(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3933870号
(P3933870)
(45)発行日　平成19年6月20日(2007.6.20)　(24)登録日　平成19年3月30日(2007.3.30)

| (51)Int.Cl. | | | F I | | |
|---|---|---|---|---|---|
| C07H | 19/167 | (2006.01) | C07H | 19/167 | |
| A61K | 31/7076 | (2006.01) | A61K | 31/7076 | |
| A61P | 11/06 | (2006.01) | A61P | 11/06 | |
| A61P | 29/00 | (2006.01) | A61P | 29/00 | |
| A61P | 43/00 | (2006.01) | A61P | 43/00 | 111 |

請求項の数 22　(全 38 頁)

| | |
|---|---|
| (21)出願番号 | 特願2000-555916 (P2000-555916) |
| (86)(22)出願日 | 平成11年6月23日 (1999.6.23) |
| (65)公表番号 | 特表2002-518512 (P2002-518512A) |
| (43)公表日 | 平成14年6月25日 (2002.6.25) |
| (86)国際出願番号 | PCT/EP1999/004269 |
| (87)国際公開番号 | WO1999/067265 |
| (87)国際公開日 | 平成11年12月29日 (1999.12.29) |
| 審査請求日 | 平成15年2月28日 (2003.2.28) |
| (31)優先権主張番号 | 9813538.7 |
| (32)優先日 | 平成10年6月23日 (1998.6.23) |
| (33)優先権主張国 | 英国 (GB) |
| (31)優先権主張番号 | 9909482.3 |
| (32)優先日 | 平成11年4月23日 (1999.4.23) |
| (33)優先権主張国 | 英国 (GB) |

(73)特許権者　397009934
グラクソ　グループ　リミテッド
GLAXO　GROUP　LIMITED
イギリス　ミドルセックス　ユービー6　0エヌエヌ　グリーンフォード　バークレー　アベニュー　グラクソ　ウェルカムハウス　（番地なし）
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain
(74)代理人　100064285
弁理士　佐藤　一雄

最終頁に続く

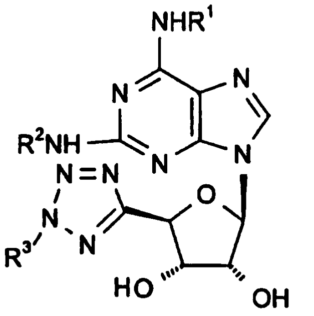
(54)【発明の名称】２－（プリン－９－イル）－テトラヒドロフラン－３，４－ジオール誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下式（Ｉ）の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：

【化１】



(I)

［上記式中、

$R^1$ は、$Ph_2CHCH_2$－であり、

$R^2$ は、－$(CH_2)_2$（ピペリジン－１－イル）であり、

$R^3$ は、$C_{1\sim3}$アルキル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－$(CH_2)_2OCOCH_3$、－$(CH_2)_{2\sim3}OH$、または－$(CH_2)_2$ハロゲンである。］

【請求項２】

$R^3$が、ｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－（$CH_2$）$_2$ $OCOCH_3$、または－（$CH_2$）$_{2\sim3}$ OHである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

（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－（３－ヒドロキシ－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－ピペリジン－１－イル－エチルアミノ）－プリン－９－イル］－５－（２－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、

酢酸２－（５－｛５Ｒ－［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］－３Ｓ，４Ｒ－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２Ｒ－イル｝－テトラゾール－２－イル）－エチルエステル、

（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－シクロプロピルメチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５－［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］－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－（２－ヒドロキシ－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－（２－クロロ－エチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル］－５－［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］－テトラヒドロ－フラン－３，４－ジオール、

（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－シクロブチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５－［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］－テトラヒドロ－フラン－３，４－ジオール、または

（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－アリル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５－［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］－テトラヒドロ－フラン－３，４－ジオール、

である式（Ｉ）の化合物、またはこれらのいずれかの塩もしくは溶媒和物。

【請求項４】

請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物を、１種類以上の薬学上許容可能な希釈剤またはキャリヤーと混合して含んでなる、医薬組成物。

【請求項５】

医薬品として使用するための、請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物。

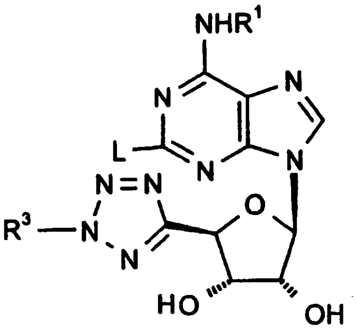
【請求項６】

炎症性疾患の治療用の医薬の製造における、請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学上許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項７】

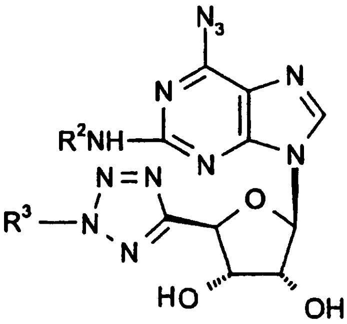
下式（II）の化合物を、

【化２】



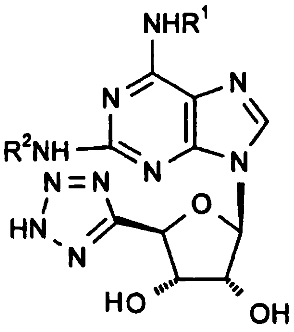

(II)

（式中、Ｌはハロゲンである）
式Ｒ$^{2}$ＮＨ$_{2}$の化合物と反応させ、ここで、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{2}$およびＲ$^{3}$は請求項１～３のいずれか一項で定義した通りである、
ことを含んでなる、請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物の調製法。
【請求項８】
下式（III）の化合物を還元することによって
【化３】



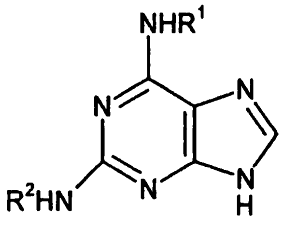

(III)

（ここで、Ｒ$^{2}$およびＲ$^{3}$は請求項１～３のいずれか一項で定義した通りである）
式（Ｉ）（式中、Ｒ$^{1}$は水素である）の化合物を調製する、
ことを含んでなる、請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物の調製法。
【請求項９】
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る、請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物の調製法。
【請求項１０】
式（Ｉ）の化合物またはその塩を別の塩に転換することをさらに含んでなる、請求項７～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
下式（Ｘ）の化合物を、
【化４】

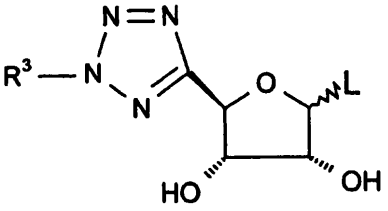



(X)

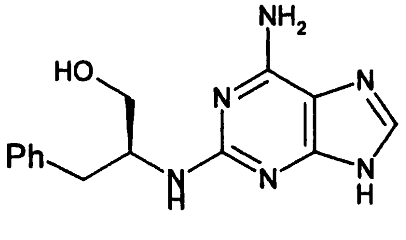
下式（XI）の化合物と反応させる、
$R^3-L$　　　　（XI）
（式中、Lはハロゲンであり、$R^1$、$R^2$および$R^3$は請求項１～3のいずれか一項で定義した通りである）
ことを但し書きなしに含んでなる、請求項１～3のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物の調製法。
【請求項１２】
下式（XII）の化合物を、
【化５】


(XII)

下式（Ｖ）の化合物と反応させ、ここで、$R^1$および$R^2$は請求項１～3のいずれか一項で定義した通りである
【化６】

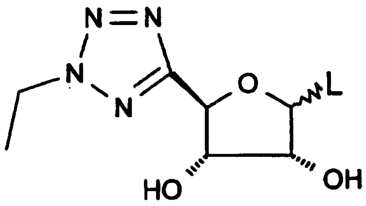

(V)

［式中、Lはハロゲンであり、$R^3$はｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－$(CH_2)_2OCOCH_3$、または－$(CH_2)_{2\sim3}OH$である］
ことを但し書きなしに含んでなる、請求項１～3のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物の調製法。
【請求項１３】
化合物（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、またはその塩もしくは溶媒和物の調製法である、請求項１１または１２に記載の方法。
【請求項１４】
下式の化合物を、
【化７】



下式の化合物と反応させること

【化８】

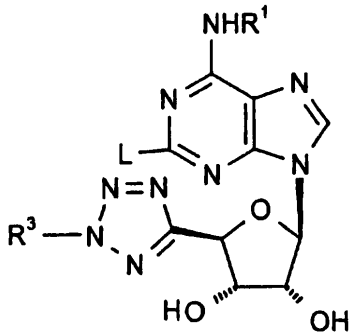


（式中、Ｌはハロゲンである）を含んでなる、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

下式（II）の化合物：

【化９】



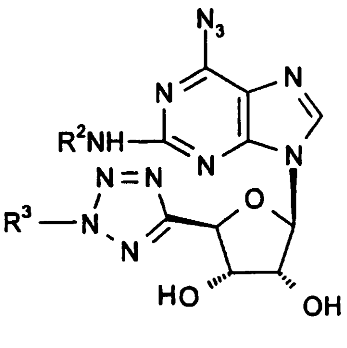
(II)

（式中、Ｌはハロゲンであり、Ｒ$^{1}$は請求項１～３のいずれか一項で定義した通りであり、Ｒ$^{3}$はｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＯＣＨ$_{3}$、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{2\sim3}$ＯＨである）。

【請求項１６】

下式（III）の化合物：

【化１０】



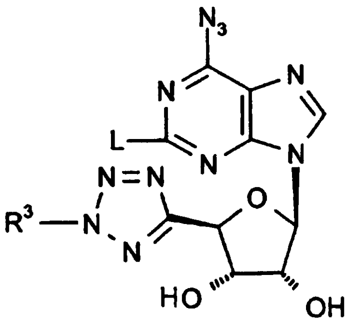
(III)

（式中、Ｒ$^{2}$は請求項１～３のいずれか一項で定義した通りであり、Ｒ$^{3}$はｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＯＣＨ$_{3}$、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{2\sim3}$ＯＨである）。

【請求項１７】

下式（IIIA）の化合物：

【化１１】



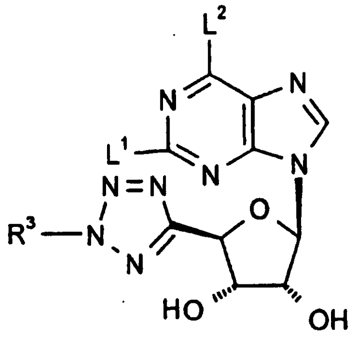
(IIIA)

（式中、Ｌはハロゲンであり、$R^3$はｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－（$CH_2$）$_2$ＯＣＯＣ$H_3$、または－（$CH_2$）$_{2\sim3}$ＯＨである）。

【請求項１８】

下式（IV）の化合物：

【化１２】



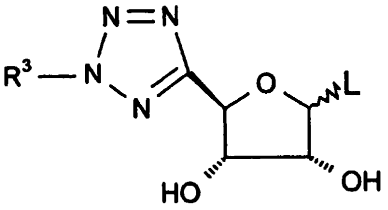
(IV)

（式中、$L^1$および$L^2$は独立してハロゲンであり、$R^3$はｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－（$CH_2$）$_2$ＯＣＯＣ$H_3$、または－（$CH_2$）$_{2\sim3}$ＯＨである）。

【請求項１９】

下式（Ｖ）の化合物：

【化１３】



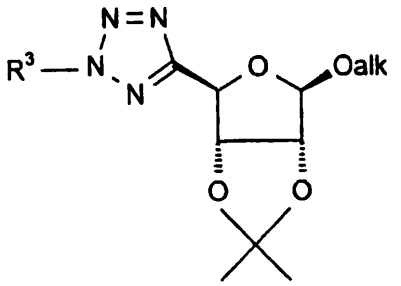
(V)

（式中、Ｌはハロゲンであり、$R^3$はｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－（$CH_2$）$_2$ＯＣＯＣ$H_3$、または－（$CH_2$）$_{2\sim3}$ＯＨである）。

【請求項２０】

下式（VI）の化合物：

【化１４】



（式中、ａｌｋは$C_{1\sim6}$アルキルであり、$R^3$はｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－（$CH_2$）$_2OCOCH_3$、または－（$CH_2$）$_{2\sim3}OH$である）。

