

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4156035号  
(P4156035)

(45) 発行日 平成20年9月24日(2008.9.24)

(24) 登録日 平成20年7月18日(2008.7.18)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C07H</b>	<b>19/16</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 H 19/16
<b>A61K</b>	<b>31/7076</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7076
<b>A61P</b>	<b>11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00
<b>A61P</b>	<b>11/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06
<b>A61P</b>	<b>29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00

請求項の数 41 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-528380
(86) (22) 出願日	平成9年12月22日(1997.12.22)
(65) 公表番号	特表2001-506668(P2001-506668A)
(43) 公表日	平成13年5月22日(2001.5.22)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1997/007197
(87) 国際公開番号	W01998/028319
(87) 国際公開日	平成10年7月2日(1998.7.2)
審査請求日	平成13年11月16日(2001.11.16)
(31) 優先権主張番号	9626845.3
(32) 優先日	平成8年12月24日(1996.12.24)
(33) 優先権主張国	英国(GB)
(31) 優先権主張番号	9626846.1
(32) 優先日	平成8年12月24日(1996.12.24)
(33) 優先権主張国	英国(GB)

(73) 特許権者	504303447
	グラクソ、グループ、リミテッド
	GLAXO GROUP LTD.
	イギリス国ミドルセックス、グリーンフォード、パークレー、アベニュー、グラクソ、ウェルカム、ハウス(番地なし)
(74) 代理人	100075812
	弁理士 吉武 賢次
(74) 代理人	100091487
	弁理士 中村 行孝
(74) 代理人	100094640
	弁理士 紺野 昭男
(74) 代理人	100107342
	弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

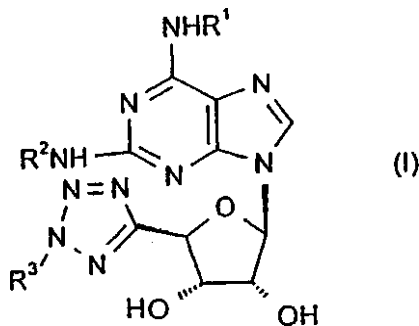
(54) 【発明の名称】 2- (プリン-9-イル) -テトラヒドロフラン-3, 4-ジオール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



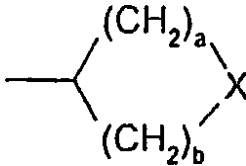
(上記式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して

- (i) C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル-
- (ii) 水素、
- (iii) アリール<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-、
- (iv) C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-
- (v) C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル-

- (vi) アリール $C_{1-6}$ アルキル -、
- (vii)  $R^4R^5N - C_{1-6}$ アルキル -、
- (viii)  $C_{1-6}$ アルキル -  $CH(CH_2OH) -$ 、
- (ix) アリール $C_{1-5}$ アルキル -  $CH(CH_2OH) -$ 、
- (x) アリール $C_{1-5}$ アルキル -  $C(CH_2OH)_2 -$ 、
- (xi) 1個以上の  $-(CH_2)_pR^6$ 基によって独立して置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、
- (xii)  $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ アルキル -、
- (xiii) 式

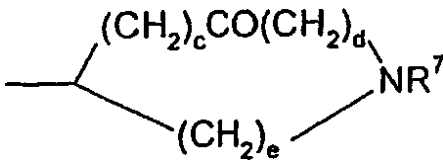
【化2】



の基、またはXに隣接する1個のメチレン炭素原子、または2個のメチレン炭素原子が存在するときには両方の炭素原子が、メチルによって置換されている基、

- (xiv)  $-C_{1-6}$ アルキル -  $OH$ 、
- (xv)  $-C_{1-8}$ ハロアルキル、
- (xvi) 式

【化3】



の基、および

- (xvii) アリール

から選択される基であり、

$R^3$ は、メチル、エチルまたはイソプロピルであり、

$R^4$ および $R^5$ は、独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキル、アリール、アリール

$C_{1-6}$ アルキルであるか、または $NR^4R^5$ が一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、アゼピニル、ピペラジニル、または

$N - C_{1-6}$ アルキルピペラジニルであることができ、

$R^6$ は、 $OH$ 、 $NH_2$ またはハロゲンであり、

$R^7$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルキルアリールであり、

Xは、 $NR^7$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ または $SO_2$ であり、

pは0または1であり、

aおよびbは、独立して0~4の整数であり、但し、 $a + b$ は3~5の範囲であり、

c、dおよびeは、独立して0~3の整数であり、但し、 $c + d + e$ は2~3の範囲である)を有する化合物、またはその塩若しくは溶媒和物。

【請求項2】

$R^1$ および $R^2$ は、独立して

- (i)  $C_{3-8}$ シクロアルキル -、
- (ii) 水素、
- (iii) アリール $_2CHCH_2 -$ 、
- (iv)  $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル -、
- (v)  $C_{1-8}$ アルキル -、
- (vi) アリール $C_{1-6}$ アルキル -、
- (vii)  $R^4R^5N - C_{1-6}$ アルキル -、
- (viii)  $C_{1-6}$ アルキル -  $CH(CH_2OH) -$ 、

10

20

30

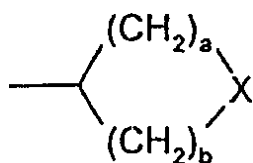
40

50

- (ix) アリール $C_{1-5}$ アルキル -  $CH(CH_2OH)$  - 、  
 (x) アリール $C_{1-5}$ アルキル -  $C(CH_2OH)_2$  - 、  
 (xi) 1個以上の  $-(CH_2)_pR^6$ 基によって独立して置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、  
 (xii)  $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ アルキル - 、

(xiii) 式

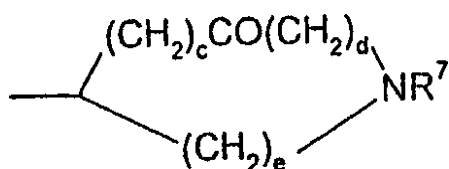
【化4】



の基、

(xiv) 式

【化5】



の基、および

(xv) アリール

から選択される基であり、

$R^4$ および $R^5$ は、独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキル、アリールであるか、または $NR^4R^5$ が一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、アゼピニル、ピペラジニル、またはN-メチルピペラジニルであることができ、

$R^6$ は、OHまたは $NH_2$ であり、

Xは、 $NR^7$ または $SO_2$ であり、

aおよびbは、独立して0~4の整数であり、但し、 $a+b$ は3~4の範囲である、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項3】

$R^1$ が、 $Ph_2CHCH_2$  - 、アリール $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルキル、アリール $C_{1-5}$ アルキル $CH(CH_2OH)$  - 、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル - 、 $R^4R^5N-C_{1-6}$ アルキル - 、水素、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、または1,1-ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1,6-チオピラン - 4 - イルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

$R^1$ が、 $Ph_2CHCH_2$  - 、 $PhCH_2$  - 、 $(CH_3)_3C(CH_2)_2$  - 、 $PhCH_2CH_2$  - 、アリール $CH_2$  - 、 $PhCH_2CH(CH_2OH)$  - 、シクロペンチル、 $Et_2CH$  - 、(シクロヘキシル) $(CH_2)_2$  - 、(ピロリジン - 1 - イル) $(CH_2)_2$  - 、(モルホリン - 4 - イル) $(CH_2)_2$  - 、または水素である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

$R^2$ が、 $R^4R^5NC_{1-6}$ アルキル - 、アリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル - 、 $C_{1-6}$ アルキル - OH、アリール $C_{1-5}$ アルキル $CH(CH_2OH)$  - 、テトラヒドロ - 1,1-ジオキソチオフェン - 3 - イル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ アルキル - 、1個以上の  $-(CH_2)_pR^6$ 基によって独立して置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル -  $CH(CH_2OH)$  - 、アリール $C_{1-6}$ アルキル - 、またはピロリジン - 3 - イル、2-オキソピロリジン - 4 - イル、2-オキソピロリジン - 5 - イル、ピペリジン - 3 - イルまたはピペリジン - 4 - イルであって、環窒素が場合によっては $C_{1-6}$ アルキルまたはアリール $C_{1-6}$ アルキルによって置換されているもの、またはテトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、また

10

20

30

40

50

は 1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 6 - チオピラン - 4 - イルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^2$  が、アリール、(モルホリン - 1 - イル)  $(CH_2)_2$  -、(ピロリジン - 1 - イル)  $(CH_2)_2$  -、ノルボルニル、(シクロヘキシル)  $(CH_2)_2$  -、 $NH_2(CH_2)_2$  -、 $PhCH_2CH(CH_2OH)$  -、シクロペンチル、 $-(CH_2)_2OH$ 、ピロリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシ - シクロペンチル、 $Me_2CHCH(CH_2OH)$  -、テトラヒドロ - 1, 1 - ジオキシド - チオフエン - 3 - イル、N - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル、4 - アミノ - シクロヘキシル、(ピリジン - 2 - イル)  $NH(CH_2)_2$  -、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2$  -、アリール  $(CH_2)_2$  -、(3 -  $CH_2OH$ ) フェニル  $(CH_2)$  -、(2 -  $CH_2OH$ ) フェニル  $(CH_2)$  - または (ピペリジン - 1 - イル)  $(CH_2)_2$  - である、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

$R^3$  がエチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - {2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ]} - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル} - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン 3, 4 - ジオール  
である、請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはそれらのいずれか 1 個の塩若しくは溶媒和物。

20

【請求項 9】

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (2R - ヒドロキシ - シクロペンタ - 1R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールである、請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその塩若しくは溶媒和物。

30

【請求項 10】

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールである、請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 11】

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール塩酸塩である、請求項 1 に記載の式 I の化合物の塩。

40

【請求項 12】

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールマレエートである、請求項 1 に記載の式 I の化合物の塩。

【請求項 13】

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

50

- ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - { 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - ( 6 - ベンジルアミノ - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - { 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - ( 2 - { 6 - シクロペンチルアミノ - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - { 6 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - { 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - 2 - シクロペンチルアミノ - プリン - 9 - イル ) - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニルアミノ ) - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 2 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- 4 - ( 2 - { 6 - アミノ - 9 - [ 5 R - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 3 R , 4 S - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 R - イル ] - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - ベンゼンスルホンアミド、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプト - 2 - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、
- ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - { 6 - アミノ - 2 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシ - フェニル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 2 - [ 2 - ( 6 - アミノ - ピリジン - 2 - イル ) - エチルアミノ ] - 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - [ 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - 2 - ( ピロリジン - 3 R - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

10

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - シクロペンチルアミノ - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - メチル 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - { 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

20

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - { 6 - ( 3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - { 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - { 6 - ベンジルアミノ - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

30

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - { 6 - ( 2 - シクロヘキシル - エチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - { 6 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - { 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

40

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - { 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 2 - ( トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ ) - 6 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、

50

- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、 (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (ピシクロ[2.2.1]ヘプタ - 2 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - シクロペンチルアミノ - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1, 6 - チオフェン - 3 - イルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [6 - (3 - ヨード - ベンジルアミノ) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - 6 - (フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ) - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、
- (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - (3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - [

- 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [6 - (3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - (1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - {6 - (3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - {2 - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル} - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - {6 - ベンジルアミノ - 2 - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - {6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - {6 - (3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - (2 R - ヒドロキシ - (R) - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [6 - ベンジルアミノ - 2 - (1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [6 - (1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [6 - (1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [6 - (1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピロリジン - 3 S - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 (2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [2 - (1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2



- H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ ) - 6 - シクロヘキシルアミノ - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ ) - 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - [ 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 6 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - シクロペンチルアミノ - 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 2 - シクロヘキシル - エチルアミノ ) - 2 - ( ピロリジン - 3 R - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 2 - シクロヘキシル - エチルアミノ ) - 2 - ( ピロリジン - 3 S - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - [ 6 - フェネチルアミノ - 2 - ( ピロリジン - 3 R - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ ) - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - [ 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - 2 - ( ピロリジン - 3 S - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ ) - 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - [ 6 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - [ 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル ] - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - シクロペンチルアミノ - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - シクロペンチルアミノ - 2 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テ

トラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 N - ( 2 - { 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 9 - [ 5 R - ( 2 - エチル -  
 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 R, 4 S - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン -  
 2 R - イル] - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ) - エチル) - グアニジン、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 2 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ) - 6 - ( 2, 2  
 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラ  
 ゴール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 -  
 (ピロリジン - 3 S - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テ  
 トラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 5  
 - [ 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 6 - ( 2 - モルホ  
 リン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4  
 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンジ  
 ルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)  
 - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミ  
 ノ) - 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - メチル -  
 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - ( 2 R  
 - ヒドロキシ - ( R) - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - メチ  
 ル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - ( 2 -  
 ピリジン - 2 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H -  
 テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - ( 2 -  
 ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H  
 - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - ( 2 -  
 モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H  
 - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミ  
 ノ) - 6 - シクロペンチルアミノ - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テ  
 トラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミ  
 ノ) - 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - メ  
 チル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 -  
 (ピロリジン - 3 R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テ  
 トラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 -  
 ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 -  
 ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジ  
 オール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 -  
 ( 2 R - ヒドロキシ - ( R) - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - ( 2  
 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジ  
 オール、  
 ( 2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - [ 6 - ( 2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 -



ール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 2 -  
 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル -  
 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 2 -  
 ( テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチ  
 ル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、  
 ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 2 -  
 ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 . . 6 - チオピラン - 4 - イルアミノ ) - プリ  
 ン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - 10  
 フラン - 3 , 4 - ジオール

である、請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはそれらのいずれか一つの塩若しくは溶媒  
 和物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を、1 種類以上の生理学的に許容可  
 能な希釈剤またはキャリアーと混合してなる、医薬組成物。

【請求項 1 5】

炎症性疾患の治療に用いられる、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

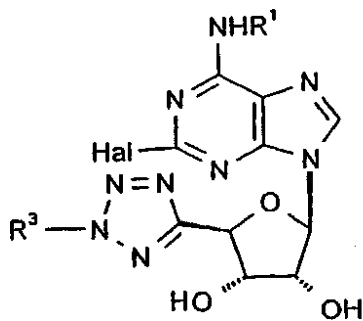
【請求項 1 6】

炎症性疾患が喘息または慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) である、請求項 1 5 に記載の医薬 20  
 組成物。

【請求項 1 7】

式 II

【化 6】



( 上記式中、

H a l はハロゲンであり、

R<sup>1</sup>および R<sup>3</sup>は、請求項 1 に定義した通りである )

の化合物、または

その保護された誘導体 ( ここで、保護された誘導体は、ヒドロキシル基がアルキル、アセ  
 タール、アシル、またはアリアルキルで保護された、および / またはアミン基がスル  
 ホニル、アシル、またはアリアルキルで保護された、式 ( I I ) の化合物を意味する  
 ) 。 40

【請求項 1 8】

H a l が塩素である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

H a l がフッ素である、請求項 1 7 に記載の化合物。

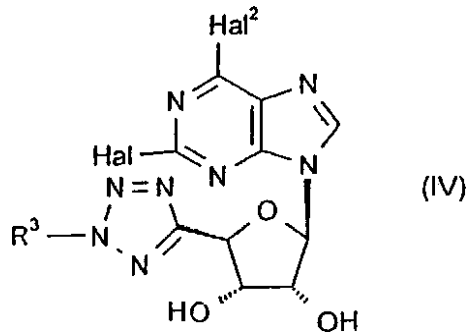
【請求項 2 0】

R<sup>1</sup>が水素である、請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

式 IV

【化 7】



10

(式中、Hal および Hal<sup>2</sup>は、独立してハロゲンを表し、R<sup>3</sup>は請求項 1 で定義した通りである)

の化合物、またはその保護された誘導体(ここで、保護された誘導体は、ヒドロキシル基がアルキル、アセタール、アシル、またはアリールアルキルで保護された、式(IV)の化合物を意味する)。

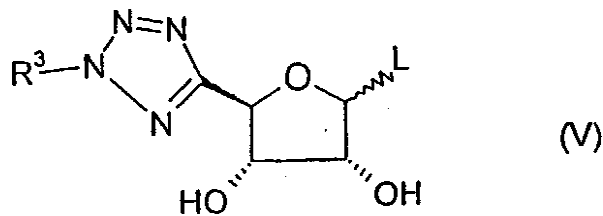
【請求項 2 2】

Hal および Hal<sup>2</sup>が塩素を表す、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

式 V

【化 8】



20

(式中、R<sup>3</sup>は請求項 1 で定義した通りであり、L は脱離基(ここで、脱離基は、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、エステル残基、またはハロゲンである)である)

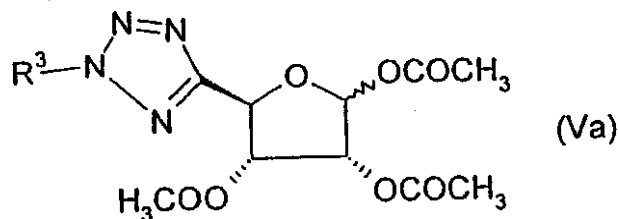
の化合物、またはその保護された誘導体(ここで、保護された誘導体は、ヒドロキシル基がアルキル、アセタール、アシル、またはアリールアルキルで保護された、式(V)の化合物を意味する)。

30

【請求項 2 4】

式 Va

【化 9】

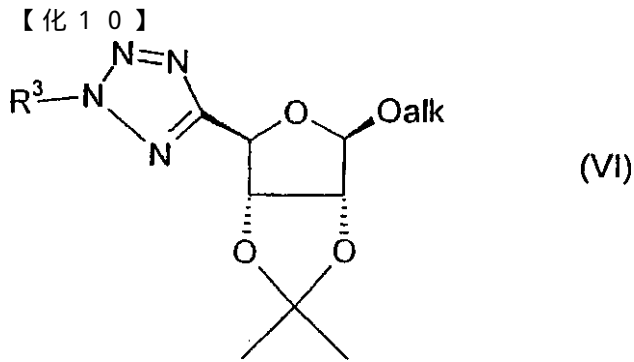


40

(式中、R<sup>3</sup>は請求項 1 で定義した通りである)  
で表される、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式(VI)

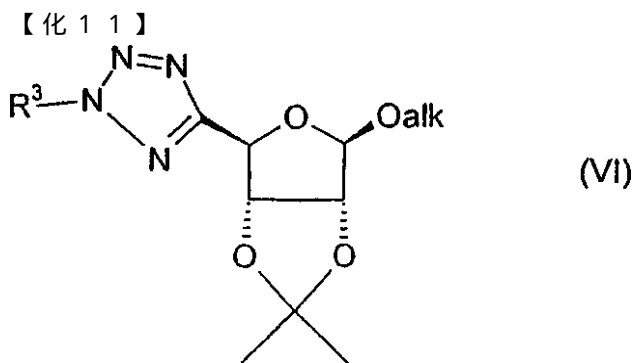


10

(式中、alkはC<sub>1-6</sub>アルキルであり、R<sup>3</sup>は請求項1で定義した通りである)  
で表される請求項23に記載の化合物。

【請求項26】

式(VI)



20

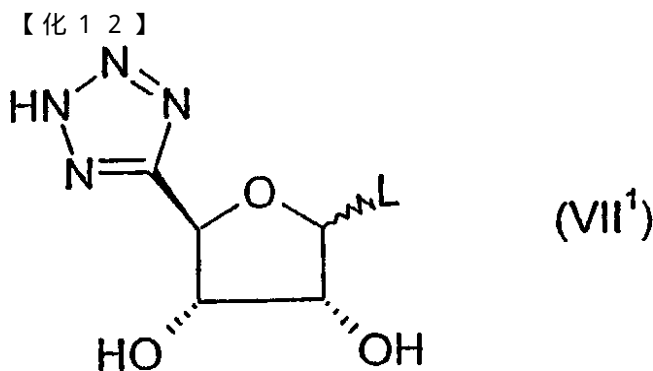
(式中、alkはメチルである)  
で表される請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

R<sup>3</sup>がエチルである、請求項17~26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項28】

式(VII<sup>1</sup>)



30

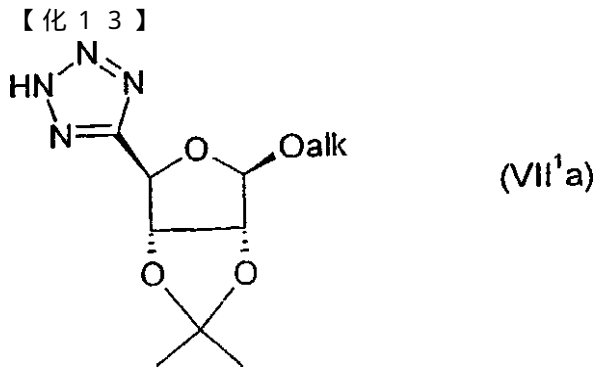
(式中、Lは脱離基(ここで、脱離基は、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、エステル残基、またはハロゲンである)である)

の化合物、またはその保護された誘導体(ここで、保護された誘導体は、ヒドロキシル基がアルキル、アセタール、アシル、またはアリーラルキルで保護された、および/またはアミン基がスルホニル、アシル、またはアリーラルキルで保護された、式(VII<sup>1</sup>)の化合物を意味する)。

【請求項29】

式(VII<sup>1</sup>a)

40

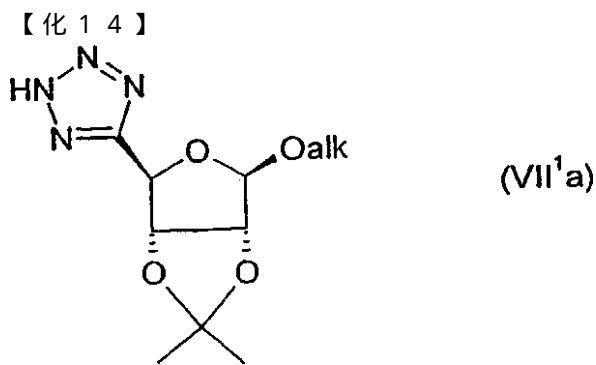


10

(式中、a l k は  $C_{1-6}$  アルキルである)  
を有する請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

式 (VII' a)



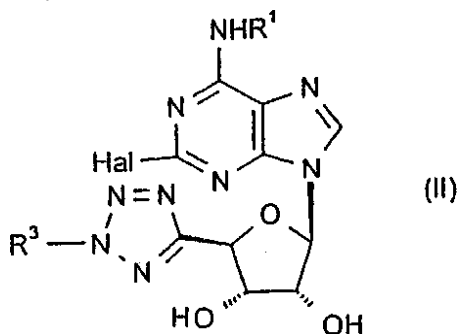
20

(式中、a l k がメチルである)  
で表される請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物またはその塩の製造法であって、式 II

【化 1 5】



30

(式中、H a l はハロゲンであり、 $R^1$  および  $R^3$  は請求項 1 で定義した通りである) の化合物、またはその保護された誘導体 (ここで、保護された誘導体は、ヒドロキシル基がアルキル、アセタール、アシル、またはアリールアルキルで保護された、および/またはアミン基がスルホニル、アシル、またはアリールアルキルで保護された、式 (I I) の化合物を意味する) を、式  $R^2 N H_2$  (式中、 $R^2$  は請求項 1 で定義した通りである) の化合物またはその保護された誘導体 (ここで、保護された誘導体は、ヒドロキシル基がアルキル、アセタール、アシル、またはアリールアルキルで保護された、および/またはアミン基がスルホニル、アシル、またはアリールアルキルで保護された、式  $R^2 N H_2$  の化合物を意味する) と反応させることを含んでなり、所望または必要であれば、式 I の化合物またはその塩を別の塩に転換することを含んでなる、方法。

40

【請求項 3 2】

50

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の式 I の化合物またはその塩の製造方法であって、保護されている式 I の化合物を脱保護することを含んでなり、所望または必要であれば、式 I の化合物またはその塩を別の塩に転換することを含んでなる、方法。

【請求項 33】

Hal がフッ素である、請求項 31 に記載の方法。

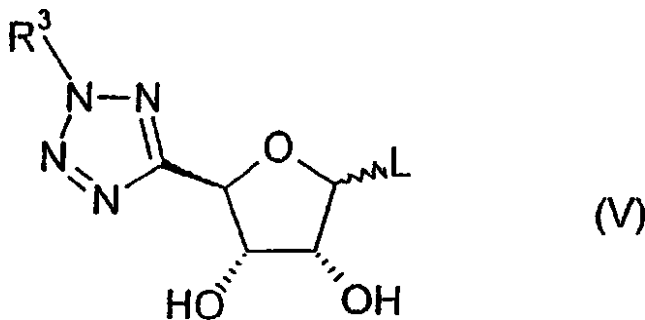
【請求項 34】

Hal が塩素である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 35】

式 II の化合物またはその保護された誘導体の製造法（ここで、保護された誘導体は、ヒドロキシル基がアルキル、アセタール、アシル、またはアリールアルキルで保護された、および/またはアミン基がスルホニル、アシル、またはアリールアルキルで保護された、式 (I I) の化合物を意味する）であって、式 V

【化 16】

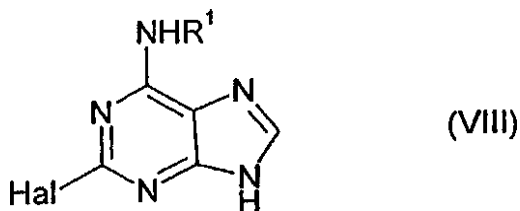


（式中、 $R^3$  は請求項 1 で定義した通りであり、L は脱離基（ここで、脱離基は、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、エステル残基、またはハロゲンである）である）

の化合物、またはその保護された誘導体（ここで、保護された誘導体は、ヒドロキシル基が、アルキル、アセタール、アシル、またはアリールアルキルで保護された、式 (V) の化合物を意味する）を、

式 VIII

【化 17】



（式中、 $R^1$  は請求項 1 で定義した通りであり、Hal はハロゲンである）

の化合物と反応させた後、場合によっては脱保護、または脱保護と再保護を行うことを含んでなる、方法。

【請求項 36】

Hal がフッ素である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

$R^1$  が水素である、請求項 35 または 36 に記載の方法。

【請求項 38】

L がアセトキシであり、式 V の化合物の 2 つのヒドロキシ基がそれぞれアセチルエステルとして保護されている、請求項 35 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の製造方法であって、請求項 35 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法によって製造された式 II の化合物を、式 I の化合物へ転換する段階を含んでなる、方法。

【請求項 40】

$R^3$  がエチルである、請求項 31 および 33 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の方法。



## 【請求項 4 1】

式 I の化合物が ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール、またはその塩若しくは溶媒和物である、請求項 3 9 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

