

# A<sub>3</sub> 아데노신 수용체 (Adenosine Receptor)에 대한 선택적 리간드의 개발

Hea Ok Kim, Ph.D.

Department of Industrial Safety and Hygiene  
Kyungin Women's College  
Incheon 407-050, Korea

## I. 서 론

세포외에 존재하는 아데노신(adenosine)은 많은 생리학적 체계에서 신경전달물질로 작용하는데(1), 일반적으로 주어진 기관의 과다활동을 보상하고, 스트레스의 유해한 효과로부터 보호하는 작용을 한다. 이것은 세포내나 세포외의 ATP가 분해되어 생성된 아데노신에 의해 세포의 에너지요구를 줄이고 산소의 공급을 증가시키려는 부분적으로 생성된 부의 피드백 계제(negative feedback loop)이다. 아데노신은 뇌, 심장, 신장과 같은 필수적인 기관들의 항상성유지에 중요하다. 뇌에 외부로부터 아데노신 흥분제를 투여하면 신경보호작용(특히, 과다의 글루타민유리에 의한 상해를 길항함)이 있음이 증명되었고, 아데노신은 통증, 인지, 운동, 수면에도 연루되어 있음이 알려져 있다.

아데노신 수용체(adenosine receptor)는 리간드(ligand)에 대한 친화력, 체내 분포, 작용경로등에 따라 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>로 분류되며 A<sub>2</sub>는 다시 A<sub>2a</sub>와 A<sub>2b</sub>로 나뉜다. A<sub>1</sub>수용체는 G<sub>i</sub>단백질을 통해 아데닐릴 사이클라제(Adenylyl cyclase)의 억제로 연결되고 포스포이노시톨(phosphoinositol) 변환의 저해, 자극과 이온채널(ion channel) 활성화를 포함한 다른 이차 전달계에도 연결되어 있음이 밝혀졌다. A<sub>2</sub>수용체흥분제는 높은 친화력(A<sub>2a</sub>)과 낮은 친화력(A<sub>2b</sub>)으로 아데닐릴 사이클라제(Adenylyl cyclase)를 활성화시킨다. A<sub>3</sub>수용체는 최초로 Meyerhof(2)등에 의해서 쥐의 고환에서 유전자이식되었고, 듀크(Duke) 대학교의 게리 스타일즈(Gary Stiles)에 의해서 쥐의 뇌에서 유전자이식된뒤, 오레곤(Oregon) 대학교의 Olivier Civelli에 의해 이것이 아데노신 수용체로 작용을 한다고 밝혀졌다(3). A<sub>3</sub>아데노신 수용체는 최소한 두 종류의 2차 전달물질체계와 연결되어 있다. adenylyl cyclase(cAMP를 생성시키는 효소)억제(3)와 phospholipase C(phosphatidyl inositol을 분해시켜 inositol phosphate와 DAG를 생성시키는 효소)의 활성화(4)이다. 이 A<sub>3</sub>수용체는 전에 밝혀진 아데노신 수용체들과는 달리 높은 친화력의 길항제인 잔틴(xanthine) 리간드(ligand)의 친화력이 매우 낮거나 결여되어 있다.

A<sub>3</sub>수용체의 활성화는 심장혈관의 작용, 면역반응에 관련되어 있다고 본다. Fozard와 Carruthers는 쥐 A<sub>3</sub>수용체의 활성화에서 아데노신 흥분제의 혈압강화작용이 잔틴에 의해 길항되지 않았음을 보여 주었다. Downey와 그 연구팀은 아데노신 흥분제에 의한 A<sub>3</sub>수용체의 활성화는 심장보호효과와 연결되어 있음을 밝혔다. 또한 A<sub>3</sub>수용체가 뇌와 고환에 분포하는

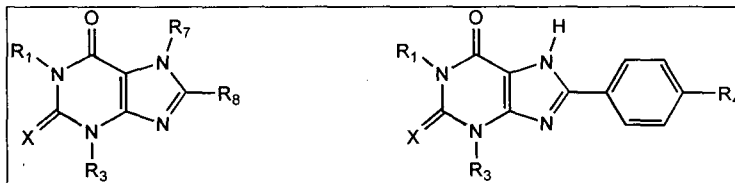
것으로 보아 중추신경계의 작용과 생식기능의 조절에 중요할 수도 있다는 것을 암시한다.