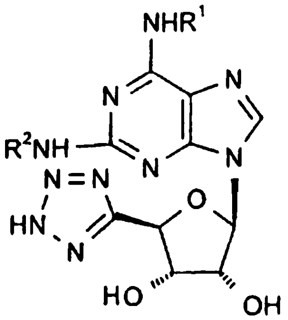
【請求項２１】

式中、ａｌｋがメチルである、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】

下式（Ｘ）の化合物：

【化１５】



（式中、$R^1$および$R^2$は請求項１～３のいずれか一項で定義した通りである）。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の背景】

発明の分野

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

【０００２】

【背景技術】

炎症は組織の損傷または微生物侵襲に対する主要な応答であり、白血球の内皮への接着、組織内での漏出および活性化を特徴とする。白血球の活性化により、毒性酸素化学種（例えば、超酸化物アニオン）を生成したり、顆粒生成物（例えば、ペルオキシダーゼおよびプロテアーゼ）を放出する可能性がある。循環性白血球としては、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種類の浸潤性白血球を含み、特定のプロフィールは組織内での接着分子、サイトカインおよび走化性因子発現のプロフィールによって調節される。

【０００３】

白血球の主要な機能は、細菌および寄生生物のような侵襲性生物から宿主を防護することである。組織が一旦損傷や感染を受けると、循環から冒された組織への白血球の局部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秩序だった破壊および食作用に続いて、組織修復および炎症性浸潤物の融解を考慮して制御される。しかしながら、慢性的炎症状態では、補充が不適当であることが多く、融解が適正に制御されず

、炎症反応が組織破壊を引起す。

【０００４】

イン・ビトロおよびイン・ビボでの研究から、アデノシンＡ２ａレセプターで活性な化合物は抗炎症作用を有することを示唆している証拠がある。この領域は、Cronstein（１９９４年）によって概説されている。単離した口中球についての研究では、超酸化物生成、脱顆粒、凝集および粘着性のＡ２ａレセプター伝達阻害が示されている（Cronstein et al.，１９８３年および１９８５年；Burkey and Webster，１９９３年；Richter，１９９２年；Skubitx et al.，１９８８年）。Ａ２ｂレセプターと比較してＡ２ａレセプターについて選択的な薬剤（例えば、ＣＧＳ２１６８０）を用いたところ、阻害のプロフィールはＡ２ａレセプターサブタイプに対する作用と一致すると思われる（Dianzani et al.，１９９４年）。アデノシン作動薬は、他のクラスの白血球をダウンレギュレーションする可能性もある（Elliot and Leonard，１９８９年；Peachell et al.，１９８９年）。完全な動物についての研究では、メトトレキセートの抗炎症作用はアデノシンおよびＡ２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.，１９９３年；Cronstein et al.，１９９３年および１９９４年）。アデノシン自身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.，１９９１年；Rosengren et al.，１９９５年）。更に、ヒトにおける循環アデノシンの濃度が増加すると（アデノシンデアミナーゼ欠損症の結果として）、免疫抑制を生じる（Hirschorn，１９９３年）。

【０００５】

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ＷＯ９４／１７０９０号、ＷＯ９６／０２５５３号、ＷＯ９６／０２５４３号明細書（Glaxo Group）。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、ＡＵ８７７１９４６号明細書に記載されている（Hoechst Japan）。消化器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は、ＥＰ－Ａ－４２３７７６号明細書およびＥＰ－Ａ－４２３７７７号明細書(Searle)に記載されている。血小板凝集阻害剤として有用な置換４'－ヒドロキシメチルアデノシン誘導体は、ＢＥ－７６８９２５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の４'－エステルは、米国特許第４６６３３１３号明細書、欧州特許第１３９３５８号明細書および米国特許第４７６７７４７号明細書(Warner Lambert)、米国特許第４９８５４０９号明細書(Nippon Zoki)、および米国特許第５０４３３２５号明細書(Whiby 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は、米国特許第５１０６８３７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４'－ヒドロキシメチルアデノシン誘導体は、米国特許第４７０４３８１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は、包括的にＤＴ－Ａ－２６２１４７０号明細書(Pharma-Waldhof)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は、米国特許第５２１９８４０号明細書、英国特許第２２０３１４９号明細書および欧州特許第２１９９０３６号明細書(Sandoz)、ＷＯ９４／０２４９７号明細書(US Dept. Health)、米国特許第４９６８６９７号明細書および欧州特許第２７７９１７号明細書(Ciba Geigy)、米国特許第５４２４２９７号明細書(Univ. Virginia)、および欧州特許第２３２８１３号明細書(Warner Lambert)に記載されている。プリン環の２位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は、ＤＴ２３１７７７０号明細書、ＤＴ２２１３１８０号明細書、米国特許第４１６７５６５号明細書、米国特許第３８６４４８３号明細書、および米国特許第３９６６９１７号明細書(Abbott Labs)、ＤＴ２０３４７８５号明細書(Boehringer Mannheim)、ＪＰ５８１７４３２２号明細書およびＪＰ５８１６７５９９号明細書(Tanabe Seiyaku)、ＷＯ９２／０５１７７号明細書および米国特許第５３６４８６２号明細書(Rhone Poulenc Rorer)、欧州特許第６６９１８号明細書(Procter and Gamble)、ＷＯ８６／００３１０

号明細書(Nelson)、欧州特許第２２２３３０号明細書、米国特許第４９６２１９４号明細書、ＷＯ８８／０３１４７号明細書およびＷＯ８８／０３１４８号明細書(Warner Lambert)、および米国特許第５２１９８３９号明細書、ＷＯ９５／１８８１７号明細書およびＷＯ９３／１４１０２号明細書(Lab UPSA)に記載されている。プリン環の２位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は、ＷＯ９５／１１９０４号明細書(Univ. Florida)に記載されている。アデノシンキナーゼ阻害剤として有用な４'－置換アデノシン誘導体は、ＷＯ９４／１８２１５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は、欧州特許第１６１１２８号明細書および欧州特許第１８１１２９号明細書(Warner Lambert)、および米国特許第３９８３１０４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は、米国特許第７５７７５２８号明細書(NIH)、ＷＯ９１／１３０８２号明細書(Whiby Research)、およびＷＯ９５／０２６０４号明細書(US Dept. Health)に記載されている。

【０００６】

感染防止活性を欠くことが認めら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は、Baker et al. (1974), Tetrahedron, 30, 2939-2942に記載されている。血小板凝集阻害剤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は、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は、Schmidt et al. (1974), Liebigs. Ann. Chem., 1856-1863に記載されている。

【０００７】

他の公表物としては、心筋および脳虚血、および癲癇の治療を目的とするアデノシン誘導体が記載されているＷＯ９８／１６５３９号明細書(Novo Nordisk A/S)、抗高血圧、心保護、抗虚血および抗脂肪分解特性を有するアデノシン誘導体に関するＷＯ９８／０１４２６号明細書(Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceutical Inc.)、および未置換オキサゾリルまたはイソオキサゾリルによって４'位が置換されているＮ，９－二置換アデニン誘導体、およびヒトにおけるサイトカインを必要とする疾患の治療を目的とする化合物の使用が記載されているＷＯ９８／０１４５９号明細書が挙げられる。ＷＯ９８／２８３１９号明細書(Glaxo Group Limited)はこの出願の最先優先日の後に公表され、４'－置換テトラゾール＝２－（プリン－９－イル）－テトラヒドロフラン－３，４－ジオール誘導体が記載されている。

【０００８】

【発明の概要】

本発明者らは、今般、白血球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抗炎症特性を有する化合物の新規な群を見出した。従って、これらの化合物は、白血球が炎症部位に関係している疾患における白血球によって誘導される組織損傷から保護する潜在的治療効果を有する。本発明の化合物は、副作用プロフィールにより用途が限定されている炎症性疾患の治療におけるコルチコステロイドのより安全な代替物であることもある。

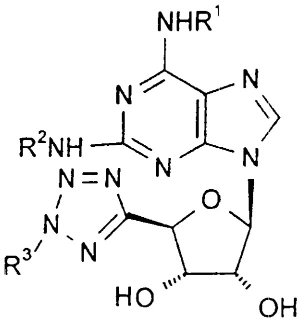
【０００９】

更に具体的には、本発明の化合物は、一般にヒトＡ３レセプターにおける有意な作動薬活性を欠いている点において既知のＡ２ａ選択的作動薬と比較して改良されたプロフィールを示すことがある。Ａ３レセプターは白血球（例えば、好酸球）および他の炎症性細胞（例えば、マスト細胞）にも見出され、これらのレセプターの活性化はプロ炎症性作用(pro-inflammatory effects)を有することがあるので(Kohno et al., 1996; Van Schaick et al., 1996)、このプロフィールは有利であると考えることができる。

【００１０】

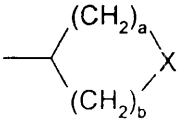
従って、本発明によれば、式（Ｉ）の化合物、およびその塩および溶媒和物が提供される。

【化１】

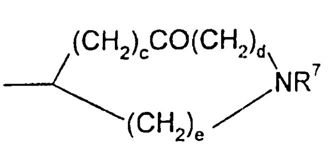


(I)

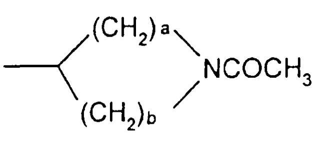
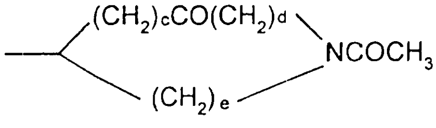
［上記式中、
$R^1$ および $R^2$ は、独立して
(i) $C_{3\sim8}$ シクロアルキル－、
(ii) 水素、
(iii) アリール$_2$ CHCH$_2$ －、
(iv) $C_{3\sim8}$ シクロアルキル$C_{1\sim6}$アルキル－、
(v) $C_{1\sim8}$ アルキル－、
(vi) アリール$C_{1\sim6}$アルキル－、
(vii) $R^4R^5N-C_{1\sim6}$ アルキル－、
(viii) $C_{1\sim6}$ アルキル－CH（$CH_2OH$）－、
(ix) アリール$C_{1\sim5}$ アルキル－CH（$CH_2OH$）－、
(x) アリール$C_{1\sim5}$ アルキル－C（$CH_2OH$）$_2$ －、
(xi) 独立して１個以上（例えば、１、２または３個）の－（$CH_2$）$_p$ $R^6$ 基によって置換された$C_{3\sim8}$ シクロアルキル、
(xii) $H_2NC(=NH)NHC_{1\sim6}$ アルキル－、
(xiii) 下式の基、
【化２】



またはＸに隣接する１個のメチレン炭素原子または両方にメチレンが存在するときには両方のメチレン炭素原子がメチルによって置換されている基、
(xiv) $-C_{1\sim6}$ アルキル－ＯＨ、
(xv) $-C_{1\sim8}$ ハロアルキル、
(xvi) 下式の基、
【化３】



(xvii) アリール、および
(xviii) －（$CH_2$）$_f$ $SO_2NH_g$（$C_{1\sim4}$ アルキル－）$_{2\sim g}$、または－（$CH_2$）$_f$ $SO_2NH_g$（アリール$C_{1\sim4}$ アルキル－）$_{2\sim g}$から選択される基であり、
$R^3$ はメチル、エチル、$-CH=CH_2$、ｎ－プロピル、$-CH_2CH=CH_2$、$-CH=CHCH_3$、イソプロピル、イソプロペニル、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロプロピルメチル、シクロプロペニルメチル、シクロブチル、シクロブテニル、－（Ｃ