本発明は、新規化合物、それらの製造法、それらを含む医薬処方物、およびそれらの治療での使用に関する。

炎症は、組織の損傷や微生物の侵襲に対する一次反応であり、内皮への白血球の付着、漏出および組織内での活性化を特徴とする。白血球の活性化により、毒性酸素種（超酸化物アニオンなど）を生成したり、顆粒生成物（ペルオキシダーゼおよびプロテアーゼなど）を放出することがある。循環白血球としては、好中球、好酸球、好塩基球、単球、およびリンパ球が挙げられる。様々な形態の炎症は様々な型の侵入白血球を伴い、特定のプロフィールは、組織内の付着分子、サイトカインおよび走化性因子のプロフィールによって調節されている。

白血球の一次機能は、宿主を最近や寄生生物のような侵入生物から防御することである。組織が損傷や感染を受けると、循環から患部組織への白血球の局所的補充を引起す一連の事象が起こる。白血球の補充は、異種または死細胞の破壊および食作用を行った後、組織の修復および炎症性侵入物の融解が整然と行われるように制御されている。しかしながら、慢性炎症症状では、補充が不適当なことが多く、融解が適切に制御されず、炎症反応が破壊を引起す。

アデノシン A 2 a レセプターで活性化化合物が抗炎症作用を有することを示す証拠がイン・ビトロおよびイン・ビボでの研究から得られている。この分野については、Cronstein ( 1 9 9 4 年 ) により総説が報告されている。単離した好中球に関する研究では、超酸化物の生成、脱顆粒、凝集および粘着性の A 2 レセプターによって介在される阻害が示されている ( Cronstein et al. , 1 9 8 3 年および 1 9 8 5 年、Burkey and Webster , 1 9 9 3 年、Richter , 1 9 9 2 年、Skubitz et al. , 1 9 8 8 年 ) 。 A 2 b レセプターよりも A 2 a レセプターに選択的な薬剤を用いたときには、阻害のプロフィールは A 2 a レセプターサブタイプに対する作用と一致していると思われる ( Dianzani et al. , 1 9 9 4 年 ) 。アデノシン作動薬も他のクラスの白血球をダウンレギュレーションすることがある ( Elliot and Leonard , 1 9 8 9 年、Peachell et al. , 1 9 8 9 年 ) 。全動物に関する研究では、メトトレキサートの抗炎症作用がアデノシンおよび A 2 レセプターの活性化によって伝達されることが示されている ( Asako et al. , 1 9 9 3 年、Cronstein et al. , 1 9 9 3 年および 1 9 9 4 年 ) 。アデノシン自体、およびアデノシンの循環濃度を上昇させる化合物も、イン・ビボで抗炎症作用を示す ( Green et al. , 1 9 9 1 年、Rosengren et al. , 1 9 9 5 年 ) 。更に、( アデノシンデアミナーゼ欠損症の結果としての ) ヒトにおける循環アデノシンの濃度が上昇すると、免疫抑制を生じる ( Hirschorn , 1 9 9 3 年 ) 。

炎症性疾患の治療に有用なある種の置換 4 - カルボキサミドおよび 4 - チオアミドアデノシン誘導体が、国際特許出願第 WO 9 4 / 1 7 0 9 0 号、WO 9 6 / 0 2 5 5 3 号、WO 9 6 / 0 2 5 4 3 号明細書 ( Glaxo Group ) に記載されている。痴呆の治療に有用な置換 4 - カルボキサミドアデノシン誘導体が、AU 8 7 7 1 9 4 6 号明細書 ( Hoechst Japan ) に記載されている。消化器自動運動障害の治療に有用な置換 4 - ヒドロキシメチルアデノシン誘導体が、EP - A - 4 2 3 7 7 6 号明細書および EP - A - 4 2 3 7 7 7 号明細書 ( Searle ) に記載されている。血小板凝集阻害薬として有用な置換 4 - ヒドロキシメチルアデノシン誘導体が、BE - 7 6 8 9 2 5 号明細書 ( Takeda ) に記載されている。抗高血圧薬として有用でありまたは他の循環器活性を有する 4 - ヒドロキシメチルアデノシン誘導体およびそれらの 4 - エステルが、US 4 6 6 3 3 1 3 号明細書、EP 1 3 9 3 5 8 号明細書および US 4 7 6 7 7 4 7 号明細書 ( Warner Lambert ) 、US 4 9 8 5 4 0 9 号明細書 ( Nippon Zoki ) 、および US 5 0 4 3 3 2 5 号明細書、( Whitby

10

20

30

40

50

Research)に記載されている。自己免疫疾患の治療に有用な4-ヒドロキシメチルアデノシン誘導体が、US 5 1 0 6 8 3 7号明細書(Scripps Research Institute)に記載されている。抗アレルギー薬として有用なヒドロキシメチルアデノシン誘導体が、US 4 7 0 4 3 8 1号明細書(Boehringer Mannheim)に記載されている。心臓および循環器障害の治療に有用なある種の4-テトラゾリルアルキルアデノシン誘導体が、DT-A-2 6 2 1 4 7 0号明細書(Pharma-Waldhof)に包括的に記載されている。循環器疾患の治療に有用な)他の4-カルボキサミドアデノシン誘導体が、US 5 2 1 9 8 4 0号明細書、GB 2 2 0 3 1 4 9号明細書およびGB 2 1 9 9 0 3 6号明細書(Sandoz)、WO 9 4 / 0 2 4 9 7号明細書(US Dept. Health)、US 4 9 6 8 6 9 7号明細書およびEP 2 7 7 9 1 7号明細書(Ciba Geigy)、US 5 4 2 4 2 9 7号明細書(Univ. Virginia)、およびEP 2 3 2 8 1 3号明細書(Warner Lambert)に記載されている。

10

2位のプリン環に置換を欠いている他の4-カルボキサミドアデノシン誘導体が、DT 2 3 1 7 7 7 0号明細書、DT 2 2 1 3 1 8 0号明細書、US 4 1 6 7 5 6 5号明細書、US 3 8 6 4 4 8 3号明細書およびUS 3 9 6 6 9 1 7号明細書(Abbott Labs)、DT 2 0 3 4 7 8 5号明細書(Boehringer Mannheim)、JP 5 8 1 7 4 3 2 2号明細書およびJP 5 8 1 6 7 5 9 9号明細書(Tanabe Seiyaku)、WO 9 2 / 0 5 1 7 7号明細書およびUS 5 3 6 4 8 6 2号明細書(Rhone Poulenc Rorer)、EP 6 6 9 1 8号明細書(Procter and Gamble)、WO 8 6 / 0 0 3 1 0号明細書(Nelson)、EP 2 2 2 3 3 0号明細書、US 4 9 6 2 1 9 4号明細書、WO 8 8 / 0 3 1 4 7号明細書およびWO 8 8 / 0 3 1 4 8号明細書(Warner Lambert)、およびUS 5 2 1 9 8 3 9号明細書、WO 9 5 / 1 8 8 1 7号明細書およびWO 9 3 / 1 4 1 0 2号明細書(Lab UPSA)に記載されている。2位のプリン環に置換を欠いている4-ヒドロキシメチルアデノシン誘導体が、WO 9 5 / 1 1 9 0 4号明細書(Univ. Florida)に記載されている。

20

アデノシンキナーゼ阻害薬として有用な4-置換アデノシン誘導体が、WO 9 4 / 1 8 2 1 5号明細書(Gensia)に記載されている。

他の4-ハロメチル、メチル、チオアルキルメチルまたはアルコキシメチルアデノシン誘導体が、EP 1 6 1 1 2 8号明細書およびEP 1 8 1 1 2 9号明細書(Warner Lambert)、およびUS 3 9 8 3 1 0 4号明細書(Schering)に記載されている。他の4-カルボキサミドアデノシン誘導体が、US 7 5 7 7 5 2 8号明細書(NIH)、WO 9 1 / 1 3 0 8 2号明細書(Whitby Research)およびWO 9 5 / 0 2 6 0 4号明細書(US Dept Health)に記載されている。

30

感染防止活性を欠くことが見出だされているある種のテトラゾール含有デオキシヌクレオチドが、Baker et al. (1974) Tetrahedron 30, 2939-2942に記載されている。血小板凝集阻害薬としての活性を示す他のテトラゾール含有アデノシン誘導体が、Mester and Mester (1972) Pathologie-Biologie, 20 (Suppl) 11-14に記載されている。

ある種のニトリル含有リボース誘導体が、Schmidt et al. (1974) Liebigs. Ann. Chem. 1856-1863に記載されている。

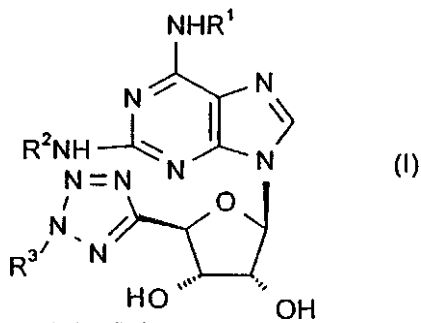
本発明者らは、白血球の補充および活性化を阻害し、アデノシン2aレセプターの作動薬である、広汎な抗炎症特性を有する化合物の新規な群を見出だした。従って、これらの化合物は、白血球が炎症の部位に関与している疾患において、白血球によって誘発される組織損傷から保護する潜在的な治療効果を有する。本発明の化合物は、炎症性疾患の治療における、副作用プロファイルによって使用が限定されることがあるコルチコステロイドのより安全な代替物となることもある。

40

更に具体的には、本発明の化合物は、ヒトA3レセプターにおいて有意な作動薬活性を総体的に欠いている既知のA2aに選択的な作動薬と比較して改良されたプロファイルを示すことがある。更に、本発明の化合物は、A3拮抗薬活性を有することもある。このプロファイルは、A3レセプターが白血球(例えば、好酸球)や他の炎症性細胞(例えば、肥満細胞)上にも見出だされ、これらのレセプターの活性化が前炎症作用を有することがあるので、有益であると考えられることができる。喘息患者におけるアデノシンの気管支収縮作用がアデノシンA3レセプターを介して伝達されることがあるとも考えられる(Kohno et

50

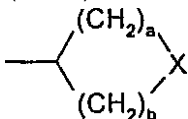
al., 1996年)。  
従って、本発明によれば、式 I



(上記式中、

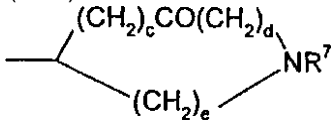
$R^1$  および  $R^2$  は、独立して

- (i)  $C_{3-8}$  シクロアルキル -、
- (ii) 水素、
- (iii) アリール<sub>2</sub>  $CHCH_2$  -、
- (iv)  $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル -、
- (v)  $C_{1-8}$  アルキル -、
- (vi) アリール  $C_{1-6}$  アルキル -、
- (vii)  $R^4 R^5 N - C_{1-6}$  アルキル -、
- (viii)  $C_{1-6}$  アルキル -  $CH(CH_2OH)$  -、
- (ix) アリール  $C_{1-5}$  アルキル -  $CH(CH_2OH)$  -、
- (x) アリール  $C_{1-5}$  アルキル -  $C(CH_2OH)_2$  -、
- (xi) 1個以上の  $-(CH_2)_p R^6$  基によって独立して置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、
- (xii)  $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$  アルキル -、
- (xiii) 式



の基、または X に隣接する 1 個のメチレン炭素原子、または 2 個のメチレン炭素原子が存在するときには両方が、メチルによって置換されている基、

- (xiv)  $-C_{1-6}$  アルキル - OH、
- (xv)  $-C_{1-8}$  ハロアルキル、
- (xvi) 式



の基、および

- (xvii) アリール

から選択される基であり、

$R^3$  は、メチル、エチルまたはイソプロピルであり、

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、アリール、アリール

$C_{1-6}$  アルキルであるか、または  $NR^4 R^5$  が一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、アゼピニル、ピペラジニル、または  $N - C_{1-6}$  アルキルピペラジニルであることができ、

$R^6$  は、OH、 $NH_2$  またはハロゲンであり、

$R^7$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルキルアリールであり、

X は、 $NR^7$ 、O、S、SO または  $SO_2$  であり、

p は 0 または 1 であり、

a および b は、独立して 0 ~ 4 の整数であり、但し、 $a + b$  は 3 ~ 5 の範囲であり、

10

20

30

40

50

c、dおよびeは、独立して0～3の整数であり、但し、 $c + d + e$ は2～3の範囲である)を有する化合物、およびその塩および溶媒和物が提供される。

$C_{1-6}$ アルキルという表現としては、1～6個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基であって、直鎖状または分岐状であってもよく、かつ飽和または不飽和であってもよい表現が挙げられる。 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-5}$ アルキル、および $C_{1-8}$ アルキルという表現も、同様に解釈することができる。

アリールという表現としては、単および二環性の炭素環式芳香族環(例えば、フェニル、ナフチル)およびN、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む複素環式芳香族環(例えば、ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、イミダゾリル、キノリニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル)であって、それらの総てが場合によっては、例えば $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、シアノ、アミノ、 $SO_2NH_2$ または $-CH_2OH$ によって置換されている場合もよい表現が挙げられる。

10

$R^1$ および $R^2$ に対する $C_{3-8}$ シクロアルキルの例としては、単環性のアルキル基(例えば、シクロフェニル、シクロヘキシル)および二環性アルキル基(例えば、エキソ-ノルボルナ-2-イルのようなノルボルニル)が挙げられる。

$R^1$ および $R^2$ に対する(アリール) $_2CHCH_2-$ の例としては、 $Ph_2CHCH_2-$ 、またはこのような基であって、一方または両方のフェニル残基が、例えばハロゲンまたは $C_{1-4}$ アルキルによって置換されているものが挙げられる。

$R^1$ および $R^2$ に対する $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル-の例としては、エチルシクロヘキシルが挙げられる。

20

$R^1$ および $R^2$ に対する $C_{1-8}$ アルキルの例としては、 $-(CH_2)_2C(Me)_3-$ 、 $-CH(Et)_2-$ 、および $CH_2=C(Me)CH_2CH_2-$ が挙げられる。

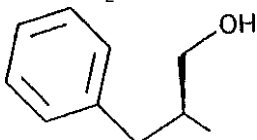
$R^1$ および $R^2$ に対するアリール $C_{1-6}$ アルキル-の例としては、 $-(CH_2)_2Ph$ 、 $-CH_2Ph$ 、またはこれらのいずれかであって、Phがハロゲン(例えば、ヨウ素)、アミノ、メトキシ、ヒドロキシ、 $-CH_2OH$ または $SO_2NH_2$ によって(1回以上)置換されているもの、場合によってはアミノによって置換されている $-(CH_2)_2$ ピリジニル(例えば、 $-(CH_2)_2$ ピリジン-2-イル)、 $(CH_2)_2$ イミダゾリルまたはこの基であって、イミダゾリルが $C_{1-6}$ アルキル(特に、メチル)によってN-置換去れているものが挙げられる。

30

$R^1$ および $R^2$ に対する $R^4R^5N-C_{1-6}$ アルキル-の例としては、エチル-ピペリジン-1-イル、エチル-ピロリジン-1-イル、エチル-モルホリン-1-イル、 $-(CH_2)_2NH$ (ピリジン-2-イル)、および $-(CH_2)_2NH_2$ が挙げられる。

$R^1$ および $R^2$ に対する $C_{1-6}$ アルキル- $CH(CH_2OH)-$ としては、 $Me_2CHCH(CH_2OH)-$ が挙げられる。

$R^1$ および $R^2$ に対するアリール $C_{1-5}$ アルキル- $CH(CH_2OH)-$ としては、 $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ 、特に



40

が挙げられる。

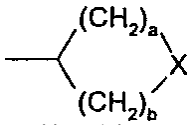
$R^1$ および $R^2$ に対するアリール $C_{1-5}$ アルキル- $C(CH_2OH)_2-$ としては、 $PhCH_2C(CH_2OH)_2-$ が挙げられる。

$R^1$ および $R^2$ に対する1個以上の $-(CH_2)_pR^6$ 基によって独立して置換された $C_{3-8}$ シクロアルキルの例としては、2-ヒドロキシ-シクロペンチルおよび4-アミノシクロヘキシル(特に、トランス4-アミノ-シクロヘキシル)が挙げられる。

$R^1$ および $R^2$ に対する $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ アルキルの例としては、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2$ が挙げられる。

$R^1$ および $R^2$ に対する式

50



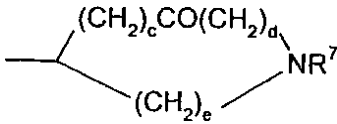
の基の例としては、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イルまたは環窒素が  $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル) またはベンジルによって置換されている誘導体、テトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチオフェン - 3 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、および 1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 1 - 6 - チオピラン - 4 - イルが挙げられる。

$R^1$  および  $R^2$  に対する  $C_{1-6}$  アルキル - OH 基の例としては、 $-CH_2CH_2OH$  が挙げられる。

10

$R^1$  および  $R^2$  に対する  $C_{1-8}$  ハロアルキルの例としては、 $-CH_2CH_2Cl$  および  $(CH_3)_2ClC(CH_2)_3-$  が挙げられる。

$R^1$  および  $R^2$  に対する式



の基の例としては、2 - オキソピロリジン - 4 - イル、2 - オキソ - ピロリジン - 5 - イル、または環窒素が  $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル) またはベンジルによって置換されている誘導体が挙げられる。

$R^1$  および  $R^2$  に対するアリーの例としては、場合によってはハロゲン (例えば、フッ素、特に 4 - フッ素) によって置換されたフェニルが挙げられる。

20

$R^7$  に対する  $C_{1-6}$  アルキルの例としてはメチルが挙げられ、 $R^7$  に対する  $C_{1-6}$  アルキルアリーの例としてはベンジルが挙げられる。

$R^1$  および  $R^2$  は両方とも水素を表さないのが好ましい。

好ましい群の化合物は、式 I

(上記式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して

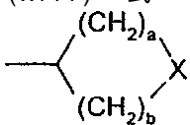
- (i)  $C_{3-8}$  シクロアルキル -、
- (ii) 水素、
- (iii) アリー  $_2CHCH_2-$ 、
- (iv)  $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル -、
- (v)  $C_{1-8}$  アルキル -、
- (vi) アリー  $C_{1-6}$  アルキル -、
- (vii)  $R^4R^5N-C_{1-6}$  アルキル -、
- (viii)  $C_{1-6}$  アルキル -  $CH(CH_2OH)-$ 、
- (ix) アリー  $C_{1-5}$  アルキル -  $CH(CH_2OH)_2-$ 、
- (x) アリー  $C_{1-5}$  アルキル -  $C(CH_2OH)_2-$ 、
- (xi) 1 個以上 (例えば、1、2 または 3 個) の  $-(CH_2)_pR^6$  基によって独立して置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、

30

- (xii)  $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$  アルキル -、

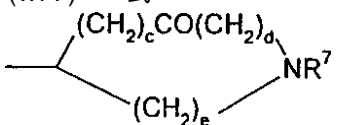
40

(xiii) 式



の基、

(xiv) 式



の基、および

50

## (xv) アリール

から選択される基であり、

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、アリールであるか、または  $NR^4$   $R^5$  が一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、アゼピニル、ピペラジニル、または  $N$ -メチルピペラジニルであることができ、

$R^6$  は、 $OH$  または  $NH_2$  であり、

$X$  は、 $NR^7$  または  $SO_2$  であり、

$a$  および  $b$  は、独立して  $0 \sim 4$  の整数であり、但し、 $a + b$  は  $3 \sim 4$  の範囲である)

の化合物である。

$R^1$  は、 $Ph_2CHCH_2-$ 、アリール  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルキル、アリール  $C_{1-5}$  アルキル  $CH(CH_2OH)$ 、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル -、 $R^4 R^5 N - C_{1-6}$  アルキル - または水素であるのが好ましい。

10

$R^1$  は、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イルおよび 1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 6 - チオピラン - 4 - イルであるのが好ましいこともある。

特に好ましくは、 $R^1$  は、 $Ph_2CHCH_2-$ 、 $PhCH_2-$ 、 $(CH_3)_3C(CH_2)_2-$ 、 $PhCH_2CH_2-$ 、アリール  $CH_2-$  (特に、アリールが場合によっては置換フェニル、詳細にはフェニル、またはメタ位で最も具体的にはヨウ素によって置換されたフェニルであるもの)、 $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ 、シクロペンチル、 $Et_2CH-$ 、(シクロヘキシル)  $(CH_2)_2-$ 、(ピロリジン - 1 - イル)  $(CH_2)_2-$ 、(モルホリン - 1 - イル)  $(CH_2)_2-$ 、または水素である。

20

更に好ましくは、 $R^1$  は、 $Ph_2CHCH_2-$ 、 $PhCH_2CH_2-$ 、 $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ 、シクロペンチル、 $Et_2CH-$ 、 $(CH_3)_3C(CH_2)_2-$ 、(シクロヘキシル)  $(CH_2)_2-$ 、および水素である。

好ましくは、 $R^2$  は、 $R^4 R^5 NC_{1-6}$  アルキル -、アリール、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル -、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $OH$ 、アリール  $C_{1-5}$  アルキル  $CH(CH_2OH)-$ 、テトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチオフェン - 3 - イル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$  アルキル -、1 個以上 (例えば、1、2 または 3 個) の  $-(CH_2)_p R^6$  基によって独立して置換された  $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $CH(CH_2OH)-$ 、アリール  $C_{1-6}$  アルキル -、またはピロリジン - 3 - イル、2 - オキソピロリジン - 4 - イル、2 - オキソピロリジン - 5 - イル、ピペリジン - 3 - イルまたはピペリジン - 4 - イルであって、環窒素が場合によっては  $C_{1-6}$  アルキルまたはアリール  $C_{1-6}$  アルキルによって置換されているものである。

30

$R^2$  は、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、および 1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 6 - チオピラン - 4 - イルであるのも好ましい。

特に好ましくは、 $R^2$  は、アリール (特にアリールが置換フェニルであるときには、特にフッ素によってパラ位が置換されたフェニル)、(モルホリン - 1 - イル)  $(CH_2)_2-$ 、(ピロリジン - 1 - イル)  $(CH_2)_2-$ 、ノルボルニル、(シクロヘキシル)  $(CH_2)_2-$ 、 $NH_2(CH_2)_2-$ 、 $PhCH_2CH(CH_2OH)-$ 、シクロペンチル、 $(CH_2)_2OH$ 、ピロリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシ - シクロペンチル、 $Me_2CHCH(CH_2OH)-$ 、テトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソ - チオフェン - 3 - イル、 $N$ -ベンジル - ピロリジン - 3 - イル、4 - アミノ - シクロヘキシル、(ピロリジン - 2 - イル)  $NH(CH_2)_2$ 、 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2-$ 、アリール  $(CH_2)_2-$  (特に、アリールが置換フェニル、特にパラ位がアミノ、 $SO_2NH_2$ 、ヒドロキシまたはメトキシによって、またはメタおよびパラ位がヒドロキシまたはメトキシによって置換されたフェニル、またはアリールが  $N$ -メチルイミダゾリルまたはピリジニル (特に、ピリジン - 2 - イル、またはメタ位がアミノによって置換されたピリジン - 2 - イル) であるもの)、または  $(3 - CH_2OH)$  フェニル  $(CH_2)$  である。

40

50

$R^2$  は、(2- $\text{CH}_2\text{OH}$ )フェニル( $\text{CH}_2$ )-または(ピペリジン-1-イル)( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-も特に好ましい。

更に一層好ましくは、 $R^2$  は、4-アミノ-シクロヘキシル、(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ -、シクロペンチル、ピロリジン-3-イル、または(3-アミノ-ピリジン-2-イル) $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -である。

$R^3$  は、メチルまたはエチル、特にエチルが好ましい。

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して水素、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキルまたはアリアルであるか、または  $\text{NR}^4\text{R}^5$  が一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、アゼピニル、ピペラジニルまたはN-メチルピペラジニルであるのが好ましい。

Xは、 $\text{NR}^7$ 、O、Sまたは $\text{SO}_2$ であり、特に $\text{NR}^7$ または $\text{SO}_2$ であり、具体的には $\text{NR}^7$ であるのが好ましい。

aおよびbは、両方とも2であるか、またはaが1であり、bが2であるのが好ましい。

$R^7$  は、水素であるのが好ましい。

pは、0であるのが好ましい。

$R^6$  は、OHまたは $\text{NH}_2$ 、具体的には $\text{NH}_2$ であるのが好ましい。

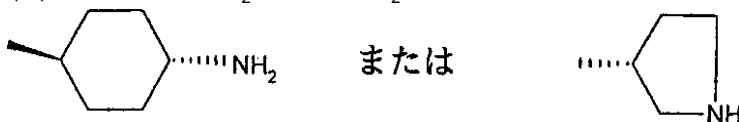
cは0であり、かつdが2であり、eが0であるか、またはdが1であり、eが1であるのが好ましい。

最も好ましい組みの化合物は、式(I)

(上記式中、

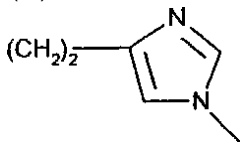
$R^3$  がエチルであり、

(a)  $R^1$  が $\text{CH}_2\text{CHPh}_2$ であり、 $R^2$  が



であるか、または

(b)  $R^1$  が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ であり、 $R^2$  が

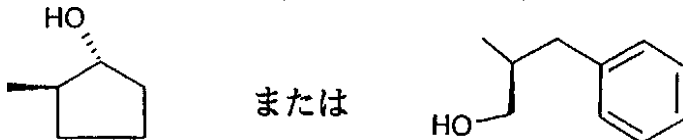


である)を有するものである。

更に挙げることができる化合物の組は、式(I)

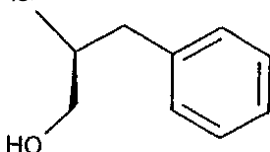
(上記式中、

$R^3$  がエチルであり、 $R^1$  がHであり、 $R^2$  が



である)を有するものである。

最も好ましい化合物の組は、式(I)(式中、 $R^3$  はエチルであり、 $R^1$  はHであり、 $R^2$  は



である)の化合物である。

式(I)という表現は、テトラヒドロフラン環の周囲の位置における絶対的立体化学を示している。側鎖がキラル中心を有するときには、本発明は、個々の鏡像異性体と同時に(ラセミ体混合物などの)鏡像異性体の混合物に敷衍される。一般に、式Iの化合物を精製さ

