

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4021195号  
(P4021195)

(45) 発行日 平成19年12月12日(2007.12.12)

(24) 登録日 平成19年10月5日(2007.10.5)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/20 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076  
 A 6 1 K 9/08  
 A 6 1 K 9/20  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 3/10

請求項の数 44 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-541001 (P2001-541001)  
 (86) (22) 出願日 平成12年12月1日(2000.12.1)  
 (65) 公表番号 特表2003-516325 (P2003-516325A)  
 (43) 公表日 平成15年5月13日(2003.5.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/032721  
 (87) 国際公開番号 W02001/040246  
 (87) 国際公開日 平成13年6月7日(2001.6.7)  
 審査請求日 平成14年5月30日(2002.5.30)  
 (31) 優先権主張番号 09/454,136  
 (32) 優先日 平成11年12月3日(1999.12.3)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 595145500  
 スィーヴィー セラピューティクス イン  
 コーポレイテッド  
 CV THERAPEUTICS, IN  
 C.  
 アメリカ合衆国 94304 カリフォル  
 ニア州 パロ アルト ポーター ドライ  
 ブ 3172  
 (74) 代理人 100083806  
 弁理士 三好 秀和  
 (72) 発明者 ザブロッキー、ジェフ エイ.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94  
 040 マウンテン ヴュー スリーパー  
 アヴェニュー 580

最終頁に続く

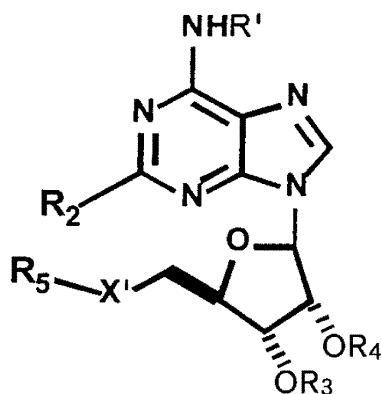
(54) 【発明の名称】 部分もしくは完全A1アゴニスト：N6複素環式5'-チオ置換アデノシン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



〔式中、R¹は炭素原子で結合したオキソラニル成分であり；

R₂、R₃およびR₄は水素であり；

R₅はC₁-₆アルキル、適宜置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジニル、メチル  
イミダゾリル、およびベンゾキサゾリルからなる群から選択され、ここでフェニルは、ハ

ロゲン、メチル、メトキシ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、および $\text{CONHCH}_3$ 、よりなる群から選択される置換基で適宜置換され、

$\text{X}^1$ はSまたは $\text{S}(\text{O})_2$ である]

の化合物、または医薬として効果的なそれらの塩。

【請求項2】

$\text{X}^1$ がSである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$\text{X}^1$ が $\text{S}(\text{O})_2$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$\text{R}_5$ が $\text{C}_{1-6}$ アルキルである、請求項1-3のうちいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項5】

$\text{R}_5$ がメチル、エチル、イソプロピルよりなる群から選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

$\text{R}_5$ が適宜置換されたフェニルである、請求項1-3のうちいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

$\text{R}^1$ がオキソラン-3-イルであり、 $\text{R}_5$ がメチルであり、 $\text{X}^1$ がSである、請求項1に記載の化合物、すなわち2-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]プリン-9-イル}(4S, 5S, 2R, 3R)-5-(メチルチオメチル)オキソラン-3, 4-ジオール。

20

【請求項8】

$\text{R}^1$ がオキソラン-3-イルであり、 $\text{R}_5$ がエチルであり、 $\text{X}^1$ がSである、請求項1に記載の化合物、すなわち2-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]プリン-9-イル}(4S, 5S, 2R, 3R)-5-[(エチルチオ)メチル]オキソラン-3, 4-ジオール。

【請求項9】

$\text{R}^1$ がオキソラン-3-イルであり、 $\text{R}_5$ がイソプロピルであり、 $\text{X}^1$ がSである、請求項1に記載の化合物、すなわち2-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]プリン-9-イル}(4S, 5S, 2R, 3R)-5-[(イソプロピルチオ)メチル]オキソラン-3, 4-ジオール。

30

【請求項10】

$\text{R}^1$ がオキソラン-3-イルであり、 $\text{R}_5$ がフェニルであり、 $\text{X}^1$ がSである、請求項1に記載の化合物、すなわち2-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]プリン-9-イル}(4S, 5S, 2R, 3R)-5-(フェニルチオメチル)オキソラン-3, 4-ジオール。

【請求項11】

$\text{R}^1$ がオキソラン-3-イルであり、 $\text{R}_5$ が4-メトキシフェニルであり、 $\text{X}^1$ がSである、請求項1に記載の化合物、すなわち2-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]プリン-9-イル}(4S, 5S, 2R, 3R)-5-[(4-メトキシフェニルチオ)メチル]オキソラン-3, 4-ジオール。

40

【請求項12】

$\text{R}^1$ がオキソラン-3-イルであり、 $\text{R}_5$ が4-クロロフェニルであり、 $\text{X}^1$ がSである、請求項1に記載の化合物、すなわち2-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]プリン-9-イル}(4S, 5S, 2R, 3R)-5-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]オキソラン-3, 4-ジオール。

【請求項13】

$\text{R}^1$ がオキソラン-3-イルであり、 $\text{R}_5$ が4-フルオロフェニルであり、 $\text{X}^1$ がSである、請求項1に記載の化合物、すなわち2-{6-[((3R)オキソラン-3-イル)アミノ]プリン-9-イル}(4S, 5S, 2R, 3R)-5-[(4-フルオロフェ

50

ニルチオ)メチル]オキシラン - 3, 4 - ジオール。

【請求項 14】

R<sup>1</sup> がオキシラン - 3 - イルであり、R<sub>5</sub> が 4 - メチルフェニルであり、X<sup>1</sup> が S である、請求項 1 に記載の化合物、すなわち 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - メチルフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3, 4 - ジオール。

【請求項 15】

R<sup>1</sup> がオキシラン - 3 - イルであり、R<sub>5</sub> が 4 - トリフルオロフェニルであり、X<sup>1</sup> が S である、請求項 1 に記載の化合物、すなわち 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - ( トリフ 10  
ルオロメチル ) フェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3, 4 - ジオール。

【請求項 16】

R<sup>1</sup> がオキシラン - 3 - イルであり、R<sub>5</sub> が 2 - メトキシフェニルであり、X<sup>1</sup> が S である、請求項 1 に記載の化合物、すなわち 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 2 - メトキシフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3, 4 - ジオール。

【請求項 17】

R<sup>1</sup> がオキシラン - 3 - イルであり、R<sub>5</sub> がエチルであり、X<sup>1</sup> が S ( O )<sub>2</sub> である、請求項 1 に記載の化合物、すなわち ( 5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 3 S , 4 R , 5 R ) - 3, 4 - ジヒドロキシオキシラ 20  
ン - 2 - イル ) ( エチルスルホニル ) メタン。

【請求項 18】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより処置しうる心電障害を受けた哺乳動物における心臓活動を改変するための、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 19】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより哺乳動物アジポサイト機能を改変するための、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 20】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより哺乳動物におけるインシュリンの感受性 および効能を復活させるための、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成 30  
物。

【請求項 21】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより中枢神経系神経保護を哺乳動物に与えるための、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 22】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより虚血症からの心筋細胞保護を哺乳動物に与えるための、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 23】

治療上有効量が哺乳動物の体重 1 k g 当たり 0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g の範囲である、請求 40  
項 18 ~ 22 のうちいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

該組成物が、上室性頻脈、心房性細動、心房性粗動および房室結節リエントリ性頻拍よりなる群から選択される心電障害を受けた哺乳動物に投与される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

該組成物が、糖尿病および肥満症よりなる群から選択される障害を受けた哺乳動物に投与される、請求項 19 または 20 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 26】

該組成物が、癲癇および脳卒中よりなる群から選択される中枢神経系障害を受けた哺乳 50

動物に投与される、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

該組成物が、安定狭心症、不安定狭心症、心臓移植および心筋梗塞よりなる群から選択される心臓における虚血現象を受けた哺乳動物に投与される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

哺乳動物が人間である、請求項 1 8 ~ 2 2 のうちいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

1 種もしくはそれ以上の医薬賦形薬をさらに含む、請求項 1 8 ~ 2 2 のうちいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 0】

医薬組成物が溶液の形態である請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

医薬組成物が錠剤の形態である請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより処置しうる心電障害を受けた哺乳動物における心臓活動を改変するための薬剤の調製における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 3 3】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより哺乳動物アジボサイト機能を改変するための薬剤の調製における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

20

【請求項 3 4】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより哺乳動物におけるインシュリンの感受性および効能を復活させるための薬剤の調製における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 3 5】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより中枢神経系神経保護を哺乳動物に与えるための薬剤の調製における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 3 6】

A<sub>1</sub> アデノシンリセプタを刺激することにより虚血症からの心筋細胞保護を哺乳動物に与えるための薬剤の調製における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 3 7】

該薬剤が、上室性頻脈、心房性細動、心房性粗動および房室結節リエントリ性頻拍よりなる群から選択される心電障害を受けた哺乳動物への投与に適する、請求項 3 2 に記載の使用。

30

【請求項 3 8】

該薬剤が、糖尿病および肥満症よりなる群から選択される障害を受けた哺乳動物への投与に適する、請求項 3 3 または 3 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 9】

該薬剤が、癲癇および脳卒中よりなる群から選択される中枢神経系障害を受けた哺乳動物への投与に適する、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 4 0】

該薬剤が、安定狭心症、不安定狭心症、心臓移植および心筋梗塞よりなる群から選択される心臓における虚血現象を受けた哺乳動物への投与に適する、請求項 3 6 に記載の使用。

40

【請求項 4 1】

哺乳動物が人間である、請求項 3 2 ~ 3 6 のうちいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4 2】

該薬剤が、1 種もしくはそれ以上の医薬賦形薬をさらに含む、請求項 3 2 ~ 3 6 のうちいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4 3】

該薬剤が溶液の形態である請求項 4 2 に記載の使用。

50

## 【請求項 4 4】

該薬剤が錠剤の形態である請求項 4 2 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

(技術分野)

本発明は、N<sup>6</sup>複素環式 5 - チオ改変アデノシン誘導体である安定かつ有用な薬物およびプロドラッグを包含する。本発明の組成物は選択的、部分的または完全なアデノシン A<sub>1</sub> リセプタアゴニストであり、そのまま心臓活動の改変、アジポサイト機能の改変、中枢神経系障害の処置、並びに哺乳動物、特に、人間における糖尿病障害および肥満症の処置につき有用である。

10

## 【0002】

(背景技術)

心臓には少なくとも 2 種のアデノシンリセプタの亜種：A<sub>1</sub>および A<sub>2A</sub>が存在する。各亜種は異なる生理学的機能を果たす。A<sub>1</sub>アデノシンリセプタは 2 つの明確な生理学的応答を媒介する。カテコールアミンの心臓刺激作用の抑制はアデニレートシクラーゼの抑制を介して媒介されるのに対し、心拍数(HR)を遅くすると共に AV 節結を介しインパルス波及を長期化させる直接的作用は大部分が I<sub>KAdo</sub>の活性化に基づいている[B. レルマンおよび L. ベラルジネリ、サーキュレーション、第 83 巻(1991)、第 1499 - 1509 頁、並びに J. C. シュリオックおよび L. ベラルジネリ、アメリカン・ジャーナル・カルジオロジー、第 79 巻(1997)、第 2 - 10 頁]。SA および AV 結節機能に対する抗 - - アドレナリン系作用および直接的抑圧作用の両者は A<sub>1</sub>リセプタにより媒介される。アデノシンに対するこの応答にて A<sub>2A</sub>リセプタには役割がない。A<sub>2A</sub>リセプタは、アデノシンにより引き起こされる冠状動脈拡張を媒介する。従って A<sub>1</sub>アデノシンリセプタの刺激は、AV 結節細胞の作用能力の持続時間を短縮させると共にその程度を減少させ、従って AV 結節細胞の不応期を長期化させる。これら作用の結果は、心房から心室に到るインパルスの個数を制限することである。これは、結節再入頻脈の停止、並びに心房細動および粗動の際の心室速度の調節を含め上室頻脈の処置に関する A<sub>1</sub>リセプタアゴニストの臨床用途の基礎を構成する。

20

## 【0003】

従って A<sub>1</sub>アゴニストの臨床用途は、心臓リズムの急性および慢性障害、特に洞房組織、心房機能および AV 結節組織における異常により引き起こされる急速心拍数を特徴とするような病気の処置である。この種の障害は限定はしないが心房細動、上室頻脈および心房粗動を包含する。A<sub>1</sub>アゴニストへの露出は心拍数における低下および異常リズムの正常化を生ぜしめ、これにより心臓血管機能を改善する。

30

## 【0004】

A<sub>1</sub>アゴニストはカテコールアミンの作用を抑制するその能力により細胞 cAMP を減少させ、従って増大した交感神経トーンが細胞 cAMP レベルを増大させる欠損心臓における有利な作用を持たねばならない。後者は心室不整脈および突然死の増大傾向を伴うことが示されている。上記概念は全て心電生理学に対するアデノシンの作用に関する刊行物で検討されている[B. レルマンおよび L. ベラルジネリ、サーキュレーション、第 83 巻(1991)、第 1499 - 1509 頁、並びに J. C. シュリオックおよび L. ベラルジネリ、アメリカン・ジャーナル・カルジオロジー、第 79 巻(1997)、第 2 - 10 頁参照]。