$H_2$）$_q$ハロゲン、－（$CH_2$）$_h$Ｙ（$CH_2$）$_i$Ｈ、－（$CH_2$）$_h$$COOCH_3$、－（$CH_2$）$_h$$OCOCH_3$、－（$CH_2$）$_h$ＣＯＮ（$CH_2$）$_m$Ｈ（（$CH_2$）$_n$Ｈ）、－（$CH_2$）$_h$ＣＯ（$CH_2$）$_o$Ｈ、または－$CH_2$Ｃ（（$CH_2$）$_u$Ｈ）＝ＮＯ（$CH_2$）$_v$Ｈであり、
ＹはＯ、ＳまたはＮ（$CH_2$）$_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３～５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の範囲にあり、
ｆは２または３であり、かつｇは整数０～２であり、
ｐは０または１であり、
ｑは２または３であり、
ｈは２または３であり、
ｉは整数０～２であって、ｈ＋ｉは２～４の範囲にあるようなものであり、
ｊは整数０～２であって、ｈ＋ｉ＋ｊは２～４の範囲にあるようなものであり、
ｍおよびｎは独立して整数０～２であって、ｍ＋ｎが０～２の範囲にあるようなものであり、
ｏは整数０～２であって、ｈ＋ｏは２～３の範囲にあるようなものであり、
ｕおよびｖは独立して０または１であって、ｕ＋ｖは０～１の範囲にあるようなものであり、
$R^4$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$C_{1～6}$アルキルーであるか、または$NR^4R^5$は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を表すことができ、
$R^6$はＯＨ、$NH_2$、$NHCOCH_3$、またはハロゲンであり、
$R^7$は水素、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルキルアリールまたは－$COC_{1～6}$アルキルであり、
Ｘは$NR^7$、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたは$SO_2$であり、
但し、$R^3$がメチル、エチルまたはイソプロピルであるときには、$R^1$および／または$R^2$は独立して
(a)　－（$CH_2$）$_f$$SO_2NH_g$（$C_{1～4}$アルキルー）$_{2～g}$、または
－（$CH_2$）$_f$$SO_2NH_g$（アリール$C_{1～4}$アルキルー）$_{2～g}$
（但し、ｆは２または３であり、ｇは整数０～２である）、
(b)　１以上の基－（$CH_2$）$_p$$NHCOCH_3$
によって独立して置換されている$C_{3～8}$シクロアルキル、
(c)　下式の基、
【化４】

またはＸに隣接する１個のメチレン炭素原子または両方にメチレンが存在するときには両方のメチレン炭素原子がメチルによって置換されている基、
(d)　下式の基
【化５】

でなければならない］。

【００１１】

【発明の具体的説明】

$C_{1\sim6}$アルキルに関する表示は、直鎖または分岐鎖状でよくかつ飽和または不飽和でもよいが、好ましくは飽和の１～６個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基に関する表示を包含する。$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim8}$アルキルに関する表示も、同様に解釈することができる。

【００１２】

アリールに関する表示は、単環性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）および例えば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、これらの総ては場合によっては、例えば$C_{1\sim6}$アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、$C_{1\sim6}$アルコキシ、シアノ、アミノ、$SO_2NH_2$または$-CH_2OH$によって置換することができるものに関する表示を包含する。

【００１３】

$R^1$および$R^2$についての$C_{3\sim8}$シクロアルキルの例としては、単環性アルキル基（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル）、および二環性アルキル基（例えば、エキソノルボルナー２－イルのようなノルボルニル）が挙げられる。

【００１４】

$R^1$および$R^2$についての（アリール）$_2CHCH_2-$の例としては、$Ph_2CHCH_2-$または一方または両方のフェニル残基がハロゲンまたは$C_{1\sim4}$アルキルなどによって置換されている上記の基が挙げられる。

【００１５】

$R^1$および$R^2$についての$C_{3\sim8}$シクロアルキル$C_{1\sim6}$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。

【００１６】

$R^1$および$R^2$についての$C_{1\sim8}$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。

【００１７】

$R^1$および$R^2$についてのアリール$C_{1\sim6}$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、またはイミダゾリルが$C_{1\sim6}$アルキル（特に、メチル）によってＮ－置換されているこの基が挙げられる。

【００１８】

$R^1$および$R^2$についての$R^4R^5N-C_{1\sim6}$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。

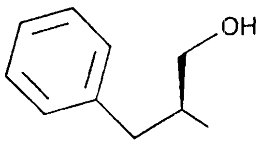
【００１９】

$R^1$および$R^2$についての$C_{1\sim6}$アルキル$-CH(CH_2OH)-$の例としては、$Me_2CHCH(CH_2OH)-$が挙げられる。

【００２０】

$R^1$および$R^2$についてのアリール$C_{1\sim5}$アルキル$-CH(CH_2OH)-$の例としては、$PhCH_2CH(CH_2OH)-$、具体的には

【化１６】



が挙げられる。

【００２１】

$R^1$および$R^2$についてのアリール$C_{1\sim5}$アルキル－Ｃ（$CH_2OH$）$_2$－の例としては、特に$PhCH_2C$（$CH_2OH$）$_2$－が挙げられる。

【００２２】

$R^1$および$R^2$についての独立して１個以上（例えば、１、２または３個）の－（$CH_2$）$_p$$R^6$基によって置換された$C_{3\sim8}$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。

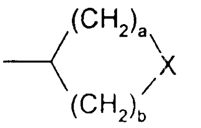
【００２３】

$R^1$および$R^2$についての$H_2NC$（＝ＮＨ）$NHC_{1\sim6}$アルキル－の例としては、$H_2NC$（＝ＮＨ）ＮＨ（$CH_2$）$_2$－が挙げられる。

【００２４】

$R^1$および$R^2$についての式

【化２】



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$C_{1\sim6}$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－ジオキシドチオフェン－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．λ．６－チオピラン－４－イルが挙げられる。

【００２５】

$R^1$および$R^2$についての－$C_{1\sim6}$アルキル－ＯＨ基の例としては、－$CH_2CH_2OH$が挙げられる。

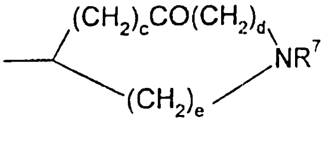
【００２６】

$R^1$および$R^2$についての$C_{1\sim8}$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。

【００２７】

$R^1$および$R^2$についての式

【化３】



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－$C_{1\sim6}$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。

【００２８】
$R^1$およびR$^2$についてのアリールの例としては、場合によってはハロゲン（例えば、フッ素、特に４－フッ素）によって置換されているフェニルが挙げられる。
【００２９】
$R^7$についての$C_{1\sim6}$アルキルの例としてはメチルが挙げられ、$R^7$についての$C_{1\sim6}$アルキルアリールの例としてはベンジルが挙げられる。$R^7$についての$COC_{1\sim6}$アルキルの例としては、－$COCH_3$が挙げられる。
【００３０】
$R^3$についての$C_{1\sim5}$アルキルの例としては、ｎ－プロピルおよびアリルが挙げられる。$R^3$についての$C_{3\sim4}$シクロアルキルの例としては、シクロブチルが挙げられる。$R^3$についての－$(CH_2)_hO(CH_2)_iH$の例としては、－$(CH_2)_2OMe$が挙げられる。ハロゲンまたはヒドロキシによって置換された$C_{2\sim4}$アルキルの例としては、－$(CH_2)_2Cl$、－$(CH_2)_2OH$および－$(CH_2)_3OH$が挙げられる。
【００３１】
$R^1$および$R^2$は、両方とも水素とはならないのが好ましい。
【００３２】
$R^1$は、アリール$_2CHCH_2$－、$C_{1\sim8}$アルキル－、水素またはアリール$C_{1\sim6}$アルキル－であるのが好ましい。
【００３３】
$R^1$は、$Ph_2CHCH_2$－、－$CH(Et)_2$、水素、またはフェニルエチル－、特に$Ph_2CHCH_2$－であるのが好ましい。
【００３４】
$R^2$は、$R^4R^5N$－$C_{1\sim6}$アルキル－、アリール$C_{1\sim6}$アルキル－、アリール$C_{1\sim5}$アルキル$CH(CH_2OH)$－、アリール$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{1\sim6}$アルキル－$CH(CH_2OH)$－であるのが好ましい。
【００３５】
$R^2$は、$(CH_2)_2$（ピペリジン－１－イル）、２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル、１Ｓ－ヒドロキシメチル－２－フェニルエチル、フェニルエチル、または１Ｓ－ヒドロキシメチル－２－メチルプロピル、特に－$(CH_2)_2$（ピペリジン－１－イル）であるのが、特に好ましい。
【００３６】
$R^3$は、$C_{1\sim3}$アルキル（ｎ－プロピルおよび２－プロペニルなど）、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－$(CH_2)_2OCOCH_3$、－$(CH_2)_{2\sim3}OH$、または－$(CH_2)_2$ハロゲンであるのが好ましい。更に好ましくは、$R^3$はｎ－プロピル、２－プロペニル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、－$(CH_2)_2OCOCH_3$または－$(CH_2)_{2\sim3}OH$である。
【００３７】
$R^3$は－$(CH_2)_2OCOCH_3$、－$(CH_2)_2OH$または$(CH_2)_3OH$であるのが好ましく、特に－$(CH_2)_2OCOCH_3$または－$(CH_2)_2OH$が好ましく、－$(CH_2)_2OH$が最も好ましい。
【００３８】
$R^4$および$R^5$は、独立して水素、Ｃ１～６アルキル、またはアリールであるか、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を表すのが好ましい。
【００３９】
Ｘは、$NR^7$、Ｏ、Ｓまたは$SO_2$、特に$NR^7$または$SO_2$、具体的には$NR^7$であるのが好ましい。
【００４０】
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。
【００４１】

$R^7$ は水素であるのが好ましい。

【００４２】

ｐは、０であるのが好ましい。ｑは、２であるのが好ましい。ｈは、２であるのが好ましい。ｉは、０または１であり、特に０が好ましい。ｊは、１であるのが好ましい。ｍおよびｎは、０または１であるのが好ましい。ｏは、１であるのが好ましい。

【００４３】

ｕおよびｖは、０であるのが好ましい。

【００４４】

$R^6$ は、ＯＨまたは$NH_2$であるのが好ましく、特に$NH_2$であるのが好ましい。

【００４５】

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

【００４６】

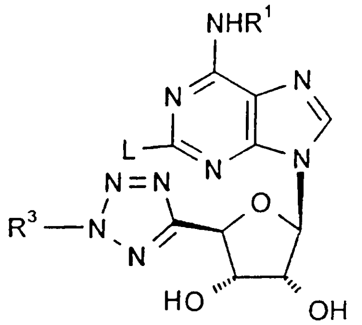
式（Ｉ）の表示は、テトラヒドロフラン環の回りの位置における絶対立体化学を示している。側鎖が不整中心を含むときには、本発明は鏡像異性体（ラセミ混合物など）およびジアステレオ異性体の混合物、並びに個々の鏡像異性体へ敷衍される。一般に、精製した単一鏡像異性体の形態の式（Ｉ）の化合物を用いるのが好ましい。

【００４７】

本発明者らは、式（Ｉ）の化合物の調製法であって、

(a) 下式（II）の相当する化合物またはその保護誘導体を、

【化６】



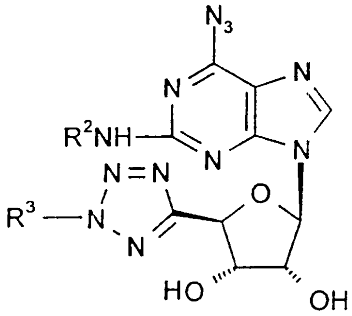

(II)

（式中、Ｌは脱離基である）

式$R^2NH_2$の化合物またはその保護誘導体と反応させ、

(b) 下式（III）の化合物、またはその保護誘導体を還元することによって

【化７】




(III)

式（Ｉ）（式中、$R^1$ は水素である）の化合物を調製し、または

(c) 保護されている式（Ｉ）の化合物を脱保護し、所望ならばまたは必要ならば、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、調製法も提供する。

【００４８】

工程(a)において、Ｌは、ハロゲン、例えば塩素またはフッ素のような脱離基である。工

程(a)の反応は、一般にＤＭＳＯのような溶媒の存在下にて５０℃～１５０℃の温度まで試薬を加熱することによって行われる。好ましくは、三置換有機アミン（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）のような有機塩基も、反応に含まれる。これらの条件下では、反応は高効率で速やかに進行する経口があるので、Ｈａｌはフッ素（特に、$Ｒ^1$が水素であるとき）であるのが特に好ましい。