10

20

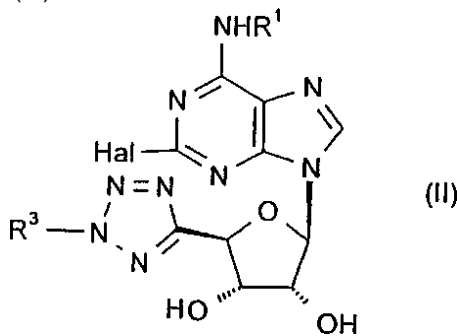
30

40

50

れた単一鏡像異性体の形態で用いるのが好ましい。  
本発明者らは、式 I の化合物の製造法であって、

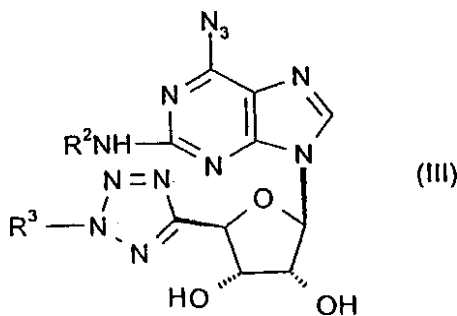
(a) 式 II



10

の相当する化合物、またはその保護された誘導体を、  
式  $R^2NH_2$  の化合物またはその保護された誘導体と反応させ、

(b) 式 III



20

の化合物またはその保護された誘導体を還元することによって、式 (I) (式中、 $R^1$  は水素である) の化合物を製造し、または

(c) 保護されている式 I の化合物を脱保護し、

所望であるかまたは必要な場合には、式 I の化合物またはその塩をもう一つの塩に転換する

ことを含んでなる、方法も提供する。

工程 (a) において、Hal はハロゲン、例えば塩素またはフッ素を表す。工程 (a) の反応は、一般に DMSO のような溶媒の存在下で試薬類を 50 ~ 150 の温度まで加熱することによって行われる。好ましくは、有機塩基、例えば三置換有機塩基 (例えば、ジイソプロピルエチルアミン) も、反応に含まれる。これらの条件下では、反応が速やかかつ高効率で進行する傾向を有するという点から Hal がフッ素である (特に、 $R^1$  が水素であるとき) のが特に好ましい。

30

工程 (b) において、還元反応は、例えば Pd/C 上で標準的条件下にて接触水素化によって行うことができる。

工程 (c) において、保護基の例およびそれらの脱離の手段は、T.W. Greene 著「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」(J Wiley and Sons, 1991 年) に見出すことができる。適当なヒドロキシル保護基としては、加水分解によって外すことができるアルキル (例えば、メチル)、アセタール (例えば、アセトニド) およびアシル (例えば、アセチルまたはベンゾイル)、および接触水素化分解によって外すことができるアリールアルキル (例えば、ベンジル) が挙げられる。適当なアミン保護基としては、適宜加水分解または水素化分解によって外すことができるスルホニル (例えば、トシル)、アシル (例えば、ベンジルオキシカルボニルまたは第三ブトキシカルボニル)、およびアリールアルキル (例えば、ベンジル) が挙げられる。

40

式 (I) の化合物の適当な塩としては、有機または無機酸から誘導された酸不活性塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、メシレート、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、およびマレイン酸塩、および適当な場合には、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩の

50

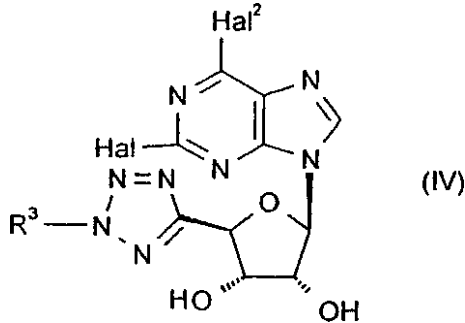


ような無機塩基塩のような生理学的に許容可能な塩が挙げられる。式(I)の化合物の他の塩としては、生理学的に許容可能でないことがあるが、式(I)の化合物およびその生理学的に許容可能な塩の製造に用いられることがある塩が挙げられる。このような塩の例としては、トリフルオロアセテートおよびホルメートが挙げられる。

式(I)の化合物の適当な溶媒和物の例としては、水和物が挙げられる。

式Iの化合物の酸付加塩は、式Iの遊離塩基を適当な酸で処理することによって得ることができる。

式IIの化合物またはその保護された誘導体は、IV

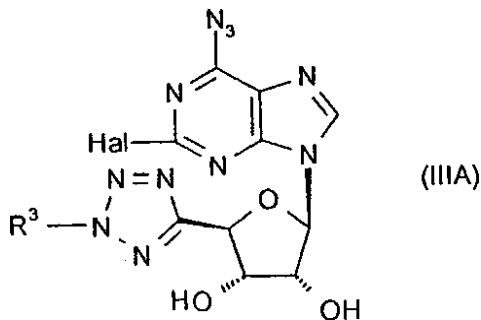


10

の化合物またはその保護された誘導体を式 R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> の化合物と反応させることによって製造することができる。Hal および Hal<sup>2</sup> は、独立してハロゲン、例えば塩素またはフッ素を表す。この反応は、好ましくは有機アミン塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）のような塩基の存在下にてアルコール（例えば、イソプロパノール）のようなソルベート (solvate) 中で、高温（例えば、還流）で行われる。

20

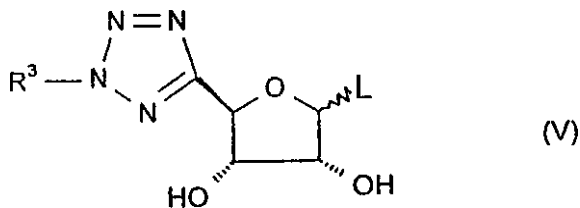
式IIIの化合物またはその保護された誘導体は、式IIIA



30

（式中、Hal はハロゲン、例えば塩素またはフッ素である）の化合物またはその保護された誘導体を、式 R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub> の化合物と通常の下で反応させることによって製造することができる。

式IIIAの化合物またはその保護された誘導体は、式IVの化合物またはその保護された誘導体をアジド、例えばアジ化ナトリウムと、通常の下で反応させることによって製造することができる。式IVの化合物またはその保護された誘導体は、式V



40

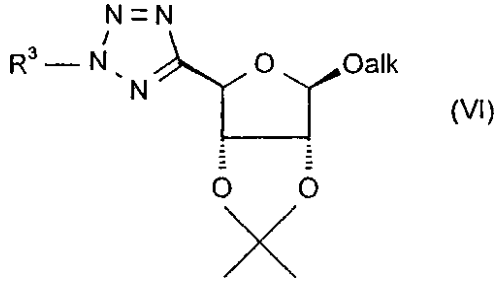
（式中、L は脱離基である）の化合物、またはその保護された誘導体を、2, 6 - ジハロプリン、例えば 2, 6 - ジクロロプリンと反応させることによって製造することができる。

式V（式中、リボース2 - および3 - ヒドロキシル基が、例えばアセチルによって保護されている）の化合物を用いるのが好ましい。脱離基LはOHであってもよいが、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ）、エステル残基（例えば、アセチルオキシまたはベンゾイルオキシ）またはハロゲンであるのが好ましい。好ましい基Lは、アセ

50

チルオキシである。反応は、反応物を MeCN のような不活性溶媒中で、ルイス酸（例えば、TMSOTf）および DBU の存在下にて合わせて、例えば 70 ~ 80 まで加熱することによって行うことができる。

式 V の化合物は、式 VI



10

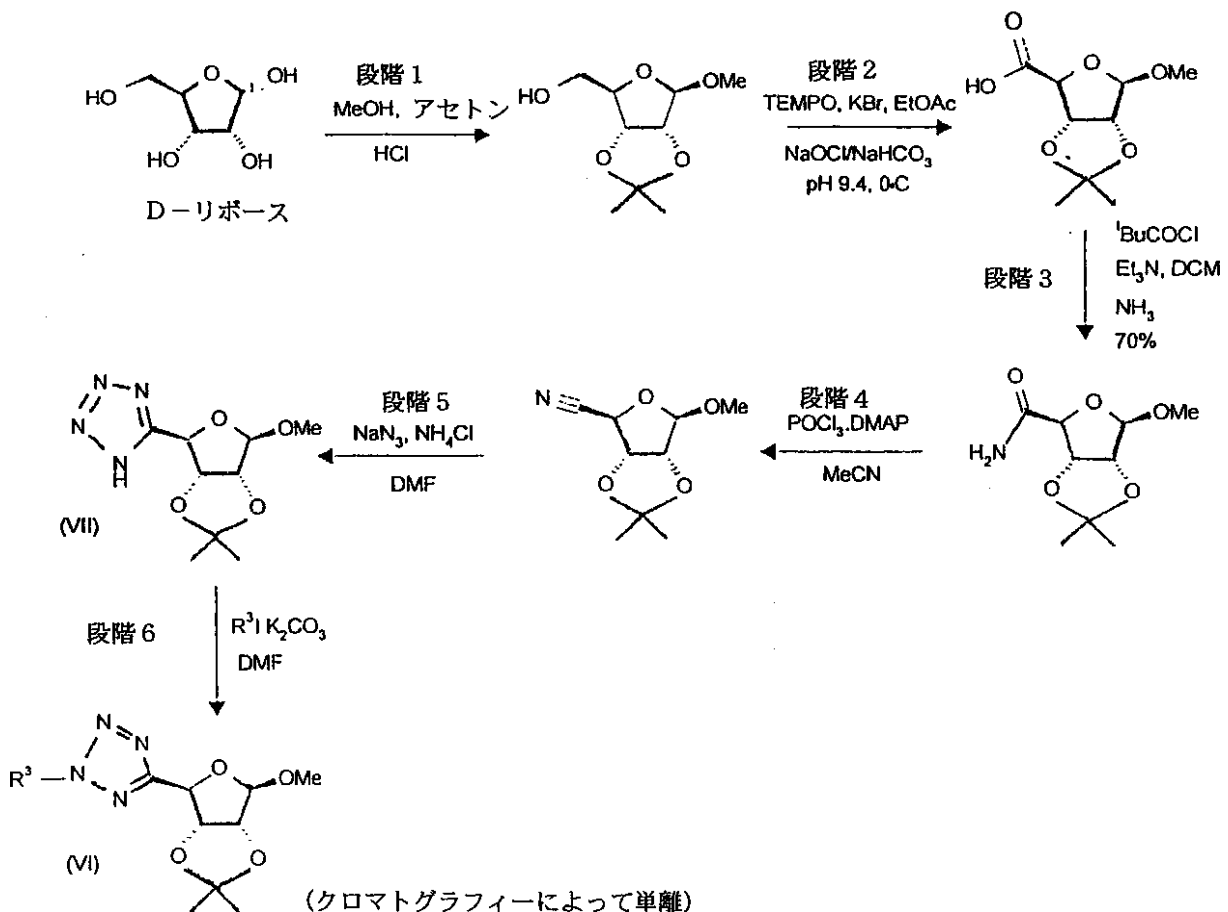
（式中、alk は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、例えばメチルである）の化合物から、式 VI の化合物をトリフルオロ酢酸と水中で処理した後、例えばピリジン中で無水酢酸で再保護することによって製造することができる。

式 V（式中、L はハロゲンである）の化合物は、相当する 1 - アルコール、またはアセテートのような 1 - エステルから製造することができる。反応は、一般に無水 HCl または HBr で処理すると起こる。1 - ヨーダイドは、トリメチルシリルヨードイドで処理することによって直接製造することができ、また 1 - フルオリドは DAST で処理して製造することができる。不活性溶媒、例えばジエチルエーテル、DCM、THF または CCl<sub>4</sub> が、一般に適当である。

20

式 VI の化合物は、反応工程図 1 に従って製造することができる。

### 反応工程図 1



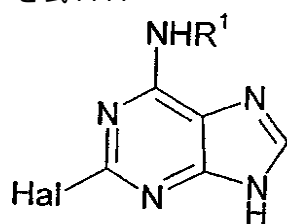
段階 1 ~ 6 の一般的条件は、当業者には知られているであろう。また、反応工程図 1 において設定された試薬および条件は典型的条件であり、同じ化学変換を行うための代替試薬

50

および条件は、当業者に知られていることがあることも離解されるであろう。例えば、代替アルコール、例えば  $C_{1-6}$  アルキルアルコールを段階 1 で用いて、式 VII および VI の化合物において異なる  $C_{1-6}$  アルキルオキシ脱離基を得ることができる。式 VII (式中、OMe 以外の脱離基が所望な場合の式 VII の化合物は、式 V の化合物の製造について上記した方法と同様にして製造することができる。代替基を用いて、段階 1 における 2 および 3 ヒドロキシ基を保護することができる。本発明者らは、段階 5 を、アジドトリメチルシランおよびジブチルスズオキシドを用いてトルエン中で行うことができることも見出した。

段階 6 の後に、不純な生成物を常法を用いて、特に窒素圧下でフラッシュクロマトグラフィ条件を用いて精製することができる。本発明者らは、満足な条件が最小容積のジクロロメタン中不純な生成物を Keiselgel 60 (Merck 9385) カラム上に装填し、酢酸エチル (10 ~ 40 %) / シクロヘキサンのグラディエント溶媒系を用いて溶出することを包含することを見出した。

式 II の化合物およびその保護された誘導体は、式 V の化合物またはその保護された誘導体を式 VIII



(VIII)

(式中、Hal はハロゲン、例えば塩素またはフッ素である) の化合物と反応させた後、脱保護、または脱保護および再保護反応によって製造することもできる。

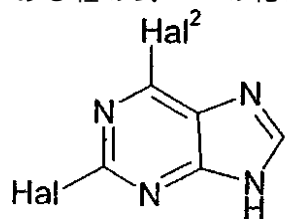
式 V の化合物を保護された形態で用いるのが好ましい。特に、少なくともリボース上の 2 位のヒドロキシ基は、カップリング反応において立体選択性が大きくなるという傾向を有する点から、アセチルまたはベンゾイルなどによってエステル基として保護するのが好ましい。2 - および 3 - 位のヒドロキシ基はアセチルによって保護するのが好ましい。適当な脱離基 L は、上記したものである。好ましい脱離基 L はアセチルオキシである。

この工程は、反応が一般的に速やかでありかつ効率的でありかつ反応が結晶性の高い生成物を生成する傾向を有することから、Hal がフッ素であるとき (および最も具体的には、 $R^1$  が水素であるとき) には、特に好ましい。

この反応の生成物は、所望ならば、通常の条件下、例えば温和な塩基性条件下 (例えば、炭酸カリウムの存在下で) アルコール (例えば、イソプロパノール) で処理して脱保護することができる。

式 V の化合物 (保護された形態) と式 VIII の化合物の反応は、アセトニトリルのような不活性溶媒中でルイス酸 (例えば、TMSOTf) および場合によってはシリル化剤 (例えば、BSA) の存在下にて行った後、例えば水で処理することができる。L がハロゲンであるときには、ルイス酸は、シリル化剤が含まれているときには一般に省くことができる。

ある種の式 VIII の化合物は、知られている。他の式 VIII の化合物は、式 IX



(IX)

(式中、Hal および  $Hal^2$  は、独立してハロゲン、例えば塩素またはフッ素である) の化合物を通常の条件下で  $R^1 NH_2$  と反応させることによって製造することができる。式  $R^1 NH_2$ 、 $R^2 NH_2$  および IX の化合物は既知であるか、またはそれ自体が既知の通常の方法によって製造することができる。

白血球の機能を阻害する式(1)の化合物の潜在能力は、例えばN - ホルミルメチオニル - ロイシル - フェニルアラニン ( f M L P ) のような化学誘引剤 ( chemoattractants ) で刺激した好中球からの超酸化物 (  $O_2^-$  ) の発生を阻害する能力によって示すことができる。従って、式(1)の化合物は、白血球が炎症の部位に關与している疾患における白血球によって誘発される組織損傷から保護する潜在的治療効果を有する。

本発明の化合物が潜在的に有益な抗炎症作用を有する疾患状態の例としては、成人の呼吸困難症候群 ( A R D S ) 、気管支炎 ( 慢性気管支炎など ) 、嚢胞性線維症、喘息 ( アレルゲン誘発喘息反応など ) 、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) 、気腫、鼻炎、および敗血症性ショックのような気道の疾患が挙げられる。他の関連疾患状態としては、炎症性腸疾患 ( 例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎 ) のような腸の炎症性疾患、*Helicobacter-pylori* によって誘発される胃炎、および放射線暴露またはアレルゲン暴露による腸の炎症性疾患、および非ステロイド性抗炎症薬によって誘発される胃疾患などの消化器疾患が挙げられる。更に、本発明の化合物は、乾癬、アレルギー性皮膚炎、過敏性反応のような皮膚疾患、および炎症成分を有する中枢神経系の疾患、例えばアルツハイマー病および多発性硬化症の治療に用いることができる。

本発明の化合物が潜在的に有益な効果を有する疾患状態の他の例としては、末梢血管疾患、虚血後の再灌流損傷、および特発性過好酸球増加症候群のような心臓疾患が挙げられる。

リンパ球機能を阻害する本発明の化合物は免疫抑制剤として用いることができ、従って慢性関節リウマチおよび糖尿病のような自己免疫疾患治療に用いることができる。

本発明の化合物は、転移の阻害に用いることもできる。

特に興味深い疾患としては、喘息およびCOPDが挙げられる。

当業者であれば、本発明における治療という表現は、発症した疾患の治療と同時に予防にも敷衍されることを理解されるであろう。

上記のように、式(1)の化合物は、ヒトまたは獣医薬に、特に抗炎症薬として有用である。

従って、本発明のもう一つの態様としては、ヒトまたは獣医薬に、特に白血球によって誘発される組織損傷を受けやすい炎症性疾患の患者の治療に用いるための式(1)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物が提供される。

本発明のもう一つの態様によれば、白血球によって誘発される組織損傷を受けやすい炎症性疾患の患者の治療を目的とする医薬の製造のための式(1)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用が提供される。

もう一つのまたは別の態様では、白血球によって誘発される組織損傷を受けやすい炎症性疾患のヒトまたは動物の患者の治療法であって、上記のヒトまたは動物患者に式(1)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物の有孔料を投与することを含んでなる、方法が提供される。

本発明による化合物は、任意の好都合な方法で投与目的に処方することができ、従って、本発明はその範囲内に、抗炎症治療に用いる医薬組成物であって、式(1)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物を、所望ならば、1種類以上の生理学的に許容可能な希釈剤またはキャリアーと共に含んでなるものも包含する。

成分を混合することを含んでなるこのような医薬処方物の製造法も提供される。

本発明による化合物は、例えば経口、口腔、非経口、局所または直腸投与用に、好ましくは非経口または局所 ( 例えば、エアゾールによる ) 投与用に処方することができる。

経口投与用の錠剤およびカプセルは、結合剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、トラガカントゴム、澱粉の漿剤、セルロースまたはポリビニルピロリドン ; 充填剤、例えばラクトース、微晶質セルロース、砂糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウムまたはソルビトール ; 滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール、またはシリカ ; 崩壊剤、例えばジャガイモ澱粉、クロスカルメロースナトリウム ( croscarmellose sodium ) 、または澱粉グリコール酸ナトリウム ; または湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムのような通常の賦形剤を含むことができる。錠剤

10

20

30

40

50

は、当該技術分野で公知の方法によってコーティングすることができる。経口液体製剤は、例えば水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシルの形態であることができ、または使用前に水または他の適当なビヒクルで構成する乾燥生成物として提供することができる。このような液体製剤は、懸濁剤、例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/砂糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、または水素化した食用脂肪；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエートまたはアラビアゴム；非水性ビヒクル（食用油を包含することができる）、例えばアーモンド油、分留ココナツ油、油性エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール；または防腐剤、例えば p - ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピル、またはソルビン酸のような通常の添加剤を含むことができる。これらの製剤は、緩衝剤塩、香味料、着色料および/または甘味料（例えば、マンニトール）を適宜含むこともできる。

10

口腔投与には、組成物は、通常の方法で処方した錠剤またはロゼンジの形態を採ることができる。

化合物は、例えばカカオ脂または他のグリセリドのような通常の座薬基剤を含む座薬として処方することもできる。

本発明による化合物は、口腔注射または連続輸液による非経口投与用に処方することもでき、例えばアンプル、バイアル、小容積輸液または前充填した注射筒のような単位投与形態で、または防腐剤を添加した複数回投与容器で提供することができる。組成物は、水性または非水性ビヒクルの溶液、懸濁液またはエマルジョンのような形態を採ることができ、また酸化防止剤、緩衝剤、抗微生物剤、および/または張度調節剤のような処方剤を含むことができる。あるいは、活性成分は、使用前に適当なビヒクル、例えば滅菌した発熱性物質不含水で構成するため粉末状であってもよい。乾燥した固形製剤は、滅菌した粉末を個々の滅菌容器に無菌的に充填することによって、または滅菌した溶液を個々の容器に無菌的に充填して、凍結乾燥することによって製造することができる。

20

本発明で用いる局所投与とは、通気または吸入による投与が挙げられる。局所投与用の製剤の様々な型の例としては、軟膏、クリーム、ローション、粉末、ペッサリー、スプレー、エアゾール、吸入装置または通気装置で使用するためのカプセルまたはカートリッジ、噴霧化用の溶液、または滴剤（例えば、点眼薬または点鼻薬）が挙げられる。

軟膏およびクリームは、例えば水性または油性基剤に適当な増粘剤および/またはゲル化剤および/または溶媒を添加して処方することができる。従って、このような基剤としては、例えば水および/または油状物質、例えば液体パラフィン、またはピーナツ油またはヒマシ油のような植物油、またはポリエチレングリコールのような溶媒を挙げるることができる。用いることができる増粘剤としては、軟質パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、微晶質ワックス、およびビーズワックスが挙げることができる。

30

ローションは、水性または油性基剤を用いて処方することができ、一般に1種類以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤または増粘剤も含む。

外部適用用の粉末は、任意の適当な粉末基剤、例えばタルク、ラクトースまたは澱粉を用いて形成することができる。滴剤は、1種類以上の分散剤、可溶化剤、または懸濁剤をも含んでなる水性または非水性基剤を用いて処方することができる。

40

噴霧組成物は、例えば水溶液または懸濁液として、または適当な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適当なガスを用いて加圧パックから送達されるエアゾールとして処方することができる。

鼻内スプレーは、増粘剤、pHを調整するための緩衝剤塩または酸またはアルカリ、張度調節剤、または酸化防止剤のような薬剤を添加した水性または非水性ビヒクルを用いて処方することができる。

吸入装置または通気装置で用いるための、例えばゼラチン製カプセルおよびカートリッジ

50

、または例えば積層アルミニウム箔のブリスターパックであって、本発明の化合物とラクトースまたは澱粉のような適当な粉末基剤との粉末混合物を含むものを処方することができる。

噴霧による吸入用溶液は、酸またはアルカリ、緩衝剤塩、張度調整剤、または抗微生物剤のような薬剤を添加した水性ビヒクルを用いて処方することができる。それらは、濾過またはオートクレーブ中で加熱することによって殺菌することができ、または非滅菌生成物として提供することもできる。

本発明による医薬組成物は、他の治療薬、例えば抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド（例えば、フルチカゾンプロピオネート、ベクロメタゾンジプロピオネート、モメタゾンフロエート、トリアンシノロンアセトニドまたはブデソニド）またはNSAID（例えば、ナトリウムクロモグリケート））、または $\beta$ -アドレナリン作動薬（例えば、サルメテロール、サルブタモール、ホルモテロール、フェノテロールまたはターブタリン、およびそれらの塩）、または感染防止薬（例えば、抗生物質、抗ウイルス薬）と組合わせて用いることもできる。

従って、本発明は、もう一つの態様では、式(1)の化合物またはその生理学的に許容可能な塩または溶媒和物を、別の治療活性薬、例えばコルチコステロイドまたはNSAIDのような抗炎症薬を含んでなる組合わせを提供する。

上記の組合わせは、医薬処方物の形態で使用するために好都合に提供することができ、従って上記定義の組合わせを生理学的に許容可能なその希釈剤またはキャリアーと一緒に含んでなる医薬処方物は本発明のもう一つの態様である。

このような組合わせの個々の成分は、別個のまたは合わせた医薬処方物で順次または同時に投与することができる。既知の治療薬の適当な用量は、当業者であれば容易に理解されるであろう。

本発明の化合物は、例えば0.01~500mg/kg体重、好ましくは0.01~100mg/kg体重の量で、1日1~4回投与するのが好都合なことがある。正確な用量は、当然のことながら、患者の年齢および症状、および選択した特定の投与経路によって変化する。

本発明の化合物は、同様な既知化合物より有効であり、選択性が大きく、副作用が少なく、作用時間が一層長く、好ましい経路により一層バイオアベイラビリティを有し、吸入によって投与するとき余り全身的活性を示さず、または他の更に所望な特性を有することがあるという利点を有する。

特に、本発明の化合物は、これまでに知られている化合物よりも、他のアデノシンレセプターサブタイプ（特に、A1およびA3レセプターサブタイプ）と比較してアデノシン2aレセプターサブタイプに対する選択性が大きいことがあるという利点を有する。

本発明のもう一つの態様としては、新規で、有用な中間体としてある種の化合物が提供される。

本発明の化合物を、下記のスクリーンに従ってイン・ビトロおよびイン・ビボでの生物学的活性について試験した。

(1) アデノシン2a、アデノシン1、およびアデノシン3レセプターサブタイプに対する作動薬活性

他のヒトアデノシンレセプターに対する化合物の作動薬選択性を、Castanon and Spevak, 1994年の方法に基づいた方法によって、関連のヒトアデノシンレセプターに対する遺伝子をトランスフェクションしたテンジクネズミ卵巣（CHO）細胞を用いて決定した。CHO細胞に、分泌した胎盤アルカリ性ホスファターゼ（SPAP）に対する遺伝子を促進するサイクリックAMP反応要素もトランスフェクションした（Wood, 1995年）。試験化合物の効果を、SPAPの濃度の変化によって反映されるように、cAMPの基礎濃度（A2a）に対する、またはホルスコリン（forskolin）によって増進されるcAMP（A1およびA3）に対するそれらの効果によって決定し化合物のEC<sub>50</sub>値を、非選択的作動薬N-エチルカルボキサミドアデノシン（NECA）の値に対する比として決定した。

10

20

30

40

50

## (2) 感作したモルモットでの抗原誘発肺好酸球の蓄積

卵白アルブミンで感作したモルモットに、メピラミン(1 mg/kg, ip)を投与して、アナフィラキシー性気管支痙攣から防御した。次に、本発明の化合物を、卵白アルブミン投与(卵白アルブミンの50 µg/ml溶液から発生したエアゾールを30分間吸入)の直前に吸入経路(化合物のエアゾールを30分間吸入)によって投与した。投与から24時間後に、モルモットを屠殺し、肺を洗浄した。次に、総および微分白血球カウント数を気管支肺胞洗浄液について得て、好酸球蓄積量の50%減少(EC<sub>50</sub>)を生じる試験化合物の用量を決定した(Sanjar et al., 1992年)。

## 文献

- Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), Gastroenterology 104, pp 31-37; 10  
 Burkey TH, Webster, RO, (1993), Biochem. Biophys Acta 1175, pp 312-318;  
 Castanon MJ, Spevak W, (1994), Biochem. Biophys. Res. Commun. 198, pp 626-631;  
 Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), Trans. Assoc. Am. Physicians 96, pp 384-91;  
 Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), Ann N.Y. Acad. Sci. 451, pp 291-301;  
 Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), J. Clin. Invest. 92, pp 2675-82;  
 Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), Adv. Exp. Med. Biol., 370, pp 411-6;  
 Cronstein BN, (1994), J. Appl. Physiol. 76, pp 5-13;  
 Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), Eur. J. Pharmacol 263, 20  
 pp 223-226;  
 Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), FEBS Letters 254, pp 94-98;  
 Green PG, Basbaum AI, Helms C, Levine JD, (1991), Proc. Natl. Acad Sci. 88, pp 4162-4165;  
 Hirschhorn R, (1993), Pediatr. Res. 33, pp S35-41;  
 Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiba M; Jacobson KA, (1996), Blood 88 p 3569-3574;  
 Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989), Biochem Pharmacol 38, pp 1717-1725;  
 Richter J, (1992), J. Leukocyte Biol. 51, pp 270-275; 30  
 Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), J. Immunol. 154, pp 5444-5451;  
 Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pole SM, (1992), Am. Rev. Respir. Dis. 145, A40;  
 Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, (1988), Blood 72, pp 29-33;  
 Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M. (1996) Eur J Pharmacol 308 p 311-314;  
 Wood KV, (1995) Curr Opin Biotechnology 6 p 50-58.