이러한 A<sub>3</sub>수용체의 약물학적 작용에 바탕을 두고 저희 연구실과 세계의 여러 다른 팀들이 A<sub>3</sub>수용체에 대한 선택적 리간드를 개발하기 위해 수많은 노력을 해왔다. 이 심포지움에서는 본인이 수행한 3가지 프로젝트를 발표하고자 한다.

## II. 본 론

### 1. Structure-Activity Relationships of 1,3-Dialkylxanthine derivatives at rat A<sub>3</sub> Adenosine receptors(5)

쥐의 A<sub>3</sub> 수용체에 대한 xanthine유도체들의 구조-활성 상관관계가 연구되었다(5). 비록 전에 관찰된 것처럼 슬폰기, 카르복실기, 여러개의 카르복실기등의 음전하가 A<sub>1</sub>과 A<sub>2a</sub> 수용체들에 대한 친화력을 감소시키는 경향이 있기는 하지만 쥐의 A<sub>3</sub>수용체에 대한 친화력을 상당히 증가시키지는 않았다. 쥐의 A<sub>3</sub> 수용체 친화력은 xanthine pharmacophore로부터 카르복실기와외 거리에 크게 의존적이지는 않았다. 2-Thio기가 2-oxo기보다 A<sub>3</sub> 친화력을 높였고, 8-알킬기가 8-아릴기보다 A<sub>3</sub> 선택성을 높였다(비록 거의 쥐의 A<sub>3</sub>수용체에 선택적인 화합물이 없었지만). 1,3-Dimethyl-8-(3-carboxypropyl)-2-thioxanthine은 A<sub>2a</sub>보다 A<sub>3</sub>수용체에 7배 선택적이었다. 1,3,7-Trimethyl-8-(*trans*-2-carboxyvinyl)xanthine은 어느정도 A<sub>1</sub> 수용체에 비해서 A<sub>3</sub>에 선택적이었다. 8-아릴 xanthine유도체에서는 A<sub>3</sub>수용체들에 대한 친화력은 dibutyl > dipropyl > diallyl의 순서로 1,3-dialkyl치환체들에 의해 증가되었다. 이상하게도 쥐의 A<sub>3</sub>수용체에 1-20 uM 범위의 Ki치를 가지는 xanthine유도체들은 이식된 CHO세포막실험에서 A<sub>3</sub>흥분제에 의해 야기된 adenylyl cyclase를 길항하지 않았다. 그러나 양의 A<sub>3</sub>수용체들에서는 최소한 한개의(100 uM BW1433) xanthine은 adenylyl cyclase에 대한 NECA의 작용을 길항하였다(6).



Linden등의 연구에 의하면 xanthine유도체들의 친화력에 잠재적인 종간의 차이가 있다는 것이 밝혀졌다(7, 8). xanthine에 결합하지 않는다고 알려진 쥐의 A<sub>3</sub>수용체와는 반대로 양과 사람의 수용체들은 xanthine유도체들과 결합하는데 특히 BWA522나 BW1433과 같이 8번 치환체에 음전하를 띠는 8-아릴유도체들과 상당히 높은 친화력으로 결합한다. 그래서, 아민유도체 XAC은 양과 사람의 A<sub>3</sub>수용체들에 Ki치 181과 71 nM을 각각 가지며 카르복실산을 포함하는 xanthine인 BWA522(3-(4-aminobenzyl)-8-[4-[[[carboxy]methyl]oxy]phenyl]-1-propylxanthine)의 Ki는 각각 3과 18 nM이다. 후에 쥐의 A<sub>3</sub>수용체들에서 BWA522는 1.17 nM의 Ki치를 나타내는 것이 밝혀졌다. 일반적으로, 쥐, 토끼, 들쥐 뇌의 A<sub>3</sub>수용체들에 대한

8-arylxanthine유도체들의 친화력은 전에 보고된 유전자이식된 양과 사람의 A<sub>3</sub>수용체들에 대한 친화력보다 훨씬 작다(거의 두배정도). 이 친화력의 증가는 음전하 띤 xanthine에서 뿐 아니라 양전하 띤 xanthine(XAC)에서도이다. 8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine(CPX)은 사람(대체적으로 높은 친화력, K<sub>i</sub> 0.76 μM)의 특이성을 양의 A<sub>3</sub>수용체(매우 낮은 친화력, K<sub>i</sub> 49 μM)와 명확히 구별했다. 쥐, 토끼, 들쥐의 친화력은 중간이었다.