【００４９】

工程(b)では、還元反応は、例えば標準的条件下で、Ｐｄ／Ｃ上などで接触水素化によって行うことができる。

【００５０】

工程(c)では、保護基の例およびそれらの除去の手段は、T.W. Greene, 「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」（J. Wiley and Sons, １９９１年）に記載されている。適当なヒドロキシル保護基としては、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）であって加水分解によって除去できるもの、およびアリールアルキル（例えば、ベンジル）であって接触水素化分解によって除去できるものが挙げられる。適当なアミン保護基としては、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）であって適宜加水分解または水素化分解によって除去できるものが挙げられる。

【００５１】

式（Ｉ）の化合物の適当な塩としては、無機または有機酸から誘導される酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素塩、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩、メタンスルホン酸塩、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のような生理学的に許容可能な塩、および適当である場合には、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩のような無機塩基塩が挙げられる。式（Ｉ）の化合物の他の塩としては、生理学的に許容可能ではないが、式（Ｉ）の化合物およびその生理学的に許容可能な塩の調製に用いることができる塩が挙げられる。このような塩の例としては、トリフルオロ酢酸塩およびギ酸塩が挙げられる。

【００５２】

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。

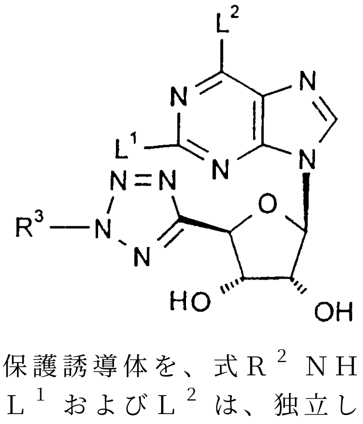
【００５３】

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。

【００５４】

式（II）の化合物またはその保護誘導体は、（IV）

【化１３】



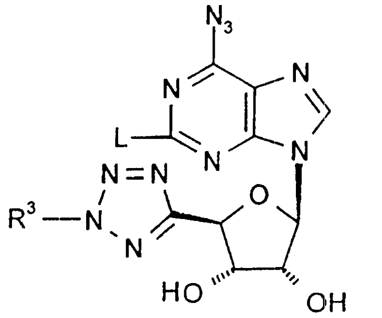

(IV)

の化合物またはその保護誘導体を、式$Ｒ^2ＮＨ_2$の化合物と反応させることによって調製することができる。$Ｌ^1$および$Ｌ^2$は、独立してハロゲン、例えば塩素またはフッ素のような脱離基を表す。この反応は、好ましくはアルコール（例えば、イソプロパノール）のような溶媒中で、高温（例えば、還流温度）で、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で行われる。

【００５５】

式（III）の化合物またはその保護誘導体は、式（IIIA）

【化１２】



(IIIA)

（式中、Ｌはハロゲン、例えば塩素またはフッ素のような脱離基である）の化合物またはその保護誘導体を、通常の条件下で式Ｒ２ＮＨ２の化合物と反応させることによって調製することができる。

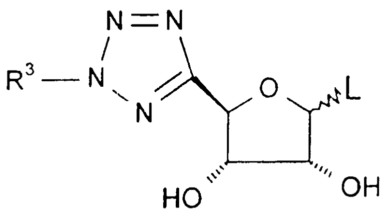
【００５６】

式（IIIA）の化合物またはその保護誘導体は、式（IV）の化合物またはその保護誘導体を通常の条件下でアジド、例えばナトリウムアジドと反応させることによって調製することができる。

【００５７】

式（IV）の化合物またはその保護誘導体は、式（Ｖ）

【化１４】



(V)

（式中、Ｌは脱離基である）の化合物またはその保護誘導体を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調製することができる。

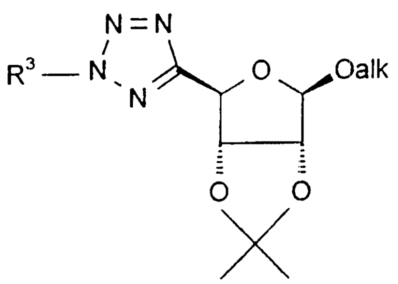
【００５８】

リボースの２および３位のヒドロキシル基がアセチルなどによって保護されている式（Ｖ）の化合物を用いるのが好ましい。脱離基ＬはＯＨでよいが、$C_{1\sim6}$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、アセチルオキシである。反応は、ＭｅＣＮのような不活性溶媒中でルイス酸（例えば、ＴＭＳＯＴｆ）およびＤＢＵの存在下にて反応体を組み合わせ、例えば７０～８０℃に加温することによって行うことができる。

【００５９】

式（Ｖ）の化合物は、式（VI）

【化１５】



(VI)

（式中、ａｌｋはＣ$_{1～6}$アルキル、例えばメチルである）の化合物から、式（VI）の化合物を水中でトリフルオロ酢酸で処理した後、再保護、例えばピリジン中で無水酢酸との反応によって調製することができる。

【００６０】

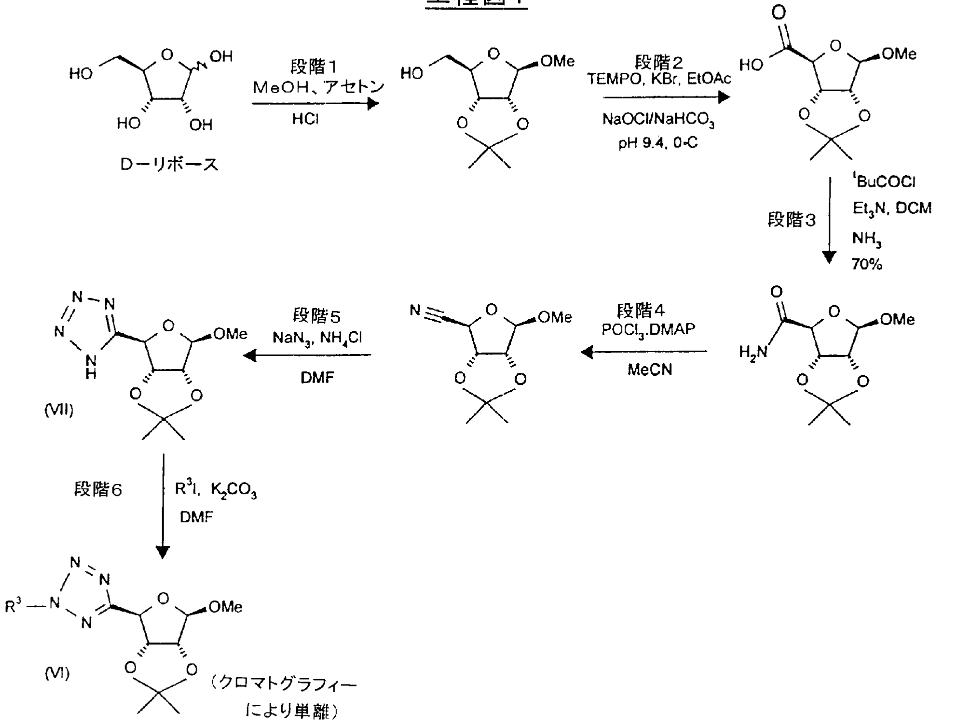
式（Ｖ）（式中、Ｌはハロゲンである）の化合物は、相当する１－アルコールまたは１－エステル、例えばアセテートから調製することができる。反応は、一般に無水ＨＣｌまたはＨＢｒで処理することによって起こる。１－ヨウ化物は、ヨウ化トリメチルシリルで処理することによって直接調製することができ、１－フッ化物は、ＤＡＳＴで処理して調製することができる。不活性溶媒、例えばジエチルエーテル、ＤＣＭ、ＴＨＦ、またはＣＣｌ$_4$が、一般に適当である。

【００６１】

式（VI）の化合物は、下記の工程図１に従って調製することができる。

【化１７】

工程図1




【００６２】

段階１～６の一般的条件は、当業者には知られている。工程図１に示した試薬および条件は例条件であり、同一化学変換を行うための代替試薬および条件は当業者には知られていることがある。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）の化合物の様々なＣ$_{1～6}$アルキルオキシ脱離基を得ることができる。段階１は、ＨＣｌの使用を過塩素酸（ＨＣｌＯ$_4$）および２，２－ジメトキシプロパン、あるいは塩化アセチル（これは、高収率が保持されかつ過塩素酸塩の使用

を回避することができる利点を有する）に代えることができる点で変更することもできる。代替反応条件を段階３で用いることができ、酢酸エチル、塩化チオニルおよび気体状アンモニアを利用することができる（これは、塩素化溶媒を使用および問題点の多いピバリン酸アンモニウム不純物の合成が回避されるという利点を有する）。段階４は、反応条件においてＰＯＣｌ$_3$、ＴＥＡ、ＤＭＦ、および酢酸エチルを用いて行うこともできる（これは、有害なＤＭＡＰを使用する必要がない）。ＯＭｅ以外の脱離基が所望な式（VII）の化合物は、式（Ｖ）の化合物の調製についての上記の方法と同様にして調製することができる。代替基を用いて、段階１におけるリボースの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が採る円柱でアジドトリメチルシランおよびジブチルスズ酸化物を用いて好ましく行うことができることを見出した。

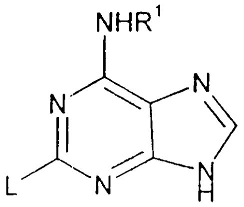
【００６３】

段階６に従って、不純な生成物は、通常の手法を用いて、特に窒素圧下でフラッシュクロマトグラフィー条件を用いて精製することができる。本発明者らは、満足な条件は、Keiselgel 60 (Merck 9385)カラムに最小容積のジクロロメタンに溶解した不純な生成物を充填し、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含むことを見出した。

【００６４】

式（II）の化合物およびその保護誘導体は、式（Ｖ）の化合物またはその保護誘導体を、式（VIII）

【化１８】




(VIII)

（式中、Ｌは、ハロゲン、例えば塩素またはフッ素のような脱離基である）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調製することもできる。

【００６５】

式（Ｖ）の化合物は、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大きな立体選択性を生じる傾向を有するので、例えばアセチルまたはベンゾイルにより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。

【００６６】

この工程は、この反応が一般に迅速でありかつ効率的であり、反応により結晶性の高い生成物を生成する傾向を有するので、Ｌがフッ素であるときに特に好ましい（Ｒ$^1$が水素であるときに最も好ましい）。

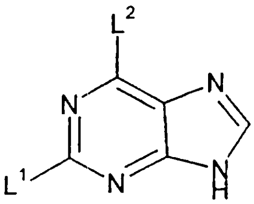
【００６７】

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

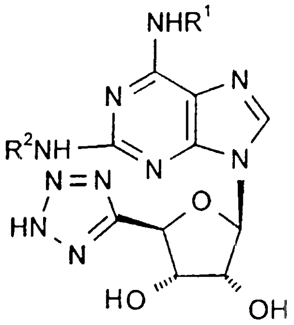
【００６８】

式（Ｖ）の化合物（保護形態）と式（VIII）の化合物との反応は、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、アセトニトリルのような不活性溶媒中で行った後、水などで処理することにより行うことができる。Ｌがハロゲンであるとき、シリル化剤が含まれているときには、ルイス酸は一般に省くことができる。

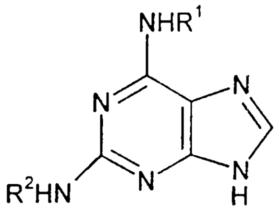
【００６９】
ある種の式（VIII）の化合物は既知である。式（VIII）の他の化合物は、式（IX）
【化１９】


(IX)

（式中、$L^1$ および $L^2$ は、独立してハロゲン、例えば塩素またはフッ素のような脱離基である）の化合物を、
通常の条件下で、$R^1NH_2$ と反応させることによって調製することができる。
【００７０】
式 $R^1NH_2$、$R^2NH_2$ およびIXの化合物は、既知であるか、またはそれ自体知られている通常の方法によって調製することができる。
【００７１】
本発明のもう一つの態様として、式（Ｉ）の化合物を但し書きなしで提供するのに用いることができる新規な方法も提供する。
【００７２】
従って、式（Ｉ）の化合物を但し書きなしで製造する方法であって、
(d)　下式（Ｘ）の化合物と反応させ、
【化８】


(X)