本発明を、下記の実施例によって説明する。

実施例一般的実験の詳細 40

生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製する場合には、「フラッシュシリカ」は、クロマトグラフィー用シリカゲル、0.040~0.063 mmメッシュ(例えば、Merck Art 9385)を表し、カラム溶出は5 psiまでの窒素の負荷圧力によって促進した。薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いた場合には、これは5×10 cmシリカゲル60 F<sub>254</sub>プレート(例えば、Merck Art 5719)を用いるシリカゲルTLCを表す。

生成物を調製用HPLCによって精製する場合には、これはC18逆相カラム(1 Dynama x (登録商標)上で行い、アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)/水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)のグラディエントで溶出し、特に断らない限り、化合物はそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

標準的自動化調製用HPLCカラム、条件および溶離剤 50

自動化した調製用高性能液体クロマトグラフィー ( a u t o p r e p . H P L C ) は、S u p e l c o ( 登録商標 ) A B Z + 5 μ m 1 0 0 m m × 2 2 m m i . d . カラムを用いて行い、i) 0 . 1 % ギ酸 / 水、および ii) 0 . 0 5 % ギ酸 / アセトニトリルからなる溶媒の混合物を用いて、溶離剤は溶媒混合物中の ii) の百分率として表し、4 m l / 分の流速で溶出した。特に断らない限り、溶離剤は、5 ~ 9 5 % のグラディエントとして 2 0 分に亘って用いた。

#### LC / MS 系

使用した液体クロマトグラフィー質量分光法 ( L C / M S ) 系：

LC / MS 系 A S u p e l c o ( 登録商標 ) A B Z + , 3 . 3 c m × 4 . 6 m m i . d . カラム、溶媒：A 0 . 1 % v / v ギ酸 + 0 . 0 7 7 % w / v 酢酸アンモニウム / 水、および B 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 v / v ギ酸で溶出。下記のグラディエントプロトコールを用いた：1 0 0 % A 0 . 7 分間；A + B 混合物、グラディエントプロフィール 0 ~ 1 0 0 % B 3 . 5 分間；1 0 0 % B で 3 . 5 分間保持；0 . 3 分間かけて 0 % B に戻す。ポジティブおよびネガティブ電子スプレーイオン化を用いた。

10

LC / MS 系 B S u p e l c o ( 登録商標 ) A B Z + , 5 c m × 2 . 1 m m i . d . カラム、溶媒：A 0 . 1 % v / v ギ酸 + 0 . 0 7 7 % w / v 酢酸アンモニウム / 水、および B 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 0 . 0 5 v / v ギ酸で溶出。下記のグラディエントプロトコールを用いた：0 ~ 1 0 0 % B 3 . 5 分間；1 0 0 % B で 1 . 5 0 分間保持；0 . 5 0 分間かけて 0 % B に戻す。ポジティブおよびネガティブ電子スプレーイオン化を用いた。

20

#### 中間体 1

( 3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R ) - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - フロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - カルボン酸

反応容器に、D - リボース ( 1 重量 )、およびアセトン ( 8 容 )、2 , 2 - ジメトキシプロパン ( 2 容 ) および過塩素酸 ( H C l O <sub>4</sub> , 0 . 4 容 ) を充填する。反応物を、周囲温度で 2 ~ 3 時間攪拌する。メタノール ( 1 . 4 容 ) を加え、反応物を 2 ~ 3 時間攪拌する。反応物を 5 ~ 1 0 まで冷却し、3 0 % 炭酸ナトリウム ( 2 ~ 3 容 ) で中和する。生成する沈澱を濾過し、塩ケーキを酢酸エチル ( 1 容 ) で洗浄する。濾液を真空濃縮して、約 4 残留容積とする。処理水 ( 4 容 ) および酢酸エチル ( 8 容 ) を加え、適当に混合した後、層を分離する。次に、水層を酢酸エチル ( 2 × 4 容 ) で抽出する。合わせた酢酸エチル層を約 4 容の残留まで真空濃縮する。

30

反応容器に、全段階の生成物 ( 6 R - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - ( 3 a R , 6 a R ) - フロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 R - イル ) - メタノール ( 1 重量 ) / 酢酸エチル ( 典型的濃度 0 . 1 2 4 g / m l )、および 6 % 重炭酸ナトリウム ( 3 . 5 容 ) を充填する。臭化カリウム ( 0 . 0 5 重量 ) および 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ ( T E M P O , 遊離ラジカル , 0 . 0 0 3 7 重量 ) を加え、溶液を - 5 ~ 0 まで冷却する。重炭酸ナトリウム ( 0 . 1 5 重量 ) を、N a O C l の溶液 ( 1 0 ~ 1 3 % , 8 . 9 容 ) に加える。漂白剤溶液を、

△

1 0 の温度を保持する速度で加える。添加を終了したならば、冷却を外し、反応混合物を周囲温度で約 1 ~ 2 時間攪拌する。次に、亜硫酸ナトリウムの 1 0 % 溶液 ( 2 容 ) を反応混合物に加え、層を分離する。水層を 4 M H C l で p H 2 に調整した後、酢酸エチル ( 2 × 5 容 ) で抽出する。合わせた有機抽出物を 2 ~ 3 容まで真空濃縮し、シクロヘキサン 8 容で再構成し、2 ~ 3 容まで再濃縮する。結晶を少なくとも 0 . 5 時間 1 7 ~ 2 2 でエージングし、濾過して、ケーキをシクロヘキサン ( 2 容 ) で洗浄する。生成物を、4 5 ~ 5 0 で少なくとも 1 8 時間真空乾燥する。

40

融点：1 2 6 ~ 1 2 9 。

#### 中間体 1 ( 代替工程 )

添加漏斗、熱電対プローブおよび窒素導入口を備えた 1 リットル三つ口丸底フラスコに、D - リボース ( 5 0 g ) およびアセトン ( 4 0 0 m l ) を加えた。混合物を - 5 まで冷

50



却した後、2, 2 - ジメトキシプロパン ( 1 0 0 m l ) を加え、続いて過塩素酸 ( 2 0 m l ) を加えた。反応混合物を室温まで加温した後、短時間攪拌した。メタノール ( 7 0 m l ) を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応溶液を約 5 まで冷却し、3 0 % 炭酸ナトリウム約 9 5 m l を滴加した。混合物を加温した後、濾過した。生成するケーキを酢酸エチル ( 5 0 m l ) で洗浄した。濾液を約 2 0 0 ミリバールの真空で残留容積が 2 5 0 m l となるまで濃縮し、酢酸エチル ( 2 0 0 m l ) で希釈し、1 7 0 m l の残留容積まで再濃縮した。酢酸エチル ( 2 0 0 m l ) と水 ( 2 0 0 m l ) を加え、層を混合し、分離した。水層を酢酸エチル ( 2 0 0 m l ) で 2 回洗浄し、層を分離した。合わせた有機抽出物を 2 0 0 m l の残留容積まで濃縮し、酢酸エチル ( 2 0 0 m l ) で再希釈し、6 R - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ ( 3 a R , 6 a R ) - フロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 R - イル ) - メタノールの酢酸エチル溶液を得た。

10

2 リットルの三口丸底フラスコに、6 R - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ ( 3 a R , 6 a R ) - フロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 R - イル ) - メタノールの酢酸エチル溶液、6 % 重炭酸ナトリウム ( 1 5 8 m l ) 、臭化カリウム ( 2 . 3 g ) および TEMPO ( 0 . 1 6 7 g ) を加えた。反応混合物を - 7 まで冷却した。一方、重炭酸ナトリウム ( 6 . 8 g ) を 1 0 ~ 1 3 % 次亜塩素酸ナトリウム ( 4 0 0 . 5 m l ) に溶解した。漂白剤溶液を、温度を 1 5 以下に保持しながら約 4 0 分間かけて滴加した。反応混合物を約 2 時間攪拌し、1 0 % 亜硫酸ナトリウム水溶液 ( 4 7 m l ) を加えた。反応混合物を 1 5 分間攪拌し、相を分離し、水相を 4 M H C l で pH 2 に調整し、酢酸エチル ( 2 2 5 m l ) で 2 回抽出した。酢酸エチル抽出物を真空濃縮して、白色残渣を得て、これをシクロヘキサン ( 9 0 m l ) で粉碎した。固形生成物を濾過して、4 5 で真空乾燥し、白色固形物として標記生成物 ( 3 3 . 6 g ) ( D - リボースに関して 4 6 % の収率 ) を得た。融点 : 1 2 6 ~ 1 2 9 。

20

#### 中間体 2

( 3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R ) - 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - フロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - カルボン酸アミド

反応容器に、中間体 1 ( 1 重量 ) および酢酸エチル ( 8 容 ) を充填する。塩化チオニル ( 0 . 4 7 容 , 1 . 4 当量 ) を加え、反応混合物を 5 0 ~ 5 5 まで 2 ~ 3 時間加温する。反応混合物を 5 0 まで冷却する。無水アンモニア ( 0 . 8 ~ 1 . 2 重量 , 1 0 ~ 1 5 当量 ) を、温度が

30

<

6 0 に止まる速度でゆっくりと反応混合物中に通じる。反応物を 1 5 ~ 2 0 に冷却し、処理水 ( 6 容 ) を加え、適当な混合の後、層を分離する。水層を酢酸エチル ( 2 x 4 0 容 ) で洗浄する。合わせた有機抽出物を 2 5 ~ 4 5 で 3 容の残渣まで真空濃縮し、シクロヘキサン 8 容で再構成し、3 容まで再濃縮する。生成物を 1 8 ~ 2 2 で 0 . 5 時間攪拌し、濾過して、ケーキをシクロヘキサン ( 2 容 ) で洗浄する。生成物を 4 5 ~ 5 0 で少なくとも 1 8 時間真空乾燥する。

融点 : 1 3 4 ~ 1 3 6 。

T L C ( 9 5 / 5 クロロホルム / メタノール / 5 0 m l 当たり約 5 滴の T F A / ホスホモリブデン酸スプレー ) r f = 0 . 4 9 。

40

#### 中間体 2 ( 代替工程 )

5 0 0 m l の三口丸底フラスコに、中間体 1 ( 2 0 g ) と酢酸エチル ( 1 6 0 m l ) を加えた後、塩化チオニル ( 9 . 4 m l ) を加えた。反応溶液を 5 0 で 2 時間加熱した。ガス状アンモニア ( 1 6 g ) を、温度が 4 0 ~ 6 0 の間に止まるような速度で加えた。水 ( 1 2 0 m l ) を加えた。層を分離し、水層を酢酸エチル ( 8 0 m l ) で 2 回洗浄した。合わせた有機洗浄液を、真空で濃縮乾固した。残渣をシクロヘキサン ( 4 0 m l ) で粉碎し、固形生成物を濾過した。ケーキをシクロヘキサン ( 4 0 m l ) で洗浄し、固形生成物を 4 5 で真空乾燥し、標記生成物 ( 1 6 . 7 g ) ( 収率 8 3 . 9 % ) を淡黄褐色固形生成物として得た。融点 = 1 3 4 ~ 1 3 6 ; T L C ( 9 5 / 5 クロロホルム / メタノール / 5 0 m l 当たり約 5 滴の T F A / ホスホモリブデン酸スプレー )

50

$r f = 0.49$ 。

### 中間体 3

(3 a S, 4 S, 6 R, 6 a R) - 6 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - フロ [ 3, 4 - d ] [ 1, 3 ] ジオキソール - 4 - カルボニトリル

反応容器を窒素置換し、中間体 2 ( 1 重量, 1 当量)、酢酸エチル ( 12 容)、DMF ( 1.97 容, 5.5 当量)、およびトリエチルアミン ( 3.3 容, 5.2 当量) を充填する。反応混合物を約 5 に冷却する。オキシ塩化リン ( 2.14 容, 5 当量) を、槽温度が

40 ~ 45 に止まるような速度で加える。反応物を 1 時間攪拌する。反応混合物を約 5 に冷却する。有機層に 20% 炭酸水素カリウム ( 10 容) を加えて反応を停止し、層を分離する。水層を酢酸エチル ( 5 容) で洗浄し、層を分離する。合わせた有機抽出物を 20% 炭酸水素カリウム ( 2 x 5 容) で逆洗浄する。有機層を濃縮し、標記化合物を油状生成物として得る。

TLC ( 1 : 1 酢酸エチル / シクロヘキサン ; ホスホモリブデン酸展開 )

$r f = 0.73$ 。

### 中間体 3 ( 代替工程 )

22 リットルの三つ口丸底フラスコに、中間体 2 ( 643 g)、酢酸エチル ( 7.72 リットル)、N, N - ジメチルホルムアミド ( 1.26 リットル) およびトリエチルアミン ( 2.15 リットル) を加えた。反応溶液を約 0 に冷却した後、オキシ塩化リン ( 1.38 リットル) を、温度が 25 以下に保持されるような速度で加えた。反応物を 1.5 時間攪拌した。炭酸水素カリウム水溶液 ( 20%, 6.5 リットル) を、温度を 20 以下に保持しながら滴加した。層を分離し、水層を酢酸エチル ( 3.5 リットル) で再抽出した。合わせた有機層を 20% 炭酸水素カリウム ( 3.5 リットル) で 2 回洗浄し、約 1 リットルの残留容積まで濃縮した。活性炭 ( 15 g) を稀薄な油状生成物に加え、混合物をセライト ( 80 g) で濾過した。ケーキを酢酸エチル ( 100 ml) で洗浄した。濾液を真空濃縮し、標記生成物 ( 519 g) ( 収率 88% ) を赤橙色油状生成物として得た : TLC ( 1 : 1 酢酸エチル / シクロヘキサン ; ホスホモリブデン酸試薬展開 )  $r f = 0.73$ 。

### 中間体 4

5 - ( 6 R - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - ( 3 a R, 6 a R ) - フロ [ 3, 4 - d ] [ 1, 3 ] ジオキソール - 4 R - イル) - 1 H - テトラゾール

反応容器に、中間体 3 ( 1 重量)、トルエン ( 10 容)、TMS アジド ( 2.5 当量, 1.67 容)、およびジブチルスズオキシド ( 0.1 当量, 0.12 重量) を充填する。反応混合物を 60 まで加熱し、10 時間攪拌する。反応混合物を蒸留し ( 残留容積 2 ~ 3 容まで)、トルエンおよび過剰の TMS アジドを除去する。トルエン ( 3.5 容) を加え、溶液を 2 ~ 3 容まで再濃縮する。水 ( 1.1 当量, 0.05 容) およびトルエン ( 2 容)、および溶液を 1 ~ 2 時間攪拌する。溶液を 2 ~ 3 容まで濃縮し、トルエン ( 3 容) を加え、溶液を約 75 まで加熱した後、周囲温度まで徐冷し、適当な化合物の種結晶を加える。混合物を 0 ~ 5 に冷却し、2 時間攪拌する。生成物を濾過して、トルエン ( 約 1.5 容) で洗浄し、真空乾燥し、標記化合物を白色 ~ 灰白色結晶性固形物として得る。融点 : 122 ~ 127 。

### 中間体 4 ( 代替工程 )

反応容器に、中間体 3 ( 26 g)、N, N - ジメチルホルムアミド ( 650 ml) および塩化アンモニウム ( 14.5 g) を加えた。反応混合物を 5 まで冷却し、ナトリウムアジド ( 17.2 g) を 5 分間かけて加えた。反応混合物を 40 で 1 時間加熱した後、2.5 時間かけて 90 まで徐々に上昇させた。反応物を 90 で一晩攪拌した後、5 に冷却した。水 ( 600 ml) を加えた後、6% 亜硝酸ナトリウム溶液 ( 216 ml) を加え、次いで、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。pH を、2 M 硫酸で pH 1 ~ 3 に調整した。反応混合物を酢酸エチル ( 1 リットル) で 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和の塩化ナ

トリウム水溶液（１リットル）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、濃縮し、黄色油状生成物として標記生成物（３１．８５ｇ）（収率１００％）を得た。

#### 中間体４（代替工程）

３リットルの三つ口丸底フラスコに、中間体３（２００ｇ）、トルエン（２リットル）、アジドトリメチルシラン（３３２ｍｌ）およびジブチルスズオキシド（２４．９ｇ）を加えた。反応混合物を６０℃まで１５時間加熱した。反応混合物を、残留容積が約３００ｍｌとなるまで真空濃縮した。トルエン（１リットル）を加え、溶液を、残留容積が約４７０ｍｌとなるまで再濃縮した。トルエン（４００ｍｌ）および水（１９．８ｍｌ）を加え、混合物を室温で約２時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣約２５０ｍｌを得た。残渣を、加熱しながらトルエン（８００ｍｌ）に溶解した後、室温まで放冷し、＞３日間攪拌した。固形生成物を濾過して、トルエン（２５０ｍｌ）で２回洗浄する。生成物を真空乾燥して、標記生成物（１３５ｇ）（収率５５％）を白色固形物として得た：融点１３０。

10

#### 中間体５

２ - エチル - ５ - ( ６ R - メトキシ - ２ , ２ - ジメチル - テトラヒドロ - ( ３ a R , ６ a R ) - フロ [ ３ , ４ - d ] [ １ , ３ ] ジオキソール - ４ R - イル ) - ２ H - テトラゾール  
ヨウ化エチル（１．３当量）を、中間体４（１．０当量）および炭酸カリウム（１．３当量）をアセトン（７容）に懸濁したものに周囲温度で加える。生成する混合物を４０～４５℃に加熱し、３～４時間攪拌する。反応混合物を周囲温度まで冷却し、シクロヘキサン（７容）で希釈した後、濾過して、無機物を除去する。濾液を約４容まで濃縮した後、シクロヘキサン（７容）で希釈し、０～５℃で１８～４８時間結晶化する。結晶した材料を濾別し、濾液を濃縮して油状生成物とする。N２：N１エチル化したテトラゾールの比を約９４／６とするには、油状生成物をシクロヘキサンから更に再結晶する必要があることがある。

20

TLC SiO<sub>2</sub>（２０％酢酸エチル／シクロヘキサン）Rf = 0.21。

#### 中間体５（代替工程）

１リットルの三つ口丸底フラスコに、中間体４（３１．８ｇ）、炭酸カリウム（１２．７ｇ）およびアセトン（２３８ｍｌ）を加えた。ヨウ化エチル（１４．１ｍｌ）を注射筒を介して加え、反応混合物を４２℃で２．５～３時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷した後、シクロヘキサン（２３８ｍｌ）を加えた。生成する沈澱を濾過して、ケーキをシクロヘキサン（６５ｍｌ）で３回洗浄した。濾液を、１９５ｍｌの残留容積まで濃縮した後、シクロヘキサン（２３８ｍｌ）で再希釈した。シクロヘキサン溶液を０～５℃で３日間冷却し、生成する結晶性固形生成物（N１アルキル化生成物）を濾過し、シクロヘキサン（６５ｍｌ）で３回洗浄した。合わせた濾液を真空濃縮し、中等級の標記生成物を油状生成物として得た。油状生成物を６０℃でシクロヘキサン（２００ｍｌ）に溶解し、溶液を室温まで放冷して、濾過した。生成する結晶性固形生成物を濾過して、シクロヘキサン（６５ｍｌ）で３回洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、黄色油状生成物として標記生成物を得た：TLC（１：１酢酸エチル／ヘキサン；ホスホモリブデン酸試薬により可視化）Rf = 0.68。

30

#### 中間体６

r e l - 酢酸 - ４ R , ５ - ジアセトキシ - ２ R - ( ２ - エチル - ２ H - テトラゾール - ５ - イル ) - テトラヒドロ - フラン - R ３ - イルエステル

40

中間体５（３．９０ｇ，１４．４ミリモル）を水（１ｍｌ）およびトリフルオロ酢酸（９．５ｍｌ）に溶解したものを２１℃で６時間撹拌した後、真空濃縮した。残渣を、トルエンと共に数回共沸して、総ての残留水分を除去した。生成する無色液体をピリジン（３５ｍｌ）に溶解し、無水酢酸（２４ｍｌ，２８８ミリモル）を加えた。反応混合物を２１℃で２０時間攪拌した後、真空濃縮した。この材料をフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、５０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出し、透明なガム状生成物（２．８６ｇ）として - および - アノマーの分離不可能な混合物として標記化合物を得た。TLC SiO<sub>2</sub>（５０％酢酸エチル／シクロヘキサン）Rf = 0.36。

50

中間体 6 (代替工程)

丸底フラスコに、中間体 5 ( 5 . 0 g ) を加えた。塩化アセチル ( 0 . 7 3 g ) をメタノール ( 5 0 m l ) に溶解したものをフラスコに加え、反応溶液を 3 0 0 ミリバールの圧力で加熱還流した。反応物を 8 ~ 9 時間かけて蒸留し、メタノール ( 1 3 5 m l ) をこの時間中に少しずつ加え、反応容積を補充した。反応混合物を室温まで放冷し、ピリジン ( 1 5 m l ) を加えた。混合物を真空濃縮し、ピリジンで再希釈した。酢酸エチル ( 2 5 m l ) および無水酢酸 ( 6 . 6 g ) をピリジン溶液に加え、生成する混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 5 ~ 1 0 に冷却し、約 2 M 硫酸 ( 約 4 5 m l ) を、温度を 1 0 以下に保持しながら 2 0 分かけて滴加した。層を分離し、有機層を 0 . 7 M 硫酸 ( 約 2 5 m l ) で洗浄した。有機層を飽和の重炭酸ナトリウムと塩水で洗浄した後、真空濃縮して、淡黄色油状生成物を得て、これを酢酸エチル 5 0 m l に溶解した。無水酢酸 ( 3 . 0 4 g ) および濃硫酸 ( 0 . 6 5 g ) を加え、反応混合物 5 0 に約 3 . 5 時間加熱した。反応物を、飽和の重炭酸ナトリウム溶液 ( 2 5 m l ) を加えて反応停止した。有機層を真空濃縮し、黄色油状生成物として標記生成物 ( 5 . 1 g ) ( 収率 8 2 % ) を得た：T L C ( 1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン ; ホスホモリブデン酸試薬可視化 ) r f = 0 . 4 4 。

10

中間体 7

酢酸 = 4 R - アセトキシ - 2 R - ( 2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル ) - 5 R - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - デトラヒドロ - フラン - 3 R - イルエステル

ル

中間体 6 ( 2 . 6 9 g , 7 . 8 6 ミリモル ) および 2 , 6 - ジクロロプリン ( 1 . 9 2 g , 1 0 . 2 ミリモル ) の窒素下での乾燥アセトニトリル ( 3 4 m l ) 中の混合物に、1 , 8 - ジアゾピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン ( 1 . 7 6 m l , 1 1 . 8 ミリモル ) を加えた後、トリメチルシリルトリプレート ( 2 . 5 8 m l , 1 3 . 4 ミリモル ) を滴加した。混合物を 2 0 で 2 0 時間攪拌した後、還流下にて 2 時間加熱した。冷却した反応物を H<sub>2</sub>O ( 2 0 0 m l ) を加えて反応停止し、酢酸エチル ( 3 x 2 0 0 m l ) で抽出し、乾燥した ( M g S O<sub>4</sub> ) 。溶媒を除去すると、淡褐色ガム状生成物が得られ、これをフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、3 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル - シクロヘキサンで溶出し、白色フォーム状生成物 ( 3 . 2 6 g ) として標記化合物を得た。

20

質量スペクトル m / z 4 7 1 ( C<sub>16</sub>H<sub>16</sub><sup>35</sup>C l<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> に対する M H<sup>+</sup> ) 。

30

中間体 8

酢酸 = 4 R - アセトキシ - 2 R - ( 2 - クロロ - 6 - ( 2 , 2 - ジフェニルエチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ) - 5 R - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 R - イルエステル

2 , 2 - ジフェニルエチルアミン ( 0 . 5 4 4 g , 2 . 7 6 ミリモル ) を、中間体 7 ( 1 . 0 0 g , 2 . 1 2 ミリモル ) およびジ - イソプロピルエチルアミン ( . 0 5 5 1 m l , 3 . 1 8 ミリモル ) をイソプロパノール ( 3 3 m l ) 中で攪拌混合したものに加え、5 0 で 2 0 時間加熱した。反応混合物をシクロ蒸発させてフォーム状生成物として、これをフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、3 0 % 酢酸エチル - シクロヘキサンで溶出し、白色フォーム状生成物 ( 1 . 3 9 g ) として標記化合物を得た。質量スペクトル m / z 6 3 2 ( C<sub>30</sub>H<sub>30</sub><sup>35</sup>C l N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> に対する M H<sup>+</sup> ) 。