40

## 【0005】

A<sub>1</sub>アデノシンアゴニズムの分野における論争点は、虚血症に先立つ心臓の予備状態調節の利点が A<sub>1</sub>リセプタに対するアデノシンの結合に基づきうる点である。この仮説に関する証拠は、2 - クロル - N6 - シクロペンチルアデノシン(CCPA)および R - PIA を虚血に先立ち投与して梗塞サイズに関し保護を与えたウサギ虚血症モデルから生ずる[J. D. ソーントン等、サーキュレーション、第 85 巻(1992)、第 659 - 665 頁]。

50

## 【 0 0 0 6 】

A<sub>1</sub>アゴニストは、環式AMP発生に対するその抑制作用の結果として、アジポサイトにおける抗脂質分解作用を有して非エステル化脂肪酸(NEFA)の放出減少をもたらす[E. A. バン・シャイク等、ジャーナル・ファーマコキネティクスおよびバイオフィーマスチックス、第25巻(1997)、第673 - 694頁、並びにP. ストロング、クリニカル・サイエンス、第84巻(1993)、第663 - 669頁]。非インシュリン依存性糖尿病(NIDDM)は、高血糖をもたらすインシュリン耐性を特徴とする。観察される高血糖症に寄与する因子は、正常グルコース摂取の欠如および骨格筋グリコーゲンシンターゼ(GS)の活性化である。NEFAの高レベルはインシュリン刺激のグルコース摂取およびグリコーゲン合成を抑制することが示されている[D. チーバウド等、メタボリック・クリニカル・エキスペリメント、第31巻(1982)、第1128 - 1136頁およびG. ボーデン等、ジャーナル・クリニカル・インベスチゲーション、第93巻(1994)、第2438 - 2446頁]。グルコース脂肪酸サイクルの仮説がP. J. ランドルにより1963年の早期に提案された[P. J. ランドル等、ランセット(1963)、第785 - 789頁]。この仮説の主旨は、末梢組織への脂肪酸の供給制限が炭水化物利用性を促進するという点である[P. ストロング等、クリニカル・サイエンス、第84巻(1993)、第663 - 669頁]。

10

## 【 0 0 0 7 】

中枢神経障害におけるA<sub>1</sub>アゴニストの利点が検討されており、その内容をここに引例により含ませる[L. J. S. クヌッツェンおよびT. F. マレイ、実験療法におけるプリン作用手法、K. A. ヤコブソンおよびM. F. ジャルビス編(1997)、ウィリー・リス、N. Y.、第423 - 470頁]。要するに癲癇の実験モデルに基づき、混成A<sub>2A</sub>: A<sub>1</sub>アゴニスト(メトリフジル)は、逆ベンゾジアゼピンアゴニストであるメチル - 6, 7 - ジメトキシ - 4 - エチル - カルボリン3 - カルボキシレート(DMCM)により誘発される捕捉に対し有力な抗痙攣剤となることが示されている[H. クリットガード、ヨーロピアン・ジャーナル・ファーマコロジー(1993)、第224巻、第221 - 228頁]。CGS 21680(A<sub>2A</sub>アゴニスト)を用いた他の研究において、抗痙攣活性はA<sub>1</sub>リセプタの活性化に起因すると結論された[G. ツァング等、ヨーロピアン・ジャーナル・ファーマコロジー、第255巻(1994)、第239 - 243頁]。さらに、A<sub>1</sub>アデノシン選択アゴニストは、DMCMモデルにて抗痙攣活性を有することも示された[L. J. S. クヌッツェン、アデノシンおよびアデニンヌクレオチド：分子生物学から集成生理学まで、L. ベラルジネリおよびA. ペレグ編、クルワー、ボストン(1995)、第479 - 487頁]。A<sub>1</sub>アデノシンアゴニストが利点を有する第2の領域は、クヌッツェン等により示されるような前頭部虚血症の動物モデルにある[J. メジカル・ケミストリー、第42巻(1999)、第3463 - 3477頁]。神経保護における利点は、部分的に刺激性アミノ酸の放出の抑制に基づくと思われる[同上]。

20

30

## 【 0 0 0 8 】

多くの完全A<sub>1</sub>アゴニストが従来技術にて開示されている。しかしながら、開示されたアゴニストは一般に、哺乳動物体には有用でない形態である。A<sub>1</sub>アゴニストの有用な形態は必ずしも安定かつ可溶性でないことがあり或いは治療投与形態物へのその混入を困難にする他の性質を有するので、しばしば治療投与形態物に一層容易に混入して所望の治療効果を与える組成物を同定する必要がある。さらに、これらアゴニストは、全ての生物学的に入手しうる組織におけるA<sub>1</sub>アデノシンリセプタの非選択的刺激および慢性薬物としてのその使用を空洞化させる所望応答の脱感作により引き起こされる副作用に基づき有用な治療薬としても失格する。従って特異的かつ選択的A<sub>1</sub>アゴニスト、先駆体および/または人体内で有用な治療組成物まで変換されるプロドラッグにつきニーズが残されている。

40

## 【 0 0 0 9 】

(発明の開示)

一面において本発明は、複素環式5 - チオ改変アデノシン誘導体組成物を包含し、これらは有用な部分的もしくは完全アデノシンA<sub>1</sub>リセプタアゴニストである。

50

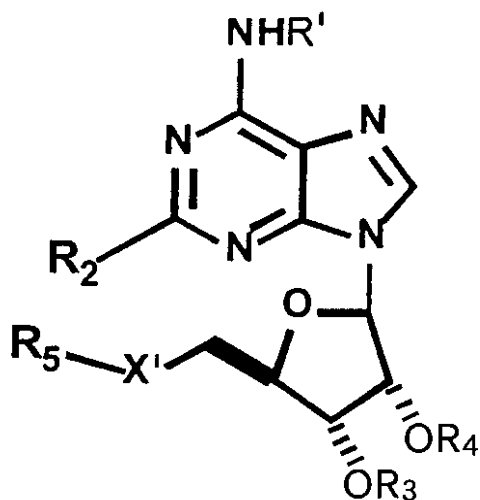
## 【 0 0 1 0 】

他面において本発明は、僅かな副作用につき充分耐えられる 1 種もしくはそれ以上の複素環式 5 - チオ改変アデノシン誘導組成物を含む医薬組成物をも包含する。

## 【 0 0 1 1 】

さらに他面において本発明は、式：

## 【 化 4 】



を有する複素環式 5 - チオ改変アデノシン誘導体をも包含する。

## 【 0 0 1 2 】

さらに他面において本発明は、本発明の組成物を哺乳動物、特に人間に投与して冠動脈活動を刺激し、アジボサイト機能を改変し、中枢神経系障害を処置し、糖尿病障害を処置する方法をも含する。

## 【 0 0 1 3 】

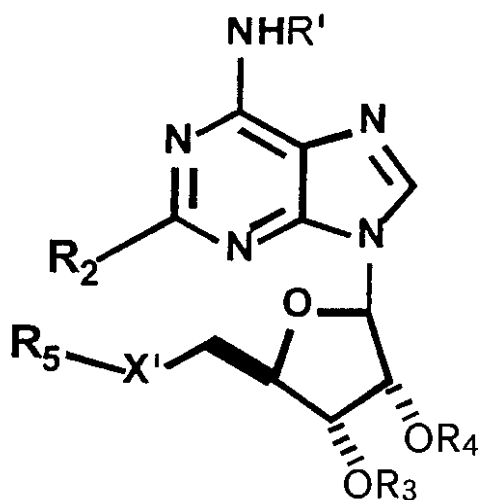
さらに他面において本発明は、本発明の少なくとも 1 種の組成物と 1 種もしくはそれ以上の医薬賦形薬とからなる医薬組成物である。

## 【 0 0 1 4 】

( 発明の実施の形態 )

本発明は、式：

## 【 化 5 】



[ 式中、 $X^1 = S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり；

$R^1$ は、少なくとも1個の炭素原子がN、O、Pおよび $S-(O)_{0-2}$ よりなる群から選択される原子もしくは分子で置換された3～15個の炭素原子を有する単環式もしくは多環式複素環基であり、 $R_1$ はエポキシド基を持たず；

$R_2$ は水素、ハロ、 $CF_3$ およびシアノよりなる群なら選択され；

$R_3$ および $R_4$ は独立して水素、 $-(CO)-R$  および  $-(CO)-R$  よりなる群から選択され、 $R$  および  $R$  は独立して $C_{1-15}$ アルキル、 $C_{2-15}$ アルケニル、 $C_{2-15}$ アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールよりなる群から選択され、これらアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは独立してハロ、 $NO_2$ 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ および $OC(O)N(R^{20})_2$ の群から選択される1～3個の置換基で適宜置換され、各適宜のヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基はさらにハロ、 $NO_2$ 、アルキル、 $CF_3$ 、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アルキルまたはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $CN$ もしくは $OR^{20}$ で適宜置換され；

$R_5$ は $C_{1-15}$ アルキル、 $C_{2-15}$ アルケニル、 $C_{2-15}$ アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールよりなる群から選択され、これらアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは独立してハロ、アルキル、 $NO_2$ 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ および $OC(O)N(R^{20})_2$ よりなる群から選択される1～3個の置換基で適宜置換され、適宜のヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基はさらにハロ、 $NO_2$ 、アルキル、 $CF_3$ 、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アルキルまたはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}SON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $CN$ もしくは $OR^{20}$ で適宜置換され；

$R^{20}$ はH、 $C_{1-15}$ アルキル、 $C_{2-15}$ アルケニル、 $C_{2-15}$ アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールよりなる群から選択され、これらアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは独立してハロ、アルキル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アルキルまたはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $CN$ 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $CF_3$ 、アリールおよびヘテロアリールから選択される1～3個の置換基で適宜置換され； $R^{22}$ は $C_{1-15}$ アルキル、 $C_{2-15}$ アルケニル、 $C_{2-15}$ アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールよりなる群から選択される要因であり、これらアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは独立してハロ、アルキル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アルキルまたはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $CN$ 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $CF_3$ およびヘテロアリールから選択される1～3個の置換基で適宜置換される]

を有する種類の複素環式5 - チオ改変アデノシン誘導体を包含する。

【0015】

10

20

30

40

50



好適組成物において、 $X^1 = S$ もしくは $SO_2$ であり； $R_2$ は水素であり； $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ独立して水素、 $-(CO)-R$  および  $-(CO)-R$  よりなる群から選択され、ここで $R$  および $R$  はそれぞれ独立して $C_{1-6}$ アルキルよりなる群から選択され、より好ましくは $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ水素であり； $R_5$ は $C_{1-8}$ アルキルおよびアリールよりなる群から選択され、ここでアルキルおよびアリールは独立してハロ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ よりなる群からから選択される1～2個の置換基で適宜置換され、各適宜のヘテロアリールおよびアリール置換基はさらにハロ、アルキル、 $CF_3$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CN$ および $OR^{20}$ で適宜置換され； $R^{20}$ はH、 $C_{1-6}$ アルキルよりなる群から選択され； $R^{22}$ は $C_{1-6}$ よりなる群から選択される。上記組成物において、 $R_5$ はより好ましくは $C_{1-8}$ アルキルおよびアリールよりなる群から選択され、ここでアルキルおよびアリールは独立してハロ、アルキル、 $CF_3$ および $OR^{20}$ よりなる群から選択される1～2個の置換基で適宜置換される。

10

#### 【0016】

より好適な組成物において、 $X^1 = S$ もしくは $SO_2$ であり； $R_2$ は水素であり； $R_3$ および $R_4$ は独立して水素、 $-(CO)-R$  および  $-(CO)-R$  よりなる群から選択され、ここで $R$  および $R$  はそれぞれ独立して $C_{1-6}$ アルキルよりなる群から選択され、これらアルキルはアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ よりなる群から選択される1個の置換基で適宜置換されると共に各適宜のアリール置換基はさらにハロ、 $NO_2$ 、アルキル、 $CF_3$ で適宜置換され； $R_5$ は $C_{1-8}$ アルキルであり、ここでアルキルは独立してハロ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ よりなる群から選択される1～2個の置換基で適宜置換され、各適宜のヘテロアリールおよびアリール置換基はさらにハロ、アルキル、 $CF_3$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CN$ および $OR^{20}$ で適宜置換され； $R^{20}$ はH、 $C_{1-6}$ アルキルよりなる群から選択され； $R^{22}$ は $C_{1-6}$ よりなる群から選択される。上記組成物において、 $R_5$ はより好ましくは $C_{1-8}$ アルキルであって独立してアリール、ヘテロアリール、 $OR^{20}$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ よりなる群から選択される1～2個の置換基で適宜置換されると共に各適宜のヘテロアリールおよびアリール置換基はさらにハロ、アルキル、 $CF_3$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CN$ および $OR^{20}$ で適宜置換され、 $R_5$ は一層好ましくは $C_{1-8}$ アルキルであって、 $CO_2R^{20}$ および $CON(R^{20})_2$ よりなる群から選択される1個の置換基で適宜置換され、さらに $R_5$ は一層好ましくは $C_{1-6}$ アルキル、特に好ましくはメチル、エチルもしくはイソプロピルである。さらに上記組成物において、 $R_3$ および $R_4$ は一層好ましくはそれぞれ水素であり、 $R_{20}$ は一層好ましくはHおよびメチルよりなる群から選択される。

20

30

#### 【0017】

他の種類の好適組成物において、 $R_2$ は水素であり； $R_3$ および $R_4$ はそれぞれ独立して水素、 $-(CO)-R$  および  $-(CO)-R$  よりなる群から選択され、ここで各 $R$  および $R$  は独立して $C_{1-6}$ アルキルおよびアリールよりなる群から選択され、これらアルキルおよびアリールは独立してハロ、 $NO_2$ 、アリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、よりなる群から選択される1～2個の置換基で適宜置換されると共に各適宜のアリール置換基はさらにハロ、 $NO_2$ 、アリール、 $CF_3$ で適宜置換され； $R_5$ はアリールおよびヘテロアリールよりなる群から選択され、ここでアリールおよびヘテロアリールは独立してハロ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ よりなる群から選択される1～3個の置換基で適宜置換されると共に各適宜のヘテロアリールおよびアリール置換基はさらにハロ、アルキル、 $CF_3$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $CN$ もしくは $OR^{20}$ で適宜置換され； $R^{20}$ はH、 $C_{1-6}$ アルキルおよびアリールよりなる群から選択され、これらアルキルおよびアリールはハロ、アルキル、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、 $CN$ 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $CF_3$ から選