A<sub>3</sub>수용체에 대한 약리학적 도구와 방사성리간드로서 선택적 길항제의 개발은 도전으로서 남아있다. A<sub>3</sub>수용체활성화의 생리적 작용을 정의하기 위한 xanthine유도체들의 주의깊은 사용이 필수적이다. 이 증간의 차이가 명백히 A<sub>3a</sub>와 A<sub>3b</sub>수용체 아형을 제시하는데 정당성을 부여할지는 결정이 되지 않았다.

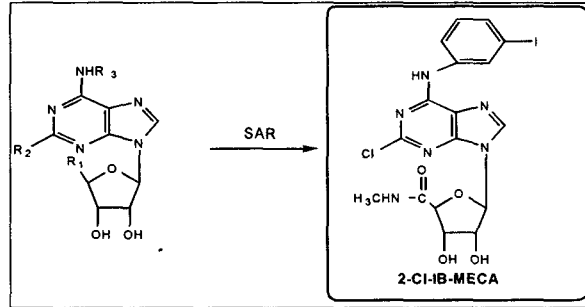
## 2. Enhanced selectivity for A<sub>3</sub> Adenosine receptors by 2-substitution of N<sup>6</sup>-benzyladenosine-5'-uronamides(9)

다수의 아데노신 유도체들이 아데노신 흥분제로서 합성되어 왔다(1). 일반적으로, N<sup>6</sup>-위치를 친유성 치환체로 바꾼 것은 A<sub>1</sub>수용체에 대한 선택성을 제공하였고, C2-위치를 아미노-, 옥소에테르, 알킬닐 고리로 치환시키면 A<sub>2a</sub>에 대한 선택성을 나타내었다. 라이보스(ribose)부분에 환안의 산소를 탄소나 황 원자로 치환하면 어느 정도의 A<sub>2a</sub>선택성을 보여 주었다(10). 많은 A<sub>1</sub>과 A<sub>2a</sub> 선택적 흥분제들이 A<sub>3</sub>수용체에 상당한 친화력이 있다는 것을 발견하였다(11). 예를 들면, A<sub>1</sub> 선택적 약물인 CPA(N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine)는 A<sub>3</sub>수용체에 A<sub>2a</sub>수용체에 비해서 2배이상 친화력이 강하다. A<sub>2a</sub>수용체 선택적 약물인 CGS 21680 [2-[4-[(2-carboxyethyl)phenyl]ethylamino]-5'-N-ethylcarboxyamidoadenosine]은 A<sub>1</sub>수용체에 대해서 A<sub>3</sub>에 4.5배 더 친화력이 강하다.

그러면 A<sub>3</sub>선택성을 가진 아데노신 유도체 개발에 일반적인 접근방법이 있는가? A<sub>3</sub>선택성을 높이기 위한 한가지 방법으로 N<sup>6</sup>-와 5'-치환체들의 최적 조합을 발견하였다(11). 특히 N<sup>6</sup>-위치에는 알킬, 싸이클로알킬, 아릴알킬 치환체들 중에서 벤질기의 치환이 A<sub>1</sub>과 A<sub>2a</sub>의 수용체들에 대한 친화력을 감소시킴으로 선택성을 높였다. N<sup>6</sup>-벤질 치환의 A<sub>3</sub>선택성 증가효과는 NECA(adenosine-5'-N-ethyluronamide)의 경우처럼 5'-uronamido기의 A<sub>3</sub> 선택성 증가효과에 첨가적이다. A<sub>3</sub>선택성을 보인 첫번째 흥분분자는 N<sup>6</sup>-benzyl-NECA이다(11). 한곳이 치환된 아데노신유도체들에 5'-uronamide기를 여러가지로 바꾸어 본 결과 5'-N-methylamide(MECA)가 A<sub>1</sub>과 A<sub>2a</sub>에 비해 A<sub>3</sub>수용체에 특별히 친화력이 있었다(12).