40

中間体 9

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 2 - クロロ - 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール

中間体 8 ( 0 . 6 6 0 g ) を無水メタノール ( 4 m l ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 2 5 重量%メタノール溶液 ; 0 . 0 4 3 m l ) で処理し、混合物を 2 1 で 1 6 時間攪拌した。イオン交換樹脂 ( Amberlite H<sup>+</sup>型、IR-120 ; 0 . 6 0 0 g ) をメタノールで洗浄し、混合物に加えた。混合物を、2 1 で 5 分間攪拌した。樹脂を濾別し、メタノールで洗浄した。濾液を真空蒸発させ、白色固形生成物 ( 0 . 4 9 6 g ) として標記化合物を得

50

た。LC-MS m/z 548 (C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub> に対する MH<sup>+</sup>)。

中間体 10

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール

中間体 9 (0.981 g)、ピロリジン - 3R - イルアミン (1.54 g) をジメチルスルホキシド (5 ml) 中で混合したものを、100 で 18 時間加熱した。冷却した混合物を、酢酸エチル (250 ml) と水 (250 ml) とに分配した。水層を酢酸エチル (2 × 250 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (250 ml) で洗浄し、乾燥して (MgSO<sub>4</sub>)、真空蒸発させ、橙色油状生成物が残った。この材料をフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン - エタノール - 880 アンモニア (100 : 8 : 1) で溶出し、無色油状生成物 (0.736 g) として標記化合物を得た。

10

LC-MS m/z 598 (C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub> に対する MH<sup>+</sup>)。

中間体 11

酢酸 = 4R - アセトキシ - 2R - (2 - クロロ - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル) - 5R - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3R - イルエステル

中間体 7 (2.20 g, 4.67 ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (1.2 ml, 7.01 ミリモル) および 2 - フェニルエチルアミン (.0586 ml, 6.07 ミリモル) を窒素下にてプロパン - 2 - オール (70 ml) 中で混合したものを、20 時間還流下にて加熱した。溶媒を真空留去し、残渣をフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル : シクロヘキサン ((1 : 1)、(3 : 1)、(4 : 1)) で溶出し、白色フォーム状生成物 (2.26 g) として標記化合物を得た。

20

TLCSiO<sub>2</sub> (酢酸エチル : シクロヘキサン (1 : 1)) Rf = 0.32; MS m/z 556 (C<sub>24</sub>H<sub>20</sub><sup>35</sup>ClN<sub>9</sub>O<sub>5</sub> に対する MH<sup>+</sup>)。

中間体 12

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール

30

中間体 7 (4.25 g, 9.02 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (100 ml) に溶解したものを 4 まで冷却し、攪拌を行いながらアンモニアを 45 分間通じた。不均一混合物を 20 まで温度上昇させ、24 時間攪拌した。次いで、混合物を 4 まで再冷却し、アンモニアを再度 45 分間通じ、反応混合物を再度 20 で 24 時間攪拌した。次に、溶媒を真空留去し、残渣を無水メタノール (250 ml) で処理した後、ナトリウムメトキシド (0.5 M メタノール溶液を 0.9 ml) で処理した。窒素下にて 20 で 1 時間攪拌した後、更にナトリウムメトキシド (25% (重量/重量) メタノール溶液を 0.9 ml) を加え、攪拌を更に 3 時間継続した。溶媒を真空留去し、残渣をフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって 2 回精製し、メタノール : ジクロロメタン ((1 : 19)、(7 : 93)) で溶出し、灰白色固形生成物 (3.2 g) として標記化合物を得た。MS m/z 368 (CH<sub>12</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub> に対する MH<sup>+</sup>)。

40

中間体 13

5 - (6R - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - (3aR, 6aR) - フロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4R - イル) - 2 - メチル - 2H - テトラゾール

中間体 4 (10.08 g, 32.0 ミリモル) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (64 ml) に溶解したものを、窒素下にて攪拌しながら炭酸カリウム (5.30 g, 38.4 ミリモル) で処理した。ヨウ化メチル (3.00 ml, 47.9 ミリモル) を加え、生成する溶液を 21 で 5 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、水 (250 ml) で希釈し、酢酸エチル (2 × 200 ml, 2 × 100 ml) で抽出し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空濃縮し、N2 : N1 異性体の混合物を褐色油状生成物として得た。混合物をフラ

50

ッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、20%~25%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶出し、無色油状生成物(3.86g)として標記化合物を得た。

TLC SiO<sub>2</sub> (25%酢酸エチル/シクロヘキサン) Rf = 0.17。

#### 中間体 14

酢酸 = 4 R , 5 S - ジアセトキシ - 2 R - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 R - イルエステル

中間体 13 ( 3 . 8 6 g , 1 5 . 1 ミリモル ) を水 ( 0 . 7 m l ) およびトリフルオロ酢酸 ( 1 3 m l ) に溶解したものを 2 1 で 5 時間攪拌した後、真空濃縮した。残渣を、トルエン ( x 3 ) と共に共沸し、生成する残渣をジクロロメタン ( 4 6 m l ) に溶解し、0 に冷却した。窒素下にて、この溶液に 4 - ジメチルアミノピリジン ( 0 . 5 5 g , 4 . 5 ミリモル )、トリエチルアミン ( 9 4 . 6 m l , 6 7 9 . 0 ミリモル ) を加えた後、無水酢酸 ( 2 8 . 5 m l , 3 0 2 . 0 ミリモル ) を加えた。反応混合物を 2 1 まで温度上昇させ、4 日間攪拌した後真空濃縮し、トルエン ( x 3 ) で共沸した。生成する混合物をフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、( 3 0 ~ 6 0 % ) 酢酸エチル/シクロヘキサンで溶出し、透明なガム状生成物 ( 1 . 3 8 g ) として標記化合物を得た。TLC SiO<sub>2</sub> ( 7 0 % 酢酸エチル/シクロヘキサン ) R f = 0 . 7 1 。

#### 中間体 15

酢酸 = 4 R - アセトキシ - 5 - メトキシ - 2 R - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロフラン - 3 R - イルエステル

#### 中間体 16

酢酸 = 4 R , 5 R - ジアセトキシ - 2 R - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 R - イルエステル

不純物、中間体 15 ( TLC SiO<sub>2</sub> ( 7 0 % 酢酸エチル/シクロヘキサン ) R f = 0 . 6 6 ) および中間体 16 ( TLC SiO<sub>2</sub> ( 7 0 % 酢酸エチル/シクロヘキサン ) R f = 0 . 5 6 ) を、中間体 14 について記載した最終クロマトグラフィー段階の間に透明なガム状生成物 ( 1 . 5 9 g ) としての分離不可能な混合物として得た。

#### 中間体 17

酢酸 = 4 R - アセトキシ - 2 R - ( 2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル ) - 5 R - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 R - イルエステル

中間体 14 および中間体 15 および中間体 16 ( 2 . 9 7 g , 9 . 0 4 ミリモル ) および 2 , 6 - ジクロロプリン ( 2 . 2 2 g , 1 1 . 8 ミリモル ) を窒素下にて乾燥アセトニトリル ( 2 0 m l ) 中で合わせた混合物に、1 , 8 - ジアゾピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン ( 2 . 1 1 g , 1 3 . 6 ミリモル ) を加えた後、トリメチルシリルトリフレート ( 2 . 9 7 m l , 1 5 . 4 ミリモル ) を滴加した。混合物を 2 0 で 5 日間攪拌した後、還流下にて 4 時間加熱した。冷却した反応物を飽和の NaHCO<sub>3</sub> ( 2 0 m l ) を加えて反応停止し、酢酸エチル ( 4 x 1 0 0 m l ) で抽出し、乾燥した ( MgSO<sub>4</sub> )。溶媒を真空留去すると、淡褐色ガム状生成物を得て、これをフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、40~50%酢酸エチル - シクロヘキサンで溶出し、黄色フォーム状生成物 ( 2 . 9 4 g ) として標記化合物を得た。

TLC SiO<sub>2</sub> ( 5 0 % 酢酸エチル/シクロヘキサン ) R f = 0 . 2 1 。

#### 中間体 18

2 - イソプロピル - 5 - ( 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - テトラヒドロ - フロ [ 3 , 4 - d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) - 2 H - テトラゾール

中間体 4 ( 8 g , 3 3 . 0 ミリモル ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 2 m l ) に溶解したものを、窒素下にて攪拌しながら炭酸カリウム ( 5 . 4 8 g , 3 9 . 7 ミリモル ) で処理した。2 - ヨードプロパン ( 4 . 9 6 m l , 4 9 . 6 ミリモル ) を加え、生成する溶液を 2 1 で 4 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、真空濃縮した。褐色残渣をフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、16%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶出すると、無色油状生成物 ( 6 . 4 g ) として標記化合物を得た。

T L C S i O<sub>2</sub> ( 2 5 % 酢酸エチル / シクロヘキサン ) R f = 0 . 3 8 .

中間体 1 9

酢酸 = 4 R , 5 S - ジアセトキシ - 2 R - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 R - イルエステル

中間体 1 8 ( 6 . 0 0 g , 2 1 . 0 ミリモル ) を水 ( 1 . 4 m l ) およびトリフルオロ酢酸 ( 2 0 . 5 m l ) に溶解したものを 2 1 で 6 時間攪拌した後、真空濃縮した。残渣をトルエン ( × 3 ) と共に共沸した。生成する残渣をピリジン ( 5 0 m l ) に溶解し、無水酢酸 ( 3 5 m l ) を 0 で加え、2 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、褐色を帯びた油状生成物を得た。この材料をフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィによって精製し、2 5 % 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶出し、透明なガム状生成物 ( 1 . 2 5 g ) として標記化合物を得た。

10

T L C S i O<sub>2</sub> ( 2 5 % 酢酸エチル / シクロヘキサン ) R f = 0 . 1 9 .

中間体 2 0

酢酸 = 4 R - アセトキシ - 2 R - ( 2 , 6 - ジクロロ - プリン - 9 - イル ) - 5 R - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 R - イルエステル

中間体 1 9 ( 1 . 2 0 g , 3 . 4 ミリモル ) および 2 , 6 - ジクロロプリン ( 0 . 8 3 g , 4 . 4 ミリモル ) を窒素下にて乾燥アセトニトリル ( 1 5 m l ) 中で混合したものに、1 , 8 - ジアゾピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン ( 0 . 7 6 m l , 5 . 1 ミリモル ) を加えた後、トリメチルシリルトリフレート ( 1 . 1 m l , 5 . 7 8 ミリモル ) を滴加した。混合物を 2 0 で 1 6 時間攪拌した後、還流下にて 3 時間加熱した。冷却した反応物を蒸発乾固して、淡褐色ガム状生成物を得て、これをフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィによって精製し、5 0 % 酢酸エチル - シクロヘキサンで溶出し、黄色フォーム状生成物 ( 1 . 5 8 g ) として標記化合物を得た。

20

T L C S i O<sub>2</sub> ( 2 5 % 酢酸エチル / シクロヘキサン ) R f = 0 . 4 0 .

中間体 2 1

2 - [ N , N - ビス ( トリメチルシリル ) アミン ] - 6 - メチルピリジン

2 - アミノ - 6 - ピコリン ( 1 7 . 3 0 g , 1 6 0 ミリモル ) を無水テトラヒドロフラン ( 1 3 0 m l ) 中で窒素下にて溶解したものに、- 2 0 ~ - 3 0 で n - ブチルリチウム ( 1 . 6 M ヘキサン溶液、2 5 0 m l , 4 0 0 ミリモル ) を攪拌しながら 1 時間かけて滴加した。混合物を - 8 ~ - 1 0 で 3 0 分間攪拌した後、クロロトリメチルシラン ( 5 0 . 7 m l , 4 0 0 ミリモル ) を - 2 5 ~ - 5 で 4 0 分間かけて加えた。生成する混合物を 2 0 まで温度上昇させ、1 6 時間攪拌した後、Keiselgel 60 ( Merck 9385 , 5 0 g ) のパッドで濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。合わせた濾液を真空濃縮し、残渣の油状生成物を真空蒸留した。標記化合物を、1 0 ミリパールで 1 0 6 ~ 1 1 4 の沸点範囲で淡黄色を帯びた油状生成物として得た。

30

T L C S i O<sub>2</sub> ( 2 5 % シクロヘキサン / 酢酸エチル ) R f = 0 . 7 0 .

中間体 2 2

2 - ( 酢酸エチル ) - 6 - アミノピリジン

n - ブチルリチウムの溶液 ( 1 . 6 M ヘキサン溶液、5 0 m l , 7 9 . 2 ミリモル ) を、中間体 2 1 ( 1 0 . 0 g , 3 9 . 6 ミリモル ) を窒素下にて - 3 0 ~ - 4 0 で 3 0 分間かけて無水テトラヒドロフラン ( 3 0 m l ) に溶解したものに滴加した後、反応混合物を 2 0 で 3 0 分間攪拌した。生成する混合物を、固体二酸化炭素 ( ペレット、1 0 0 g ) に攪拌しながら少しずつ加えた。温度が 2 0 になるまで攪拌を継続した後、溶媒を真空留去した。残渣にエタノール ( 1 0 0 m l ) を加えた後、無水塩酸 ( 3 0 % ) をエタノール ( 6 6 m l ) 溶解したものを - 5 ~ - 1 0 で徐々に加えた。追加の塩化水素ガスを、反応混合物に 0 ~ 5 で 3 0 分間通じ、生成する溶液を 1 5 で 1 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去し、残渣を水 ( 2 0 0 m l ) に溶解し、酢酸エチル ( 3 × 2 0 0 m l ) で洗浄した。水相の pH を、N a H C O<sub>3</sub> を加えて pH 7 に調整し、酢酸エチル ( 6 × 1 0 0 m l ) で抽出した。合わせた抽出物を塩水 ( 2 0 0 m l ) で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> 上で

40

50

乾燥し、溶媒を真空留去した。不純な残渣フラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、20%シクロヘキサン/酢酸エチルで溶出すると、淡黄色固形生成物(2.10g)として標記化合物を得た。

TLC SiO<sub>2</sub> (25%シクロヘキサン/酢酸エチル) Rf = 0.36。

#### 中間体 23

##### 2 - (アセタミド) - 6 - アミノピリジン

中間体 22 (0.800g, 4.43ミリモル)を、アンモニアで飽和したメタノール(5ml)に溶解し、20℃で5日間攪拌した。反応混合物を40℃で2日間加熱し、溶媒を真空留去し、褐色固形生成物を得た。残渣をメタノール(5ml)に溶解し、液体アンモニア(20ml)を加えた。反応混合物を加圧容器に入れ、20℃まで4時間かけて徐々に加熱した。溶液を開放雰囲気中で蒸発させた後、真空で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、5%メタノール/ジクロロメタンで溶出し、淡クリーム状固形生成物(0.371g)として標記化合物を得た。質量スペクトル m/z 151.9 (C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>Oに対するMH<sup>+</sup>)。

10

#### 中間体 24

##### 2 - (2 - アミノエチル) - 6 - アミノピリジン

中間体 23 (0.350g, 2.32ミリモル)を、水素化アルミニウムリチウムをテトラヒドロフランに溶解したもの(5.8ml, 5.79ミリモル)に窒素下にて20℃で滴加し、20℃で24時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液(1M)を、発泡が止むまで加え、沈澱を濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。濾液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空濃縮すると、黄色油状生成物(0.0272g)として標記化合物を得た。

20

TLC SiO<sub>2</sub> (25%メタノール/ジクロロメタン) Rf = 0.08。

#### 中間体 25

##### 酢酸 = 4R - アセトキシ - 2R - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - プリン - 9 - イル) - 5R - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロフラン - 3R - イル エステル

添加漏斗を備えた丸底フラスコに、2 - フルオロアデニン(12g)と無水アセトニトリル(240ml)を加えた。ピストリメチルシリルアセタミド(57.9ml)を3分かけて滴加し、生成する懸濁液を1時間45分加熱した。溶液を室温まで冷却し、中間体 6 (約27g)をアセトニトリル(70ml)に溶解したものを注射筒を用いて加えた後、TMSトリフレート(17ml)を添加した。反応混合物を還流温度で6時間加熱した後、室温まで放冷した。反応混合物を真空濃縮し、生成する油状生成物を塩化メチレン(200ml)に溶解し、氷水(約150ml)上に投入した。層を分離し、水層を塩化メチレン(150ml)で2回抽出した。合わせた有機抽出物を、水(200ml)および塩水(250ml)で洗浄し、硫酸ナトリウム(33g)上で乾燥し、真空濃縮して、中間等級の標記化合物を黄色固形生成物として得た。エタノール(100ml)を固形生成物に加え、懸濁液を50℃まで加熱した。混合物を、氷/水槽で1時間冷却した後、濾過した。得られる生成物を50℃で3日間真空乾燥し、灰白色粉末として標記化合物(23.4g)(収率67%)を得た：融点208~210℃；TLC(90:10塩化メチレン/メタノール)rf = 0.53。

30

40

#### 中間体 26

##### (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - プリン - 9 - イル) - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール

丸底フラスコに、中間体 25 (3.0g)をイソプロピルアルコール(23ml)に溶解したものを、水(4.9ml)および炭酸カリウム(1.91g)を加えた。白色懸濁液を室温で3.5日間攪拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈した。反応混合物を水(40ml)に投入し、水相を酢酸エチル(30ml)で4回抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(40ml)で洗浄し、真空濃縮して、白色固形生成物として標記生成物(2.42g)(収率100%)を得た：TLC(90:10塩化メチレン/メタノール、次いで

50



1 : 1ヘキサン / 酢酸エチル)  $r_f = 0.50$ 。

#### 中間体 27

##### 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチルアミン

2 - プロモピリジン (10.00 g, 63.3ミリモル) を、窒素下にて20 で攪拌しながら、2 - ジアミノエタン (76.00 g, 126.6ミリモル) に滴加した。反応混合物を20 で4時間攪拌した後、還流下にて24時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、フラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン、エタノールおよびアンモニア (30 : 8 : 1) で溶出し、赤色油状生成物として標記化合物 (1.23 g) を得た。

TLC  $SiO_2$  (ジクロロメタン、エタノール、アンモニア ; 30 : 8 : 1)  $R_f = 0.14$ 。

10

質量スペクトル  $m/z$  138 ( $C_7H_{11}N_3$  に対する  $NH^+$ )。

#### 中間体 28

##### 4R - アセトキシ - 2R - [2 - クロロ - 6 - (3,3 - ジメチル - ブチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5R - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3R - イルエステル

中間体7 (0.188 g, 0.40ミリモル)、3,3 - ジメチルブチルアミン (0.40 g, 0.40ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (0.052 g, 0.40ミリモル) をイソプロパノール (12 ml) に溶解したものを、20 で16時間攪拌した。溶媒を真空留去し、無色固形生成物として標記化合物 (0.214 g) を得た。

20

LC/MS系A  $R_t = 4.89$ 分、LC/MS系A  $m/z$  536 ( $MH^+$ )。

#### 中間体 29

##### 2 - ヒドロキシメチルベンジルアミン

水素化アルミニウムリチウム (12.4 ml, ジエチルエーテル中 1.0 M) を、2 - シアノメチルベンゾエート (1.00 g, 6.2ミリモル) を無水ジエチルエーテル (40 ml) に溶解したものに窒素下にて攪拌しながら10分間かけて、氷浴を用いて温度が15 ~ 25 より高くない容にしながら、慎重に加えた。添加が終了した後、反応混合物を21 まで温度上昇させ、次いで還流温度で16時間加熱した。反応混合物を焼く - 10 まで冷却した。これを、水 (0.5 ml)、20%水酸化ナトリウム水溶液 (0.37 ml) および水 (1.74 ml) を慎重に滴加して処理した。生成する緑色の不均一混合物を濾過し、残渣をジエチルエーテル (150 ml) で し、合わせた洗浄液と濾液を乾燥 ( $MgSO_4$ )、溶媒を真空留去し、緑色油状生成物として標記化合物 (0.807 g) を得た。質量スペクトル  $m/z$  138 ( $C_8H_{12}NO$  に対する  $MH^+$ )。

30

#### 実施例 1

##### rel - (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2,2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール

中間体8 (0.942 g, 1.72ミリモル) およびトランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン (国際特許出願WO94/17090号明細書に記載の方法に従って製造可能) (1.19 g, 10.3ミリモル) を乾燥ジメチルスルホキシド (5 ml) 中で混合したものを、120 で60分間加熱した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (100 ml) と塩水 (100 ml) とに分配した。有機相を分離して、 $H_2O$  と塩水との混合物 (1 : 1, 100 ml) で洗浄した。合わせた水溶液を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。合わせた有機溶液を  $MgSO_4$  上で乾燥し、濾過して、真空留去し、灰白色ガム状生成物 (1.22 g) を得て、これをフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、 $CH_2Cl_2$  - MeOH - 880  $NH_3$  (40 : 10 : 1) で溶出し、ベージュ色固形生成物として遊離塩基生成物 (0.785 g) を得た。

40

TLC  $SiO_2$  ( $CH_2Cl_2$  - MeOH - 880  $NH_3$  ; 40 : 10 : 1) =  $R_f$  0.36。

50

実施例 1 a

rel - (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール二塩酸塩

実施例 1 (遊離塩基) (0.780 g, 1.25ミリモル) をメタノール (3 ml) と酢酸エチル (20 ml) の混合物に溶解し、エーテル中塩化水素 (1 M, 2.5 ml, 2.5ミリモル) で処理し、白色沈澱を直ちに形成した。エーテル (40 ml) をこの不均一混合物に加え、開放空気中で 20 で 18 時間攪拌した。白色固形物を濾過し、エーテル (3 x 10 ml) で洗浄し、真空乾燥して、白色固形生成物として標記化合物 (0.84 g) を得た。

融点 141.2 (分解) LC - MS m/z 626 (C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub> に対する MH<sup>+</sup>)。

分析 実測値 C 53.35%; H 6.35%; N 21.03% C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub> · 2HCl · 4H<sub>2</sub>O C 53.10%; H 6.10%; N 21.28%。

実施例 1 b

rel - (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール硫酸塩

実施例 1 (遊離塩基) (0.305 g, 0.49ミリモル) を工業用変性エタノール (3 ml) に溶解し、硫酸 (0.49 ml) を含む工業用変性エタノール (2 ml) で 30 分かけて滴加して処理し、白色沈澱が直ちに形成した。工業用変性エタノール (1 ml) をこの不均一混合物に加え、20 で 24 時間攪拌した。白色固形物を濾過し、工業用変性エタノール (2 ml) で洗浄し、メタノール (60 ml)、エタノール (10 ml) およびイソプロパノール (3 ml) の混合物から再結晶し、白色結晶性固形物として標記化合物 (0.263 g) を得た。

LC / MS 系 A R<sub>t</sub> = 3.79 分; LC / MS 系 A m/z 626 (MH<sup>+</sup>)。

実施例 2

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリス (トリフルオロアセテート)

中間体 9 (0.050 g, 0.091ミリモル)、3 - アミノピロリジン (0.040 g, 0.45ミリモル) を n - ブタノール (0.5 ml) 中で、130 で 28 時間加熱した。反応混合物をメタノール (10 ml) で希釈し、調製用 HPLC (20 ~ 70% アセトニトリル) を用いて精製し、溶媒を真空留去し、褐色固形物として標記化合物 (0.034 g) を得た。TLC SiO<sub>2</sub> (16% メタノール / ジクロロメタン) R<sub>f</sub> = 0.12。

MS 電子スプレー精密質量; MH<sup>+</sup> 測定値 598.301184、C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub> = 598.300259。

実施例 3

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - {6 - (3 - ヨード - ベンジルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール

中間体 7 (0.012 g, 0.025ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解し、ジ - イソプロピルエチルアミン (0.006 g, 0.025ミリモル) を含むイソプロパノール (0.25 ml) を加えた後、3 - ヨードベンジルアミン (0.002 g, 0.025ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解したものを加えた。

10

20

30

40

50

混合物を20℃で12時間放置した後、1-メチルヒスタミン(0.038g, 0.30ミリモル)をイソプロパノール(0.50ml)に溶解したものを加え、溶媒を窒素気流下で吹き飛ばした。残留ガム状生成物をジメチルスルホキシド(6滴)に懸濁し、混合物を120℃で4日間加熱した。同時に、中間体7(0.012g, 0.025ミリモル)をイソプロパノール(0.25ml)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.006g, 0.025ミリモル)を含むイソプロパノール(0.25ml)を加えた後、3-ヨードベンジルアミン(0.002g, 0.025ミリモル)をイソプロパノール(0.25ml)に溶解したものを加えた。混合物を20℃で12時間放置した後、ナトリウムメトキシド(0.001g, 0.025ミリモル)をイソプロパノール(0.25ml)に溶解したものをジメチルスルホキシド(3滴)と共に加えた。20℃で6時間後、1-メチルヒスタミン(0.038g, 0.30ミリモル)をイソプロパノール(0.50ml)に溶解したものを加え、溶媒を窒素気流下で吹き飛ばした。残留ガム状生成物をジメチルスルホキシド(6滴)に懸濁し、混合物を120℃で4日間加熱した。これら2つの実験からの反応混合物を合わせて、固相抽出(SPE)クロマトグラフィー(NH<sub>2</sub>アミノプロピルBondelute)カートリッジを用いて精製し、残渣をジクロロメタン(5ml)に溶解し、1SPEカートリッジ(5mlカートリッジ)に加え、カートリッジをジクロロメタン(5ml)、クロロホルム(5ml)、ジエチルエーテル(5ml)、酢酸エチル(2×5ml)、アセトニトリル(2×5ml)およびアセトン(2×5ml)で順次に洗浄した。合わせたアセトン画分を真空濃縮し、更に精製を行い、残渣をジクロロメタン(1ml)に溶解し、1SPEカートリッジ(1mlカートリッジ)に加え、カートリッジをジクロロメタン(1ml)、クロロホルム(1ml)、ジエチルエーテル(1ml)、酢酸エチル(2×1ml)、アセトニトリル(2×1ml)およびアセトン(2×1ml)で順次に洗浄した。合わせたアセトン画分を真空濃縮し、白色固形物として標記化合物(0.008g)を得た。

LC/MS系A R<sub>t</sub> = 3.62分; LC/MS系A m/z 673 (MH<sup>+</sup>)。 10

#### 実施例4

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - {2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ]} - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル} - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール二塩酸塩 20