40

50

択される 1 個の置換基で適宜置換され； $R^{22}$  は  $C_{1-6}$  アルキルおよびアリールよりなる群から選択され、これらアルキルおよびアリールはハロ、アルキルもしくはモノあるいはジアルキルアミノ、 $CN$ 、 $O-C_{1-6}$  アルキルおよび  $CF_3$  から選択される 1 個の置換基で適宜置換される。上記組成物において、 $X^1$  は好ましくは  $S$  であり； $R_3$  および  $R_4$  はより好ましくは水素であり； $R_5$  はより好ましくはアリールおよびヘテロアリールよりなる群から選択され、ここでアリールおよびヘテロアリールは独立してハロ、アルキル、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$  よりなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で適宜置換される。一層好ましくは  $R_5$  はアリールであって独立してハロ、アルキル、 $CF_3$ 、 $OR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$  よりなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で適宜置換される。特に好ましくは  $R_5$  はフェニルであってメトキシ、クロル、フルオロ、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される置換基で適宜置換される。上記化合物において  $R^{20}$  は好ましくは  $H$ 、 $C_{1-3}$  アルキルよりなる群から選択され、特に好ましくは  $H$  もしくはメチルである一方、 $R^{22}$  は好ましくは  $C_{1-6}$  アルキルよりなる群から選択される。

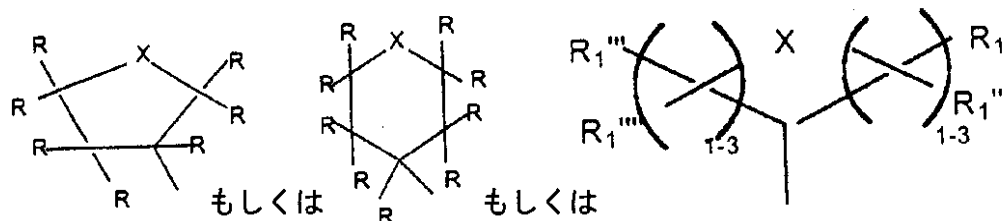
10

### 【0018】

本発明の組成物において、 $R_1$  は好ましくはハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、低級アルキル、置換低級アルキル、アルコキシ、アリール、アシル、アリールオキシ、カルボキシル、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ニトロ、シアノおよびその混合物よりなる群から選択される 1 種もしくはそれ以上の化合物で一置換もしくは多置換される。より好ましくは  $R_1$  は 3 ~ 15 個の炭素原子を有する単環式、二環式もしくは三環式シクロアルキル基であり、その少なくとも 1 個の炭素原子は  $O$  もしくは  $S-(O)_{0-2}$  よりなる群から選択される原子もしくは分子で置換される。好適  $R_1$  部分の幾つかの例は次のものを包含する：

20

### 【化 6】



30

[ 式中、 $R_1$ 、 $R_1$ 、 $R_1$  および  $R_1$  はそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキル、置換低級アルキル、アルコキシ、アリール、アシル、アリールオキシ、カルボキシル、置換アリール、複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ニトロおよびシアノよりなる群から選択され、 $X$  は  $O$  もしくは  $S-(O)_{0-2}$  であり、代案として  $R_1$  および  $R_1$  は単一の酸素原子とすることもできる。より好ましくは  $R_1$ 、 $R_1$ 、 $R_1$  および  $R_1$  はそれぞれ独立して水素、低級アルキルおよび置換低級アルキルよりなる群から選択される。上記組成物において各  $R$  は独立して  $H$ 、低級アルキルおよび置換低級アルキルよりなる群から選択されると共に  $X$  は  $O$  もしくは  $S-(O)_{0-2}$  である ]。

40

### 【0019】

本発明の特に好適な化合物は次の化合物を包含する：

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( メチルチオメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( エチルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール ;  
 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( メチルエチルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール

50

- ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( フェニルチオメチル ) オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - メトキシフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - クロルフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ; 10
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - メチルフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 2 - メトキシフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ; 20
- ( 5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリニル - 9 - イル } ( 2 S , 3 S , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキシラン - 2 - イル ) ( エチルスルホニル ) メタン ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロルフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ; 30
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 3 - フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 2 - フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - [ ( フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 - イル アセテート ;
- メチル 2 [ ( 5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 3 S , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキシラン - 2 - イル ) メチルチオ ] ベンゾエート ; 40
- { 2 [ ( 5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 3 S , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキシラン - 2 - イル ) メチルチオ ] フェニル } - N - メチルカルボキサミドベンゾエート ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( ベンゾキサゾール - 2 - イルメチル ) オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;
- 2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 1 - メチルイミダゾール - 2 - イル - チオ ) メチル ] オキシ 50

ラン - 3 , 4 - ジオール ;

2 - { 6 - [ ( ( 3 S ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( ピリミジン - 2 - イルチオメチル ) オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;

2 - { 6 - [ ( ( 3 S ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( 2 - ピリジルチオメチル ) オキシラン - 3 , 4 - ジオール ;

2 - { 6 - [ ( ( 3 S ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( 4 - ピリジルチオメチル ) オキシラン - 3 , 4 - ジオール ; および

5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - [ ( 4 - フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 - イル ] アセテート。 10

【 0 0 2 0 】

ここで使用する用語には次の規定を加える。

【 0 0 2 1 】

「ハロ」もしくは「ハロゲン」は単独で或いは組合せて全てのハロゲン、すなわちクロル ( C l ) 、フルオロ ( F ) 、プロモ ( B r ) 、ヨード ( I ) を意味する。

【 0 0 2 2 】

「ヒドロキシル」は、 - O H 基を意味する。

【 0 0 2 3 】

「チオール」もしくは「メルカプト」は、 - S H 基を意味する。 20

【 0 0 2 4 】

「アルキル」は、単独で或いは組み合わせて 1 ~ 2 0 個、好ましくは 1 ~ 1 5 個の炭素原子 ( 特記しない限り ) を有するアルカン誘導基を意味する。これは直鎖アルキル、分枝鎖アルキルもしくはシクロアルキルである。好ましくは 1 ~ 1 5 個、より好ましくは 1 ~ 8 個、一層好ましくは 1 ~ 6 個、さらに好ましくは 1 ~ 4 個、特に好ましくは 1 ~ 2 個の炭素原子を有する、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチルなどの直鎖アルキル、分枝鎖アルキル、シクロアルキルである。用語「低級アルキル」はここでは上記の直鎖アルキル基を説明すべく使用される。好ましくはシクロアルキル基は環 1 個当たり 3 ~ 8 個、より好ましくは 3 ~ 6 個の環員の単環式、二環式もしくは三環式環系、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどである。さらにアルキルは、シクロアルキル部分を含むし或いはそれにより中断される直鎖もしくは分枝鎖アルキル基をも包含する。直鎖もしくは分枝鎖アルキル基は任意可能な箇所 で結合して安定化合物を生成する。この例は限定はしないが 4 - ( イソプロピル ) - シクロヘキシルエチルもしくは 2 - メチル - シクロプロピルペンチルを包含する。置換アルキルは独立してハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アミノの 1 ~ 2 個の基もしくは置換基で置換される前記の直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基もしくはシクロアルキル基であり ( 前記アミノ基はアルキル、アリアルもしくはヘテロアリアル基で適宜一置換もしくは二置換される ) 、アミド、尿素 ( アルキル、アリアル、ヘテロアリアルもしくはヘテロシクリル基で適宜置換される ) 、アミノスルホニル ( アルキル、アリアルもしくはヘテロアリアル基で適宜 N - モノ - もしくは N , N - ジ - 置換される ) 、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、ヘテロアリアルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、ヘテロアリアルカルボニルアミノなどである。 30

【 0 0 2 5 】

「アルケニル」は単独で或いは組合わせて 2 ~ 2 0 個、好ましくは 2 ~ 1 7 個、より好ましくは 2 ~ 1 0 個、一層好ましくは 2 ~ 8 個、特に好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子と、少なくとも 1 個、好ましくは 1 ~ 3 個、より好ましくは 1 ~ 2 個、特に好ましくは 1 個の炭素 - 炭素二重結合とを有する直鎖、分枝鎖もしくは環式炭化水素を意味する。シクロアル 40 50

キル基の場合、2個以上の炭素-炭素二重結合の共役結合は芳香族性を環に付与しないようなものである。炭素-炭素二重結合は、シクロプロピルを除きシクロアルキル部分に含まれるか或いは直鎖部分もしくは分枝鎖部分に含まれる。アルケニル基の例はエテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキセニルアルキルなどを包含する。置換アルケニルは、独立してハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ（アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基で適宜一置換もしくは二置換される）、アミジノ、尿素（アルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基で適宜置換される）、アミノスルホニル（アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基で適宜N-一置換もしくはN, N-二置換される）、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニルなどの1~3個の基もしくは置換基で置換された直鎖アルケニル、分枝鎖アルケニルもしくはシクロアルケニル基であって、任意可能な点で結合して安定化合物を生成する。

#### 【0026】

「アルキニル」は単独で或いは組合わせて2~20個、好ましくは2~17個、より好ましくは2~10個、一層好ましくは2~8個、特に好ましくは2~4個の炭素原子を有すると共に少なくとも1個、好ましくは1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素を意味する。アルキニル基の例はエチニル、プロピニル、ブチニルなどを包含する。置換アルキニルは、独立してハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ（アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基で一置換もしくは二置換される）、アミジノ、尿素（アルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基で適宜置換される）、アミノスルホニル（アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基で適宜N-一置換もしくはN, N-二置換される）、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノなどの1~3個の基もしくは置換基で置換された安定化合物を生成する直鎖アルキルアルキニルもしくは分枝鎖アルキニルを意味する。

#### 【0027】

「アルキルアルケニル」は  $-R-CR_1=CR_2R_3$  基を意味し、ここでRは低級アルキルまたは置換低級アルキルであり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アシル、アリール、置換アリール、ヘタリルもしくは置換ヘタリルとすることができる（下記する通り）。

#### 【0028】

「アルキルアルキニル」は  $-R-C\equiv C-R$  基を意味し、ここでRは低級アルキルもしくは置換低級アルキルであり、Rは水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アシル、アリール、置換アリール、ヘタリルもしくは下記するような置換ヘタリルである。

#### 【0029】

「アルコキシ」は  $-OR$  基を意味し、ここでRは低級アルキル、置換低級アルキル、アシル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである（下記する通り）。

#### 【0030】

「アルキルチオ」は  $-SR$ 、 $-S(O)_{n=1-2}R$  基を意味し、ここでRは低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、アラルキルもしくは置換アラルキルである（下記する通り）。

#### 【0031】

10

20

30

40

50

「アシル」は - C ( O ) R 基を意味し、ここで R は水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリールもしくは置換アリールなどである（ここに規定した通り）。

【 0 0 3 2 】

「アリールオキシ」は - O A r 基を意味し、ここで A r はアリール、置換アリール、ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール基である（ここに規定した通り）。

【 0 0 3 3 】

「アミノ」は N R R 基を意味し、ここで R および R は独立して水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘタリールもしくは置換ヘタリール（ここに記載した通り）もしくはアシルとすることができる。

【 0 0 3 4 】

「アミド」は - C ( O ) N R R 基を意味し、ここで R および R は独立して水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘタリール、置換ヘタリール（ここに規定した通り）とすることができる。

【 0 0 3 5 】

「カルボキシル」は - C ( O ) O R 基を意味し、ここで R はここに記載した水素、低級アルキル、置換低級アルキル、アリール、置換アリール、ヘタリールおよび置換ヘタリールである。

【 0 0 3 6 】

「アリール」は単独で或いは組合わせてフェニルもしくはナフチルを意味し、必要に応じ好ましくは 5 ~ 7 個、より好ましくは 5 ~ 6 個の環員のシクロアルキルと炭素環融合し、および / またはハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ（アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基で適宜置換もしくは二置換される）、アミジノ、尿素（アルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基で適宜置換される）、アミノスルホニル（アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基で適宜 N - 一置換もしくは N , N - 二置換される）、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノなどの 1 ~ 3 個の基もしくは置換基で適宜置換される。

【 0 0 3 7 】

「置換アリール」は 1 個もしくはそれ以上の官能基、たとえばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで適宜置換されたアリールを意味する。

【 0 0 3 8 】

「複素環」は、単一の環（例えば、モルホリノ、ピリジルもしくはフリル）または多重縮合環（例えば、ナフトピリジル、キノキサリル、キノリニル、インドリジニルもしくはベンゾ [ b ] チエニル）を有すると共に少なくとも 1 個の、例えば、N、O もしくは S のような異原子を環内に有する飽和、不飽和もしくは芳香族炭素環基を意味し、これらは必要に応じ未置換であっても或いは、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで適宜置換することもできる。

【 0 0 3 9 】

「ヘテロアリール」は単独で或いは組合わせて、5 もしくは 6 個の環原子または 8 ~ 10 個の原子を有すると共に 1 個もしくはそれ以上、好ましくは 1 ~ 4 個、より好ましくは 1 ~ 3 個、一層好ましくは 1 ~ 2 個の異原子（独立して O、S および N の群から選択される）を有しかつ必要に応じ 1 ~ 3 個のハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ（アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基で適宜置換される）、

