

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-69182

(P2008-69182A)

(43) 公開日 平成20年3月27日(2008.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 473/40 (2006.01)	C O 7 D 473/40	4 C O 5 7
C O 7 H 19/20 (2006.01)	C O 7 H 19/20 C S P	4 C O 8 6
C O 7 H 19/173 (2006.01)	C O 7 H 19/173	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	

審査請求 未請求 請求項の数 14 O L (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2007-315315 (P2007-315315)	(71) 出願人	000006770
(22) 出願日	平成19年12月6日 (2007.12.6)		ヤマサ醤油株式会社
(62) 分割の表示	特願2006-511319 (P2006-511319) の分割		千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1
原出願日	平成17年3月24日 (2005.3.24)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(31) 優先権主張番号	特願2004-87198 (P2004-87198)	(74) 代理人	100068700
(32) 優先日	平成16年3月24日 (2004.3.24)		弁理士 有賀 三幸
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100077562
(31) 優先権主張番号	特願2004-263409 (P2004-263409)		弁理士 高野 登志雄
(32) 優先日	平成16年9月10日 (2004.9.10)	(74) 代理人	100096736
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

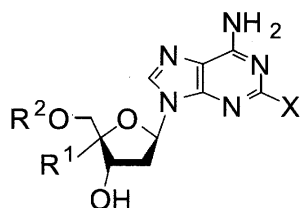
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4'-C-置換-2-ハロアデノシン誘導体

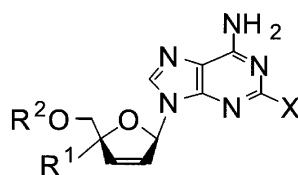
(57) 【要約】

【課題】優れた抗HIV作用、特にAZT、DDI、DDC、D4T、3TCなどの抗HIV剤の複数の薬剤に耐性を有する多剤耐性HIV株にも有効で、細胞毒性も低く、アデノシンデアミナーゼによる不活性化に対する耐性も付与されている化合物の創製を目的とする。

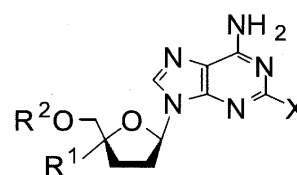
【解決手段】本発明は、下記式[I]、[II]又は[III]で表される4'-C-置換-2-ハロアデノシン誘導体及び当該誘導体と薬学的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物に関するものである。



[I]



[II]



[III]

(式中、Xはハロゲン原子、R¹はエチニル基又はシアノ基、R²は、水素原子、リン酸又はその誘導体残基原子を示す。)

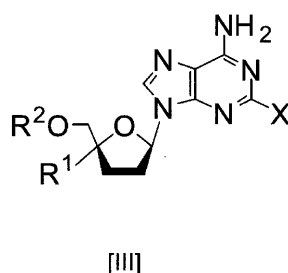
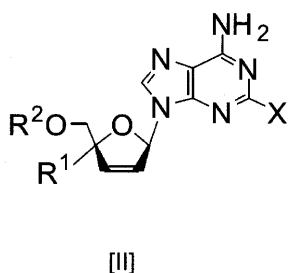
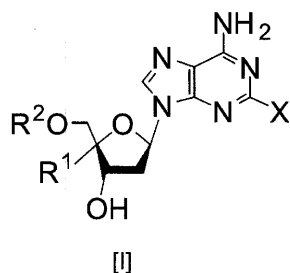
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 [I]、[I I] 又は [I I I] で表される 4' - C - 置換 - 2 - ハロアデノシン誘導体。

【化 1】



10

(式中、Xはハロゲン原子、R¹はエチニル基又はシアノ基、R²は、水素原子、リン酸又はその誘導体残基を示す。)

【請求項 2】

R²のリン酸又はその誘導体残基が、リン酸残基、ジリン酸残基、トリリン酸残基、ホスホン酸残基、及びこれらのポリエステル、モノアミデート、ポリアミデート、チオエート及びセレノエート、ボラノエートから選ばれるものである、請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 3】

Xのハロゲン原子がフッ素原子又は塩素原子である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹がエチニル基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

化合物が、2' - デオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

化合物が、4' - C - シアノ - 2' - デオキシ - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 7】

化合物が、2 - クロロ - 2' - デオキシ - 4' - C - エチニルアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

化合物が、2' - デオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン 5' - H - ホスホネートである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

化合物が、2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が、2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - シアノ - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 11】

化合物が、2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - クロロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

化合物が、2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

化合物が、2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - シアノ - 2 - フルオロアデノシンであ

50

る、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

化合物が、2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - クロロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の 4' - C - 置換 - 2 - ハロアデノシン誘導体と薬学的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

【請求項 1 6】

抗 HIV 剤である、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

エイズ治療薬である、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の 4' - C - 置換 - 2 - ハロアデノシン誘導体又はそれを含む医薬組成物をヒトを含む動物に投与することの特徴とするエイズの治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4' - C - 置換 - 2 - ハロアデノシン誘導体及びその医薬用途、特にエイズ (AIDS) の治療用途に関するものである。

【背景技術】

【0002】

AZT (ジドブジン)、ddI (ジダノシン)、ddC (ザルシタピン)、d4T (スタブジン)、3TC (ラミブジン) などのヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTIs) にプロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitors; PIs) を加えた、いわゆる「強力な抗レトロウイルス剤による化学療法 (highly active antiretroviral therapy; HAART)」と呼ばれる多剤併用療法によって、AIDS の臨床像は一変し、AIDS による死亡者数も各国で激減した。