水酸化ナトリウム(2.52g, 63.0ミリモル)をメタノール(90ml)に溶解したものを1-メチルヒスタミン二塩酸塩(6.50g, 32.5ミリモル)で処理し、20℃で15分間攪拌した。溶液を真空で1/4の容積まで減少させ、中間体11(2.26g, 4.07ミリモル)で処理し、不均一混合物を20℃で30分間攪拌した。溶媒を窒素気流によって除去して、残渣を得て、これをジメチルスルホキシド(2.0ml)に溶解した後、115℃で24時間加熱した後、冷却した。混合物を、ジクロロメタン(300ml)と水(30ml)とに分配した。有機相を水(30ml)、希塩化ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄した後、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空で蒸発させ、橙色フォーム状生成物を得た。これを調製用hplc(グラディエントプロフィール17~38%アセトニトリル/0.1%酢酸で酸性にした水、R<sub>t</sub> 12分)によって精製し、ページユ 40  
色固形生成物を得た。これを水(75ml)、1,4-ジオキサン(2.5ml)、0.1%酢酸で酸性にしたアセトニトリル(50ml)、およびメタノール(20ml)の混合物に溶解し、凍結乾燥して、ページユ色固形生成物を得た。この固形生成物をジクロロメタン(200ml)に溶解させ、溶液を飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液(3×30ml)および水(30ml)で連続して洗浄した後、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空で蒸発させ、黄色フォーム状生成物を得た。これを、メタノール(15ml)、酢酸エチル(20ml)、およびジエチルエーテル(20ml)に溶解した後、塩化水素(1Mジエチルエーテル溶液を6.1ml)で処理した。次いで、ジエチルエーテル(120ml)を5分かけて少しずつ加え、不均一混合物を20℃で1時間攪拌した。フラスコの壁上の生成する固形生成物を擦り取り、スラリーを更に10分間攪拌した。次に、上清を除き、固形生 50

成物をジエチルエーテル(250ml)で処理し、混合物を15分間攪拌した後、上清を除去した。固形物を再度ジエチルエーテル(250ml)で処理し、15分間攪拌した後、上清を除き、固形物を窒素気流下で吹いて乾燥させ、灰白色粉末として標記化合物(1.92g)を得た。

分析 実測値: C, 46.5; H, 5.9; N, 23.9;  $C_{26}H_{32}N_{12}O_3 \cdot 2.0HCl \cdot 2.5H_2O \cdot 0.2C_4H_{10}O$  に対する計算値: C, 46.4; H, 6.0; N, 24.2%。

質量スペクトル  $m/z$  561 ( $C_{26}H_{32}N_{12}O_3$  に対する  $MH^+$ )。

#### 実施例 5

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - { 6 - ベンジルアミノ - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1

10

H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - ( 2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール

実施例 5 を、ベンジルアミン(0.003g, 0.025ミリモル)を用いて実施例 3 と同様にして製造した。溶媒を真空留去したところ、標記化合物を白色固形物(0.005g)として得た。

LC/MS系A  $R_t$  = 3.42分; LC/MS系A  $m/z$  547 ( $MH^+$ )。

#### 実施例 6

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - { 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - ( 2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4

20

- ジオールアセテート

中間体 7 (0.012g, 0.025ミリモル)をイソプロパノール(0.25ml)に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(0.006g, 0.025ミリモル)を含むイソプロパノール(0.25ml)を加えた後、3 - ペンチルアミン(0.002g, 0.025ミリモル)をイソプロパノール(0.25ml)に溶解したものを加えた。混合物を20 で12時間放置した後、1 - メチルヒスタミン(0.038g, 0.30ミリモル)をイソプロパノール(0.50ml)に溶解したものを加え、溶媒を窒素気流下で吹き飛ばした。残渣のガム状生成物をジメチルスルホキシド(3滴)に懸濁させ、混合物を120 で16時間加熱した。粗反応生成物を、autoprep.HPLCを用いて精製し、凍結乾燥の後に固形生成物として標記化合物(0.003g)を得た。

30

LC/MS系A  $R_t$  = 3.36分; LC/MS系A  $m/z$  527 ( $MH^+$ )。

#### 実施例 7

(2R, 3R, 4S, 5R) - ( 2 - { 6 - シクロペンチルアミノ - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - ( 2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールアセテート

実施例 7 を、シクロペンチルアミン(0.002g, 0.025ミリモル)を用いて実施例 6 と同様の方法で製造した。凍結乾燥の後、標記化合物を固形生成物(0.005g)として得た。

LC/MS系A  $R_t$  = 3.29分; LC/MS系A  $m/z$  525 ( $MH^+$ )。

40

#### 実施例 8

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ( 2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - { 6 - ( 1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールアセテート

実施例 8 を、(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.004g, 0.025ミリモル)を用いて実施例 6 と同様の方法で製造した。凍結乾燥の後、標記化合物を固形生成物(0.005g)として得た。

LC/MS系A  $R_t$  = 3.37分; LC/MS系A  $m/z$  591 ( $MH^+$ )。

#### 実施例 9

50

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - { 6 - ( 3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールアセテート

実施例 9 を、3, 3 - ジメチルブチルアミン ( 0.004 g, 0.025 ミリモル ) を用いて、実施例 6 と同様の方法で製造した。凍結乾燥の後、標記化合物を固形生成物 ( 0.004 g ) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.53$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 541$  (  $MH^+$  )。

#### 実施例 10

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 2R - ヒドロキシ - シクロペンタ - 1R - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール塩酸塩

中間体 12 ( 2.00 g, 5.4 ミリモル ) および ( R, R ) - アミノシクロペンタン - 2 - オール [ WO 94 / 17090 号明細書 ; 参考文献 L.E. Overman and S. Sugai, J. Org. Chem., 1985, 50, 4154 を参照されたい ] ( 3.74 g, 27.0 ミリモル ) を乾燥ジメチルスルホキシド ( 4 ml ) に溶解したものを 110 で 64 時間攪拌した後、真空濃縮した。粗生成物を固相抽出 ( SPE ) クロマトグラフィー (  $NH_2$  アミノプロピル Bondelute ) カートリッジを用いて精製し、残渣をジクロロメタン ( 100 ml ) に溶解して、5 SPE カートリッジ ( カートリッジ当たり 20 ml ) に加え、カートリッジをジクロロメタン ( 5 x 50 ml ) およびアセトニトリル ( 5 x 50 ml ) で洗浄し、粗生成物をメタノール ( 5 x 50 ml ) で溶出した。合わせたメタノール性画分を真空濃縮し、フラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって更に精製し、10% メタノール / ジクロロメタンで溶出し、不純な生成物 ( 1.00 g ) を得た。この不純な材料を調製用 hplc ( 14% アセトニトリル / 水 [ 酢酸改質剤 ]、30 分、 $t_R = 25.4$  ) によって精製し、凍結乾燥したところ、白色フォーム状生成物 ( 502 mg ) を得た。生成物を水 ( 50 ml ) に溶解させ、2N 塩酸 ( 0.44 ml ) を加えた。生成する溶液を凍結乾燥し、白色フォーム状生成物として標記化合物 ( 497 mg ) を得た。

分析 実測値 : C, 42.52% ; H, 5.56% ; N, 28.74% ;  $C_{21}H_{26}N_{10}O_4 \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$  に対する計算値 : C, 42.25% ; H, 5.55% ; N, 28.98%。

分析的 hplc ( グラディエントプロフィール : 10 ~ 60% アセトニトリル / 水, 25 分 [ トリフルオロ酢酸改質剤 ] )、 $R_t = 9.59$  分。

#### 実施例 11

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール

( S ) - ( - ) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール ( 1.403 g, 9.3 ミリモル )、中間体 12 ( 0.683 g, 1.86 ミリモル ) および重炭酸ナトリウム ( 0.393 g, 4.68 ミリモル ) をジメチルスルホキシド ( 2 ml ) 中で混合したものを、120 で攪拌しながら 48 時間加熱し、放冷した後、溶媒を 75 で減圧下にて留去した。残渣をジクロロメタン ( 25 ml ) に溶解し、2 個の固相抽出 ( SPE ) クロマトグラフィー (  $NH_2$  アミノプロピル Bondelute ) カートリッジに加え、カートリッジをジクロロメタン ( 25 ml ) およびアセトニトリル ( 25 ml ) で順次に洗浄し、粗生成物をメタノール ( 3 x 25 ml ) で溶出した。合わせたメタノール画分を真空濃縮し、この不純な材料を調製用 HPLC ( 22% アセトニトリル / 水 [ 酢酸改質剤 ]、30 分、 $t_R = 25.4$  ) によって精製し、溶媒を真空留去したところ、白色フォーム状生成物として遊離塩基 ( 379 mg ) を得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.54$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 483$  (  $MH^+$  )。

#### 実施例 11 ( 代替工程 )

100 ml 三口丸底フラスコに、中間体 26 ( 1.21 g )、L - フェニルアラニン -

10

20

30

40

50

ル ( 1 . 0 9 g )、ジメチルスルホキシド ( 3 . 0 m l )、およびジイソプロピルエチルアミン ( 9 . 0 m l ) を加えた。混合物を灌流温度で約 2 3 時間加熱した後、真空濃縮した。得られる油状生成物を、水 ( 2 0 m l ) および酢酸エチル ( 2 5 m l ) で処理した。層を分離し、水層を酢酸エチル ( 1 5 m l ) で 3 回抽出下。合わせた有機層を塩水 ( 2 0 m l ) で 4 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空濃縮して、油状生成物として中間等級の標記生成物を得た。油状生成物を 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュのシリカゲル ( 4 2 g ) 上でクロマトグラフィー処理を行った。9 0 : 1 0 ジクロロメタン : メタノールで溶出したところ、褐色固形生成物として標記化合物 ( 1 . 3 3 g ) ( 収率 8 0 % ) を得た : T L C ( 9 0 : 1 0 塩化メチレン / メタノール、次いで 1 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル )  $r_f = 0 . 4 5$ 。

10

#### 実施例 1 1 a

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール塩酸塩

実施例 1 1 ( 遊離塩基 ) ( 0 . 3 7 9 g , 0 . 7 9 ミリモル ) を水 ( 5 0 m l ) に溶解し、2 N 塩酸水溶液 ( 0 . 3 9 m l ) を加えた。生成する溶液を凍結乾燥し、白色フォーム状生成物として標記化合物 ( 0 . 3 6 8 g ) を得た。

融点 1 7 4 . 1 ( 分解 )、

分析 実測値 : C , 4 6 . 3 5 % ; H , 5 . 4 0 % ; N , 2 5 . 5 8 % ;  $C_{21}H_{26}N_{10}O_4 \cdot 1 . 0 0 HCl \cdot 1 . 2 H_2O$  に対する計算値 : C , 4 6 . 6 6 % ; H , 5 . 4 8 % ; N , 2 5 . 9 1 %。

20

質量スペクトル  $m/z$  4 8 3 (  $C_{21}H_{26}N_{10}O_4$  に対する  $MH^+$  )。

#### 実施例 1 1 b

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸塩

実施例 1 1 ( 遊離塩基 ) ( 0 . 3 0 0 g , 0 . 6 2 ミリモル ) を工業用変性エタノール ( 3 m l ) に溶解し、総ての不溶性分を濾去し、工業用変性エタノール ( 0 . 5 m l ) で洗浄した。1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸 ( 0 . 1 1 7 g , 0 . 6 2 ミリモル ) を工業用変性エタノール ( 1 . 5 m l ) に溶解し、濾過し、工業用変性エタノール ( 0 . 5 m l ) で洗浄 / 濯ぎを行った。2 つの溶液を合わせて、十分に混合し、不透明な懸濁液を形成した。混合物 2 0 で 1 9 時間放置し、上清を除去し、結晶性固形生成物を工業用変性エタノール ( 3 x 1 m l ) で洗浄し、風乾すると、灰白色粉末状の結晶性固形生成物として標記化合物 ( 0 . 2 9 6 g ) を得た。

30

LC / MS 系 A  $R_t = 3 . 5 7$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z$  4 8 3 (  $MH^+$  )。

#### 実施例 1 1 c

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール硫酸塩

40

実施例 1 1 ( 遊離塩基 ) ( 0 . 3 2 5 g , 0 . 6 7 ミリモル ) を工業用変性エタノール ( 6 m l ) に溶解し、硫酸 ( 0 . 6 7 m l ) を含む工業用変性エタノール ( 4 m l ) を 3 0 分かけて滴加して処理した。生成する混合物を、窒素下にて 2 4 時間攪拌したところ、不透明な懸濁液が観察された。混合物を 4 に 7 2 時間保持し、ガム状生成物を形成した。スパーテルで擦り取り、3 0 分間放置したところ、白色結晶性の固形生成物が形成した。工業用変性エタノール ( 5 m l ) を加え、白色固形生成物を濾去した。濾液を残渣のガム状生成物と合わせて、更に 3 0 分間攪拌し、容積を真空で減少させ、白色固形生成物を形成させ、これを冷却している工業用変性エタノールから再結晶し、前に得たものと合わせ、白色結晶性固形生成物として標記化合物 ( 0 . 2 4 2 g ) を得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3 . 4 3$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z$  4 8 3 (  $MH^+$  )。

50

実施例 1 1 d

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールメシレート

実施例 1 1 (遊離塩基) ( 0 . 3 0 0 g , 0 . 6 2 ミリモル ) を工業用変性エタノール ( 3 m l ) に溶解したものを、メタンスルホン酸 ( 0 . 0 4 2 g , 0 . 6 2 ミリモル ) を工業用変性エタノール ( 3 m l ) に溶解したものを滴加して処理した。形成した不透明な溶液を約 4 まで 1 6 時間冷却した後、上清を除去し、固形生成物を工業用変性エタノールで 2 回洗浄し、濾過し、真空乾燥し、白色固形生成物として標記化合物 ( 0 . 3 0 6 g ) を得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3 . 5 6$  分 ; LC / MS 系 A  $m / z = 4 8 3$  (  $MH^+$  ) 。

実施例 1 1 e

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールマレエート

実施例 1 1 (遊離塩基) ( 0 . 3 0 1 g , 0 . 6 2 ミリモル ) を工業用変性エタノール ( 2 . 5 m l ) に溶解させ、不溶性分を濾去し、工業用変性エタノール ( 0 . 5 m l ) で洗浄した。マレイン酸 ( 0 . 0 7 2 g , 0 . 6 2 ミリモル ) を工業用変性エタノール ( 1 m l ) に溶解し、濾過し、工業用変性エタノール ( 0 . 2 m l ) で洗浄 / 濯ぎを行った。2 つの溶液を合わせて、十分に混合し、不透明な溶液を形成した。混合物を 2 0 で 1 9 時間放置したところ、少量の固形物を形成した。混合物を軽く短時間加熱し、2 0 で 4 時間放置した。生成する結晶を濾過し、工業用変性エタノール ( 1 x 1 m l , 1 x 2 m l ) で洗浄し、風乾し、白色粉末状の結晶性固形物として標記化合物 ( 0 . 2 9 0 g ) を得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3 . 5 4$  分 ; LC / MS 系 A  $m / z = 4 8 3$  (  $MH^+$  ) 。

実施例 1 1 e (代替工程)

丸底フラスコに、実施例 1 1 (遊離塩基) ( 1 . 2 9 g ) と 1 0 % メタノール - エタノール ( 1 0 m l ) を加えた。混合物を加熱し、No . 2 Whatman 濾紙で濾過した。フィルターを 1 0 % メタノール - エタノール ( 2 . 1 m l ) で洗浄し、不透明な溶液が透明になるときは、更に 2 m l の 1 0 % メタノール - エタノールを濾液に加えた。マレイン酸の溶液 ( 1 0 % メタノール - エタノール 2 m l 中 3 1 1 m g ) を、この溶液に加えた。溶液に適当な結晶の種を加え、室温で 3 . 5 時間放置した。混合物を濾過紙、ケーキを無水エタノール ( 3 m l ) で洗浄した。固形物を 6 0 で乾燥し、結晶性白色固形物として標記生成物 ( 1 . 4 2 g ) ( 収率 8 9 % ) を得た : 融点 1 6 9 . 5 ; TLC ( 9 0 : 1 0 塩化メチレン / メタノール )  $r_f = 0 . 4 5$  。

実施例 1 2

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - ( 6 - アミノ - 2 - シクロペンチルアミノ - プリン - 9 - イル ) - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス ( トリフルオロアセテート )

中間体 1 2 ( 0 . 0 5 0 g , 0 . 1 4 ミリモル ) およびシクロペンチルアミン ( 0 . 0 8 m l , 0 . 6 8 ミリモル ) を無水ジメチルスルホキシド ( 0 . 1 m l ) に溶解したものを、1 2 0 で 7 日間加熱した。追加のジメチルスルホキシド ( 2 滴 ) を含む追加分のシクロペンチルアミン ( 0 . 0 4 m l , 0 . 3 4 ミリモル ) および反応混合物を、1 2 0 で更に 2 4 時間加熱した。反応混合物をメタノール ( 3 m l ) で希釈し、調製用 HPLC ( 1 0 ~ 6 0 % アセトニトリル ) を用いて精製した。溶媒を真空留去し、残渣をメタノールと共に共沸し、真空乾燥した。ジエチルエーテルで粉碎した後、標記化合物を淡黄色固形物 ( 0 . 0 3 4 g ) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3 . 3 4$  分 ; LC / MS 系 A  $m / z = 4 1 7$  (  $MH^+$  ) 。

実施例 1 3

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - アミノ - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニルアミノ

)-プリン-9-イル]-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオールトリフルオロアセテート

実施例13を、実施例12と同様な方法で、4-フルオロアニリン(0.06ml, 0.68ミリモル)を用いて、120で48時間加熱して製造した。反応混合物をメタノール(3ml)で希釈し、調製用HPLCを用いて精製した(10~60%アセトニトリル)。溶媒を真空留去し、残渣をメタノールと共に共沸し、真空乾燥し、灰白色固形物として標記化合物(0.049g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.74$ 分; LC/MS系A  $m/z = 443$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例14

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-アミノ-2-[2-(4-アミノ-フェニル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオールホルメート

中間体12(0.050g, 0.14ミリモル)および2-(4-アミノフェニルエチル)アミン(0.074g, 0.68ミリモル)を無水ジメチルスルホキシド(0.2ml)に溶解したものを、窒素下にて120で48時間加熱し、粗反応混合物をautorep.HPLCを用いて精製した。溶媒を真空留去し、黄色フィルム状生成物として標記化合物(0.032g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.21$ 分; LC/MS系A  $m/z = 468$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例15

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-アミノ-2-[2-(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオールホルメート

中間体12(0.030g, 0.08ミリモル)および3-ヒドロキシチラミン(0.112g, 0.82ミリモル)を無水ジメチルスルホキシド(0.2ml)に溶解したものを、窒素下にて115で24時間加熱し、粗反応混合物をautorep.HPLCを用いて精製した。溶媒を真空留去し、褐色フィルム状生成物として標記化合物(0.043g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.53$ 分; LC/MS系A  $m/z = 485$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例16

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-アミノ-2-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオールホルメート

実施例16を、実施例15と同様な方法で、チラミン(0.112g, 0.82ミリモル)を用いて製造した。粗反応混合物をautorep.HPLCを用いて精製した。溶媒を真空留去し、褐色フィルム状生成物として標記化合物(0.033g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.53$ 分; LC/MS系A  $m/z = 469$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例17

4-(2-{6-アミノ-9-[5R-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-3R,4S-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2R-イル]-9H-プリン-2-イルアミノ}-エチル)-ベンゼンスルホンアミドホルメート

実施例17を、実施例15と同様な方法で、4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド(0.163g, 0.82ミリモル)を用いて製造した。粗反応混合物をautorep.HPLCを用いて精製した。溶媒を真空留去し、黄色フィルム状生成物として標記化合物(0.038g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.42$ 分; LC/MS系A  $m/z = 532$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例18

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-アミノ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-プリン-9-イル}-5-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-テトラヒドロ-フラン-3,4-ジオールホルメート

実施例18を、実施例15と同様な方法で、4-メトキシフェネチルアミン(0.12m

10

20

30

40

50



1, 0.82ミリモル)を用いて製造した。粗反応混合物を *autorep*. HPLC を用いて精製した。溶媒を真空留去し、無色フィルム状生成物として標記化合物(0.024g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.80$ 分; LC/MS系A  $m/z = 483$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 19

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (ピシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリフルオロアセテート

中間体12(0.030g, 0.08ミリモル)および(±) - エキソ - 2 - アミノノルボルナン(0.10ml, 0.82ミリモル)を無水ジメチルスルホキシド(0.2ml)に溶解したものを、窒素下にて115 で24時間加熱した。反応混合物を、中間体12(0.050g, 0.14ミリモル)および(±) - エキソ - 2 - アミノノルボルナン(0.10ml, 0.82ミリモル)を無水ジメチルスルホキシド(0.2ml)に溶解したのから120 で窒素下にて16時間加熱して得た粗反応生成物と合わせ、この混合物を115 で窒素下にて96時間加熱した。粗反応混合物を *autoprep*. HPLC を用いて精製した。溶媒を真空留去して不純な生成物を得て、これを調製用HPLC(10~60%アセトニトリル)を用いて精製した。溶媒を真空留去し、残渣をメタノールと共に共沸し、真空乾燥し、白色固形物として標記化合物(0.009g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.70$ 分; LC/MS系A  $m/z = 443$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 20

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリフルオロアセテート

中間体12(0.050g, 0.014ミリモル)および3, 4 - ジメトキシフェネチルアミン(0.123g, 0.68ミリモル)を無水ジメチルスルホキシド(0.1ml)に溶解したものを、窒素下にて120 で24時間加熱した。反応混合物を、メタノール(3ml)で希釈し、調製用HPLC(10~60%アセトニトリル)を用いて精製した。溶媒を真空留去し、残渣をメタノールと共に共沸し、真空乾燥し、黄色ガム状生成物として標記化合物(0.089g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.61$ 分; LC/MS系A  $m/z = 513$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 21

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ - 2 - (ピロリジン - 3R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール二塩酸塩

中間体10(0.849g, 1.42ミリモル)をメタノール(4ml)および酢酸エチル(20ml)に溶解し、エーテル性塩化水素(1M; 2.84ml)を滴加して処理した。エーテル(30ml)を加え、混合物を0.75時間攪拌した。ガム状生成物をメタノールに溶解し、混合物が曇りを生じるまでエーテルを、攪拌しながら徐々に加えた後、酢酸エチル - エーテル(1:1)を徐々に加え、もう一つのガム状生成物を生成した。ガム状生成物をメタノールに溶解し、エーテルを、沈澱がそれ以上生じなくなるまで徐々に加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を沈降させ、溶媒を傾瀉により除去した。沈澱をエーテルで洗浄した。窒素をスラリー上に0.5時間吹き付けた。溶媒を真空留去し、クリーム状生成物として標記化合物(0.77g)を得た。

LC/MS  $m/z = 598$  (C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>に対するMH<sup>+</sup>)、TLC SiO<sub>2</sub> (ジクロロメタン:エタン:エタノール:880アンモニア100:8:1) Rf 0.1。

#### 実施例 22

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - [2 - (6 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - エチルアミノ] - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリス(トリフルオロアセテート)

中間体 9 (0.040 g, 0.07 ミリモル) および中間体 24 (0.050 g, 0.36 ミリモル) をジメチルスルホキシド (0.5 ml) に溶解したものを、130 で窒素下にて 24 時間加熱した。反応混合物をメタノール (8 ml) で希釈し、調製用 HPLC (20 ~ 905 アセトニトリル) を用いて精製した。溶媒を真空留去し、残渣をメタノールと共に共沸し、真空乾燥し、淡黄色固形物として標記化合物 (0.033 g) を得た。LC/MS 系 A  $R_t = 3.76$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 649$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 23

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [6 - (3 - ヨード - ベンジルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

中間体 7 (0.012 g, 0.025 ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解し、ジ - イソプロピルエチルアミン (0.006 g, 0.025 ミリモル) を含むイソプロパノール (0.25 ml) を加えた後、3 - ヨードベンジルアミン (0.006 g, 0.025 ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解したものを加えた。混合物を 20 で 16 時間放置した後、ピロリジン - 3R - イルアミン (0.026 g, 0.30 ミリモル) をイソプロパノール (0.50 ml) に溶解したものを加え、溶媒を窒素気流下にて吹き飛ばした。残渣ガム状生成物をジメチルスルホキシド (0.1 ml) に懸濁し、混合物を 120 で 60 時間加熱した。粗反応生成物を autoprep. HPLC を用いて精製し、凍結乾燥の後、白色固形物として標記化合物 (0.005 g) を得た。

LC/MS 系 A  $R_t = 4.13$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 634$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 24

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

中間体 17 (0.012 g, 0.025 ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解し、ジ - イソプロピルエチルアミン (0.003 g, 0.025 ミリモル) を含むイソプロパノール (0.25 ml) を加えた後、3 - ペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解したものを加えた。混合物を 20 で 48 時間放置した後、ピペリジノエチルアミン (0.032 g, 0.25 ミリモル) をイソプロパノール (0.50 ml) に溶解したものを加え、溶媒を窒素気流下にて吹き飛ばした。残渣ガム状生成物をジメチルスルホキシド (3 ~ 5 滴) に懸濁し、混合物を 130 で 24 時間加熱した。粗反応生成物を autoprep. HPLC を用いて精製し、凍結乾燥の後、褐色固形物として標記化合物 (0.004 g) を得た。

LC/MS 系 A  $R_t = 3.59$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 515$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 25

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 25 を、実施例 24 と同様の方法で、シクロペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を 21 で 20 時間用い、および 2 - ピペリジノエチルアミン (0.032 g, 0.25 ミリモル) を 130 で 40 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、褐色固形物 (0.003 g) として得られた。

LC/MS 系 A  $R_t = 3.20$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 514$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 26

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 26 を、実施例 24 と同様の方法で、2, 2 - ジフェニルエチルアミン (0.00

10

20

30

40

50

5 g, 0.025ミリモル)を21 で20時間用い、および2-ピペリジノエチルアミン(0.032g, 0.25ミリモル)を100 で96時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、ページュ色固形物(0.003g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.78$ 分; LC/MS系A  $m/z = 626$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例27

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - { 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールホルメート

実施例27を、実施例24と同様の方法で、2, 2-ジフェニルエチルアミン(0.005g, 0.025ミリモル)を21 で20時間用い、および1-メチルヒスタミン(0.032g, 0.25ミリモル)を100 で16時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、白色固形物(0.006g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.71$ 分; LC/MS系A  $m/z = 623$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例28

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - { 6 - ( 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールホルメート

実施例28を、実施例24と同様の方法で、3, 3-ジメチルブチルエチルアミン(0.003g, 0.025ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031g, 0.25ミリモル)を用いて100 で16時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、白色固形物(0.004g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.45$ 分; LC/MS系A  $m/z = 527$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例29

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - { 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールホルメート

実施例29を、実施例24と同様の方法で、3-ヨードベンジルアミン(0.006g, 0.025ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031g, 0.25ミリモル)を用いて100 で16時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、淡黄色固形物(0.006g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.57$ 分; LC/MS系A  $m/z = 659$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例30

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - { 6 - ベンジルアミノ - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールホルメート

実施例30を、実施例24と同様の方法で、ベンジルアミン(0.003g, 0.025ミリモル)を21 で20時間用い、および1-メチルヒスタミン(0.032g, 0.25ミリモル)を用いて100 で16時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、橙色ガム状生成物(0.004g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.32$ 分; LC/MS系A  $m/z = 533$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例31

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - { 6 - ( 2 - シクロヘキシル - エチルアミノ ) - 2 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - プリン - 9 - イル } - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールホルメート

実施例31を、実施例24と同様の方法で、2-シクロヘキシルエチルアミン(0.00

10

20

30

40

50

3 g, 0.025ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031 g, 0.25ミリモル)を用いて100 で16時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、黄色ガム状生成物(0.003 g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.62$ 分; LC/MS系A  $m/z = 553$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 3 2

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 3 2 を、実施例 2 4 と同様の方法で、(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.004 g, 0.025ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031 g, 0.25ミリモル)を用いて100 で16時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、淡褐色固形物(0.003 g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.32$ 分; LC/MS系A  $m/z = 577$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 3 3

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 3 3 を、実施例 2 4 と同様の方法で、3 - ペンチルアミン(0.002 g, 0.025ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031 g, 0.25ミリモル)を用いて100 で16時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、白色固形物(0.003 g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.26$ 分; LC/MS系A  $m/z = 513$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 3 4

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 3 4 を、実施例 2 4 と同様の方法で、フェニルエチルアミン(0.003 g, 0.025ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031 g, 0.25ミリモル)を用いて100 で16時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、クリーム色固形物(0.005 g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.40$ 分; LC/MS系A  $m/z = 547$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 3 5

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス(ホルメート)

実施例 3 5 を、実施例 2 4 と同様の方法で、(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.004 g, 0.025ミリモル)を21 で20時間用い、およびトランス - シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン(国際特許出願WO94/17090号明細書に記載の方法に従って調製可能)(0.029 g, 0.25ミリモル)を用いて130 で48時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、褐色固形物(0.004 g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.38$ 分; LC/MS系A  $m/z = 566$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 3 6

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

10

20

30

40

50

実施例 36 を、実施例 24 と同様の方法で、シクロペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を 21 で 20 時間用い、および (S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール (0.038 g, 0.25 ミリモル) を用いて 130 で 40 時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、クリーム色固形物 (0.004 g) として得られた。

LC / MS 系 A  $R_t = 4.03$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 537$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 37

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

アンモニアガスを、冷却した (氷浴) テトラヒドロフラン (10 ml) に 1 時間通じ、中間体 17 (0.12 g, 0.25 ミリモル) を加え、生成する溶液を 20 で 20 時間攪拌した。アンモニアガスを再度溶液中に 1.5 時間通じた後、20 で更に 18 時間攪拌した。アンモニアガスを再度溶液中に 1.5 時間通じ、20 で更に 15 時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固して、白色固形物を得て、これをジクロロメタン (2 ml) とジメチルスルホキシド (5 ml) 混合物に溶解した。この溶液の一部 (0.7 ml, 0.025 ミリモル) を取り出して、溶媒を留去して濃縮し、残渣にニートの (S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール (0.038 g, 0.25 ミリモル) を加えた。混合物を 130 で 42 時間加熱し、粗反応混合物を autoprep. HPLC を用いて精製し、凍結乾燥の後、褐色固形物 (0.005 g) として標記化合物を得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.43$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 469$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 38

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 38 を、実施例 37 と同様の方法で、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - エチルアミン (0.038 g, 0.25 ミリモル) を用い、130 で 20 時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、黄色油状生成物 (0.003 g) として得られた。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.44$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 499$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 39

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 (ビシクロ [2.2.1] ヘプト - 2 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 39 を、実施例 37 と同様の方法で、(±) - エキソ - 2 - アミノノルボルナン (0.028 g, 0.25 ミリモル) を用い、130 で 42 時間加熱して製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、クリーム色固形物 (0.003 g) として得られた。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.57$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 429$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 40

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

中間体 20 (0.012 g, 0.025 ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.003 g, 0.025 ミリモル) を含むイソプロパノール (0.25 ml) を加え、続いて (S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール (0.004 g, 0.025 ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解したものを加えた。混合物を 20 で 12 時間放置した後、1 - メチルヒスタミン (0.0031 g, 0.25 ミリモル) をイソプロパノール (0.50 ml) に溶解したものを加え、溶媒を窒素気流下にて吹き飛ばした。残渣ガム状生成物をジメ

10

20

30

40

50

チルスルホキシド(3~5滴)に懸濁し、混合物を130で12時間加熱した。粗反応生成物をautoprep.HPLCを用いて精製し、凍結乾燥した後、淡褐色固形物として標記化合物(0.003g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.63$ 分; LC/MS系A  $m/z = 605$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例41

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - シクロペンチルアミノ - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例41を、実施例40と同様の方法で、シクロペンチルアミン(0.002g, 0.025ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031g, 0.25ミリモル)を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、淡褐色固形物(0.005g)として得られた。

LC/MS系A  $R_t = 3.62$ 分; LC/MS系A  $m/z = 539$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例42

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

アンモニアガスを、冷却した(氷浴)テトラヒドロフラン(5ml)に1時間通じた。中間体20(0.12g, 0.25ミリモル)を加え、生成する溶液を20で12時間攪拌した。アンモニアガスを再度溶液中に2時間通じた後、20で更に12時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固して白色固形物を得て、これをジメチルスルホキシド(4ml)に溶解した。この溶液の一部(0.4ml, 0.025ミリモル)を密封したバイアル瓶(Reactivial<sup>TM</sup>)(1ml)に加えた後、2-(3, 4-ジメトキシ-フェニル)-エチルアミン(0.045g, 0.25ミリモル)を加えた。反応混合物を120で3日間加熱し、粗反応混合物をautoprep.HPLCを用いて精製し、凍結乾燥の後、固形物(0.002g)として標記化合物を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.92$ 分; LC/MS系A  $m/z = 527$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例43

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリス(トリフルオロアセテート)

中間体9(0.050g, 0.09ミリモル)および1-(2-アミノエチル)ピロリジン(0.052g, 0.46ミリモル)をジメチルスルホキシド(0.5ml)に溶解したものを、窒素下にて130で20.5時間加熱した。反応混合物をメタノール(10ml)で希釈し、調製用HPLC(20~100%アセトニトリル)を用いて精製した。溶媒を真空留去し、真空乾燥し、標記化合物を黄褐色固形物(0.046g)として得た。

質量スペクトル  $m/z = 626$  (C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>に対するMH<sup>+</sup>)

分析 実測値: C, 46.94%; H, 4.48%; N, 16.19%; C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub> · 2 · 7C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 1 · 0H<sub>2</sub>Oに対する計算値: C, 47.21%; H, 4.63%; N, 16.19%。

#### 実施例44

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリス(トリフルオロアセテート)

中間体9(0.050g, 0.09ミリモル)および4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.059g, 0.46ミリモル)をジメチルスルホキシド(0.5ml)に溶解し

10

20

30

40

50



、0.30ミリモル)をイソプロパノール(0.50ml)に溶解したものを加え、溶媒を窒素気流下にて吹き飛ばした。残渣のガム状生成物をジメチルスルホキシド(6滴)に懸濁し、混合物を120℃で4日間加熱した。同時に、中間体7(0.012g, 0.025ミリモル)をイソプロパノール(0.25ml)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.006g, 0.025ミリモル)を含むイソプロパノール(0.25ml)、および3-ヨードベンジルアミン(0.002g, 0.025ミリモル)をイソプロパノール(0.25ml)に溶解したものを加えた。混合物を20℃で12時間放置した後、ナトリウムメトキシド(0.001g, 0.025ミリモル)をイソプロパノール(0.25ml)に溶解したものをジメチルスルホキシド(3滴)と共に加えた。20℃で6時間後、4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.039g, 0.30ミリモル)をイソプロパノール(0.50ml)に溶解したものを加え、溶媒を窒素気流下にて吹き飛ばした。残渣のガム状生成物をジメチルスルホキシド(6滴)に懸濁し、混合物を120℃で4日間加熱した。これらの2つの実験からの反応混合物を合わせて、固相抽出(SPE)クロマトグラフィー(NH<sub>2</sub>アミノプロピルBondelute)カートリッジを用いて精製し、残渣をジクロロメタン(5ml)に溶解し、1SPEカートリッジ(5mlカートリッジ)に加え、カートリッジをジクロロメタン(5ml)、クロロホルム(5ml)、ジエチルエーテル(5ml)、酢酸エチル(2×5ml)、アセトニトリル(2×5ml)、アセトン(2×5ml)、およびメタノール(2×5ml)で順次に洗浄した。合わせたメタノール画分を真空濃縮し、更に精製を行い、残渣をジクロロメタン(1ml)に溶解し、1SPEカートリッジ(1mlカートリッジ)に加え、カートリッジをジクロロメタン(1ml)、クロロホルム(1ml)、ジエチルエーテル(1ml)、酢酸エチル(2×1ml)、アセトニトリル(2×1ml)、アセトン(2×1ml)、およびメタノール(2×1ml)で順次に洗浄した。合わせたメタノール画分を真空濃縮し、ベージュ色固形物として標記化合物(0.004g)を得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.62$ 分; LC/MS系A  $m/z = 678$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例49

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール

実施例49を、実施例48と同様な方法で、2-フェネチルアミン(0.003g, 0.025ミリモル)を用いて製造した。標記化合物は、ベージュ色固形物(0.004g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.50$ 分; LC/MS系A  $m/z = 566$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例50

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジアセテート

実施例50を、実施例6と同様な方法で、4-(2-アミノエチル)モルホリン(0.002g, 0.025ミリモル)を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後、固形物(0.008g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 2.86$ 分; LC/MS系A  $m/z = 570$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例51

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - (3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジアセテート

中間体7、3, 3 - ジメチルブチルアミン(0.188g, 0.4ミリモル)およびジイソプロピルアミン(0.051g, 0.4ミリモル)をイソプロピルアルコール(12ml)中で20℃で16時間攪拌した。この反応物の一部(0.75ml)を中間体27(

10

20

30

40

50



0.034 g, 0.25ミリモル)をイソプロピルアルコール(0.25 ml)に溶解したものに、溶媒を窒素気流下にて吹き飛ばした後、ジメチルスルホキシド(0.25 ml)を加えた。混合物を120 で16時間加熱し、粗反応生成物をautoprep. HPLCを用いて精製し、凍結乾燥の後、標記化合物を固形物(0.004 g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.61$ 分; LC/MS系A  $m/z = 553$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 5 2

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールアセテート

実施例 5 2 を、実施例 5 1 と同様な方法で、(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.038 g, 0.25ミリモル)を用いて製造した。標記化合物を、凍結乾燥の後に固形物(0.002 g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 4.28$ 分; LC/MS系A  $m/z = 567$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 5 3

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオール

中間体 12 (0.050 g, 0.14ミリモル)、トランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン(0.154 g, 1.4ミリモル)、およびジメチルスルホキシド(0.2 ml)を、120 で16時間加熱した。粗反応生成物をautoprep. HPLCを用いて精製し、メタノール(x3)を用いて共沸した後、標記化合物を淡褐色フィルム状生成物(0.013 g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 2.89$ 分; LC/MS系A  $m/z = 446$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 5 4

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

中間体 12 (0.030 g, 0.08ミリモル)、1 - メチルヒスタミン(0.101 g, 0.82ミリモル)をイソプロパノール(1.63 ml)中で合わせて、溶媒を窒素気流下にて除去し、無水ジメチルスルホキシド(0.2 ml)を加え、autoprep. HPLCを用いて精製した。溶媒を真空留去し、標記化合物を褐色フィルム状生成物(0.013 g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.06$ 分; LC/MS系A  $m/z = 457$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 5 5

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - アミノ - 2 - [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリフルオロアセテート

実施例 5 5 を、実施例 5 4 と同様な方法で、2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチルアミン(0.112 g, 0.82ミリモル)を用いて製造した。粗反応混合物をautoprep. HPLCを用いて精製した後、調製用HPLC(10 ~ 40%アセトニトリル)を用いて精製した。溶媒を真空留去し、残渣をメタノールを用いて共沸し、標記化合物を褐色ガム状生成物(0.006 g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.13$ 分; LC/MS系A  $m/z = 469$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 5 6

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - (3, 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - [2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミノ] - プリン - 9 - イル} - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 56 を、実施例 40 と同様な方法で、3,3-ジメチルブチルアミン(0.003 g, 0.025 ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031 g, 0.25 ミリモル)を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、淡褐色固形物(0.004 g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.88$ 分; LC/MS系A  $m/z = 555$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 57

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル) - 5 - {2 - [2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - エチルアミノ] - 6 - フェネチルアミノ-プリン-9-イル} - テトラヒドロ-フラン-3, 4-ジオールホルメート

10

実施例 57 を、実施例 40 と同様な方法で、2-フェネチルアミン(0.003 g, 0.025 ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031 g, 0.25 ミリモル)を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、淡褐色固形物(0.002 g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.81$ 分; LC/MS系A  $m/z = 575$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 58

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6-ベンジルアミノ-2 - [2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - エチルアミノ] - プリン-9-イル} - 5 - (2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル) - テトラヒドロ-フラン-3, 4-ジオールホルメート

20

実施例 58 を、実施例 40 と同様な方法で、ベンジルアミン(0.003 g, 0.025 ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031 g, 0.25 ミリモル)を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、淡褐色固形物(0.0013 g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.72$ 分; LC/MS系A  $m/z = 561$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 59

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - {6 - (1-エチル-プロピルアミノ) - 2 - [2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - エチルアミノ] - プリン-9-イル} - 5 - (2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル) - テトラヒドロ-フラン-3, 4-ジオールホルメート

実施例 59 を、実施例 40 と同様な方法で、1-エチルプロピルアミン(0.002 g, 0.025 ミリモル)および1-メチルヒスタミン(0.031 g, 0.25 ミリモル)を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、淡褐色固形物(0.001 g)として得た。

30

LC/MS系A  $R_t = 3.71$ 分; LC/MS系A  $m/z = 541$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 60

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (3,3-ジメチル-ブチルアミノ) - 2 - (2R-ヒドロキシ-(R)-シクロペンチルアミノ) - プリン-9-イル] - 5 - (2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル) - テトラヒドロ-フラン-3, 4-ジオールビス(トリフルオロアセテート)

中間体 8 (0.030 g, 0.06 ミリモル)および(R,R)-アミノシクロペンタン-2-オール(0.100 g, 0.99 ミリモル)をジメチルスルホキシド(0.5 ml)中で、窒素下にて130 °Cで72時間加熱した。粗反応混合物を、調製用HPLC(10~100%アセトニトリル)を用いて精製した。溶媒を真空留去し、真空乾燥して、標記化合物を褐色ガム状生成物(0.015 g)として得た。

40

LC/MS系A  $R_t = 4.13$ 分; LC/MS系A  $m/z = 517$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 61

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - ベンジルアミノ-2 - (1S-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ) - プリン-9-イル] - 5 - (2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル) - テトラヒドロ-フラン-3, 4-ジオールホルメート

実施例 61 を、実施例 23 と同様な方法で、ベンジルアミン(0.003 g, 0.025

50

ミリモル)を21 で20時間用いて、および(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.038g, 0.25ミリモル)を130 で40時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物(0.005g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 4.24$ 分; LC/MS系A  $m/z = 573$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例62

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス(ホルメート)

実施例62を、実施例23と同様な方法で、(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.004g, 0.025ミリモル)を21 で20時間用いて、およびピロリジン - 3R - イルアミン(0.022g, 0.25ミリモル)を130 で40時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物(0.002g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 2.28$ 分; LC/MS系A  $m/z = 552$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例63

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピロリジン - 2 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例63を、実施例23と同様な方法で、中間体20(0.012g, 0.025ミリモル)および(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.004g, 0.025ミリモル)を21 で20時間、および2 - (2 - アミノエチル)ピロリジン(0.031g, 0.25ミリモル)を130 で40時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色フォーム状生成物(0.002g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.79$ 分; LC/MS系A  $m/z = 528$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例64

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピロリジン - 3S - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - イソプロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス(ホルメート)

実施例64を、実施例23と同様な方法で、中間体20(0.012g, 0.025ミリモル)および(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.004g, 0.025ミリモル)を21 で20時間、およびニートのピロリジン - 3R - イルアミン(0.021g, 0.25ミリモル)を130 で14時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色フォーム状生成物(0.002g)として得た。質量スペクトル  $m/z = 566$  (C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>11</sub>O<sub>4</sub>に対するMH<sup>+</sup>)。

#### 実施例65

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス(ホルメート)

実施例65を、実施例23と同様な方法で、1 - エチルプロピルアミン(0.002g, 0.025ミリモル)を21 で20時間、および1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン(0.044g, 0.25ミリモル)を120 で60時間、用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄褐色固形物(0.002g)として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.73$ 分; LC/MS系A  $m/z = 578$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例66

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - シクロペンチルアミノ - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラ

10

20

30

40

50

ゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 66 を、実施例 23 と同様な方法で、シクロペンチルアミン ( 0 . 0 0 2 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を 21 で 20 時間、および 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン ( 0 . 0 4 4 g , 0 . 2 5 ミリモル ) を 120 で 60 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄褐色固形物 ( 0 . 0 0 2 g ) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.73$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 578$  (  $MH^+$  )。

実施例 67

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ ) - 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 67 を、実施例 23 と同様な方法で、中間体 20 ( 0 . 0 1 2 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) および 1 - エチルプロピルアミン ( 0 . 0 0 2 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を 21 で 20 時間、およびトランス - 1 , 4 - ジアミノシクロヘキサン ( 0 . 0 2 9 g , 0 . 2 5 ミリモル ) を 130 で 14 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色フォーム状生成物 ( 0 . 0 0 2 g ) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.47$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 530$  (  $MH^+$  )。

実施例 68

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 68 を、実施例 23 と同様な方法で、中間体 20 ( 0 . 0 1 2 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) および 1 - エチルプロピルアミン ( 0 . 0 0 2 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を 21 で 20 時間、および 2 - ピペリジノエチルアミン ( 0 . 0 3 2 g , 0 . 2 5 ミリモル ) を 130 で 14 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色フォーム状生成物 ( 0 . 0 0 1 g ) として得た。

質量スペクトル  $m/z = 544$  (  $C_{25}H_{41}N_{11}O_3$  に対する  $MH^+$  )。

実施例 69

( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - [ 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 6 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールホルメート

実施例 69 を、実施例 23 と同様な方法で、2 - ピペリジノエチルアミン ( 0 . 0 0 3 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を 21 で 20 時間、および ( S ) - ( - ) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール ( 0 . 0 3 8 g , 0 . 2 5 ミリモル ) を 120 で 60 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物 ( 0 . 0 0 2 g ) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.64$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 594$  (  $MH^+$  )。

実施例 70

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 1 - エチル - プロピルアミノ ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールジホルメート

実施例 70 を、実施例 23 と同様な方法で、中間体 20 ( 0 . 0 1 2 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) および 1 - エチルプロピルアミン ( 0 . 0 0 2 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を 21 で 20 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色フォーム状生成物 ( 0 . 0 0 2 g ) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.52$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 546$  (  $MH^+$  )。

実施例 71

10

20

30

40

50

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 7 1 を、実施例 2 3 と同様な方法で、シクロペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を 2 1 で 2 0 時間、および (S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール (0.038 g, 0.25 ミリモル) を 1 2 0 で 6 0 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物 (0.002 g) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 4.08$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 551$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 7 2

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2 - シクロヘキシル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 7 2 を、実施例 2 3 と同様な方法で、2 - シクロヘキシルエチルアミン (0.003 g, 0.025 ミリモル) を 2 1 で 2 0 時間、およびピロリジン - 3R - イルアミン (0.021 g, 0.25 ミリモル) を 1 2 0 で 6 0 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、淡黄色固形物 (0.002 g) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.80$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 528$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 7 3

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2 - シクロヘキシル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3S - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 7 3 を、実施例 2 3 と同様な方法で、2 - シクロヘキシルエチルアミン (0.003 g, 0.025 ミリモル) を 2 1 で 2 0 時間、およびピロリジン - 3S - イルアミン (0.021 g, 0.25 ミリモル) を 1 2 0 で 6 0 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、白色固形物 (0.003 g) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.79$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 528$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 7 4

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [6 - フェネチルアミノ - 2 - (ピロリジン - 3R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 7 4 を、実施例 2 3 と同様な方法で、フェネチルアミン (0.003 g, 0.025 ミリモル) を 2 1 で 2 0 時間、およびピロリジン - 3R - イルアミン (0.021 g, 0.25 ミリモル) を 1 2 0 で 6 0 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、白色固形物 (0.002 g) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.71$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 522$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 7 5

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 7 5 を、実施例 2 3 と同様な方法で、フェネチルアミン (0.003 g, 0.025 ミリモル) を 2 1 で 2 0 時間、および 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (0.044 g, 0.25 ミリモル) を 1 2 0 で 6 0 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物 (0.002 g) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 4.09$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 612$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 7 6

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - [2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル] - 5 - [6 - (3 - ヨード - ベンジルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3S - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 7 6 を、実施例 2 3 と同様な方法で、3 - ヨードベンジルアミン (0.006 g, 0.025 ミリモル) を 2 1 で 2 0 時間、およびピロリジン - 3R - イルアミン (0.

10

20

30

40

50

0.21 g, 0.25ミリモル)を120 で60時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、白色固形物(0.002 g)として得た。LC/MS系A  $R_t = 3.86$ 分; LC/MS系A  $m/z = 634$ (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例77

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - (3 - ヨード - ベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス(ホルメート)

実施例77を、実施例23と同様な方法で、3 - ヨード - ベンジルアミン(0.006 g, 0.025ミリモル)を21 で20時間、および1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン(0.044 g, 0.25ミリモル)を120 で60時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物(0.001 g)として得た。LC/MS系A  $R_t = 4.17$ 分; LC/MS系A  $m/z = 724$ (MH<sup>+</sup>)。

10

#### 実施例78

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - [2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - 5 - [6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例78を、実施例23と同様な方法で、(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.004 g, 0.025ミリモル)を21 で20時間、および4 - (2 - アミノエチル)モルホリン(0.033 g, 0.25ミリモル)を120 で60時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄褐色ガム状生成物(0.002 g)として得た。

20

LC/MS系A  $R_t = 3.43$ 分; LC/MS系A  $m/z = 552$ (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例79

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - [2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - 5 - [2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 6 - フェネチルアミノ - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例79を、実施例23と同様な方法で、フェネチルアミン(0.003 g, 0.025ミリモル)を21 で20時間、および(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール(0.038 g, 0.25ミリモル)を120 で60時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、淡黄色固形物(0.001 g)として得た。

30

LC/MS系A  $R_t = 4.34$ 分; LC/MS系A  $m/z = 587$ (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例80

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - [2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス(ホルメート)

実施例80を、実施例23と同様な方法で、中間体20(0.012 g, 0.025ミリモル)およびシクロペンチルアミン(0.002 g, 0.025ミリモル)を21 で20時間、および2 - ピペリジノエチルアミン(0.032 g, 0.25ミリモル)を130 で14時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色フォーム状生成物(0.002 g)として得た。

40

LC/MS系A  $R_t = 3.71$ 分; LC/MS系A  $m/z = 540$ (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例81

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - [2 - イソプロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例81を、実施例23と同様な方法で、中間体20(0.012 g, 0.025ミリモル)およびシクロペンチルアミン(0.002 g, 0.025ミリモル)を21 で20時間、および1 - (2 - エチルアミノ) - ピロリジン(0.029 g, 0.25ミリモル)

50

)を130 で14時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色フォーム状生成物(0.002g)として得た。

質量スペクトル  $m/z$  528 ( $C_{24}H_{37}N_{11}O_3$  に対する  $MH^+$ )。

#### 実施例 8 2

N - ( 2 - { 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 9 - [ 5 R - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 3 R , 4 S - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 R - イル ] - 9 H - プリン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - グアニジンビス(トリフルオロアセテート)

実施例 8 3 ( 0 . 0 5 0 g , 0 . 0 9 ミリモル )、ピラゾールカルボキサミジン塩酸 ( 0 . 0 4 3 g , 0 . 3 0 ミリモル )、イミダゾール ( 0 . 0 2 2 g , 0 . 3 2 ミリモル ) を 10  
無水メタノール ( 3 m l ) 中で、窒素下、50 で、24時間加熱した。反応混合物を、調製用 H P L C ( 1 5 ~ 6 5 % アセトニトリル ) を用いて精製した。溶媒を真空留去し、残渣をメタノール ( x 3 ) と共に共沸し、ジエチルエーテルで粉碎し、標記化合物を白色固形物 ( 0 . 0 7 0 g ) として得た。

L C / M S 系 A  $R_t = 3 . 8 0$  分 ; L C / M S 系 A  $m/z$  614 ( $MH^+$ )。

#### 実施例 8 3

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオール

中間体 8 ( 0 . 2 0 0 g , 0 . 3 2 ミリモル ) およびエチレンジアミン ( 0 . 4 2 2 m l , 6 . 4 0 ミリモル ) をジメチルスルホキシド ( 1 . 0 m l ) 中で、120 で24時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル ( 5 0 m l ) と水 ( 5 0 m l ) とに分配した。水相を酢酸エチル ( 5 0 m l ) で抽出し、合わせた有機相を水 ( 7 0 m l ) で洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  )、溶媒を真空留去し、標記化合物を黄褐色固形物 ( 0 . 0 6 0 g ) として得た。 20

L C / M S 系 A  $R_t = 3 . 9 8$  分 ; L C / M S 系 A  $m/z$  570 ( $MH^+$ )。

#### 実施例 8 4

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 2 - ( ピロリジン - 3 S - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス(トリフルオロアセテート)