10

20

30

40

50

アミジノ、尿素（アルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシキリル基で適宜一置換もしくは二置換される）、アミノスルホニル（アルキル、アリールもしくはヘテロアリール基で適宜N - 一置換もしくはN , N - 二置換される）、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロカルボニルアミノなどの1 ~ 3 個の基もしくは置換基で適宜置換された単環式芳香族環構造を意味する。ヘテロアリールはさらに、たとえばスルフィニル、スルホニルおよび第三環窒素のN - 酸化物のような酸化されたSもしくはNをも包含することを意図する。炭素もしくは窒素原子は、安定芳香族環が保持されるようヘテロアリール環構造の結合の点である。ヘテロアリール基の例はピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリル、インドリルなどである。置換ヘテロアリールは可能な炭素もしくは窒素に結合した置換基を有して安定化合物を生成する。

#### 【0040】

「ヘテロシクリル」は単独で或いは組合わせて5 ~ 10 個の原子を有する非芳香族シクロアルキル基を意味し、環における1 ~ 3 個の炭素原子はO、SもしくはNの異原子により置換されると共に必要に応じ5 ~ 6 個の環員のベンゾ融合もしくは融合ヘテロアリールであり、かつ/または必要に応じシクロアルキルの場合のように適宜置換される。さらにヘテロシクリルは、たとえばスルフィニル、スルホニルおよび第三環窒素のN - 酸化物のような酸化SもしくはNを包含することをも意図する。結合の点は炭素もしくは窒素原子である。ヘテロシクリル基の例はテトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロインドリルなどである。置換ヘテロシクリルは、可能な炭素もしくは窒素で結合して安定化合物を生成する置換窒素を含む。

#### 【0041】

「置換ヘテロアリール」は、1 個もしくはそれ以上の官能基、たとえばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで適宜一置換もしくは多置換された複素環を意味する。

#### 【0042】

「アラルキル」は - R - A r 基を意味し、ここでA r はアリール基であり、R は低級アルキル基もしくは置換低級アルキル基である。アリール基は必要に応じ未置換とすることができ、あるいは、例えばハロゲン、低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換することもできる。

#### 【0043】

「ヘテロアルキル」は - R - H e t 基を意味し、ここでH e t は複素環基であると共にR は低級アルキル基である。ヘテロアルキル基は必要に応じ未置換であるか或いはたとえばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなど置換することもできる。

#### 【0044】

「ヘテロアリールアルキル」は - R - H e t A r 基を意味し、ここでH e t A r はヘテロアリール基であると共にR は低級アルキルもしくは置換低級アルキルである。ヘテロアリールアルキル基は必要に応じ未置換とすることができ或いはたとえばハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール

10

20

30

40

50

、スルファミドなどで置換することもできる。

【 0 0 4 5 】

「シクロアルキル」は、3 ~ 15 個の炭素原子を有する二価環式もしくは多環式のアルキル基を意味する。

【 0 0 4 6 】

「置換シクロアルキル」は1個もしくはそれ以上の置換基、たとえばハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどの置換基を含むシクロアルキル基を意味する。

【 0 0 4 7 】

「シクロヘテロアルキル」は、環炭素原子の1個もしくはそれ以上が異原子（たとえばN、O、SもしくはP）で置換されたシクロアルキル基を意味する。

【 0 0 4 8 】

「置換シクロヘテロアルキル」は、たとえばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどの1個もしくはそれ以上の置換基を有するここに規定したシクロヘテロアルキル基を意味する。

【 0 0 4 9 】

「アルキルシクロアルキル」は - R - シクロアルキル基を意味し、ここでシクロアルキルはシクロアルキル基であると共にRは低級アルキルもしくは置換低級アルキルである。シクロアルキル基は必要に応じ未置換とすることができ或いはたとえばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アセチレン、アミノ、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換することもできる。

【 0 0 5 0 】

「アルキルシクロヘテロアルキル」は - R - シクロヘテロアルキル基を意味し、ここでRは低級アルキルもしくは置換低級アルキルである。シクロヘテロアルキル基は必要に応じ未置換とすることができ或いはたとえばハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、アミド、カルボキシル、アセチレン、ヒドロキシル、アリール、アリールオキシ、複素環、置換複素環、ヘタリール、置換ヘタリール、ニトロ、シアノ、チオール、スルファミドなどで置換することもできる。

【 0 0 5 1 】

本発明の化合物は下記する方式1 - 5に要約するように作成することができる。VおよびVIの作成に関する一般的手順を方式1に示す。化合物Iは従来報告された手順（米国特許第5,789,416号、参考のためその内容をここに引用する）に従い6-クロルブリリンリボシドIを第一アミン $R^1NH_2$ と反応させて作成することができる。2,3-ヒドロキシ基は、化合物Iを触媒量のTsOHの存在下に2,2'-ジメトキシプロパンと反応させることによりアセトニドとして保護することができ[エバンス、パリッシュおよびロング、カーボハイドレート・リサーチ、第3巻、第453頁（1967）]化合物Iを与える。ピリジンにおけるMsClでの化合物IIの5-ヒドロキシルの活性化は5-メシレートIIIを与える。R<sup>5</sup>SNaによる5-メシレートの置換は一般式IVを有するスルフィドを与えうる。酸でのIVの処理は2,3-ヒドロキシ基を遊離させて、一般式Vを有するスルフィド誘導体を与えることができる。Vのエステル化は一般式VIを有する2,3-ジエステルを与えることができる。

【 0 0 5 2 】

方式1

【化7】

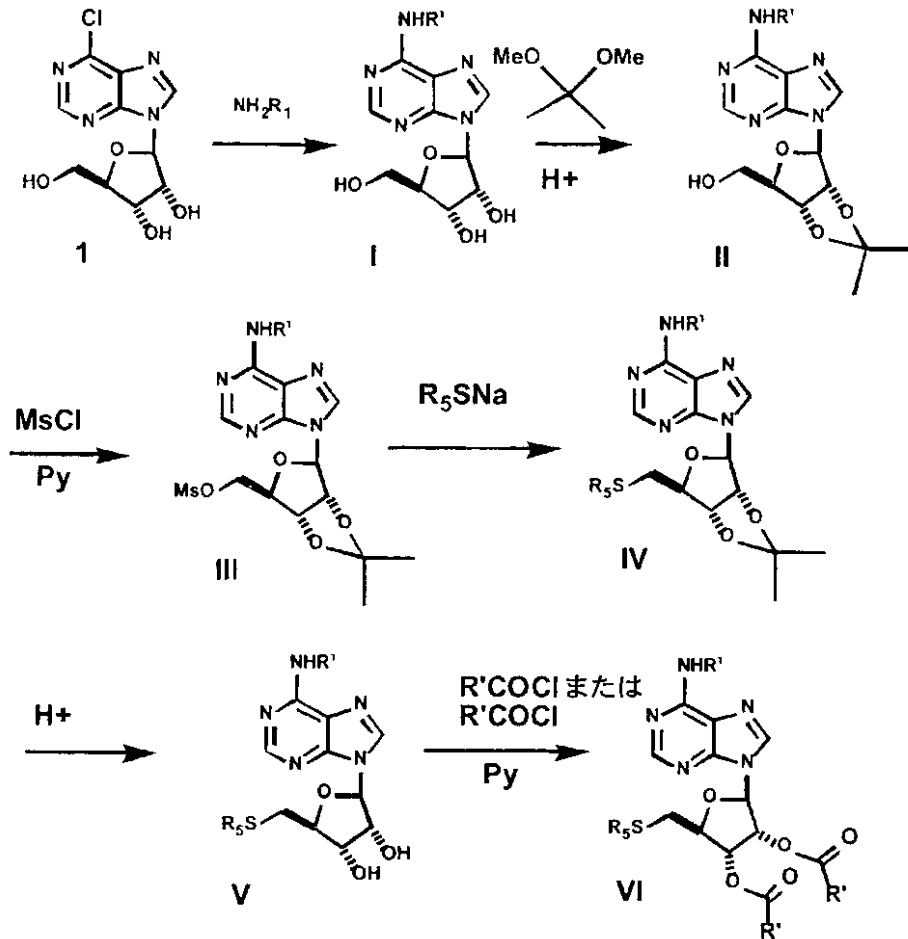
10

20

30

40





10

20

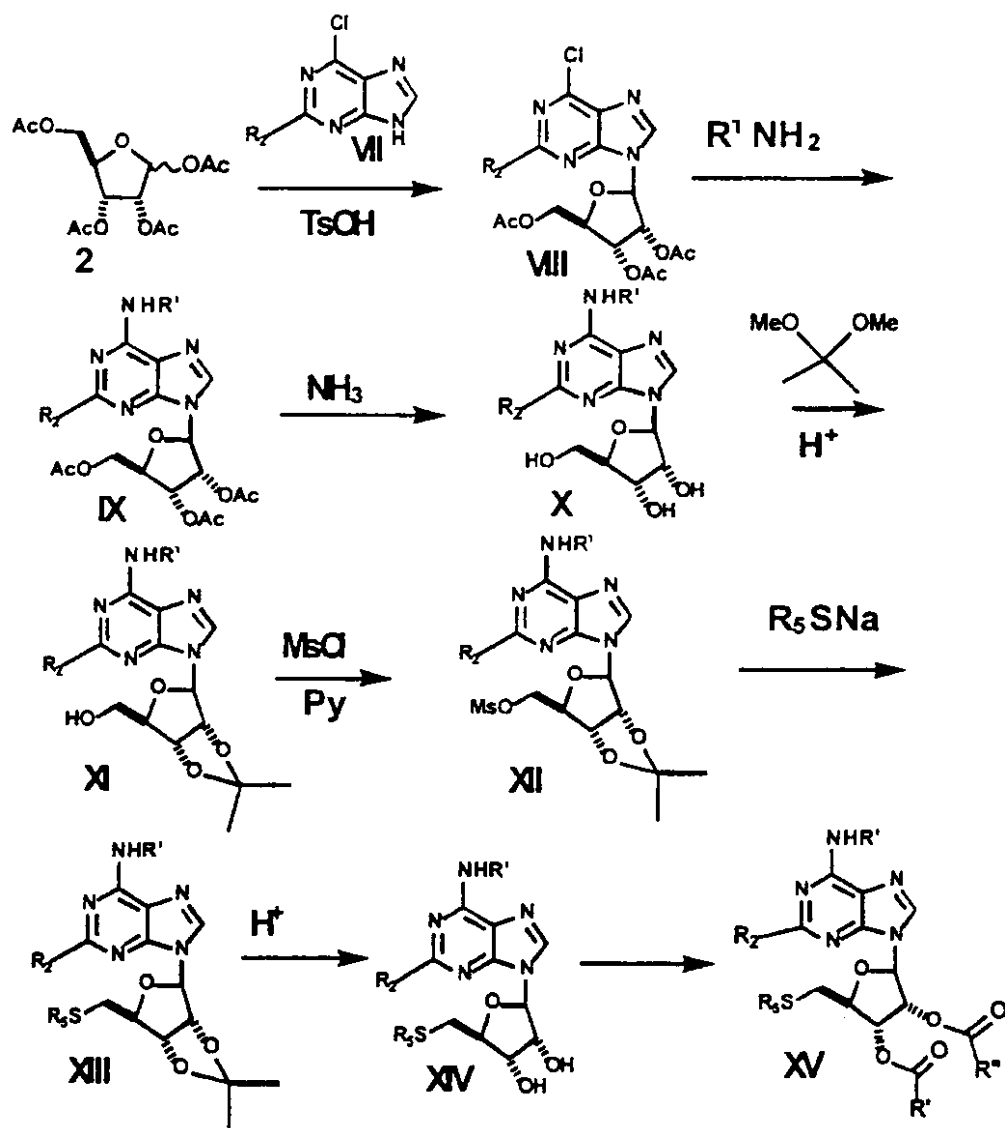
【 0 0 5 3 】

一般式 X V を有する 2 - 置換誘導体は方式 2 に示したように作成することができる。

30

方式 2

【 化 8 】



10

20

30

1, 2, 3, 5 - テトラアセチルリボフラナシド 2 と 2 - 置換 - 6 - クロルプリン VII との縮合は 2 - 置換 - 6 - クロルプリンリボシド三酢酸 VIII を与え、これは第一アミン  $R^1NH_2$  との反応に際し 2 - 置換 - 6 - アルキルアミノ誘導体 IX を与えることができる。アセタートの加水分解に続くアセトニドとしての 2, 3 - ヒドロキシ基の保護は XI を与える。ピリジンにおける  $MsCl$  での XI の 5 - ヒドロキシ基の活性化は 5 - メシレート XII を与える。  $R^5SNa$  での 5 - メシレートの置換は一般式 XIII を有するスルフィドを与えることができ、これを保護解除して一般式 XIV を有するスルフィドを与えることができる。 2, 3 位置におけるエステル化は一般式 XV を有する 2, 3 - ジエステルを与えることができる。