N<sup>6</sup>-벤질기의 치환효과에 대한 연구로부터 3번 위치에 요오드가같이 부피가 큰 치환기가 적절하다는 결론이 얻어졌으며 매우 강력한 A<sub>3</sub> 흥분작용이 있고 A<sub>3</sub>수용체에 A<sub>1</sub>이나 A<sub>2</sub>수용체보다 50배 선택적인 N<sup>6</sup>-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide(IB-MECA)가 개발되었다. 매우 근접한 관련이 있으나 덜 선택적인 방사성활성이 있는 요오드를 포함하는 리간드인 (<sup>125</sup>I)-AB-MECA (N<sup>6</sup>-(4-amino-3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide)가 A<sub>3</sub>수용체의 특성을 연구하기위해 개발(13)되었고 이것의 K<sub>d</sub>치는 RBL-2H3 mast세포에서 쥐 A<sub>3</sub>수용체들에 결합시 3.6 nM을 가진다. 이 방사성리간드(radioligand)는 구조-활성 상관관계를 연구하는데 있어서 친화력이 낮은 [<sup>125</sup>I]APNEA (방사성요오드화 된 N<sup>6</sup>-[2-(p-aminophenyl)ethyl]adenosine)에 대치 사용되었다(3, 11). A<sub>3</sub>수용체들의 생체내 연구에서 사용된 적이있는 요오드가 들어 있지 않는 전구체인 APNEA는 실제로 A<sub>1</sub>수용체에 8배 선택적이다

(9). 방사성 리간드로서 [<sup>125</sup>I]AB-MECA나 [<sup>125</sup>I]APNEA를 사용하여 같은 화합물들을 clone된 쥐 A<sub>3</sub>수용체에 대해 측정된 Ki치는 비교할 만하다. [<sup>125</sup>I]AB-MECA는 A<sub>3</sub>아형에만 존재하는 이 식된 세포선에 사용될 때 적당한 방사성 리간드이다. 뇌의 연구에서는 이 방사성리간드가 A<sub>3</sub> 수용체에 고도로 선택적이지 않으므로 A<sub>1</sub>과 A<sub>2</sub> 수용체들의 길항제와 함께 사용해야 한다. 이런 목적으로 XAC을 사용(14)했으며 이것은 잔틴 아민 전구체(xanthine amine congener)의 약자(15)이며 1 μM농도에서 A<sub>1</sub>/A<sub>2a</sub>/A<sub>2b</sub>만을 효과적으로 억제한다.



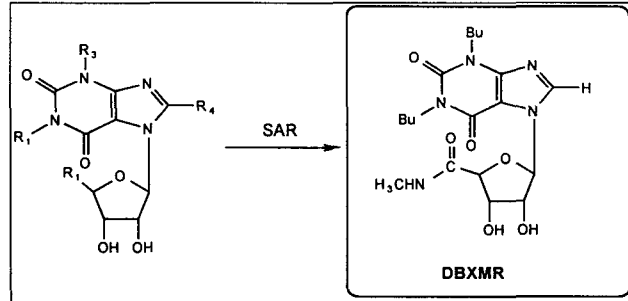
또한 A<sub>3</sub> 친화력에 대한 아데노신의 2-치환체들의 영향에 관해서도 연구하였다(14). 최초로 2-chloroadenosine(CADO)와 2-chloro-N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine(CCPA)같은 2번 치환 유도체들은 대체적으로 A<sub>3</sub> 수용체에 잘 견디었다. 예를 들어 CPA와 CCPA는 쥐의 A<sub>3</sub> 수용체에서 친화력이 비슷하다. 또한 C2-변형은 아데노신 분자의 다른 위치에 A<sub>3</sub> 친화력을 증가시키는 변형과 첨가적이거나 적합하다. 그예로 전에 연구된 IB-MECA의 N<sup>6</sup>와 5'-위치의 변환에 2-염소 치환체를 도입시켰더니 A<sub>3</sub>선택성이 높아졌다. 그래서 2-chloro-IB-MECA (C1-IB-MECA)는 결합분석에서 A<sub>1</sub>에 비해 2500배, A<sub>2a</sub>에 비해 1600배의 A<sub>3</sub>선택성을 나타내었다(9). 또한 IB-MECA의 2-methylthioether와 2-methylamino유도체들도 A<sub>3</sub>에 좋은 선택성과 친화력을 보여 주었다. 그러므로 2-치환체들은 일반적으로 A<sub>3</sub> 선택적 흥분제로서 좋은 결과를 나타내었다.

