K_2CO_3 、および(E)
- 1-ボロカテコール-1-ア(ラ)ルケン、または
- 下記で定義される R^3 基を含む求核試薬：

一般式 (III) の化合物を得ることを含む方法

【化 4】



[R^3 は定義されたもの]。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の方法であって、前記式 (III) の化合物を下記から選択される試薬の1当量と反応させ、

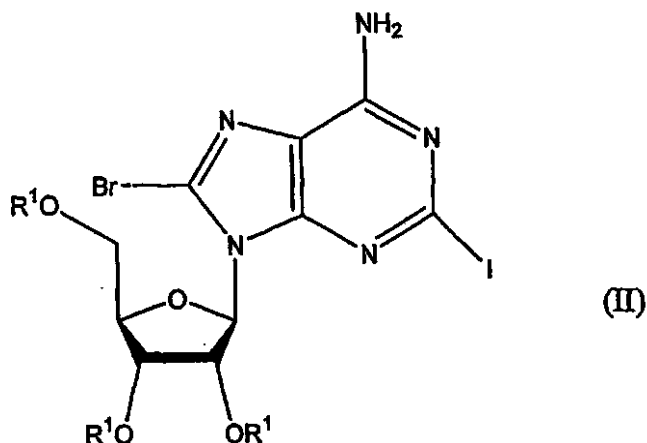
- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア(ラ)ルキン；または

- テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)、 K_2CO_3 、および(E)
 - 1-ボロカテコール-1-ア(ラ)ルケン、または
 - R^3 基(先に定義した通り)を含む求核試薬；
- 前記一般式(I)の化合物を得ることを含む方法。

【請求項33】

請求項30に記載の方法であって、式(II)の化合物を、

【化5】



[ここで、 R^1 は定義されたもの]

下記から選択される試薬の2当量と反応させ、

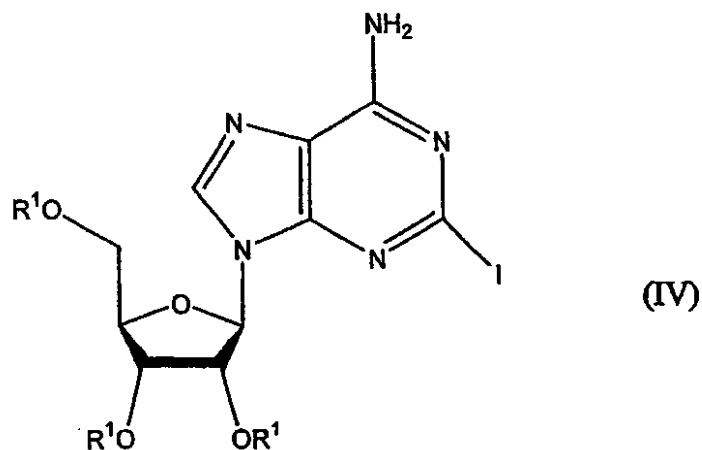
- $PdCl_2$ 、トリアリルホスフェート、 CuI 、および、ア(ラ)ルキン；または
- テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0)、 K_2CO_3 、および(E)
- 1-ボロカテコール-1-ア(ラ)ルケン、または
- R^3 基(先に定義した通り)を含む求核試薬；

R^2 および R^3 が同一である前記式(I)の化合物を得ることを含む方法。

【請求項34】

請求項30に記載の方法であって、前記式(II)の化合物を、塩基の存在下で、臭素と下記の一般式(IV)の化合物とを反応させて得る方法：

【化6】

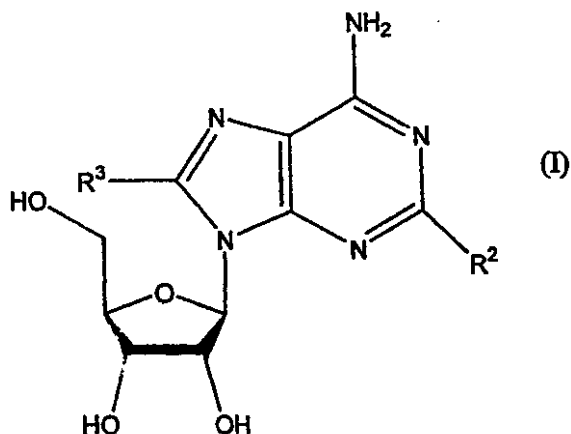


[ここで、 R^1 は水素またはメチルカルボニルである]。

【請求項35】

式(I)の化合物またはその塩を、特定の実施例に記載したようにして調製する方法：

【化 7】

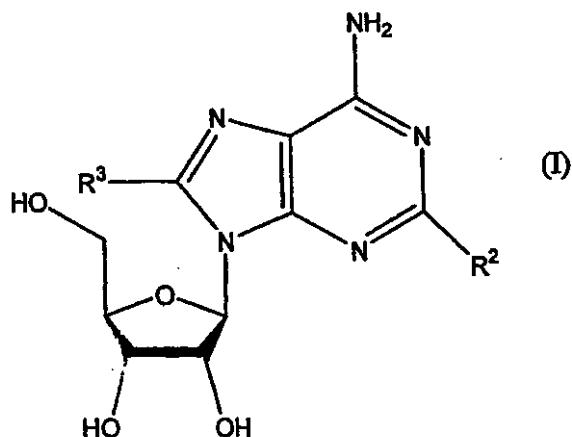


[ここで - R^2 および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ基、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 - NR^4R^5 の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 - SR^6 の基(ここで、 R^6 は、水素、低級アルキル、低級アルカノイル、またはア(ラ)ルキル基である)を表す]。