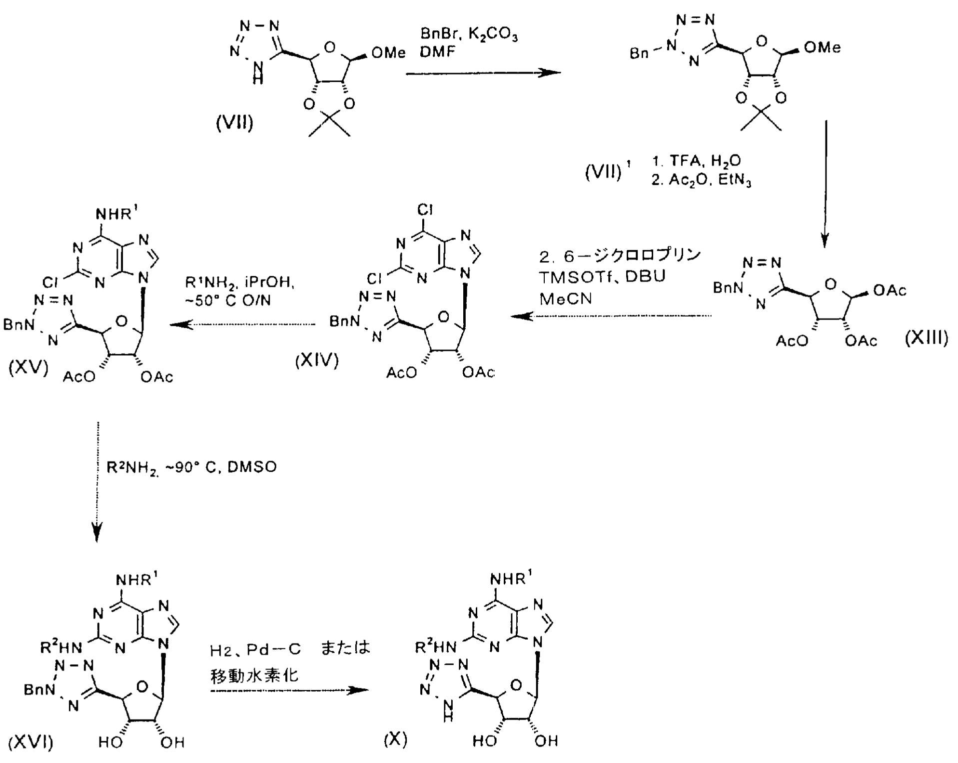
の相当する化合物を、下式（XI）の相当する化合物を、
$R^3-L$ （XI）
（式中、Ｌは脱離基である）または
(e)　下式（XII）
【化９】


(XII)

式（Ｖ）の化合物またはその保護誘導体と反応させる
ことを含んでなる、方法を提供する。
【００７３】
工程(d)は、一般に温和な塩基、例えば $K_2CO_3$ および不活性有機溶媒、例えばＤＭＦの存在下にて、２種類の試薬を組み合わせて行う。典型的な脱離基Ｌとしては、ハロゲン（例えば、Ｂｒ）が挙げられる。

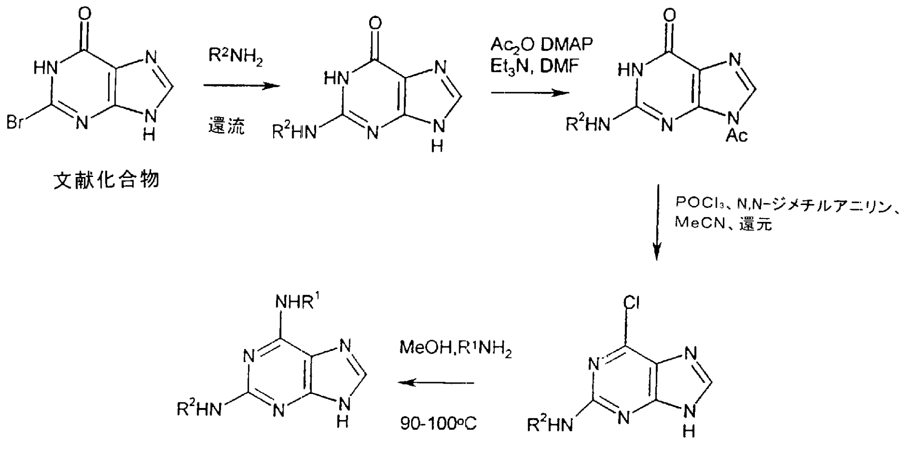
【００７４】
工程(e)は、一般にＭｅＣＮのような不活性溶媒中でルイス酸（例えば、ＴＭＳＯＴｆ）および場合によってはシリル化剤（例えば、ＢＳＡ）の存在下にて行う。Ｌはアセチルオキシであり、２個のヒドロキシ基をアセチルエステルとして保護するのが好ましい。次に、脱保護段階（$K_2CO_3$のような温和な塩基を用いる）が、式（Ｉ）の化合物を生成させるのに必要となる。
【００７５】
式（Ｘ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物の調製について上記したのと類似の方法によって調製することができる。式（Ｘ）の化合物を、式（II）、（III）、（IIIA）、および／または（IV）（式中、$R^3$は水素によって置換されている）の化合物の類似法によって調製するときには、これらの化合物は、テトラゾールのＮ２位を保護するのが好ましい。適当な保護基はベンジルであり、塩基（例えば、$K_2CO_3$）の存在下にて未保護のテトラゾールをハロゲン化ベンジル（例えば、臭化ベンジル）で処理することによって組込むことができる。式（Ｘ）の化合物の代表的な調製法を、工程図２に示す。
【化２０】

工程図2




【００７６】
式（XI）の化合物は既知であるか、または既知の方法によって調製することができる。
【００７７】
式（XII）の化合物は、例えば下記の工程図３に従って、調製することができる。
【化２１】

工程図3




【００７８】
工程(d)および(e)は、化合物（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－ジオールおよびその塩および溶媒和物、特にマレイン酸塩の調製に特に適している。

【００７９】
工程(e)が好ましい。

【００８０】
式（Ｉ）の化合物のについての白血球の機能を阻害する潜在能力は、Ｎ－ホルミルメチオニル－ロイシル－フェニルアラニン（ｆＭＬＰ）のような化学誘因物質で刺激した好中球からの超酸化物（$Ｏ_2^-$）の生成を阻害する能力によって示すことができる。従って、式（Ｉ）の化合物は、白血球が炎症部位に関与している疾患における白血球によって誘導される組織損傷から防御する潜在的な治療効果を有する。

【００８１】
本発明の化合物が潜在的に有効な抗炎症作用を有する疾患状態の例としては、気道の疾患、例えば成人呼吸促進症候群（ＡＲＤＳ）、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（ＣＯＰＤ）、気腫、鼻炎、および敗血症性ショックが挙げられる。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）などの腸の炎症性疾患、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って派生的に生じる腸の炎症性疾患、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のような消化器系疾患が挙げられる。更に、本発明の化合物は、乾癬、アレルギー性皮膚炎および過敏反応のような皮膚疾患、および炎症性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。

【００８２】
本発明の化合物が潜在的に有効な作用を示す疾患状態の他の例としては、末梢血管疾患、虚血後再灌流障害、および特発性超好酸球症候群のような心疾患が挙げられる。

【００８３】
リンパ球の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の治療に用いられる。

【００８４】
本発明の化合物は、転移の阻害に用いることもできる。

【００８５】
特に興味深い疾患としては、喘息およびＣＯＰＤが挙げられる。

【００８６】
当業者であれば、本明細書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。
【００８７】
上記のように、式（Ｉ）の化合物は、ヒトまたは獣医薬において、特に抗炎症薬として用いられる。
【００８８】
従って、本発明のもう一つの態様として、ヒトまたは獣医薬において、特に白血球によって誘導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使用するための式（Ｉ）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。
【００８９】
本発明のもう一つの態様によれば、白血球によって誘導される組織損傷を受けやすい炎症性疾患の患者を治療するための医薬の製造を目的とする式（Ｉ）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。
【００９０】
もう一つのまたは別の態様では、白血球によって誘導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の患者に式（Ｉ）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効量を投与することを含んでなる、方法が提供される。
【００９１】
本発明による化合物は、任意の好都合な方法で投与用に処方することができ、従って、本発明はその範囲内に式（Ｉ）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キャリヤーまたは賦形剤と一緒に含んでなる抗炎症治療に用いるための医薬組成物も包含する。
【００９２】
成分を混合することを含んでなる上記医薬組成物の製造法も提供される。
【００９３】
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、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。
【００９４】
経口投与用の錠剤およびカプセルは、通常の賦形剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、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のような結合剤、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のような充填剤、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、またはシリカのような滑沢剤、ジャガイモ澱粉、クロスカルメロースナトリウム、または澱粉グリコール酸ナトリウムのような崩壊剤、またはラウリル硫酸ナトリウムのような湿潤剤を含むことができる。錠剤は、当該技術分野で周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、エマルション、シロップまたはエリキシルの形態とすることができ、または乾燥生成物として提供して、使用前に水または他の適当なビヒクルで構成することもできる。このような液体製剤は、通常の添加剤、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、または水素化食用脂肪のような懸濁剤、レシチン、ソルビタン、モノオレイン酸塩またはアラビアゴムのような乳化剤、アーモンド油、分溜ココナッツ油、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のような非水性ビヒクル（食用油を包含することがある）、または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防腐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。
【００９５】

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。

【００９６】

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。

【００９７】

本発明による化合物は、ボーラス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シリンジのような単位投与形態、または防腐剤を添加した複数投与容器で提供することもできる。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ションのような形態を採ることができ、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、粉末形態であって、使用前に適当なビヒクル、例えば滅菌し発熱物質不含水で構成することができる。乾燥した固形形態は、滅菌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、または滅菌代　それぞれの容器に無菌的に充填して凍結乾燥することによって調製することができる。

【００９８】

本明細書で用いる局所投与とは、注入および吸入による投与を包含する。局所投与用の様々な種類の製剤の例としては、軟膏、クリーム、ローション、ペッサリー、スプレー、エアゾール、吸入器または注入器で用いるカプセルまたはカートリッジ、噴霧器用の溶液、または点滴剤（例えば、点眼薬または点鼻薬）が挙げられる。

【００９９】

軟膏およびクリームは、例えば水性または油性基剤を用いて、適当な増粘剤および／またはゲル化剤および／または溶媒を加え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、水、および／または流動パラフィンのような油、または落花生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が挙げられる。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られる。

【０１００】

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、通常は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。

【０１０１】

外部適用用の粉末は、タルク、ラクトースまたは澱粉のような任意の適当な粉末基剤を用いて形成することができる。点滴薬は、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。

【０１０２】

スプレー組成物は、水性溶液または懸濁液として、または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などの適当な噴射剤を用いて加圧パックから放出されるエアゾールとして処方することができる。

【０１０３】

鼻内スプレーは、水性または非水性ビヒクルを用いて、増粘剤、ｐＨを調節するための緩衝剤塩または酸または塩基、等張性調節剤、または酸化防止剤のような薬剤を添加して処方することができる。

【０１０４】

吸入器または注入器に使用するための例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジ、または例えば積層アルミニウム箔のブリスターを、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ように処方することができる。

【０１０５】

噴霧による吸入用溶液は、水性ビヒクルに酸またはアルカリ、緩衝剤塩、等張性調節剤、または抗微生物薬のような薬剤を添加して処方することができる。それらを濾過またはオートクレーブ中での加熱によって滅菌することができ、または非滅菌生成物として提供することもできる。

【０１０６】

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、クロモグリケート））、またはβ－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）と組み合わせて用いることもできる。

【０１０７】

従って、本発明は、もう一つの態様では、式（Ｉ）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もう一つの治療上活性な薬剤、例えばコルチコステロイドまたはＮＳＡＩＤのような抗炎症薬と一緒に含んでなる組合せを提供する。

【０１０８】

上記引用の組合せは、医薬処方物の形態で用いる目的で好都合に提供することができ、従って、上記で定義した通りの組合せを生理学的に許容可能なその希釈剤またはキャリヤ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を表す。

【０１０９】

このような組合せの個々の成分は、別個のまたは組み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。

【０１１０】

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回好都合に投与することができる。正確な用量は、患者の年齢および状態、および選択した特定の投与経路によって変化することは当然である。

【０１１１】

本発明の化合物は、同様な既知化合物よりも一層効果的であり、選択性が大きく、副作用が少なく、作用時間が長く、好ましい経路によりバイオアベイラビリティが高く、吸入によって投与するときには全身的活性が小さく、または一層所望な特性を有することがあるという利点を有する。