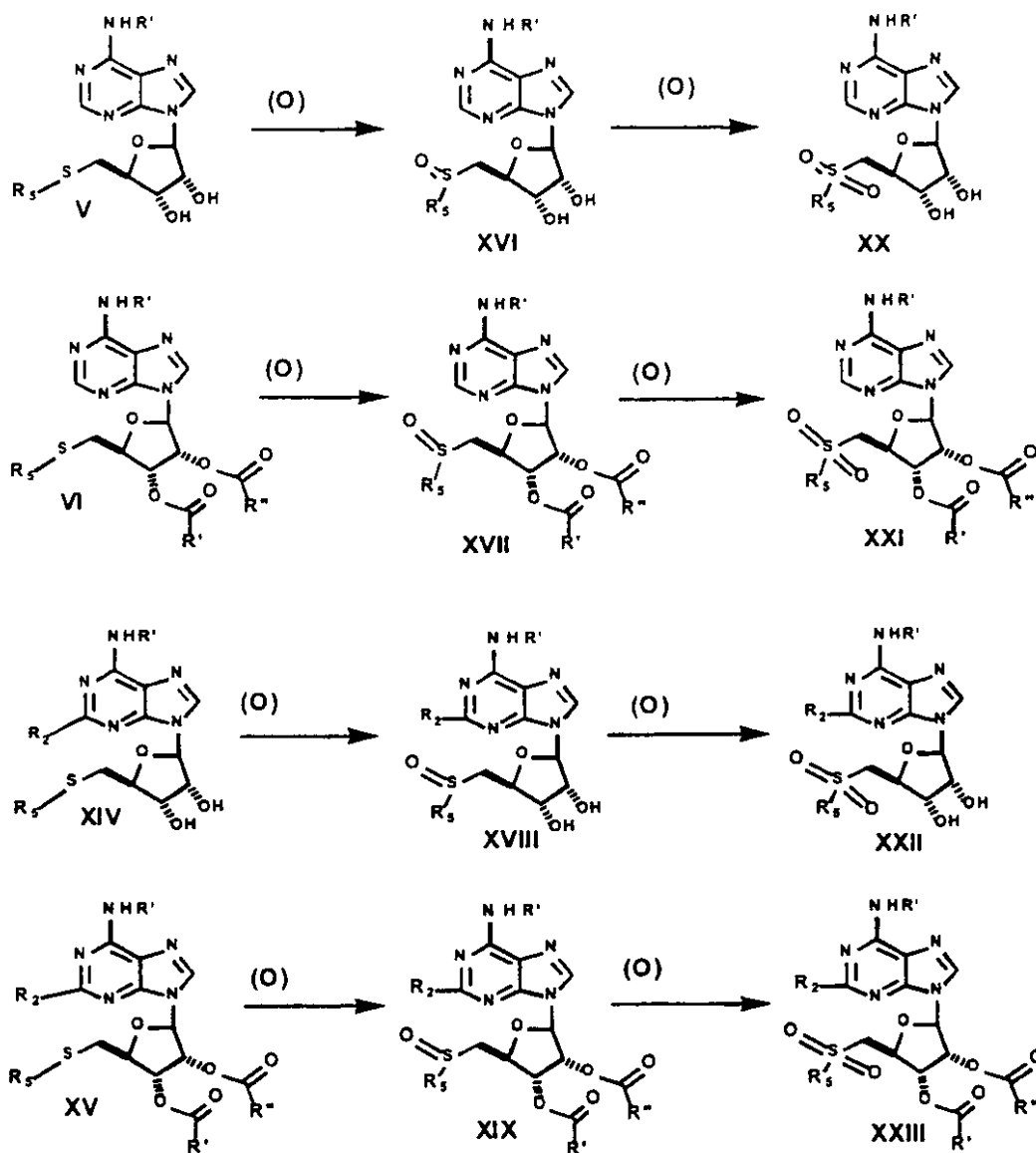
40

#### 【0054】

酸化剤による一般式 V、VI、XIV、XV を有するスルフィドの酸化 (方式 3) [ドラボウィックス等、スルホンおよびスルホキシドの化学、ウィリー、ニューヨーク (1988)、第 233 - 378 頁] は、一般式 XVI、XVII、XVIII、XIX を有する対応のスルホキシドを与えることができる。これらスルホキシドは更なる酸化に際し一般式 XX、XXI、XXII、XXIII を有するスルホンを与えることができる。

#### 方式 3

#### 【化 9】



## 【 0 0 5 5 】

本発明による化合物の1種の特異的合成に関する例を方式4に示す。化合物3から出発する化合物7の作成を方式3に示す。従来報告された手順[米国特許第5,789,164号参照]に従い6-クロルプリンリボシド1と3-(R)-アミノテトラヒドロフランとから化合物3を作成した。TsOH(触媒)の存在下におけるジメトキシプロパンでの2および3ヒドロキシルの保護はアセトニド4を与えた。ピリジンにおける0での化合物4とMsClとの反応はメシレート5を与え、これはナトリウムメタンエチオラートとのアセトニトリル/水混液における置換に際しスルフィド6を与えた。80%酢酸/水での化合物6の保護解除は標的化合物7を与えた。

## 方式4

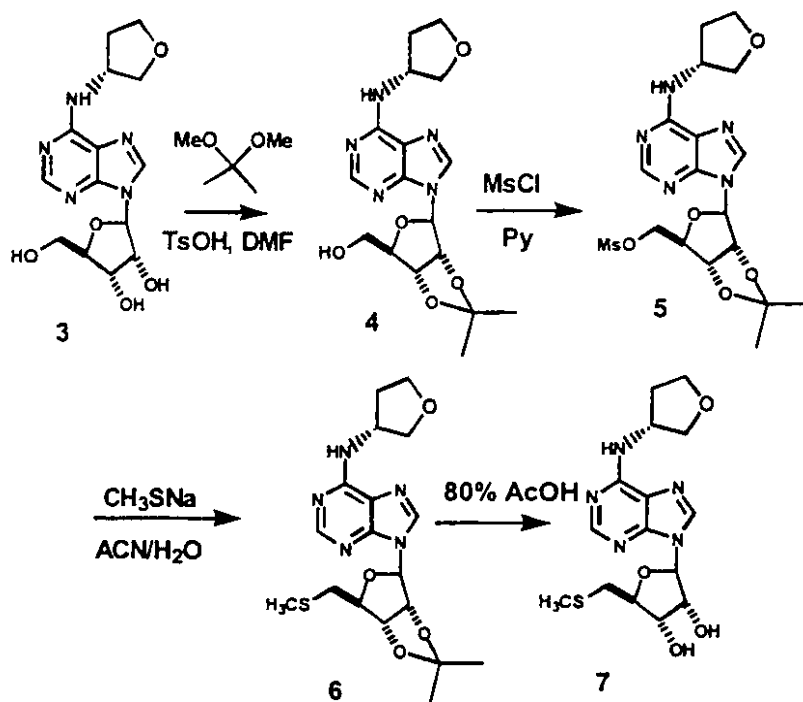
## 【 化 1 0 】

10

20

30

40



10

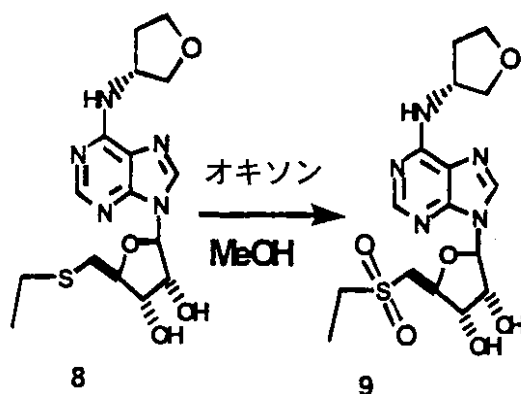
20

## 【 0 0 5 6 】

MeOHにおけるオキシソンのエチルスルフィド8の酸化 [ B . M . トロスト、 D . P . クラン、テトラヘドロン・レターズ ( 1 9 8 1 ) 、第 2 2 巻、第 1 2 8 7 頁 ] はスルホン9を与えた ( 方式 5 ) 。

## 方式 5

## 【 化 1 1 】



30

## 【 0 0 5 7 】

さらに本発明は、本発明による A<sub>1</sub> アゴニスト組成物のプロドラッグをも包含する。プロドラッグは化学的に改変された薬物であって、その作用部位にて生物学上不活性としうるが1種もしくはそれ以上の酵素またはインピボでのプロセスにより生物活性型まで分解もしくは改変される。本発明のプロドラッグは親物質に対し異なる薬物動態プロファイルを有して、粘膜表皮にわたる向上した吸収、一層良好な塩形成および/または溶解性および改善された全体的安定性を可能にすべきである。本発明の化合物は好ましくはヒドロキシル基の1つもしくはそれ以上で改変されて、プロドラッグを形成することができる。改変は ( 1 ) たとえばエステラーゼもしくはリパーゼにより開裂させうるエステルもしくはカルバメート誘導体 ; ( 2 ) 特異的もしくは非特異的プロテナーゼにより認識しうるペプチド ; または ( 3 ) 膜選択を介し作用の部位にて蓄積する誘導体またはプロドラッグ形態もしくは改変プ

40

50

ロドラグ形態、或いは上記任意の(1)～(3)の組合せとすることができる。

【0058】

本発明の化合物が塩基性基を有すれば、対応の酸付加塩を作成することもできる。化合物の酸付加塩は、適する溶剤にて親化合物およびたとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸もしくはメタンスルホン酸のような過剰な酸とから標準的方法で作成される。塩酸塩型が特に有用である。本発明の化合物が酸性基を有すれば、対応のカチオン性塩を作成することができる。典型的には親化合物を過剰のたとえば水酸化物、炭酸塩もしくはアルコキシドのような適するカチオンを含有するアルカリ性試薬で処理する。たとえば $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{+2}$ および $\text{NH}_4^+$ のようなカチオンが、医薬上許容しうる塩に存在するカチオンの例である。或る種の化合物は内部塩もしくは双性イオンを形成し、これらも許容することができる。

10

【0059】

本発明の組成物は各種の哺乳動物障害、好ましくは $\text{A}_1$ アデノシンリセプタにより媒介されるヒト障害を処置するのに有用である。たとえば本発明の組成物は、 $\text{A}_1$ アデノシンリセプタの刺激により処置しうる冠状電気的障害を受けた哺乳動物における心臓活動を改変するのに有用である。本発明の組成物により処置しうる冠状電気障害の例は上室性頻脈、心房細動、心房粗動およびAV結節再入頻脈を包含する。さらに、上室不整脈を処置する際に優秀な安全性プロフィルを示す本発明の経口活性 $\text{A}_1$ アゴニストを、心筋虚血症の高度の危険性にあるヒトにつき予防剤として使用することもできる。

【0060】

20

本発明の組成物はさらに、 $\text{A}_1$ アデノシンリセプタを刺激してNEFAの放出減少とレプチンの放出増大とをもたらすことにより、アジポサイト機能を改変するにも有用である。本発明の組成物を用いて改変しうるアジポサイト機能に関連した病気状態は糖尿病および肥満症を包含する。

【0061】

骨格筋細胞において、 $\text{A}_1\text{AdoR}$ アゴニストはインシュリンによるグルコース吸収および輸送の相乗的刺激を媒介する[L.ベルガウエン等、ジャーナル・クリニカル・インベスチゲーション(1994)、第93巻、第974-81頁; R.A.チャリス等、ヨーロッパ・ジャーナル・ファーマコロジー(1992)、第226巻、第121-8頁]。本発明による組成物の他の治療用途は、グルコースの一層効率的な調整および糖尿病に罹患した患者における循環インシュリンの減少である。

30

【0062】

$\text{A}_1$ リセプタアゴニスト(R-PIA)は白色アジポサイトから放出されるレプチンを増大させると共にインシュリン刺激レプチン生産を開始させることが示されている[M.オゼック、1999年のL.ベラルジネリによるフロリダ大学の修士論文]。証拠は、カテコールアミンが副腎リセプタの活性化を介しアジポサイトからのレプチンの生成を抑制することを示唆する。アジポサイトに対する $\text{A}_1$ アゴニストの抗-副腎作用は、レプチンの放出増大に役割を演ずると思われる。レプチンの機能的役割は食欲減少、エネルギー利用性刺激および妊娠率増大を含め多方面にわたっている。

【0063】

40

本発明の組成物はさらに、 $\text{A}_1$ アデノシンリセプタを刺激することによる中枢神経系神経保護を与えるべく使用することもできる。本発明の組成物を用いて処置しうる中枢神経系障害は癲癇および発作を包含する。

【0064】

腎臓においては、 $\text{A}_1\text{AdoR}$ の刺激がナトリウム保持を促進し、カリウムにつき尿におけるナトリウムの交換を促進し、ナトリウム排泄が増大する際の糸球体濾過速度を減少させるという証拠がある[M.ゲライ等、JPE(1998)、第286巻、第1191-6頁; C.S.ウィルコックス等、ジャーナル・アメリカン・ソサエティ・メフロロジ(1999)、第10巻、第714-720頁]。これら応答はアデノシンの慢性的局部生成により示されることが思われる。すなわち腎臓において、 $\text{A}_1\text{AdoR}$ を刺激するアデ

50

ノシンのトニック作用が存在する。従って本発明による組成物の他の臨床用途は、腎臓における  $A_1$  AdoR の選択的アンタゴニズムであってナトリウム保持を抑制し、カリウムにつきナトリウムの交換を抑制し、さらにナトリウム排泄が増大してカリウム節約利尿をもたらすことにより腎臓機能を保持する際に腎臓系球体濾過速度を保持する。

【0065】

本発明の組成物はさらに、 $A_1$  アデノシンリセプタを刺激することにより虚血現象からの心筋細胞保護を与えるにも有用である。本発明の組成物を用いて処置しうる虚血現象は安定アンギナ、不安定アンギナ、心臓移植および心筋梗塞を包含する。