中間体 8 ( 0 . 0 5 0 g , 0 . 0 8 ミリモル ) およびピロリジン - 3 S - イルアミン ( 0 . 0 6 8 g , 0 . 8 0 ミリモル ) を無水ジメチルスルホキシド ( 0 . 2 m l ) 中、窒素下にて攪拌しながら120 で24時間加熱した。反応混合物をメタノール ( 3 m l ) で希釈し、調製用 H P L C ( 2 0 % ~ 7 5 % アセトニトリル ) を用いて精製した。溶媒を真空留去し、残渣をメタノール ( x 3 ) と共沸させ、標記化合物をベージュ色のガラス状固形物 ( 0 . 0 6 0 g ) として得た。 30

L C / M S 系 A  $R_t = 3 . 9 7$  分 ; L C / M S 系 A  $m/z$  598 ( $MH^+$ )。

#### 実施例 8 5

( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 2 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - [ 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールホルメート

実施例 8 5 を、実施例 2 3 と同様な方法で、4 - ( 2 - アミノエチル ) モルホリン ( 0 . 0 0 3 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を 2 1 で 2 0 時間、および ( S ) - ( - ) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール ( 0 . 0 0 3 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を 1 2 0 で 6 0 時間用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、淡黄色固形物 ( 0 . 0 0 1 g ) として得られた。 40

L C / M S 系 A  $R_t = 3 . 5 1$  分 ; L C / M S 系 A  $m/z$  596 ( $MH^+$ )。

#### 実施例 8 6

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリフルオロアセテート

中間体 12 (0.050 g, 0.14 ミリモル) および中間体 29 (0.112 g, 0.82 ミリモル) をジメチルスルホキシド中で、120 で 24 時間加熱した。粗反応混合物をフラッシュシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって精製し、50%メタノール/ジクロロメタンで溶出し、不純な生成物を褐色フィルム状生成物として得た。不純な生成物をメタノール (3 ml) に溶解し、調製用 HPLC (10~60%アセトニトリル) を用いて精製した。溶媒を真空留去し、残渣をメタノール (×3) と共沸し、標記化合物を白色固形物 (0.037 g) として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.42$  分; LC/MS系 A  $m/z = 469$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 87

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 87 を、実施例 24 と同様の方法で、3 - ペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を用いて 20、48 時間で、およびトランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン (0.029 g, 0.25 ミリモル) を用いて 130、24 時間で製造した。標記化合物は、溶媒を真空留去した後に、褐色フォーム状生成物として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.43$  分; LC/MS系 A  $m/z = 502$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 88

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - (2R - ヒドロキシ - (R) - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 88 を、実施例 24 と同様の方法で、3 - ペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を用いて 20、48 時間で、および (R, R) - アミノシクロペンタン - 2 - オール (0.025 g, 0.25 ミリモル) を用いて、130、24 時間で製造した。標記化合物は、溶媒を真空留去した後に、固形物として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.83$  分; LC/MS系 A  $m/z = 489$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 89

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 89 を、実施例 24 と同様の方法で、3 - ペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を用いて 20、48 時間で、および 2 - (2 - アミノエチル) ピリジン (0.031 g, 0.25 ミリモル) を用いて、130、24 時間で製造した。標記化合物は、溶媒を真空留去した後に、固形物として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.66$  分; LC/MS系 A  $m/z = 510$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 90

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 90 を、実施例 24 と同様の方法で、3 - ペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を用いて 20、48 時間で、およびアミン 10 (0.029 g, 0.25 ミリモル) を用いて、130、24 時間で製造した。標記化合物は、溶媒を真空留去した後に、固形物として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.42$  分; LC/MS系 A  $m/z = 502$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 91

10

20

30

40

50



(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 9 1 を、実施例 2 4 と同様の方法で、3 - ペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を用いて 20、48 時間で、および 4 - (2 - アミノエチル) モルホリン (0.033 g, 0.25 ミリモル) を用いて、130、24 時間で製造した。標記化合物は、溶媒を真空留去した後に、固形物として得た。

LC/MS 系 A  $R_t = 3.48$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 518$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 9 2

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - シクロペンチルアミノ - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 9 2 を、実施例 2 4 と同様の方法で、シクロペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) を用いて 20、48 時間で、および トランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン (0.029 g, 0.25 ミリモル) を用いて、130、24 時間で製造した。標記化合物は、溶媒を真空留去した後に、固形物として得た。

LC/MS 系 A  $R_t = 3.40$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 501$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 9 3

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 9 3 を、実施例 2 4 と同様の方法で、2, 2 - ジフェニルエチルアミン (0.005 g, 0.025 ミリモル) を含む密封バイアル瓶 (Reactivial™) を用いて、20、48 時間で、および ニートの トランス - 1, 4 - ジアミノシクロヘキサン (0.029 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、90 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色固形物 (0.012 mg) として得た。

LC/MS 系 A  $R_t = 3.69$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 612$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 9 4

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (ピロリジン - 3R - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 9 4 を、実施例 2 4 と同様の方法で、2, 2 - ジフェニルエチルアミン (0.005 g, 0.025 ミリモル) を含む Reactivial™ を用いて、20、48 時間で、および ニートの ピロリジン - 3R - イルアミン (0.022 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、90 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色固形物 (0.002 mg) として得た。

LC/MS 系 A  $R_t = 3.73$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 584$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 9 5

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 9 5 を、実施例 2 4 と同様の方法で、2, 2 - ジフェニルエチルアミン (0.005 g, 0.025 ミリモル) を含む密封バイアル瓶 (Reactivial™) を用いて、20、48 時間で、および (S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール (0.038 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、90 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物 (0.001 mg) として得た。

LC/MS 系 A  $R_t = 4.46$  分; LC/MS 系 A  $m/z = 649$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 9 6

10

20

30

40

50

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2R - ヒドロキシ - (R) - シクロペンチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 96 を、実施例 24 と同様の方法で、2, 2 - ジフェニルエチルアミン (0.005 g, 0.025 ミリモル) を含む密封バイアル瓶 (Reactivial™) を用いて、20、48 時間で、およびニートの (R, R) - アミノシクロペンタン - 2 - オール (0.025 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、90 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、ベージュ色固形物 (0.001 mg) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 4.32$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 599$  (MH<sup>+</sup>)。 10

#### 実施例 97

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 97 を、実施例 24 と同様の方法で、2, 2 - ジフェニルエチルアミン (0.005 g, 0.025 ミリモル) を含む密封バイアル瓶 (Reactivial™) を用いて、20、48 時間で、およびニートの 2 - (2 - アミノエチル) ピリジン (0.030 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、90 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、クリーム色固形物 (0.007 mg) として得た。 20

LC / MS 系 A  $R_t = 3.96$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 620$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 98

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 98 を、実施例 24 と同様の方法で、2, 2 - ジフェニルエチルアミン (0.005 g, 0.025 ミリモル) を含む密封バイアル瓶 (Reactivial™) を用いて、20、48 時間で、およびニートの 4 - (2 - アミノエチル) モルホリン (0.033 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、90 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、ベージュ色固形物 (0.005 mg) として得た。 30

LC / MS 系 A  $R_t = 3.70$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 628$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 99

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 99 を、実施例 24 と同様の方法で、2, 2 - ジフェニルエチルアミン (0.005 g, 0.025 ミリモル) を含む密封バイアル瓶 (Reactivial™) を用いて、20、48 時間で、およびニートの (S) - (+) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール (0.026 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、90 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、白色固形物 (0.001 mg) として得た。 40

LC / MS 系 A  $R_t = 4.54$  分; LC / MS 系 A  $m/z = 601$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 100

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス - 4 - アミノ - シクロヘキシルアミノ) - 6 - (3 - ヨード - ベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

中間体 7 (0.012 g, 0.025 ミリモル) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解し、ジ - イソプロピルエチルアミン (0.003 g, 0.025 ミリモル) を含むイ 50

ソプロパノール (0.25 ml) を加えた後、3-ヨードベンジルアミン (0.006 g, 0.025 mmol) をイソプロパノール (0.25 ml) に溶解したものを加えた。混合物を 20 で 16 時間放置した後、溶媒を窒素気流下にて吹き飛ばした。残渣をジメチルスルホキシド (0.15 ml) に溶解し、密封バイアル瓶 (Reactivial™) に移し、ニートのトランス-1,4-ジアミノのシクロヘキサノール (0.029 g, 0.25 mmol) を加え、反応混合物を 90 で 36 時間加熱した。揮発性分、反応混合物を窒素気流下にて 50 で 4 時間加熱することによって除去し、粗反応生成物を autoprep. HPLC を用いて精製し、凍結乾燥の後に、標記化合物を白色固形物 (0.001 g) として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.62$  分; LC/MS系 A  $m/z = 662$  (MH<sup>+</sup>)。 10

#### 実施例 101

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス-4-アミノ-シクロヘキシルアミノ) - 6 - シクロペンチルアミノ - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 101 を、実施例 100 と同様の方法で、シクロペンチルアミン (0.002 g, 0.025 mmol) およびトランス-1,4-ジアミノシクロヘキサノール (0.029 g, 0.25 mmol) を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、淡褐色固形物 (0.002 g) として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.27$  分; LC/MS系 A  $m/z = 514$  (MH<sup>+</sup>)。 20

#### 実施例 102

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [6 - フェネチルアミノ - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールジホルメート

実施例 102 を、実施例 100 と同様の方法で、フェネチルアミン (0.003 g, 0.025 mmol) および 2 - ピペリジノエチルアミン (0.032 g, 0.25 mmol) を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色固形物 (0.003 g) として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.59$  分; LC/MS系 A  $m/z = 564$  (MH<sup>+</sup>)。 30

#### 実施例 103

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5 - [6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 103 を、実施例 100 と同様の方法で、(S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール (0.004 g, 0.025 mmol) および 2 - ピペリジノエチルアミン (0.032 g, 0.25 mmol) を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物 (0.006 g) として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.45$  分; LC/MS系 A  $m/z = 594$  (MH<sup>+</sup>)。 40

#### 実施例 104

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 104 を、実施例 100 と同様の方法で、シクロペンチルアミン (0.002 g, 0.025 mmol) および 2 - ピペリジノエチルアミン (0.032 g, 0.25 mmol) を用いて製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色固形物 (0.004 g) として得た。

LC/MS系 A  $R_t = 3.44$  分; LC/MS系 A  $m/z = 528$  (MH<sup>+</sup>)。 50

#### 実施例 105

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2 - (トランス-4-アミノ-シクロヘキシルアミノ) - 6 - (3-ヨード-ベンジルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル -

2 H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス (ホルメート)

中間体 17 ( 0 . 0 1 2 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を密封したバイアル瓶 ( Reactivial<sup>TM</sup> ) 中でイソプロパノール ( 0 . 2 5 m l ) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 0 0 3 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) を含むイソプロパノール ( 0 . 2 5 m l ) を加えた後、3 - ヨードベンジルアミン ( 0 . 0 0 6 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) をイソプロパノール ( 0 . 2 5 m l ) に溶解したものを加えた。混合物を 20 で 20 時間放置した後、溶媒を窒素気流下にて吹き飛ばした。残渣のガム状生成物をジメチルスルホキシド ( 3 滴 ) に溶解し、ニートのトランス - 1 , 4 - ジアミノシクロヘキサン ( 0 . 0 2 9 g , 0 . 2 5 ミリモル ) を加え、混合物を 130 で 72 時間加熱した。粗反応生成物を autopr 10  
p . HPLC を用いて精製し、凍結乾燥の後、標記化合物をベージュ色固形物 ( 0 . 0 0 4 g ) として得た。

LC / MS 系 A  $R_t = 3.69$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 648$  ( MH<sup>+</sup> ) 。

実施例 106

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 106 を、実施例 105 と同様の方法で、3 - ヨードベンジルアミン ( 0 . 0 0 6 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) およびニートの 2 - ピペリジノエチルアミン ( 0 . 0 3 2 g , 0 . 2 5 ミリモル ) を用いて 100 、 48 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、クリーム色固形物 ( 0 . 0 0 3 g ) として得た。 20

LC / MS 系 A  $R_t = 3.81$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 662$  ( MH<sup>+</sup> ) 。

実施例 107

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 107 を、実施例 105 と同様の方法で、( S ) - ( - ) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール ( 0 . 0 0 4 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) およびニートの 2 - ピペリジノエチルアミン ( 0 . 0 3 2 g , 0 . 2 5 ミリモル ) を用いて 100 、 48 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物 ( 0 . 0 0 3 g ) として得た。 30

LC / MS 系 A  $R_t = 3.50$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 580$  ( MH<sup>+</sup> ) 。

実施例 108

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - 2 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 108 を、実施例 105 と同様の方法で、3 - ヨードベンジルアミン ( 0 . 0 0 6 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) およびニートの 1 - ( 2 - エチルアミン ) - ピロリジン ( 0 . 0 2 9 g , 0 . 2 5 ミリモル ) を用いて 100 、 48 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、クリーム色固形物 ( 0 . 0 0 2 g ) として得た。 40

LC / MS 系 A  $R_t = 3.76$  分 ; LC / MS 系 A  $m/z = 648$  ( MH<sup>+</sup> ) 。

実施例 109

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 2 - ( 1 S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ ) - 6 - ( 3 - ヨード - ベンジルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールホルメート

実施例 109 を、実施例 105 と同様の方法で、3 - ヨードベンジルアミン ( 0 . 0 0 6 g , 0 . 0 2 5 ミリモル ) およびニートの ( S ) - ( - ) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 50

1 - プロパノール (0.038 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、24 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、白色固形物 (0.001 g) として得た。

LC/MS系A  $R_t = 4.65$  分; LC/MS系A  $m/z = 685$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 110

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [2, 6 - ビス - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールホルメート

実施例 110 を、実施例 105 と同様の方法で、2 - ピペリジノエチルアミン (0.004 g, 0.025 ミリモル) およびニートの (S) - (-) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール (0.038 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、24 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、クリーム色固形物 (0.008 g) として得た。

LC/MS系A  $R_t = 4.07$  分; LC/MS系A  $m/z = 603$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 111

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (1S - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチルアミノ) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 111 を、実施例 105 と同様の方法で、2 - ピペリジノエチルアミン (0.004 g, 0.025 ミリモル) およびニートの 1 - (2 - エチルアミノ) - ピロリジン (0.029 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、48 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色固形物 (0.003 g) として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.45$  分; LC/MS系A  $m/z = 566$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 112

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - シクロペンチルアミノ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールビス (ホルメート)

実施例 112 を、実施例 105 と同様の方法で、シクロペンチルアミン (0.002 g, 0.025 ミリモル) およびニートの 1 - (2 - エチルアミノ) - ピロリジン (0.029 g, 0.25 ミリモル) を用いて、100、48 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、黄色固形物 (0.003 g) として得た。

LC/MS系A  $R_t = 3.43$  分; LC/MS系A  $m/z = 501$  (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 113

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 3, 4 - ジオールトリフルオロアセテート

中間体 8 (0.124 g, 0.19 ミリモル)、4 - アミノテトラヒドロピラン<sup>1</sup> (0.089 g, 0.88 ミリモル)、ジメチルスルホキシド (0.4 ml) を N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 ml) 中で、90 で 16 時間加熱した後、125 で 120 時間加熱した。溶媒を真空留去した。粗生成物を、調製用 HPLC (10 ~ 100% アセトニトリル、2.2 分) によって精製した。溶媒を真空留去し、残渣を凍結乾燥して、標記化合物を褐色固形物 (0.019 g) として得た。

LC/MS系A  $R_t = 4.27$  分; LC/MS系A  $m/z = 613$  (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup> Johnston, Thomas P.; McCaler, George S.; Opliger, Pamela S.; Laster, W. Russell; Montgomery, John A., J. Med. Chem., 1971, 14, 600-14 の方法に従って調製することができる。

#### 実施例 114

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - [6 - (2, 2 - ジフェニル - エチルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルアミノ) - プリン - 9 - イル] - 5 - (2 - エチ

10

20

30

40

50

ル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラヒドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールトリフルオロアセテート

実施例 1 1 4 を、実施例 1 1 3 と同様の方法で、4 - アミノテトラヒドロチオピラン<sup>1</sup> ( 0 . 1 0 2 g , 0 . 8 7 ミリモル ) を用いて、9 0 ° で 1 6 時間、次いで 1 2 5 ° で 1 2 0 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色固形物 ( 0 . 0 2 0 g ) として得た。

LC / MS 系 A R<sub>t</sub> = 4 . 5 5 分 ; LC / MS 系 A m / z 6 2 9 ( M H <sup>+</sup> ) 。<sup>1</sup> S ubramanian, Pullachipatti K.; Ramalingam, Kondareddiar; Satyamurthy, Nagichettiar ; Berlin, K. Darrell. J. Org. Chem., 1981, 46, 4376-83の方法に従って調製することができる。

10

実施例 1 1 5

( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - [ 6 - ( 2 , 2 - ジフェニル - エチルアミノ ) - 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 . . 6 - チオピラン - 4 - イルアミノ ) - プリン - 9 - イル ] - 5 - ( 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ) - テトラドロ - フラン - 3 , 4 - ジオールトリフルオロアセテート

実施例 1 1 5 を、実施例 1 1 3 と同様の方法で、1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 . . 6 - チオピラン - 4 - イルアミン<sup>1</sup> ( 0 . 1 3 1 g , 0 . 8 8 ミリモル ) を用いて、9 0 ° で 1 6 時間、次いで 1 2 5 ° で 1 2 0 時間で製造した。標記化合物は、凍結乾燥の後に、褐色固形物 ( 0 . 0 2 1 g ) として得た。

LC / MS 系 A R<sub>t</sub> = 4 . 1 7 分 ; LC / MS 系 A m / z 6 6 1 ( M H <sup>+</sup> ) 。<sup>1</sup> B a rkenbus, C. and Wuellner, J.A., J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3866-69の方法に従って調製することができる。

20

生物学的データ

(A) レセプターサブタイプに対する作動薬活性

実施例 1 ~ 1 1 5 の化合物を、スクリーン(1) (レセプターサブタイプに対する作動薬活性) で試験を行い、得られた結果は下記の通りであった。

実施例番号	試験化合物の形態	* A 2 a	* A 1	* A 3
1	HCl, TFA	0.53	89.3	>549
2	TFA	0.92	123.6	>216
3	遊離塩基	0.84	230.8	>116
4	HCl, TFA, アセテート	0.149	205.4	>244
5	遊離塩基	0.76	700.4	>181
6	アセテート	0.14	34.4	>256
7	アセテート	0.12	26.2	>161
8	アセテート	0.1	12.6	>133
9	アセテート	0.45	377	>42
10	TFA, HCl	0.11	22.1	3.66
11	TFA, HCl	0.109	38.1	>356
12	TFA	0.57	31.2	>243
13	TFA	0.64	266.9	>232
14	ホルメート	0.55	181.1	>209
15	ホルメート	0.55	139.5	>209
16	ホルメート	0.3	516.4	>209
17	ホルメート	0.69	247.6	>346
18	ホルメート	0.36	136.7	>223
19	TFA	0.21	85.6	>382
20	TFA	0.14	253	>183
21	ホルメート, TFA, HCl	0.69	237.9	>442
22	TFA	0.67	86.4	>188
23	ホルメート	0.8	159	>336

10

20

30

40

実施例番号	試験化合物の形態	* A 2 a	* A 1	* A 3
24	ホルメート	0.36	>4798	>157
25	ホルメート	0.56	211.8	>388
26	ホルメート	0.86	241.4	>329
27	ホルメート	0.08	449.7	>286
28	ホルメート	0.36	>=1250	>151
29	ホルメート	0.87	>3561	>105
30	ホルメート	0.43	>7976	>165
31	ホルメート	0.49	>=3680	>100
32	ホルメート	0.026	56.2	>100
33	ホルメート	0.16	>4045	>172
34	ホルメート	0.13	1316	>173
35	ホルメート	0.79	123	>201
36	ホルメート	0.99	1.9	>315
37	ホルメート	0.52	119.1	>348
38	ホルメート	0.13	946	>315
39	ホルメート	0.31	1429	>315
40	ホルメート	0.31	22.1	>232
41	ホルメート	0.73	28.9	>232
42	ホルメート	0.63	414.9	>413
43	トリフルオロアセート	2.23	71.35	>546
44	トリフルオロアセート	3.25	44.11	>546
45	トリフルオロアセート	2.26	>1578.00	>420
46	トリフルオロアセート	1.37	64.00	>216

10

20

30

40



実施例番号	試験化合物の形態	* A 2 a	* A 1	* A 3
47	トリフルオロアセテート	1.06	27.40	>216
48	遊離塩基	4.12	102.00	>181
49	遊離塩基	3.28	158.70	>214
50	アセテート	1.48	2443.00	>86
51	アセテート	1.46	144.00	>42
52	アセテート	9.90	481.30	>736
53	ホルメート	4.14	298.30	>960
54	ホルメート	1.16	267.60	>175
55	トリフルオロアセテート	5.77	1136.00	>435
56	ホルメート	4.90	570.90	>297
57	ホルメート	2.42	376.10	>362
58	ホルメート	6.07	1119.00	>515
59	ホルメート	2.34	92.30	>749
60	トリフルオロアセテート	4.24	69.10	>385
61	ホルメート	9.20	323.00	>150
62	ホルメート	2.29	21.10	>295
63	ホルメート	5.86	55.60	>326
64	ホルメート	2.54	21.30	>326
65	ホルメート	2.46	61.50	>158
66	ホルメート	1.53	48.60	>158
67	ホルメート	2.96	73.85	>326
68	ホルメート	3.50	56.20	>331
69	ホルメート	6.60	515.30	>148

10

20

30

40

実施例番号	試験化合物の形態	* A 2 a	* A 1	* A 3
70	ホルメート	7.24	30.55	>405
71	ホルメート	1.99	14.78	>158
72	ホルメート	6.48	848.50	>158
73	ホルメート	5.75	818.40	>171
74	ホルメート	2.79	201.70	>171
75	ホルメート	1.40	121.50	>174
76	ホルメート	2.93	215.30	>155
77	ホルメート	3.30	101.30	>200
78	ホルメート	4.00	31.00	>181
79	ホルメート	2.40	165.30	>155
80	ホルメート	2.37	77.10	>164
81	ホルメート	4.77	89.11	>156
82	トリフルオロアセテート	5.56	520.50	>189
83	遊離塩基	4.82	130.10	>362
84	トリフルオロアセテート	2.50	490.80	>103
85	ホルメート	6.11	192.90	>179
86	トリフルオロアセテート	2.16	16.90	>179
87	ホルメート	1.61	348.11	>320
88	ホルメート	4.53	>11750.00	>89
89	ホルメート	2.22	>9363.00	>243
90	ホルメート	2.41	245.90	>267
91	ホルメート	1.75	>7461.00	>270
92	ホルメート	1.24	253.70	>192

10

20

30

40

実施例番号	試験化合物の形態	* A 2 a	* A 1	* A 3
93	ホルメート	5.07	922.00	>153
94	ホルメート	2.39	385.90	>411
95	ホルメート	2.10	4687.00	>153
96	ホルメート	2.14	5177.00	>153
97	ホルメート	2.34	1413.00	>240
98	ホルメート	2.28	126.50	>160
99	ホルメート	4.82	87.00	>130
100	ホルメート	5.71	292.70	>127
101	ホルメート	1.51	39.00	>195
102	ホルメート	6.36	321.00	>195
103	ホルメート	3.91	48.50	>184
104	ホルメート	4.04	113.40	>235
105	ホルメート	1.07	>2999.00	>233
106	ホルメート	1.12	100.30	>201
107	ホルメート	1.27	89.10	>233
108	ホルメート	2.25	111.30	>201
109	ホルメート	8.54	17.70	>446
110	ホルメート	5.00	3.13	>315
111	ホルメート	2.92	298.50	>315
112	ホルメート	2.19	472.30	>315
113	TFA	0.72	184.4	>297.0
114	TFA	0.58	242.2	>2972.0
115	TFA	0.36	37.7	>297.0

\* 生物学的データは、試験を行った総ての形態の平均である。

表に示した値は、NECAのEC<sub>50</sub>値の比としてのEC<sub>50</sub>値である。  
形態は（実施例に記載したものと異なるときには）、遊離塩基から、適当な酸による処理（例えば、クロマトグラフィーなどにおける）によって調製した。

10

20

30

40

50

(B) 感作したモルモットにおける抗原によって誘導される肺の好酸球の蓄積実施例 1 a および 1 1 a の化合物を、スクリーン(2) (モルモットの肺での好酸球の蓄積) で試験を行い、得られた結果は下記の通りであった。

化合物	ED <sub>50</sub>
実施例 1 a	6
実施例 1 1 a	6

表に示した値は、 $\mu\text{g} / \text{l}$  気流濃度として測定した ED<sub>50</sub> 値である。

10

略号

T M S	トリメチルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
N E C A	N - エチルカルボキサミドアデノシン	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
T E M P O	2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ、フリーラジカル	
T M S O T f	トリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート	
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン	20
B S A	ピストリメチルシリルアセタミド	
D C M	ジクロロメタン	
D A S T	ジエチルアミノ三フッ化硫黄	
P h	フェニル	
C D I	カルボニルジイミダゾール	
N S A I D	非ステロイド性抗炎症薬	

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I	
C 0 7 H 7/06	(2006.01)	C 0 7 H 7/06	
C 0 7 H 13/06	(2006.01)	C 0 7 H 13/06	
C 0 7 H 15/04	(2006.01)	C 0 7 H 15/04	A

(31)優先権主張番号 9626852.9  
 (32)優先日 平成8年12月24日(1996.12.24)  
 (33)優先権主張国 英国(GB)  
 (31)優先権主張番号 9720536.3  
 (32)優先日 平成9年9月27日(1997.9.27)  
 (33)優先権主張国 英国(GB)  
 (31)優先権主張番号 9722730.0  
 (32)優先日 平成9年10月29日(1997.10.29)  
 (33)優先権主張国 英国(GB)

(74)代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

(72)発明者 ブライアン、コックス  
 イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内

(72)発明者 スザンヌ、エレイン、キーリング  
 イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内

(72)発明者 デイビッド、ジョージ、アレン  
 イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内

(72)発明者 アリソン、ジュディス、レッドグレイブ  
 イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内

(72)発明者 マイケル、デイビッド、バーカー  
 イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内

(72)発明者 ヒーサー、ホップス  
 イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内

(72)発明者 トーマス、デイビス、ローパー、ザ、フォース  
 アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

(72)発明者 ジョアンナ、ビクトリア、ゲーデン  
 イギリス国ロンドン、パーピカン、トーマス、モア、ハウス、1 1 9

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特表平8 - 5 0 5 8 6 4 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07H

REGISTRY/CA(STN)