【請求項 36】

有効量の式 (I) の化合物またはそれらの塩を活性成分として含み、更に薬剂的に許容される添加剤を含む医薬組成物：

【化 8】



[ここで、 - R^2 および R^3 は同一であるかまたは異なり、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア(ラ)ルキル、低級アルコキシ、低級アルキリデンヒドラジノ基、シアノ、アセトアミノ、ハロゲン、一般式 - NR^4R^5 の基(ここで、 R^4 および R^5 は、独立的に、水素原子、低級アルキルまたはア(ラ)ルキル基である)、または一般式 - SR^6 の基(ここで、 R^6 は、水素、低級アルキル、低級アルカノイルまたはア(ラ)ルキル基である)を表す：

但し、

(i) R^2 が - NH_2 であるとき、 R^3 はハロゲン、アルキル、またはアルコキシを表さない；

(ii) R^2 がアルキルチオであるとき、 R^3 はアルキルを表さない；

(iii) R^2 がハロゲンまたはアルキルであるとき、 R^3 はそれぞれ、ハロゲンまたはアル

キルを表さない]。

【請求項 37】

R^2 はハロゲン原子、アルケニルまたはアルキニルまたはア(ラ)ルキルアミンである、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記ハロゲン原子はヨウ素である、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記アルケニルまたはアルキニル基は、 C_6 -アルケニルまたは C_6 -アルキニル基である、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記 R^2 は、1-ヘキセニルまたは1-ヘキシニルである、請求項 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記 1-ヘキセニルは、(E) 1-ヘキセニル異性体である、請求項 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

R^3 は、アルキルアミン、アラルキルアミンまたはアルキニル基を表す、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

前記アルキルアミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミンから洗濯され、前記ア(ラ)ルキルアミンはベンジルアミンである、請求項 42 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

前記 R^2 は 1-ヘキシニルであり、前記 R^3 は、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、またはブチルアミンから選択される、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

前記 R^2 は、(E) 1-ヘキセニルであり、前記 R^3 は、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、またはブチルアミンから選択される、請求項 36 の医薬組成物。

【請求項 46】

アデノシン A_{2A} 受容体を活性化するための、請求項 36 の組成物。

【請求項 47】

アデノシン A_{2A} 受容体を部分的に活性化するための、請求項 46 の組成物。

【請求項 48】

経口投与に適したいずれかの形態に処方された、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 49】

アデノシン A_{2A} 受容体アゴニストとしての使用するための、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

アデノシン A_{2A} 受容体の部分アゴニストとして使用するための、請求項 49 の化合物。

【請求項 51】

医薬組成物の調製のための、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IL 02/00161
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07H19/16 A61K31/70 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07H A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RATSEP, PETER C. ET AL: "8-Diazoguanosine, 2,8-diaminoadenosine and other purine nucleosides derived from guanosine" NUCLEOSIDES NUCLEOTIDES (1990), 9(8), 1001-13, XP008002960 page 1004, compound 8: 2,8-diaminoadenosine	1
A	US 5 877 180 A (LINDEN JOEL M ET AL) 2 March 1999 (1999-03-02) abstract, claim 1	1,30,35, 36,49,51
A	WO 00 78777 A (CV THERAPEUTICS INC ;PALLE VENKATA P (US); ZABLOCKI JEFF A (US); E) 28 December 2000 (2000-12-28) abstract	1,30,35, 36,49,51
--- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 May 2002		Date of mailing of the international search report 14/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Palantian 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IL 02/00161
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 968 102 A (SUEHIRO HIDEO ET AL) 6 July 1976 (1976-07-06) abstract	1,30,35, 36,49,51
A	ROELEN H ET AL: "N6,C8-Disubstituted adenosine derivatives as partial agonists for adenosine A1 receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, 1996, pages 1463-1471, XP002169829 ISSN: 0022-2623 the whole document	1,30,35, 36,49,51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT information on patent family members				International Application No. PCT/IL 02/00161	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US 5877180	A	02-03-1999	NONE		
WO 0078777	A	28-12-2000	US	6180615 B1	30-01-2001
			AU	6053000 A	09-01-2001
			EP	1192170 A1	03-04-2002
			NO	20016349 A	01-02-2002
			WO	0078777 A1	28-12-2000
US 3968102	A	06-07-1976	JP	964891 C	20-07-1979
			JP	50148383 A	27-11-1975
			JP	53047117 B	19-12-1978
			JP	1008179 C	31-07-1980
			JP	50140489 A	11-11-1975
			JP	55000400 B	08-01-1980
			DE	2517277 A1	06-11-1975
			FR	2267789 A1	14-11-1975
			GB	1493684 A	30-11-1977

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(74)代理人 100088683

弁理士 中村 誠

(74)代理人 100108855

弁理士 蔵田 昌俊

(74)代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(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

Fターム(参考) 4C057 BB02 DD01 LL29 LL41

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA04 MA23 MA35 MA52 MA55 MA66

NA14 ZA15 ZA18 ZA36 ZA42 ZC41