【0066】

本発明による化合物の重要な面は、各化合物がこれに伴う固有の効能を有する点である [ 10  
検討のため、T. P. ケナキン、スティミュラス・リスpons・メカニズム、薬物・リセ  
プタ相互作用の薬理学的分析、T. P. ケナキン編、ニューヨーク、ラーベンプレス社、  
第39 - 68 頁参照 ]。この固有の効能はリセプタに対するその親和性により規定されず、  
所定の細胞型における所定のエフェクタ系（たとえば cAMP 生成）を活性化する化合物  
の定量的作用として規定される。所定化合物の固有の効能は細胞型毎に、および / また  
はエフェクタ系毎に変化することができる。化合物が完全アゴニストよりも低い固有の効  
能を有する場合（すなわちサブマキシマル）、アゴニストは部分アゴニストと呼ばれる。  
すなわち、部分アゴニストは、リセプタに結合して完全アゴニスト（サブマキトマル）の  
それよりも小さい応答を示す分子であるが、さらに完全アゴニストにより示される応答に  
20 競合的に拮抗する。腎臓機能に関しアデノシンのトニック作用は、部分  $A_1$  アゴニストが  
拮抗剤（たとえばアデノシン）として作用すると期待される主たる例である。本発明の化  
合物はアデノシン  $A_1$  リセプタに対する治療上有益な親和性を有すると思われる、これらは  
完全アゴニストから部分アゴニストまで広範囲の固有の効能を有する。すなわち、或る種  
の化合物は所定細胞型における所定エフェクタ系に関し作用を持たないが、他の細胞型お  
よび / またはエフェクタ系にて完全アゴニストとなりうる。この種の可変薬理学的挙動の  
理由は、所定の細胞型（たとえば AV 結節細胞とアジボサイトとの関係）における  $A_1$  ア  
デノシンリセプタおよび所定の応答に関するリセプタ貯蔵の程度に関する。リセプタ貯蔵  
（リセプタ容量の節約）は、リセプタの合計個数マイナス完全アゴニストを用いて最大応  
答を誘発させるのに必要とされるリセプタの割合である [ L. E. リムバード、セル・サ  
ーフェス・リセプタ：理論および方法に関するショートコース、クルウェール・アカデミ  
30 ー・パブリケーション（1996）、ボストン、マサチューセッツ ]。従って、アゴニスト  
は応答を示す際の完全アゴニストであると共に他の組織もしくは細胞における他の応答  
を示す部分アゴニストでもあって、他の組織もしくは細胞における第3 応答のための拮抗  
剤となり或いはその活性を欠如する。従って、選択された標的に向けられる部分アゴニスト  
は、完全アゴニストよりも少ない副作用しかもたさないとされる。冠状として、完全  
アゴニストは各リセプタにより媒介される全作用を示すのに対し、これは必ずしも部分  
アゴニストの場合でない。 $A_1$  リセプタに対するその親和性、並びに  $A_1$  リセプタ媒介応答  
を示すその能力および選択性に基づき本発明の化合物は、上記した多重病気状態における  
治療的介入につき能力を有する。

【0067】

部分  $A_1$  アゴニストは慢性療法のための追加利点を有する。何故なら、これらは  $A_1$  リセプ  
タの脱感作を誘発する傾向がより小さく [ R. B. クラーク、B. J. クノール、R. バ  
ーバー、TIPS、第20 巻（1999）、第279 - 286 頁 ] かつ副作用を生ぜしめ  
る傾向が少ないからである。7 日間にわたる完全アゴニスト（R - N<sup>6</sup> - フェニルイソプ  
ロピルアデノシン、R - PIA）の慢性投与は、モルモットにおける変伝導性応答に関し  
 $A_1$  リセプタの脱感作をもたらした [ 註：リセプタ個数における減少が観察された、D.  
M. デニス、J. C. シュリオック、L. ベラルジネリ、JPET、第272 巻（199  
5）、第1024 - 1035 頁 ]。アジボサイトにおけるアデニレートシクラーゼによる  
cAMP の生成に対する  $A_1$  アゴニスト誘発抑制作用は、 $A_1$  アゴニストでの慢性処置に対  
しても脱感作することが示されている [ W. J. パルソンスおよび G. L. スチルス、ジ  
50

ジャーナル・バイオロジカル・ケミストリー、第262巻(1987)、第841-847頁]。

【0068】

本発明の組成物は経口的、静脈内、経皮、ボルス、経鼻、吸入または治療剤を投与するため当業界で知られた他の任意の手段により投与することができる。処置の方法は、好ましくは医薬キャリアに分散された選択化合物の有効量を投与することからなっている。活性成分の投与単位は一般に0.01~100mg/kgの範囲から選択されるが、投与ルート、年齢および患者の症状に応じて当業者により容易に決定される。

【0069】

本発明の化合物および/またはその誘導体を包含する医薬組成物は溶液または非経口投与のための凍結乾燥粉末として処方することができる。粉末は、適する希釈剤もしくは他の医薬上許容しうるキャリアの使用に先立つ添加により再構成することができる。液状で使用する場合、本発明の組成物は好ましくは緩衝等張性水溶液に混入される。適する希釈剤の例は通常の等張性塩水溶液、水における標準5%デキストロースおよび緩衝された酢酸ナトリウムもしくは酢酸アンモニウム溶液である。この種の液体処方物は非経口投与につき適しているが、経口投与につき使用することもできる。たとえばポリビニルピロリジノン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アカシヤゴム、ポリエチレングリコール、マニトール、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムまたは本発明の化合物を含む医薬組成物につき当業者に知られた他の任意の賦形薬など賦形薬を添加することが望ましい。代案として、医薬化合物はカプセル化、錠剤化または経口投与のためのエマルジョンもしくはシロップにて作成することもできる。医薬上許容しうる固体もしくは液体キャリアを添加して、組成物を向上もしくは安定化させ或いは組成物の作成を容易化させることができる。液体キャリアはシロップ、落花生油、オリーブ油、グリセリン、塩水、アルコールおよび水を包含する。固体キャリアは澱粉、乳糖、硫酸カルシウム二水塩、テファ・アルバ、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸、タルク、ペプチン、アカシヤゴム、寒天もしくはゼラチンを包含する。さらにキャリアはたとえばモノステアリン酸グリセリンもしくはジステアリン酸グリセリンのような徐放性物質を単独でまたはワックスと共に含むこともできる。固体キャリアの量は変化するが、好ましくは1投与単位当たり約20mg~約1gである。医薬投与物はたとえば磨砕、混合、粒状化および錠剤型につき必要であれば圧縮などの慣用技術を用いて作成され；或いは硬質ゼラチンカプセル型については磨砕、混合および充填である。液体キャリアを使用する場合、製剤はシロップ、エリキシル、エマルジョンまたは水性もしくは非水性懸濁液の形態である。この種の液体処方物は直接投与することができ或いは軟質ゼラチンカプセルに充填することもできる。

【0070】

(発明を実施するための最良の形態)

以下の実施例により本発明をさらに説明する。これら実施例は本発明の範囲を限定することを意図せず、どのように本発明の化合物を作成すると共に使用するかを示すべく提示したものである。

【0071】

実施例1

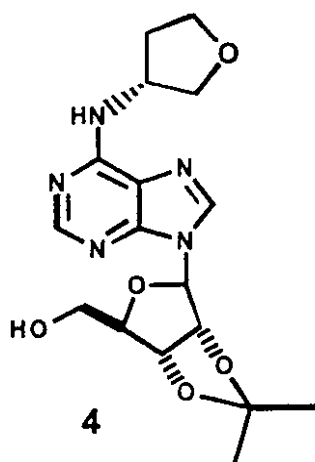
【化12】

10

20

30

40



10

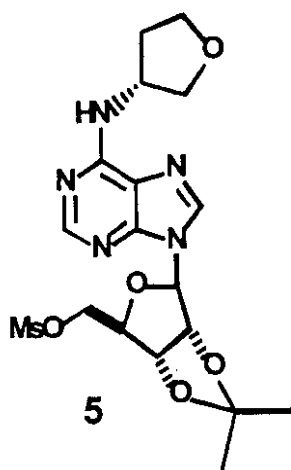
中間体：(4 - { 6 - [ ( (3R) オキサラン - 3 - イル) アミノ ] プリン - 9 - イル } (1R, 2R, 5R) - 7, 7 - ジメチル - 3, 6, 8 - トリオキサビシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクト - 2 - イル) メタン - 1 - オール (4)

【0072】

ジメチルホルムアミド (20 ml) における化合物 3 (2.0 g、6.0 ミリモル) および 2, 2 - ジメトキシプロパン (1.2 g、11.8 ミリモル) の溶液に、70 にて p - トルエンスルホン酸 (50 mg、0.26 ミリモル) を添加した。70 にて 48 時間の後、反応物を減圧濃縮して固体を得た。この固体をメタノール (3 ml) に溶解し、次いでエチルエーテル (50 ml) で擦りつぶした。得られた結晶を減圧濾過により集めて中間体 4 を得た。

20

【化 13】



30

【0073】

無水ピリジン (5 ml) における化合物 4 (190 mg、0.5 ミリモル) の溶液に、0 にて MsCl (80 μl、1 ミリモル) を添加した。この反応混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。減圧下にピリジンを除去し、残留物をジクロルメタン (50 ml) に取り、水 (3 x 20 ml) で洗浄し、脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶剤の蒸発により生成物 5 を白色フォームとして得た：

【化 14】

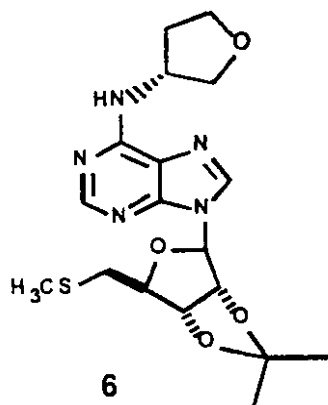
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.0 - 2.2 (m, 1H), 2.3 - 2.5 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 3.7 - 4.2 (m, 4H), 4.4 - 4.6 (m, 3H), 4.8 - 5.0 (bs, 1H), 5.1 - 5.

40

50

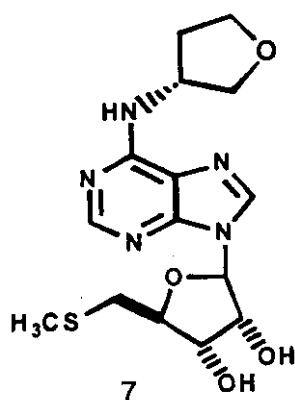


【化 1 5】



【化 1 6】

【化 1 7】



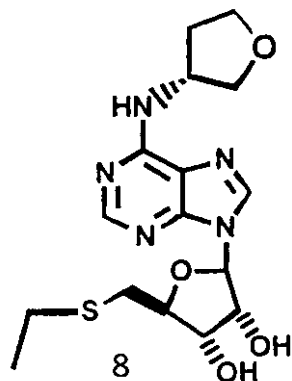
【 0 0 7 4 】

【化 1 8】

50

0 (m, 2H), 3.90 - 4.00 (m, 2H), 4.30 - 4.45 (m, 2H), 4.50 - 4.55 (m, 1H), 4.75 - 4.95 (m, 1H), 5.90 - 5.95 (m, 1H), 6.30 - 6.60 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

【化19】



10

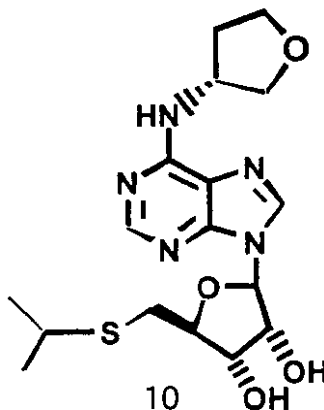
2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( エチルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 8 )

【0075】

20

化合物 8 を、メタンチオレート の代わりにエタンチオレート を用いて化合物 7 と同様に作成した ( M + 1 ) = 382.30。

【化20】



30

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( メチルエチルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 10 )

【0076】

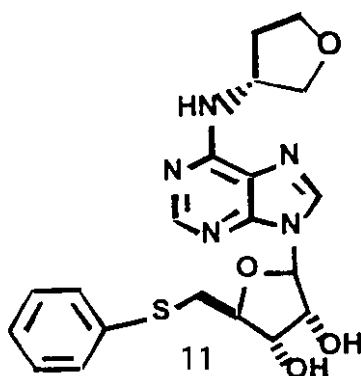
化合物 10 を、メタンチオレート の代わりに i - プロパンチオレート を用いて化合物 7 と同様に作成した。

40

【化21】

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.25 (d, 6H), 1.90 - 2.05 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 2.85 - 2.87 (d, 2H), 2.95 (septet, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 2H), 4.35 - 4.40 (m, 2H), 4.50 - 4.55 (m, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.90 - 5.95 (d, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

【化22】



10

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( フェニルチオメチル ) オキシラン - 3 , 4 - ジオール ( 1 1 )  
【 0 0 7 7 】

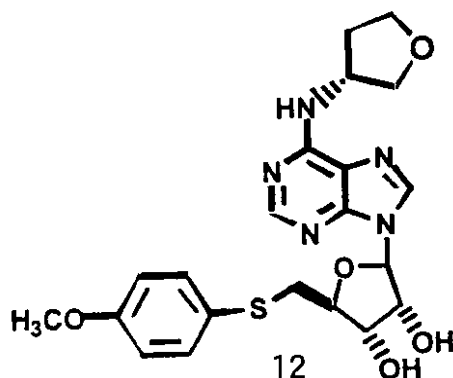
化合物 1 1 を、メタンチオレートの代わりにフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した。

【 化 2 3 】

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 1 . 9 5 - 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 2 . 3 0 - 2 . 4 0 ( m , 1 H ) , 3 . 2 ( d , 2 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 9 0 ( m , 2 H ) , 3 . 9 5 - 4 . 1 0 ( m , 2 H ) , 4 . 3 5 - 4 . 4 0 ( d , 1 H ) , 4 . 4 5 ( t , 1 H ) , 4 . 5 0 - 4 . 5 5 ( m , 1 H ) , 4 . 8 0 - 4 . 9 0 ( m , 1 H ) , 5 . 8 5 ( d , 1 H ) , 6 . 7 0 - 6 . 8 0 ( m , 1 H ) , 7 . 1 5 - 7 . 3 0 ( m , 3 H ) , 7 . 3 5 ( d , 2 H ) , 7 . 7 5 ( s , 1 H ) , 8 . 2 5 ( s , 1 H ) .