### 3. Partial agonists for selective for rat A<sub>3</sub> Adenosine receptors: Structure-Activity Relationships of 1,3-Dialkylxanthine-7-riboside derivatives(16)

A<sub>3</sub>길항제들을 합성하기 위한 노력으로서 우리는 결합부위에 xanthine유도체들의 친화력을 최대화 시키려는 시도를 하였다. 합성에 이은 분자모델링에 의해서 이것을 달성할 수 있는 수단중에 하나는 7번 위치에 라이보즈기를 더함으로써 xanthine을 정착시키는 것임을 연구해내었다. 이러한 부류의 화합물인 1,3-dialkylxanthine-7-riboside유도체들은 이미 합성되었고 IJzerman과 동료들에 의해 A<sub>1</sub>수용체에 결합한다는 것이 밝혀졌다(17). 쥐의 뇌 A<sub>3</sub>수용체에서 1,3-dibutyl-xanthine-7-riboside(DBXR)은 6.03 μM의 Ki치로서 결합함이 밝혀졌다. 반면에 모화합물인 1,3-dibutylxanthine은 143 μM의 Ki치를 나타내었다. 따라서 라이보즈부분이 존재함으로써 쥐의 A<sub>3</sub>수용체에 대한 xanthine의 친화력이 증가하는데 아마도 이는 A<sub>1</sub>수용체와 유사한 지역중 이 수용체에만 존재한다고 가정되는 A<sub>3</sub>수용체의 아데노신

인식부위와 상호작용을 함으로 인해서일 것이다. A<sub>1</sub>수용체에서는 xanthine에서 xanthine-7-riboside로 갈수록 친화력이 감소되는데 왜냐하면 A<sub>3</sub>수용체에 없는 수용체부분에 의해서 인식됨으로 인해서 xanthine자체의 친화력이 매우 높기 때문이다.

아데노신 흥분제와 길항제의 구조사이의 혼성물인 DBXR은 A<sub>3</sub>에 의한 adenylyl cyclase 억제실험에서 전에 xanthine-7-riboside유도체가 A<sub>1</sub>수용체에 대해 보고된 것처럼 부분적 흥분제임이 증명되었다(11).



1,3-Dibutylxanthine-7-riboside는 비선택적이므로 A<sub>3</sub> 선택적 리간드를 찾아내기 위해 자연적으로는 존재하지 않는 뉴클레오사이드(nucleoside)인 이 유도체들의 구조-활성 상관 관계를 연구하였다(16). 아데노신 유도체들에서 A<sub>3</sub>선택성을 보인 5'-uronamide기 (*N*-methylamide)를 첨가했더니 xanthine-7-riboside류에서도 비슷한 효과가 나타났다. 1,3-Dibutylxanthine-7-riboside-5'-*N*-methylcarboxamide(DBXMR)의 A<sub>3</sub> 수용체에 대한 Ki치는 229 nM이며 쥐의 A<sub>3</sub> 수용체에 A<sub>1</sub> 수용체에 비해서 160배 선택적이었고 A<sub>2a</sub> 수용체에 비해서 400배이상 선택적이었다(16). 비록 A<sub>3</sub> 길항제를 찾기위한 의도였으나 이 유도체들은 A<sub>3</sub> 수용체를 통한 adenylyl cyclase의 억제실험에서 완전흥분제로서 작용했으며, 이것은 모든 아데노신 수용체들(A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>)에 선택적 흥분제로서 작용하는 비아데노신유도체의 첫번째 예이다.

### III. 결 론

이제까지 A<sub>3</sub>수용체에 대한 리간드의 개발로서 선택적 A<sub>3</sub> 흥분제와 길항제의 개발에 대해 고찰해 보았다. A<sub>3</sub> 선택적 흥분제로서는 2-chloro-IB-MECA, 2-methylamino-IB-MECA, 2-methylthio-IB-MECA등 아데노신의 N<sup>6</sup>-(3-iodobenzyl)과 5'-methylamido치환에 덧붙여 2번 위치가 치환된 물질들이 A<sub>1</sub>과 A<sub>2a</sub> 수용체에 대한 친화력을 현저하게 낮춤으로서 A<sub>3</sub> 수용체에 대한 친화력과 선택성을 증가시켰다. 또한 자연적으로는 존재하지 않는 뉴클레오사이드인 DBXMR은 CHO세포에 이식된 A<sub>3</sub> 수용체에서 adenylyl cyclase를 억제함으로 A<sub>3</sub> 수용체 선택적 흥분제임이 밝혀졌다. 이들 A<sub>3</sub> 선택적 흥분제들은 현재 미국의 RBI, Dupont NEN, Amersham 에 의해 시판 가능하게 되었다.