【０１１２】

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

【０１１３】

本発明のもう一つの態様として、新規かつ有用な中間体としてのある種の化合物を提供する。

【０１１４】

本発明の化合物を、下記のスクリーンに準じてイン・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従って関連ヒトアデノシンレセプターについての遺伝子でトランスフェクションしたチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）を用いて測定する。ＣＨＯ細胞をサイクリックＡＭＰ応答要素でもトランスフェクションし、分泌された胎盤性アルカリホスファターゼ（ＳＰＡＰ）の遺伝子を活性化する（Wood，１９９５年

）。試験化合物の効果を、ｃＡＭＰ（Ａ２ａ）の基底水準またはＳＰＡＰの水準の変化によって反映されるようにホルスコリン増進ｃＡＭＰに対するそれらの効果によって測定する。次に、化合物についてのＥＣ$_{50}$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）に対する比として測定する。

【０１１５】

(2) 感作モルモットにおける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（１mg／kg, ｉｐ）を投与し、アナフィラキシー性気管支痙攣を防御する。次に、本発明の化合物を、卵白アルブミンの投与（卵白アルブミンの５０μｇ／mlから生成したエアゾールを３０分間呼吸）の直前に吸入経路（化合物のエアゾールを３０分間呼吸）によって投与する。抗原投与の２４時間後に、モルモットを屠殺し、肺を洗浄する。次に、総および示差白血球数を気管支肺胞洗浄液について測定し、好酸球蓄積を５０％減少させる試験化合物の用量（ＥＤ$_{50}$）を測定する（Sanjar et al., １９９２年）。

【０１１６】

参考文献：

Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), Gastroenterology 104, pp 31-37;
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;
Cronsterin 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, 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;
Hirschorn R, (1993), Pediatr. Res. 33, pp S35-41;
Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiba M; Jacobson KA, (1996), Blood, 88, pp 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;
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, pp 311-314;
Wood KV, (1995), Curr. Opinion Biotechnology, 6, pp 50-58.

【０１１７】

【実施例】

本発明を、下記の例によって説明する。

<u>一般的な実験の詳細な説明</u>

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、０．０４０～０．０６３mmメッシュ（例えば、Merck Art 9385）であって、カラム溶出を５psiまでの負荷窒素圧によって加速したものを表

す。薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を用いた場合には、５×１０cmシリカゲル60 $F_{254}$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によって精製するときには、これはＣ１８逆相カラム(1" Dynamax)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、化合物は、特に断らない限りそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【０１１８】

標準的な自動調製用ＨＰＬＣカラム、条件、および溶離剤

自動調製用高性能液体クロマトグラフィー（ａｕｔｏｐｒｅｐ．ＨＰＬＣ）は、Supelco ABZ + 5 μｍ １００mm×２２mm直径のカラムを用い、i)０．１％ギ酸／水、およびii)０．０５％ギ酸／アセトニトリルからなる溶媒の混合物で溶出し、溶離剤は、４ml／分の流速での溶媒混合物中のii）の百分率として表した。特に断らない限り、溶離剤は２０分に亙り５～９５％のグラディエントとして用いた。

【０１１９】

ＬＣ／ＭＳ系

下記の液体クロマトグラフィー質量スペクトル分光学（ＬＣ／ＭＳ）系を用いた。

ＬＣ／ＭＳ系Ａ Supelco ABZ+, ３．３cm×４．６mm直径のカラム、溶媒Ａ ０．１％v/vギ酸＋０．０７７％w/v酢酸アンモニウム／水、およびＢ ９５：５アセトニトリル：水＋０．０５％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。１００％Ａ ０．７分間；Ａ＋Ｂ混合物、グラディエントプロフィール、３．５分間で０～１００％Ｂ；１００％Ｂで３．５分間保持；０．３分間で０％Ｂへ戻す。正および負の電子スプレーイオン化を用いた。

【０１２０】

ＬＣ／ＭＳ系Ｂ Supelco ABZ+, ５cm×２．１mm直径のカラム、溶媒Ａ ０．１％v/vギ酸＋０．０７７％w/v酢酸アンモニウム／水、およびＢ ９５：５アセトニトリル：水＋０．０５％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。３．５分間で０～１００％Ｂ；１００％Ｂで１．５０分間保持；０．５分間で０％Ｂへ戻す。正および負の電子スプレーイオン化を用いた。

【０１２１】

ＬＣ／ＭＳ系Ｃ Supelco ABZ+, ３．３cm×４．６mm直径のカラム、溶媒Ａ ０．１％v/vギ酸＋１０ミリモル酢酸アンモニウム／水、およびＢ ９５：５アセトニトリル：水＋０．０５％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。１００％Ａ０．７分間；Ａ＋Ｂ混合物、グラディエントプロフィール、３．７分間で０～１００％Ｂ；１００％Ｂで０．９分間保持；０．２分間で０％Ｂへ戻す。正および負の電子スプレーイオン化を用いた。

【０１２２】

新規な方法の例

中間体Ａ：２－ブロモヒポキサンチン

この化合物は、２－チオニルキサンチン＊＊から臭素によるメルカプト基の酸化および臭化水素(hydrobromine)によるインシテューでの置換によって調製される。酸化および置換についての文献については、Beaman, A.G.; Gerster, J.F.; Robins, R.K., J. Org. Chem., 1962, 27, 986, 1を参照されたい。

＊＊かElion, G.B.; Lange, H.L., H.L. Hitchings, G.H., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 217。

【０１２３】

中間体Ｂ：２－［（１Ｓ）－１－ベンジル－２－ヒドロキシエチル］アミノ－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン

１００ml丸底フラスコ中で中間体Ａ（１０．０ｇ，４６．５ミリモル）およびＬ－フェニルアラニノール（１４．１ｇ，９３．０ミリモル）を２－メトキシエタノール（３０ml）中で混合したものを、還流温度に一晩（＞１２時間）加熱した。混合物を周囲温度まで冷

却し、固形生成物の沈澱を生じた。水１５０mlを加えて、追加の沈澱を生じた。１時間攪拌した後、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水５０mlで洗浄し、真空乾燥し、標記化合物（７．４０ｇ，５６％）を黄色固形生成物として得た。$^1$ＨＮＭＲ分析を行ったところ、生成物は２種類の互変異性体の混合物であった。合わせた濾液および洗浄液を、周囲温度で２日間放置した。生成する固形物を濾過して、乾燥し、生成物（１．１２ｇ，８．４％）を白色固形物として得た。総収率は６４％であった。ＴＬＣ（シリカゲル，５０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$，２５４nm可視化）：Ｒｆ０．９；２−ブロモヒポキサンチンＲｆ０．６。ＭＳ（ＥＳ）：ｍ／ｚ２８４（Ｍ−１）$^-$。

$^1$ＨＮＭＲ（主互変異性体，３００Ｍｈｚ）δ２．７６〜２．９８（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｂｒｓ，１Ｈ），５．０４（２，１Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１９〜７．３８（ｍ，５Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），１０．５（ｓ，１Ｈ），１２．５（ｓ，１Ｈ）。

【０１２４】

中間体Ｃ：（２Ｓ）−２−［（９−アセチル−６−オキソ−６，９−ジヒドロ−１Ｈ−プリン−２−イル）アミノ］−３−フェニルプロピルアセテート

２５ml丸底フラスコで、中間体Ｂ（５００mg，１．７５ミリモル）をＤＭＦ（３．５ml）に懸濁したものに、無水酢酸（０．６６ml，７．０２ミリモル）、Ｎ，Ｎ−ジメチルピリジン（５mg，触媒量）、およびトリエチルアミン（０．９８　，７．０２ミリモル）を周囲温度で連続的に加えた。混合物を、室温で一晩攪拌した。水１５mlで反応を停止し、２時間攪拌した後、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水１０mlで洗浄し、７０〜１００℃で真空乾燥し、標記化合物（４７０mg，７３％）を灰白色粉末として得た。ＴＬＣ（シリカゲル，１０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$，２５４nm可視化）：Ｒｆ０．４５。ＭＳ（ＥＳ）：ｍ／ｚ３６８（Ｍ−１）$^-$，３２６（Ｍ−１−Ａｃ）$^-$，$^1$ＨＮＭＲ（３００Ｍｈｚ）δ１．９６（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｍ，２Ｈ），４．３７（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１６〜７．３１（ｍ，５Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），１０．８（ｓ，１Ｈ）。

【０１２５】

中間体Ｄ：（２Ｓ）−２−［（６−クロロ−９Ｈ−プリン−２−イル）アミノ］−３−フェニルプロピルアセテート

１００ml丸底フラスコ中のオキシ塩化リン（１６．７ml，１７９ミリモル）に、Ｎ，Ｎ−ジメチルアラニン（２．２７ml，１７．９ミリモル）を周囲温度で加えた。混合物を１０分間攪拌した後、６−ヒドロキシプリン中間体Ｃ（４．４０ｇ，１１．９ミリモル）を２個に等分して１５分かけて加えた。混合物を、還流温度で１５分間加熱した。周囲温度まで冷却した後、混合物を氷水５５０mlに攪拌しながら徐々に加えた。水性混合物を固形ＮａＯＡｃを加えてｐＨ３．５まで中和し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×）で抽出した。合わせた有機層を水性ＮａＨＣＯ$_3$（２×）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、真空濃縮した。生成する褐色油状生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理を行った。５−１０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で溶出し、標記化合物（３．０８ｇ，７５％）を褐色固形物として得た。ＴＬＣ（シリカゲル，１０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$，２５４nm可視化）：Ｒｆ０．５０。ＭＳ（ＥＳ−）：ｍ／ｚ３４４（Ｍ−１）−，３４６（Ｍ−１，同位体）−。１ＨＮＭＲ（３００Ｍｈｚ）δ２．１５（Ｓ，３Ｈ），２．９８（ｍ，２Ｈ），４．０８〜４．３５（ｍ，２Ｈ），４．４９（ｍ，１Ｈ），７．２６〜７．５３（ｍ，５Ｈ），７．６４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），１３．１（ｓ，１Ｈ）。

【０１２６】

中間体Ｅ：（２Ｓ）−２−［（６−アミノ−９Ｈ−プリン−２−イル）アミノ］−３−フェニル−１−プロパノール

パールの圧力反応装置の２００mlガラスライナーに中間体Ｄ（２８８mg，０．８３４ミリモル）および２Ｍ　ＮＨ$_3$（２５ml）をメタノールに溶解したものを充填した。反応装置を密封し、９０〜１００℃で１６時間加熱した。周囲温度間で冷却した後、溶媒および過剰の試薬を真空留去した。ＴＬＣによって示されるように、反応は完結していなかったが

、生成する油状生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。１０～１５％ＭｅＯＨ／$CH_2Cl_2$で溶出したところ、標記化合物（４８mg，２０％）を固形物として得た。更に溶出を行ったところ、出発物質（１５６mg，６２％）が脱アセチル化体として回収された。ＴＬＣ（シリカゲル，１０％ＭｅＯＨ／$CH_2Cl_2$で，２５４nm可視化）：Ｒｆ０．２２。１ＨＮＭＲ（３００Ｍｈｚ）δ２．６１～２．８０（ｍ，２Ｈ），３．３０～３．４５（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．４１（ｓ，２Ｈ），６．９９～７．２６（ｍ，５Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），１２．１（ｓ，１Ｈ）。

【０１２７】

中間体Ｆ：（３ａＳ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＲ）－メトキシ－２，２－ジメチル－テトラヒドローフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－カルボン酸

添加漏斗、熱電対プローブおよび窒素取り入れ口を備えた１リットル三口丸底フラスコに、Ｄ－リボース（５０ｇ）およびアセトン（４００ml）を加えた。混合物を－５℃まで冷却した後、２，２－ジメトキシプロパン（１００ml）、次いで過塩素酸（２０ml）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（７０ml）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、３０％炭酸ナトリウム約９５mlを滴加した。混合物を加温した後、濾過した。生成ケーキを酢酸エチル（５０ml）で洗浄した。濾液を約２００ミリバールで残渣容積が２５０mlとなるまで真空濃縮し、酢酸エチル（２００ml）で希釈し、残渣容積１７０mlまで再濃縮した。酢酸エチル（２００ml）および水（２００ml）を加え、相を混合し、分離した。水相を酢酸エチル（２００ml）で２回洗浄し、層を分離した。合わせた有機抽出物を残渣容積が２００mlとなるまで濃縮し、酢酸エチル（２００ml）で再希釈し、６Ｒ－メトキシ－２，２－ジメトキシ－テトラヒドロー（３ａＲ，６ａＲ）－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４Ｒ－イル）－メタノールの酢酸エチル溶液を得た。