20

【 化 2 4 】



30

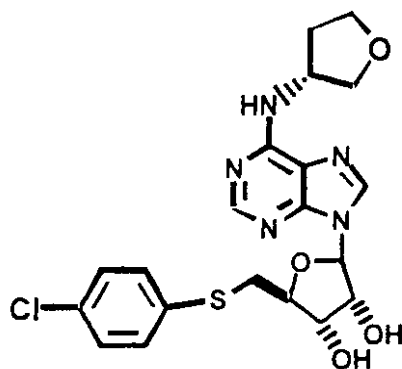
2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( メトキシフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ( 1 2 )

40

【 0 0 7 8 】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに 4 - メトキシフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した (  $M + 1$  ) = 4 6 0 . 4 .

【 化 2 5 】

**13**

10

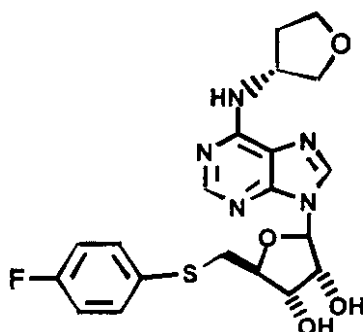
2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - クロルフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ( 1 3 )

【 0 0 7 9 】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに 4 - クロルフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した ( M + 1 ) = 4 6 4 . 3 。

【 化 2 6 】

20

**14**

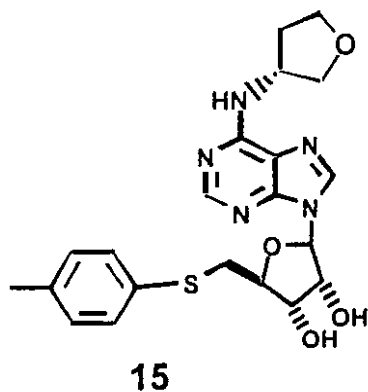
30

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ( 1 4 )

【 0 0 8 0 】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに 4 - フルオロフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した ( M + 1 ) = 4 4 8 . 3 。

【 化 2 7 】



10

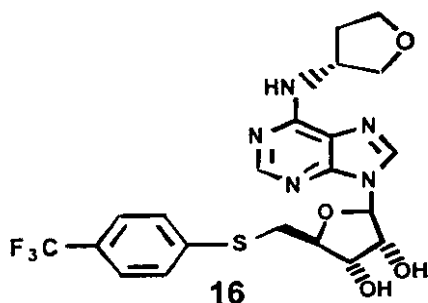
2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - メチルフェニルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 15 )

【 0 0 8 1 】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに 4 - メチルフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した ( M + 1 ) = 4 4 4 . 3 8 。

【 化 2 8 】

20



30

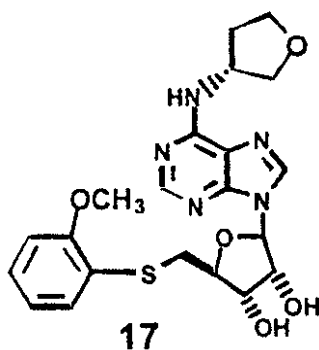
2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 4 - トリフルオロメチル ) フェニルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 16 )

【 0 0 8 2 】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに 4 - トリフルオロメチルフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した ( M + 1 ) = 4 8 8 . 3 6 。

【 化 2 9 】

40



2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5

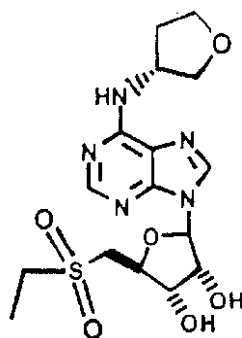
50

S, 2R, 3R) - 5 - [(2 - メトキシフェニルチオ)メチル]オキシラン - 3, 4 - ジオール (17)

【0083】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに2 - メトキシフェニルオレートを用いて化合物7と同様に作成した(M + 1) = 460.4。

【化30】



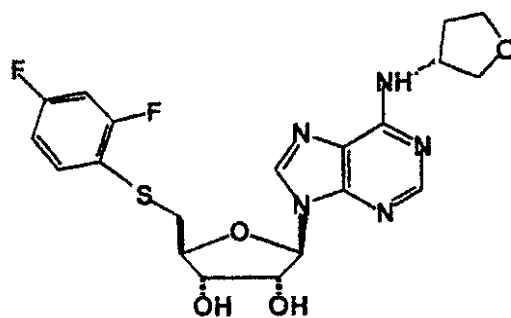
9

(5 - {6 - [(3R)オキシラン - 3 - イル]アミノ}プリン - 9 - イル)(2S, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシオキシラン - 2 - イル)(エチルスルホニル)メタン(9)

【0084】

窒素下で0℃にてメタノールにおけるスルフィド8の冷却溶液に3当量のオキシソ(カリウムペルオキシモノサルフェート)を添加し、反応混合物を同温度にて1時間撹拌した。出発物質が消費された後(TLCによる)、反応混合物を濃縮すると共にシリカゲルの小プラグを介して濾過した。調製TLC[メタノール:ジクロルメタン(1:19)]による精製は化合物9をオフホワイト色の吸湿性固体として与えた(M + 1) = 414.28。

【化31】



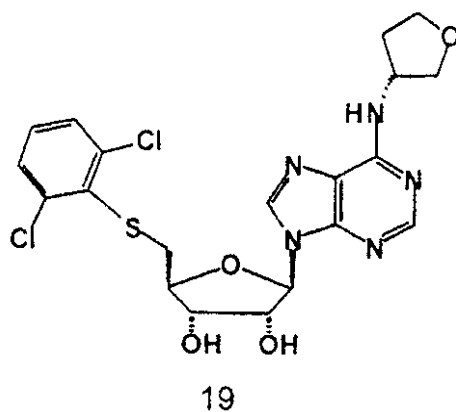
18

2 - {6 - [(3R)オキシラン - 3 - イル]アミノ}プリン - 9 - イル)(4S, 5S, 2R, 3R) - 5 - [(2, 4 - ジフルオロフェニルチオ)メチル]オキシラン - 3, 4 - ジオール(18)

【0085】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに2, 4 - ジフルオロフェニルチオレートを用いて化合物7と同様に作成した(M + 1) = 466.23。

【化32】



10

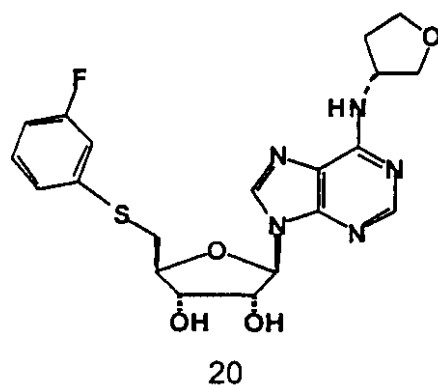
2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロルフェニルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 19 )

【 0 0 8 6 】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに 2 , 6 - ジクロルフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した ( M + 1 ) = 4 9 8 . 1 8 。

【 化 3 3 】

20



30

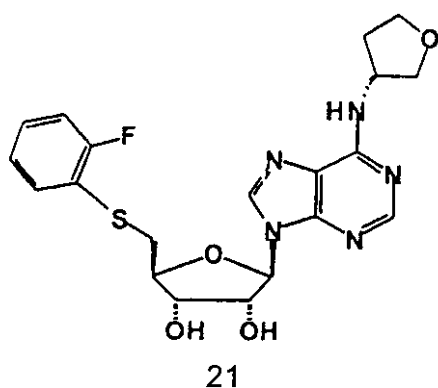
2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 3 - フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 20 )

【 0 0 8 7 】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに 3 - フルオロフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した ( M + 1 ) = 4 4 8 . 2 6 。

【 化 3 4 】

40



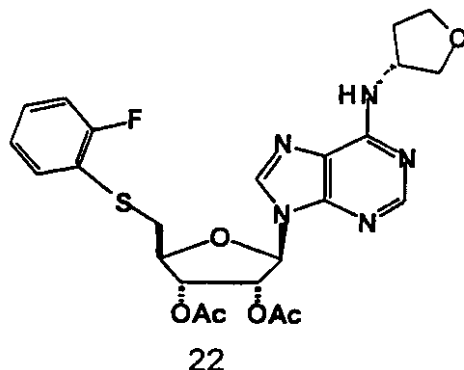
50

2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 2 - フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 , 4 - ジオール ( 2 1 )

【 0 0 8 8 】

この化合物は、メタンチオレートの代わりに 2 - フルオロフェニルチオレートを用いて化合物 7 と同様に作成した ( M + 1 ) = 4 4 8 . 2 4。

【 化 3 5 】



10

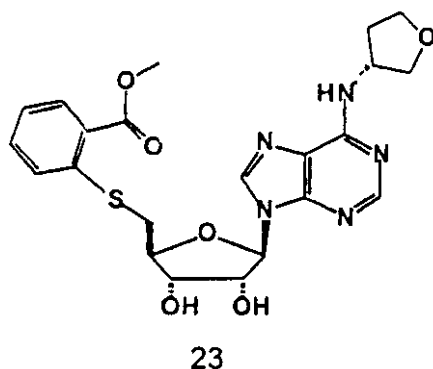
5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - [ ( フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキシラン - 3 - イルアセテート ( 2 2 )

20

【 0 0 8 9 】

2 3 のピリジン ( 2 m l ) における化合物 2 1 ( 1 3 9 m g ) の溶液に無水酢酸 ( 0 . 1 m l ) を添加した。2 3 にて 3 時間の後、反応物を減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン ( 5 0 m l ) に溶解し、水 ( 3 x 1 0 m l ) で洗浄し、次いで乾燥させた ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )。減圧濃縮の後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 塩化メチレン : メタノール 2 0 : 1、次いで 9 : 1 ) により精製して化合物 2 2 ( 1 7 0 m g ) を得た：

【 化 3 6 】



30

メチル 2 [ ( 5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシオキシラン - 2 - イル ) メチルチオ ] ベンゾエート ( 2 3 )

【 0 0 9 0 】

5 m l の T H F における化合物 4 ( 0 . 3 7 7 g、1 ミリモル ) の溶液にトリフェニルホスフィン ( 0 . 5 2 4 g、2 ミリモル ) と D E A D ( 0 . 4 0 m l、2 ミリモル ) とを添加し、5 分間にわたり攪拌した後、2 - カルボメトキシチオフェノール ( 0 . 5 m l ) を添加した。反応物を還流下に攪拌した。7 2 時間の還流の後、反応物を減圧濃縮すると共に、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 2 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して透明な粘性油性を得た。これを酢酸 ( 8 m l ) と水 ( 2 m l ) との混液に入れ

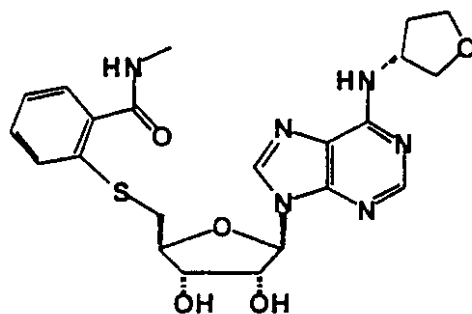
40

50



、80 にて16時間加熱した。溶剤を減圧除去すると共に、残留物を調製TLC〔メタノール：ジクロルメタン（1：9）〕により精製して化合物23を得た（M+1）=488.5。

【化37】



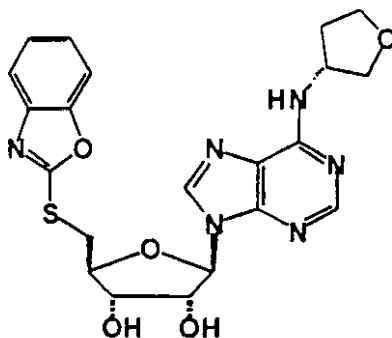
24

{2[(5-{6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ}プリン-9-イル)(2S,3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシオキソラン-2-イル)メチルチオ}フェニル}-N-メチルカルボキサミドベンゾエート(24)

【0091】

化合物23を40%水性メチルアミン(2ml)および1-プロパノール(2ml)に入れ、70 にて16時間加熱した。溶剤を減圧除去すると共に、残留物を調製TLC〔メタノール：ジクロルメタン（1：9）〕により精製して化合物24を得た（M+1）=487.5。

【化38】



25

2-{6-[(3R)オキソラン-3-イル]アミノ}プリン-9-イル(4S,5S,2R,3R)-5-(ベンゾキサゾール-2-イルチオメチル)オキソラン-3,4-ジオール(25)

【0092】

この化合物は、2-カルボメトキシチオフェノールの代わりに2-メルカプトベンゾキサゾールを用いて化合物23と同様に作成した（M+1）=471.4。

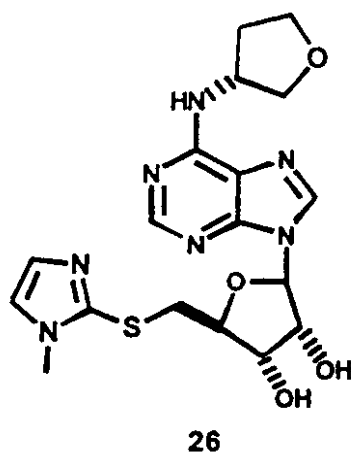
【化39】

10

20

30

40



10

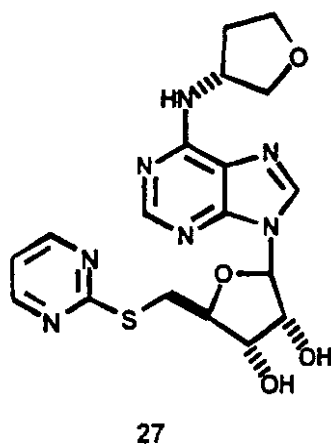
2 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - [ ( 1 - メチルイミダゾール - 2 - イルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 2 6 )