A<sub>3</sub> 선택적 길항제에 대한 연구로 xanthine유도체들의 친화력을 살펴보았으나 xanthine유도체들은 A<sub>3</sub>수용체(쥐)에 대한 친화력이 떨어지므로 비xanthine류 길항제의 개발로 방향을

돌리거나 A<sub>3</sub>친화력을 높이는 사양들을 복잡한 새로운 화합물을 디자인 해내는 것이 앞으로 나아갈 방향일 것이다.

#### 참고문헌

1. Jacobson, K.A., Galen, P.J.M. v., Williams, M. Perspective. Adenosine receptors: Pharmacology, structure-activity relationships and therapeutic potential. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 407-22.
2. Meyerhof, W., Muller-Brechlin, R., Richter, D. Molecular cloning of a novel putative G-protein coupled receptor expressed during rat spermiogenesis. *FEBS Lett.* **1991**, *284*, 155-60.
3. Zhou, Q.Y., Li, C.Y., Olah, M.E., Johnson, R.A., Stiles, G.L., Civelli, O. Molecular cloning and characterization of an adenosine receptor - The A<sub>3</sub> adenosine receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1992**, *89*, 7432-36.
4. Ramkumar, V., Stiles, G.L., Beaven, M.A., Ali, H. The A<sub>3</sub>AR is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 168871-90.
5. Kim, H.O., Ji, X.-d., Melman, N., Olah, M.E., Stiles, G.L., Jacobson, K.A. Structure-activity relationships of 1,3-dialkylxanthine derivatives at rat A<sub>3</sub>-adenosine receptors. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3373-82.
6. Jacobson, K.A., Nikodijevic, O., Shi, D., et al. A role for central A<sub>3</sub>-adenosine receptors: Mediation of behavioral depressant effects. *FEBS Lett.* **1993**, *336*, 57-60.
7. Linden, J., Taylor, H.E., Robeva, A.S. et al. Molecular cloning and functional expression of a sheep A<sub>3</sub> adenosine receptor with widespread tissue distribution. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 524-32.
8. Salvatore, C.A., Jacobson, M.A., Taylor, H.E., Linden, J., Johnson, R.G. Molecular cloning and characterization of the human A<sub>3</sub> adenosine receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10365-9.
9. Kim, H.O., Ji, X.-d., Siddiqi, S.M., Olah, M.E., Stiles, G.L., Jacobson, K.A. 2-Substitution of N<sup>6</sup>-benzyladenosine-5'-uronamides enhances selectivity for A<sub>3</sub>-adenosine receptors. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3614-21.
10. Siddiqi, S.M., Jacobson, K.A., Esker, J.L. et al. Search for new purine- and ribose-modified adenosine analogues as selective agonists and antagonists at adenosine receptors. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1174-88.
11. van Galen, P.J.M., van Bergen, A.H., Gallo-Rodriguez, C. et al. A binding site model and structure-activity relationships for the rat A<sub>3</sub> adenosine receptor. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 1101-11.

12. Gallo-Rodriguez, C. Ji, X.-d., Melman, N. et al. Structure-activity relationships of *N*<sup>6</sup>-benzyladenosine-5'-uronamides as A<sub>3</sub>-selective adenosine agonists. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 636-46.
13. Olah, M.E., Gallo-Rodriguez, C., Jacobson, K.A., Stiles, G.L. <sup>125</sup>I-4-Aminobenzyl-5'-*N*-methylcarboxamidoadenosine, a high affinity radioligand for the rat A<sub>3</sub> adenosine receptor. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 978-82.
14. Macallum, G.E., Walker, R.M., Barsoum, N.J., Smith, G.S. Preclinical toxicity studies of an adenosine agonist, *N*-(2,2-diphenylethyl)adenosine. *Toxicology*, **1991**, *68*, 21-35.
15. Ji, X.-d., von Lubitz, D., Olah, M.E., Stiles, G.L., Jacobson, K.A. Species differences in ligand affinity at central A<sub>3</sub>-adenosine receptors. *Drug. Dev. Res.* **1994**, *33*, 51-9.
16. Kim, H.O., Ji, X.-d., Melman, N., Olah, M.E., Stiles, G.L., Jacobson, K.A. Selective ligands for rat A<sub>3</sub>-adenosine receptors: Structure-activity relationships of 1,3-dialkylxanthine-7-ribose derivatives. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4020-30.
17. Galen, P.v., Izerman, A.P., Soudijn, W. Xanthine-7-ribosides as adenosine receptor antagonists-Further evidence for adenosines anti-mode of binding. *Nucleosides Nucleotides*, **1991**, *10*, 1191-3