【０１２８】

２リットルの三口丸底フラスコに、６Ｒ－メトキシ－２，２－ジメトキシ－テトラヒドロー（３ａＲ，６ａＲ）－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４Ｒ－イル）－メタノールの酢酸エチル溶液、６％重炭酸ナトリウム（１５８ml）、臭化カリウム（２．３ｇ）、およびＴＥＭＰＯ（０．１６７ｇ）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（６．８ｇ）を、１０～１３％次亜塩素酸ナトリウム（４００．５ml）に溶解した。漂白剤溶液を、温度を１５℃以下に保持しながら約４０分間かけて滴加した。反応混合物を約２時間攪拌し、１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（４７ml）を加えた。反応混合物を１５分間攪拌し、相を分離して、水相を４Ｍ　ＨＣｌでｐＨ２に調製し、酢酸エチル（２２５ml）で２回抽出した。酢酸エチル抽出物を真空濃縮し、白色残渣を得て、これをシクロヘキサン（９０ml）で粉砕した。固形物を濾過し、４５℃で真空乾燥して、標記生成物（３３．６ｇ，Ｄ－リボースから４６％収率）を白色固形物として得た。融点１２６～１２９℃。

【０１２９】

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

５００ml三口丸底フラスコに、中間体Ｆ（２０ｇ）および酢酸エチル（１６０ml）を加えた後、塩化チオニル（９．４ml）を加えた。反応溶液を、５０℃で２時間加温した。ガス状アンモニア（１６ｇ）を、温度が４０～６０℃の間になるような速度で加えた。水（１２０ml）を加えた。層を分離し、水層を酢酸エチル（８０ml）で２回洗浄した。合わせた有機洗浄液を、真空濃縮して乾固した。残渣をシクロヘキサン（４０ml）で粉砕し、固形物を濾過した。ケーキをシクロヘキサン（４０ml）で洗浄し、固形物を４５℃で真空乾燥し、標記生成物（１６．７ｇ，８３．９％収率）を淡黄褐色固形物として得た。融点＝１３４～１３６℃。ＴＬＣ（９５／５クロロホルム／メタノール／５０ml当たり約５滴のＴＦＡ／ホスホモリブデン酸スプレー）Ｒｆ＝０．４０。

【０１３０】

中間体Ｈ：（３ａＳ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＲ）－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

２２リットルの三口丸底フラスコに、中間体Ｇ（６４３ｇ）、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℃まで冷却した後、オキシ塩化リン（１．３８リットル）を温度が２５節詩歌に保たれるような速度で加えた。反応混合物を、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、残渣容積が約１リットルとなるまで濃縮した。活性炭（１５ｇ）を希薄な油(thin oil)に加え、混合物をセライト（８０ｇ）で濾過した。ケーキを酢酸エチル（１００ml）で洗浄した。濾液を真空濃縮して、標記生成物（５１９ｇ，８８％収率）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）ｒｆ＝０．７３。

【０１３１】

中間体Ｉ：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）－１Ｈ－テトラゾール

３リットルの三口丸底フラスコに、中間体Ｈ（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酸化物（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、残渣容積が約３００mlとなるまで真空濃縮した。トルエン（１リットル）を加え、溶液を残渣容積が約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。混合物を濃縮して、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、室温まで放冷し、＞３日間攪拌した。固形物を濾過し、トルエン（２５０ml）で２回洗浄した。生成物を真空乾燥して、標記生成物（１３５ｇ，５５％収率）を白色固形物として得た。融点１３０℃。

【０１３２】

中間体Ｊ：２－エチル－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）－２Ｈ－テトラゾール

１リットルの三口丸底フラスコに、中間体Ｉ（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）をシリンジから加え、反応混合物を４２℃で２．５～３時間加温した。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、ケーキをシクロヘキサン（６５ml）で３回洗浄した。濾液を、残渣容積が１９５mlとなるまで濃縮した後、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物（Ｎ１アルキル化生成物）を濾過して、シクロヘキサン（６５ml）で３回洗浄した。合わせた濾液を真空濃縮して、中間体等級の標記生成物を油状生成物として得た。油状生成物をシクロヘキサン（２００ml）に６０℃で溶解し、溶液を室温まで冷却し、濾過した。生成する結晶性固形物を濾過して、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、標記生成物を黄色油状生成物として得た。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る可視化）ｒｆ＝０．６８。

【０１３３】

中間体Ｋ：ｒｅｌ－酢酸＝４Ｒ，５－ジアセトキシ－２Ｒ－（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

丸底フラスコに、中間体Ｊ（５．０ｇ）を加えた。塩化アセチル（０．７３ｇ）をメタノール（５０ml）に溶解したものをフラスコに加え、反応溶液を３００ミリバールの圧力で還流温度まで加熱した。反応混合物を８～９時間にわたって蒸留し、メタノール（１３５ml）をこの時間中に滴加して、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（１５ml）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

５ml）および無水酢酸（６．６ｇ）をピリジン溶液に加え、生成混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を５～１０℃まで冷却し、約２Ｍ硫酸（約４５ml）を、温度を１０節詩歌に保持しながら、２０分間滴加した。層を分離し、有機層を約０．７Ｍ硫酸（約２５ml）で洗浄した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄した後、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５０mlに溶解した。無水酢酸（３．０４ｇ）および濃硫酸（０．６５ｇ）を加え、反応混合物を５０℃に約３．５時間加熱した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液（２５ml）で反応停止した。有機層を真空濃縮して、標記生成物（５．１ｇ，８２％収率）を黄色油状生成物として得た。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る可視化）ｒｆ＝０．４４。

【０１３４】

中間体Ｌ：（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（アセトキシ）－２－（６－アミノ－２－［（１Ｓ）－１－ベンジル－２－ヒドロキシエチル］アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－５－（２－エチル－２Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）テトラヒドロ－３－フラニルアセテート

１０ml丸底フラスコ中で中間体Ｋ（６５mg，０．１９ミリモル）および中間体Ｅ（４５mg，０．１６ミリモル）をＭｅＣＮ（２．５ml）中で混合したものに、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセタミド（８８ml，０．３６ミリモル）およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（３４ml，０．１９ミリモル）を周囲温度で連続して加えた。黄色懸濁液を還流温度まで加熱したところ、暗黄色溶液となった。還流温度で５時間加熱した後、混合物を周囲温度間で冷却し、１０％ＫＨＣＯ$_3$（２ml）で反応停止し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×８ml）で抽出した。合わせた有機層を１０％塩水（３ml）で洗浄し、真空留去した。生成する黄色フォーム状生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。５％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で溶出したところ、標記生成物（７０mg，７８％）を固形物として得た。純度は低かったが、この物質を更に精製することなく次の段階に用いた。

ＴＬＣ（シリカゲル，１０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$，２５４nm可視化）：Ｒｆ０．５４。

【０１３５】

例Ａ：（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

中間体Ｌ（７０mg，０．１２ミリモル）および無水Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２０mg，０．１５ミリモル）をメタノール（５ml）中で混合したものを、周囲温度で２．５時間攪拌した。混合物を蒸発させてほぼ乾固し、水（２ml）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５ml）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。１０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で溶出したところ、標記化合物（２４．５mg，４１％）を固形物として得た。

ＴＬＣ（シリカゲル，１０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$，２５４nm可視化）：Ｒｆ０．３５。

【０１３６】

新規例

中間体１：２－ベンジル－５－（６－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）－２Ｈ－テトラゾール

窒素下で中間体１０（１０ｇ，４１．３ミリモル）をジメチルホルムアミド（５０ml）に攪拌溶解したものに、炭酸カリウム（５．７ｇ，４１．３ミリモル）を加え、続いて臭化ベンジル（６ml，４９．６ミリモル）を加えた。混合物を、室温で１８時間攪拌した。水（１００ml）を加え、混合物を酢酸エチル（２×１００ml）で抽出した。有機層を合わせて、水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム状で乾燥した。減圧留去後に得られた残渣を、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、２０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出し、標記化合物（２．９８ｇ）をワックス状固形物として得た。

ＴＬＣ　$SiO_2$（２０％酢酸エチル／シクロヘキサン）Ｒｆ＝０．４５。
【０１３７】
中間体２：酢酸＝４Ｒ，５－ジアセトキシ－２Ｒ－（２－ベンジル－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１（２．９８ｇ，８．９ミリモル）に、ＴＦＡ／水（４０ml／４ml）の混合物を室温で加え、１時間攪拌した。混合物を減圧留去し、トルエン（３×２０ml）と共沸した。残渣をジクロロメタン（１００ml）に吸収させ、ジメチルアミノピリジン（触媒量）およびトリエチルアミン（４０ml，３５６ｍＭ）を加えた。混合物を０℃まで冷却し、無水酢酸（１７ｍｌ，１６６ｍＭ）を１５分間かけて滴加した。混合物を室温まで加温し、１６時間攪拌した。混合物を減圧留去し、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、５０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出し、標記化合物（２．４４ｇ）を油状生成物として得た。
ＬＣ／ＭＳ　系Ａ；Ｒｔ＝３．３９分，ｍ／ｚ＝２７９（ＭＨ＋）。
【０１３８】
中間体３：酢酸＝４Ｒ－アセトキシ－５Ｒ－（２－ベンジル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２Ｒ－（２，６－ジクロロ－プリン－９－イル）－テトラヒドロ－フラン－３Ｒ－イルエステル
窒素下にて中間体２（２．４３ｇ，６mM）をアセトニトリル（１８ml）に溶解攪拌したものに、１，８－ジアゾビシクロ［５，４，０］ウンデク－７－エン（１．３５ml，９mM）を加え、続いて２，６－ジクロロプリン〔１．５ｇ〕を加えた。混合物を０℃まで冷却し、トリメチルシリルトリフレート（１．８７ml，１０．２mM）を１５分かけて滴加し、２０℃まで温度を上昇させ、３８時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３５ml）で反応停止し、酢酸エチル（３×５０ml）で抽出した。有機層を合わせて、水（５０ml）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧留去した。得られ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、３０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出し、標記化合物（２．３６ｇ）を油状生成物として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ｂ：Ｒｔ＝３．４３分，ｍ／ｚ＝５５５（ＭＨ＋）。
【０１３９】
中間体４：酢酸＝４Ｒ－アセトキシ－５Ｒ－（２－ベンジル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－２Ｒ－［２－クロロ－６－（２，２－ジフェニル－エチルアミノ）－プリン－９－イル］－テトラヒドロ－フラン－３Ｒ－イルエステル
窒素下にて、中間体３（２．３ｇ，４．３mM）をイソプロパノール（４０ml）に溶解攪拌したものに、ジイソプロピルエチルアミン（１．１２ml，６．５mM）を加え、続いてジフェニルエチルアミン（１．０２ｇ，５．２mM）を加え、生成する混合物を５０℃に１８時間加熱した。反応混合物を減圧留去し、得られ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、５０％酢酸エチル／シクロヘキサンで溶出し、標記化合物（２．９ｇ）を灰白色固形物（２．９ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ｂ：Ｒｔ＝３．６８分，ｍ／ｚ＝６９４（$MH^+$）。
【０１４０】
中間体５：（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－ベンジル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５－［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－］－テトラヒドロ－フラン－３，４－ジオール
中間体４（２．９ｇ，４．２mM）および２－ピペリジノエチルアミン（３ml，２０．９mM）をジメチルスルホキシド（１ml）に窒素下にて溶解したものを、９０℃に７２時間加熱した。混合物を放冷し、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、２０％メタノール、７９％クロロホルムおよび１％アンモニアで溶出したところ、標記化合物（１．６ｇ）を油状生成物として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ａ：Ｒｔ＝３．８６分，ｍ／ｚ＝７０２（$MH^+$）。
【０１４１】
中間体６：（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５－