【 0 0 9 3 】

化合物 2 6 を、 2 - カルボメトキシチオフェノールの代わりに 2 - メルカプト - 1 - メチルイミダゾールを用いて化合物 2 3 と同様に作成した [ M S 4 3 4 . 4 ( M + 1 ) ] 。

【 化 4 0 】

20



30

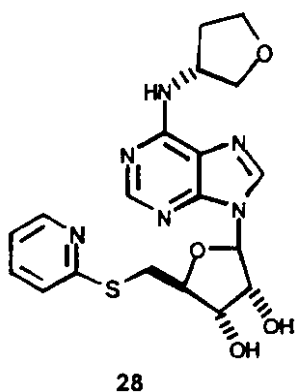
2 - { 6 - [ ( ( 3 S ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( ピリミジン - 2 - イルチオメチル ) オキソラン - 3 , 4 - ジオール ( 2 7 )

【 0 0 9 4 】

化合物 2 7 を、 2 - カルボメトキシチオフェノールの代わりに 2 - メルカプトピリミジンを用いて化合物 2 3 と同様に作成した [ M S 4 3 2 . 4 ( M + 1 ) ] 。

【 化 4 1 】

40



10

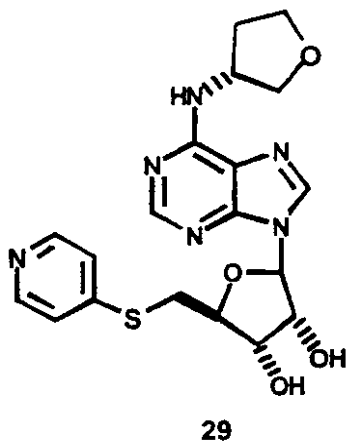
2 - { 6 - [ ( ( 3 S ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( 2 - ピリジルチオメチル ) オキシラン - 3 , 4 - ジオール ( 2 8 )

【 0 0 9 5 】

化合物 2 8 を、2 - カルボメトキシチオフエノールの代わりに 2 - メルカプトピリジンを用いて化合物 2 3 と同様に作成した [ M S 4 3 1 . 4 ( M + 1 ) ] 。

【 化 4 2 】

20



30

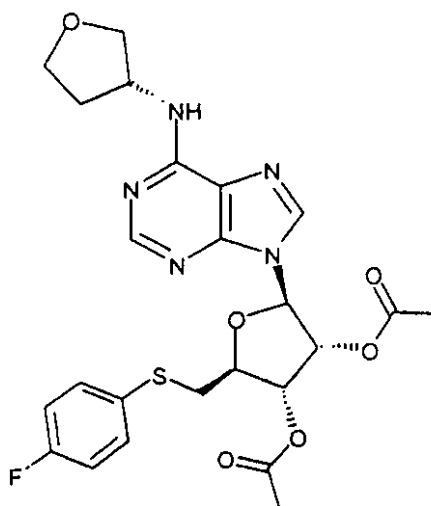
2 - { 6 - [ ( ( 3 S ) オキシラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 4 S , 5 S , 2 R , 3 R ) - 5 - ( 4 - ピリジルチオメチル ) オキシラン - 3 , 4 - ジオール ( 2 9 )

【 0 0 9 6 】

化合物 2 9 を、2 - カルボメトキシチオフエノールの代わりに 4 - メルカプトピリジンを用いて化合物 2 3 と同様に作成した [ M S 4 3 1 . 4 ( M + 1 ) ] 。

【 化 4 3 】

40



10

5 - { 6 - [ ( ( 3 R ) オキソラン - 3 - イル ) アミノ ] プリン - 9 - イル } ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - アセチルオキシ - 2 - [ ( 4 - フルオロフェニルチオ ) メチル ] オキソラン - 3 - イル ] アセテート ( 30 ) ( M + 1 ) = 532 . 17

【 0097 】

20

## 実施例 2

結合分析：DDT<sub>1</sub>細胞

### 細胞培養

DDT細胞（ハムスター輸尿管平滑筋細胞ライン）を、 $2.5 \text{ g ml}^{-1}$ のアムホテリンBと $100 \text{ U ml}^{-1}$ のペニシリンGと $0.1 \text{ mg ml}^{-1}$ のストレプトマイシン硫酸塩と5%胎児ウシ血清とを含有するジュルベッコ改変イーグル培地（DMEM）を用いてペトリ皿でモノレイヤーとして95%空気および5%CO<sub>2</sub>の湿潤雰囲気下に成長させた。細胞を、二価カチオンなしに1mMのEDTAを含有するハanks・バランス塩溶液（HBSS）における分散により1週間に2回副次培養した。次いで細胞をプレート1枚当たり $1.2 \times 10^5$ 細胞の密度にて増殖培地にシーディングし、実験を約1日の予備融合にて4日後に行った。

30

【 0098 】

### 膜作成

付着した細胞をHBSS（ $2 \times 10 \text{ ml}$ ）で2回洗浄し、ゴムポリスマンを用いて5mlの50mM トリス - HCl 緩衝液（pH 7.4）で4にてプレートから掻き取り、懸濁物を10秒間にわたりホモゲナイズした。次いで懸濁物を $27,000 \times g$ にて10分間にわたり遠心分離した。ペレットを回転によりホモゲナイズ緩衝液に再懸濁させると共に、上記のように遠心分離した。最終ペレットを5mMのMgCl<sub>2</sub>を含有する1容量の50mM トリス - HCl 緩衝液（pH 7.4）にA<sub>1</sub>AdoR分析につき再懸濁させた。[<sup>35</sup>S]GTP S 結合分析につき、最終ペレットを、5mMのMgCl<sub>2</sub>と100mMのNaClと1mMのジチオスレイトールとを含有する50mMのトリス - HCl（pH 7.4）に再懸濁させた。次いで、この膜懸濁物を液体窒素に10分間にわたり入れ、解凍させて分析に用いた。蛋白含有量を、ウシ血清アルブミンを標準として用いるブラッドフォード（登録商標）分析キットで測定した。

40

【 0099 】

### 競合結合分析

ブタ線条体を50mMのトリス緩衝液（5×組織材料の容積、pH = 7.4）におけるホモゲナイズにより作成した。 $19,000 \text{ rpm}$ にて4で25分間にわたり遠心分離した後、上澄液をデカントし、このプロセスを2回反復した。本発明の組成物を分析して、ブタ線条膜調製物もしくはDDT<sub>1</sub>膜調製物におけるA<sub>1</sub>リセプタに対するその親和性を決

50

定した。要するに、0.2 mg のブタ線条膜もしくは DDT<sub>1</sub> 細胞膜を アデノシンデアミナーゼ および 50 mM の トリス緩衝液 (pH = 7.4) で処理し、次いで混合した。ブタ膜に、本発明の化合物のシリーズ希釈された DMSO 保存溶液 2  $\mu$ l を 100  $\mu$ M ~ 10 nM の範囲の濃度にて添加した。比較には 2  $\mu$ l の DMSO のみを加え、次いで拮抗剤 [<sup>3</sup>H] 8 - シクロペンチルキサンチン (CPX) をブタ線条体につき、或いはアゴニスト [<sup>3</sup>H] 2 - クロル - 6 - シクロペンチルアデノシン (CCPA) を DDT<sub>1</sub> 膜につき トリス緩衝液 (50 mM、pH 7.4) にて添加して、2 nM の最終濃度を得た。23 にて 2 時間培養した後、各溶液を各膜の多重洗浄 (3x) を用いて膜ハーベスタにより濾過した。フィルタディスクをシンチレーションカクテルで計数して、磨砕 CPX の排除量を与え、或いは本発明の競合結合組成物により計数した。5 点曲線より大を用いて K<sub>i</sub> を発生させると共に、実験の回数を下表 1 に標識したカラムにて示す。

【0100】

【表 1】

化合物 #	K <sub>i</sub> - DDT <sub>1</sub> 細胞膜	K <sub>i</sub> - ブタ線条体
7	--	222 nM
10	--	188 nM
11	--	44 nM
12	820 nM	--
14	363 nM	--
15	922 nM	--
16	7701 nM	--
17	947 nM	--

【0101】

### 実施例 3

#### [<sup>35</sup>S] GTP S 結合分析

ギールシック等 (1991) およびロレンツェン等 (1993) により記載された方法の改変によって、A<sub>1</sub> アゴニスト刺激された [<sup>35</sup>S] GTP S 結合を決定した。50 mM の トリス - HCl 緩衝液 (pH 7.4) と、5 mM の MgCl<sub>2</sub> と、100 mM の NaCl と、1 mM のジチオスレイトールと、0.2 単位 ml<sup>-1</sup> の アデノシンデアミナーゼ と、0.5 % の BSA と、1 mM の EDTA と、10 mM の GDP と、0.3 nM の [<sup>35</sup>S] GTP S と、を含有する 0.1 ml の容積にて、CPA の濃度を変化させながら或いは変化させずに、30 にて 90 分間膜蛋白 (30 ~ 50  $\mu$ g) を培養した。10  $\mu$ M の GTP S を添加して非特異的結合を決定した。CPA の存在下における結合の合計と CPA の不存在下に決定された基本的結合との差としてアゴニスト刺激の結合を決定した。従来の報告は、アゴニスト刺激 [<sup>35</sup>S] GTP S 結合が GDP の存在に依存することを示している [ギールシック等 (1991) ; ロレンツェン等 (1993) ; トレイナー・アンド・ナホルスキー (1995) ]。予備実験において、10  $\mu$ M の GDP は CPA 依存性の [<sup>35</sup>S] GTP S 結合の最適刺激を与え、従ってこの濃度を全ての試験に使用した。飽和実験においては、0.5 nM の [<sup>35</sup>S] GTP S を 0.5 ~ 1000 nM の GTP S と共に培養した。培養の終了後、各懸濁物を濾過すると共に、保持された放射能を上記のように測定した。その結果を、完全アゴニスト N - 6 - シクロペンチルアデノシン (CPA) に対し基準化して示す。

【0102】

【表 2】

化合物#	GTP S
CPA	100%
8	104%
12	52%
13	69%
14	61%
15	48%
16	31%
17	52%

10

## 【0103】

## 実施例4

## cAMP分析

cAMPに向けられたウサギ抗体を使用すると共にアデノシン3',5'-環式リン酸(2'-O-スクシニル-3'-[<sup>125</sup>I]ヨードチロシンメチルエステル)およびアメルシャム・ファルマシア・バイオテク社(バイオトラック・セルラー・コミュニケーション分析)により記載されたような抗ウサギ特異性抗体を含有する蛍光微小球の追加トレーサーを用いてシンチレーション・プロキシミティー分析(SPA)を行った。要するに、DDT<sub>1</sub>細胞を不透明ウェルを有する透明底96ウェルマイクロタイタープレートにて、1ウェル当たり10<sup>4</sup>~10<sup>6</sup>細胞の濃度にて37℃で40μlのHBSS(5%CO<sub>2</sub>および95%湿度)にて培養した。ロリプラム(50μM)および5μMのホルスコリンの存在下に種々の濃度にてDDT<sub>1</sub>細胞と共に本発明の部分的もしくは完全A<sub>1</sub>アゴニスト(5μl)を37℃で10分間培養した。細胞を5μlの10%ドデシルトリメチルアンモニウムブロマイドでの処理に続くマイクロプレートシュカーを用いる振とうにより直ちに溶解させた。5分間にわたりプレートを培養した後、免疫試薬溶液(等容積のトレーサーと抗血清とSPA蛍光球とを含有する150μl)を各ウェルに添加した後、プレートを封止した。23℃にて15~20時間後に、蛍光微小球に対する[<sup>125</sup>I]cAMPの結合量をマイクロタイター・プレート・シンチレーション・カウンターで2分間にわたり計数することにより測定した。カウント数と、同様な手順を用いてcAMPにつき発生した標準曲線とを比較して、細胞溶解後に存在するcAMPを与えた。その結果を完全アゴニストN-6-シクロペンチルアデノシン(CPA)に対し基準化させて示す。すなわち、完全アゴニストCPAはホルスコリン誘発cAMP発生の量を基礎レベルまで減少させた。

20

30

## 【0104】

## 【表3】

化合物 #	c A M P
C P A	107%
8	37%
12	-9%
13	30%
14	47%
15	22%
16	22%
17	18%

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I	
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	9/00
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	9/04
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	9/10
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	25/08
<b>A 6 1 P</b>	<b>43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	43/00
<b>C 0 7 H</b>	<b>19/167</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 H	19/167

- (72)発明者 パレ、 ヴェンカタ ピー .  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 4 1 マウンテン ヴュ - ナンバーエフ 1 2 2 イー . ダナ ストリート 2 0 0
- (72)発明者 ヴァルケドカール、 ヴァイハヴ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 6 サニーヴェール エス . ベルナド アヴェニュー ナンバー 2 1 4 2
- (72)発明者 ベラルディネッリ、 ルイツ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 2 5 メンロ パーク ユニヴァーシティ ドライブ 7 0 4
- (72)発明者 イブラヒム、 プラブハ エヌ .  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 4 0 マウンテン ビュー ルビッチ ドライブ 3 3 8 0

審査官 澁野 留香

- (56)参考文献 特表平 1 1 - 5 1 1 4 3 6 ( J P , A )  
 国際公開第 9 8 / 0 0 8 8 5 5 ( W O , A 1 )  
 Journal of Medicinal Chemistry , 1 9 9 9 年 4 月 , 4 2 , 8 , p 1 3 9 3 - 1 4 0 0

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K  
 A61P  
 C07H  
 CA(STN)  
 REGISTRY(STN)