［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］－テトラヒドロ－フラン－３，４－ジオール）

窒素下の１０％パラジウム／炭素（１．６ｇ）に、中間体５（１．６７ｇ，２．３８mM）をエタノール（５０ml）に溶解したものを加えた後、ギ酸アンモニウム（０．７２ｇ，１１．９mM）を加えた。混合物を５０℃に４時間加熱し、Harborlite$^{R}$ のパッドで濾過した。濾液を減圧留去し、標記化合物を淡黄色固形生成物（１．４５ｇ）として得た。

ＬＣ／ＭＳ　系Ａ：Ｒｔ＝３．６６分，ｍ／ｚ＝６１２（ＭＨ$^{+}$）。

【０１４２】

中間体７：（３ａＳ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＲ）－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

添加漏斗、熱電対プローブ、および窒素取り入れ口を備えた１リットル三口丸底フラスコに、Ｄ－リボース（５０ｇ）およびアセトン（４００ml）を加えた。混合物を－５℃に冷却した後、２，２－ジメトキシプロパン（１００ml）を加え、続いて過塩素酸（２０ml）を加えた。反応混合物を放置して室温とした後、短時間攪拌した。メタノール（７０ml）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、３０％炭酸ナトリウム約９５mlを滴加した。混合物を温度上昇させた後、濾過した。生成するケーキを、酢酸エチル（５０ml）で洗浄した。濾液を約２００ミリバールで真空濃縮して残渣容積を２５０mlとし、酢酸エチル（２００ml）で希釈し、残渣容積１７０mlまで再濃縮した。酢酸エチル（２００ml）および水（２００ml）を加え、相を混合して、分離した。水層を酢酸エチル（２００ml）で２回洗浄し、相を分離した。合わせた有機抽出物を残渣容積２００mlまで濃縮し、酢酸エチル（２００ml）で再希釈し、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）－メタノールの酢酸エチル溶液を得た。

【０１４３】

２リットルの三口丸底フラスコに、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）－メタノールの酢酸エチル溶液、６％重炭酸ナトリウム（１５８ml）、臭化カリウム（２．３ｇ）、およびＴＥＭＰＯ（０．１６７ｇ）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（６．８ｇ）を１０～１３％次亜塩素酸ナトリウム（４００．５ml）に溶解した。漂白剤溶液を、温度を１５節詩歌に保ちながら、約４０分かけて滴加した。反応混合物を約２時間攪拌し、１０％亜硫酸ナトリウム溶液（４７ml）を加えた。反応混合物を１５分間攪拌し、相を分離し、水層を４Ｍ　ＨＣｌでｐＨ２に調整し、酢酸エチル（２２５ml）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（９０ml）で粉砕した。固形物を濾過し、４５℃で真空乾燥して、標記生成物（３３．６ｇ，Ｄ－リボースから４６％収率）を白色固形物として得た。融点１２６～１２９℃。

【０１４４】

中間体８：（３ａＳ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＲ）－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

５００ml三口丸底フラスコに、中間体１（２０ｇ）、および酢酸エチル（１６０ml）を加え、次いで塩化チオニル（９．４ml）を加えた。反応溶液を、５０℃で２時間加熱した。ガス状アンモニア（１６ｇ）を、温度が４０～６０℃の間に保たれるような速度で加えた。水（１２０ml）を加えた。相を分離し、水層を酢酸エチル（８０ml）で２回洗浄した。合わせた有機洗浄液を、真空濃縮して乾固した。残渣をシクロヘキサン（４０ml）で粉砕し、固形物を濾過した。ケーキをシクロヘキサン（４０ml）で洗浄し、固形物を４５℃で真空乾燥し、標記生成物（１６．７ｇ，８３．９％収率）を炭黄褐色固形物として得た。融点＝１３４～１３６℃。ＴＬＣ（９５／５クロロホルム／メタノール／５０ml当たりＴＦＡ約５滴／ホスホモリブデン酸スプレー）ｒｆ＝０．４９。

【０１４５】

中間体９：（３ａＳ，４Ｓ，６Ｒ，６ａＲ）－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

２２リットルの三口丸底フラスコに、中間体２（６４３ｇ）、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節詩歌に保たれるような速度で加えた。反応混合物を１．５時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液（２０％，６．５リットル）を、温度を２０℃以下に保ちながら滴加した。相を分離し、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％重炭酸ナトリウム（３．５リットル）で２回洗浄し、残渣容積が約１リットルとなるまで濃縮した。活性炭（１５ｇ）を希薄な油(thin oil)に加え、混合物をセライト（８０ｇ）で濾過した。ケーキを酢酸エチル（１００ml）で洗浄した。濾液を真空濃縮して、標記生成物（５１９ｇ，８８％収率）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）ｒｆ＝０．７３。

【０１４６】

中間体１０：５－（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）－１Ｈ－テトラゾール

３リットルの三口丸底フラスコに、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酸化物（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、残渣容積が約３００mlとなるまで真空濃縮した。トルエン（１リットル）を加え、溶液を残渣容積が約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。混合物を濃縮して、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、室温まで放冷し、＞３日間攪拌した。固形物を濾過し、トルエン（２５０ml）で２回洗浄した。生成物を真空乾燥して、標記生成物（１３５ｇ，５５％収率）を白色固形物として得た。融点１３０℃。

【０１４７】

例

例１：（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－（３－ヒドロキシ－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（トリフルオロアセテート）

中間体６（０．０６ｇ，０．０９８mM）をジメチルホルムアミド（１ml）に溶解したものに、密封バイアル（例えば、Reacti-vial$^{TM}$）中で炭酸カリウム（０．０２３ｇ，０．１６７mM）を加え、次に３－ブロモプロパノール（０．０１３ml，０．１４７mM）を加え、反応混合物を１８時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧留去し、調製用ＨＰＬＣ（Capitalカラム0DS2-IK5１５mm×２０mm直径を使用、５％～９５％アセトニトリル（０．１％トリフルオロ酢酸含有）の３０分グラディエント）を用いて精製し、凍結乾燥後、標記化合物を白色固形物（０．０２２ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ａ：Ｒｔ＝３．５９分，ｍ／ｚ＝６７０（ＭＨ$^{+}$）。

【０１４８】

例２：（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－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（トリフルオロアセテート）

例２を、例１と同様の方法で１－ブロモプロパン（０．０１３ml，０．１４７mM）を用いて調製し、凍結乾燥後に、標記化合物を白色固形物（０．０２６ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ａ：Ｒｔ＝３．７６分，ｍ／ｚ＝６５４（ＭＨ$^{+}$）。

【０１４９】

例３：酢酸＝２－（５－｛５Ｒ－［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］－３Ｓ，４Ｒ－ジヒド

ロキシ－テトラヒドロ－フラン－２Ｒ－イル}－テトラゾール－２－イル）エチルエステルビス（トリフルオロアセテート）

例３を、例１と同様の方法でブロモエチルアセテート（０．０１７ml，０．１４７mM）を用いて調製し、凍結乾燥後に、標記化合物を白色固形物（０．０２９ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ａ：Ｒｔ＝３．６８分，ｍ／ｚ＝６９８（ＭＨ$^{+}$）。

【０１５０】

例４：（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－シクロプロピルメチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５－［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］－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）

例４を、例１と同様の方法で（ブロモメチル）シクロプロパン（０．０１６５ml，０．１４７mM）を用いて調製し、凍結乾燥後に、標記化合物を白色固形物（０．０２３ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ａ：Ｒｔ＝３．７４分，ｍ／ｚ＝６６６（ＭＨ$^{+}$）。

【０１５１】

例５：（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－（２－ヒドロキシ－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）

例３（０．０１ｇ）を窒素下にてメタノールに溶解したものに、ナトリウムメトキシドの溶液（０．００５ml）を加え、混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、調製用ＨＰＬＣ（Capitalカラム0DS2-IK5１５mm×２０mm直径を使用、５％～９５％アセトニトリルの３０分グラディエント）を用いて精製し、標記化合物をゴム状生成物（０．００６ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ｃ：Ｒｔ＝２．５４分，ｍ／ｚ＝６５６（ＭＨ$^{+}$）。

【０１５２】

例６：（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－［２－（２－クロロ－エチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル］－５－［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］－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）

例６を、例１と同様の方法で１－ブロモ－２－クロロエタン（０．０１２ml，０．１４７mM）を用いて調製し、凍結乾燥後に、標記化合物を白色固形物（０．００４ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ａ：Ｒｔ＝３．７９分，ｍ／ｚ＝６７４（ＭＨ$^{+}$）。

【０１５３】

例７：（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－シクロブチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５－［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］－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）

例７を、例１と同様の方法でブロモシクロブタン（０．０１４ml，０．１４７mM）を用いて調製し、凍結乾燥後に、標記化合物を白色固形物（０．００８ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ｃ：Ｒｔ＝２．７６分，ｍ／ｚ＝６６６（ＭＨ$^{+}$）。

【０１５４】

例８：（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－アリル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５－［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］－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）

例８を、例１と同様の方法で０℃で臭化アリル（０．０１４ml，０．１４７mM）を用いて調製し、次に混合物を０℃で３時間攪拌して、標記化合物を透明なゴム状生成物（０．００４ｇ）として得た。ＬＣ／ＭＳ　系Ｃ：Ｒｔ＝２．６８分，ｍ／ｚ＝６５２（ＭＨ$^{+}$）。

【０１５５】

生物学的データー

（Ａ）レセプターサブタイプに対する作動薬活性

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

【０１５６】

【表１】

| 例番号 | A2a | A1 | A3 |
|---|---|---|---|
| 1 | 22.64 | 434.8 | >93 |
| 2 | 30.95 | 755.4 | >93 |
| 3 | 16.59 | 310.5 | >93 |
| 4 | 37.24 | 1318.09 | >93 |
| 5 | 10.54 | 159.5 | >94 |
| 6 | 24.05 | 411.9 | >97 |
| 7 | 22.98 | 597.82 | >95 |
| 8 | 26.38 | >6131 | >165 |

【０１５７】

調製物は、試験後に不活性不純物を約２０％含むことが分かったので、データーは最小値である。

表に示した値は、ＮＥＣＡの比としてのＥＣ$_{50}$値である。

【０１５８】

略語

ＴＭＳ　トリメチルシリル

ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸

ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＮＥＣＡ　Ｎ－エチルカルボキサミドアデノシン

ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン

ＴＥＭＰＯ　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

ＴＭＳＯＴｆ　トリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート

ＤＢＵ　１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン

ＢＳＡ　ビストリメチルシリルアセタミド

ＤＣＭ　ジクロロメタン

ＤＡＳＴ　ジエチルアミノ硫黄三フッ化物

Ｐｈ　フェニル

ＣＤＩ　カルボニルジイミダゾール

ＮＳＡＩＤ　非ステロイド性抗炎症薬

Ｂｎ　ベンジル

フロントページの続き

(74)代理人　100067079
　　　　　　弁理士　小野寺　捷洋
(74)代理人　100091487
　　　　　　弁理士　中村　行孝
(74)代理人　100111730
　　　　　　弁理士　伊藤　武泰
(72)発明者　デビット、ジョージ、アレン
　　　　　　イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネージ、ガンネルズ、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　チュエン、チャン
　　　　　　イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネージ、ガンネルズ、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　リチャード、ピーター、チャールズ、カズンズ
　　　　　　イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネージ、ガンネルズ、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　ブライアン、コックス
　　　　　　イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネージ、ガンネルズ、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　ジョアンナ、ビクトリア、ギデン
　　　　　　イギリス国バーミンガム、アストン、サイエンス、パーク、ホールト、コート、サウス、１０、オーエスアイ、ファーマスーティカルズ（アストン、モレキュルズ）
(72)発明者　ヒーサー、ホブズ
　　　　　　イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネージ、ガンネルズ、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、エレーン、キーリング
　　　　　　イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネージ、ガンネルズ、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、スティーブネージ、ガンネルズ、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、デービス、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　シッピング、ジー
　　　　　　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

　　審査官　當麻　博文

(56)参考文献　特表２００１－５０６６６８（ＪＰ，Ａ）
　　　　　　　BAKER，J.J. et al.，Tetrahedron，１９７４年，Vol.30/No.16，p.2939-2942

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
　　　　　　　C07H 19/167
　　　　　　　A61K 31/00～31/80
　　　　　　　CAOLD(STN)
　　　　　　　CAplus(STN)
　　　　　　　MEDLINE(STN)

BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)
REGISTRY(STN)