【0003】

しかし、HAART により AIDS による死亡者が激減する一方で、複数の薬剤に対して交叉耐性を示す多剤耐性 HIV - 1 (human immunodeficiency virus - 1) 株が出現し、たとえば、AZT と 3TC の両方に耐性の HIV に感染した患者は、1990 年初頭ではほとんど見られなかったのに対し、1995 ~ 1996 年になると 42 % にもものぼっていることが報告されている。

【0004】

大類らは、2' - デオキシ - 4' - C - エチニルヌクレオシドを合成し、それら化合物の抗 HIV 活性を測定した結果、特定の構造を有する 2' - デオキシ - 4' - C - エチニルヌクレオシドが AZT と同等あるいは AZT を凌ぐ優れた抗 HIV 活性を有すること、AZT、ddI、ddC、d4T、3TC などの複数の抗 HIV 剤に耐性を有する多剤耐性ウイルス株にも有効なことを明らかにした (非特許文献 1 ~ 8、特許文献 1 ~ 3)。

【非特許文献 1】Nucleic Acids Symp Ser, Jan 2000; (44): 105 - 6.

【非特許文献 2】J Med Chem, Nov 2000; 43 (23): 4516 - 25

【非特許文献 3】Curr Drug Targets Infect Disord, May 2001; 1 (1): 1 - 10

【非特許文献 4】Antimicrob. Agents Chemother., May 2001; 45: 1539 - 1546

10

20

30

40

50

【非特許文献5】Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, May 2003; 22(5-8): 887-9.

【非特許文献6】Chem. Pharm. Bull., 42(1994), p1688

【非特許文献7】J. Med. Chem., 39(1996), p3847

【非特許文献8】Bioorg Med Chem Lett, Nov 2003; 13(21): 3775-7

【特許文献1】WO00/69876

【特許文献2】WO00/69877

【特許文献3】WO03/68796

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明者らは、*in vitro*において、種々の4'-C-置換ヌクレオシドの中でも特に優れた抗HIV活性を示した4'-C-エチルプリンヌクレオシド誘導体及び4'-C-シアノプリンヌクレオシド誘導体について毒性の評価を行った。その結果、(1)最も強い抗HIV活性を示す2,6-ジアミノプリン誘導体及びグアニン誘導体は*in vitro*、*in vivo*において毒性を示すこと、(2)毒性の低いアデニン誘導体は血中でアデノシンデアミナーゼにより速やかにヒポキサンチン誘導体へと変換され、抗HIV活性が減弱することが明らかとなった。

【課題を解決するための手段】

20

【0006】

本発明者らは、選択係数(細胞毒性濃度/抗HIV活性濃度)の更なる向上とアデノシンデアミナーゼによる不活性化に対する耐性付与を目的とし、種々の4'-C-置換プリンヌクレオシドの中で、強い抗HIV活性を示し、かつ毒性の低い4'-C-置換-2'-デオキシアデノシンをリード化合物とし、このリード化合物に化学的修飾を施すことにより数多くの誘導体を合成した。

【0007】

従来、アデノシンデアミナーゼによる不活性化に対する耐性付与に関しては、アデノシン誘導体の塩基部2位に電子吸引性のハロゲン原子を導入することにより、アデノシンデアミナーゼに対して若干の抵抗性を示すようになることが知られている(非特許文献6と7)が、ハロゲン原子の導入による選択係数の向上に関しては何ら示唆されていない。

30

【0008】

唯一、d4T(スタブジン; 2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシチミジン)の4'位にエチル基を導入することで選択係数の向上が報告されているものの(非特許文献8)、基本骨格を著しく異にするプリン系ヌクレオシドであるアデノシン誘導体で同様の効果を期待することはできず、何ら参考になるものではなかった。

【0009】

新たに合成した誘導体の抗HIV活性等を検討した結果、リード化合物である2'-デオキシ-4'-C-エチルアデノシンの塩基部2位にフッ素原子を導入した2'-デオキシ-4'-C-エチル-2-フルオロアデノシンは、アデノシンデアミナーゼによる不活性化に対する耐性付与だけでなく、AZT、ddI、ddC、d4T、3TCなどの複数の抗HIV剤に耐性を有する多剤耐性ウイルス株にも有効で、しかも抗HIV活性が増強され、一方で、その細胞毒性は著しく減少することが明らかとなった。

40

【0010】

したがって、本発明は、この知見を更に発展させ、2-ハロアデニンを核酸塩基とし、糖部4位にエチル基又はシアノ基を有する種々の4'-C-置換-2-ハロアデノシン誘導体を合成し、その活性を確認することにより完成されたものである。

【0011】

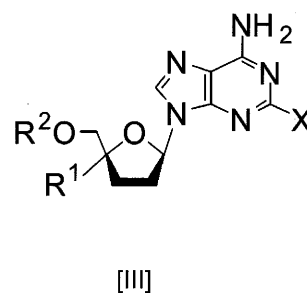
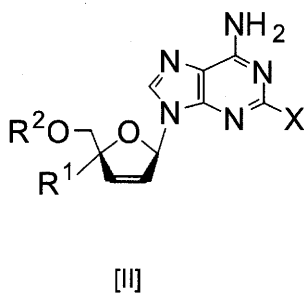
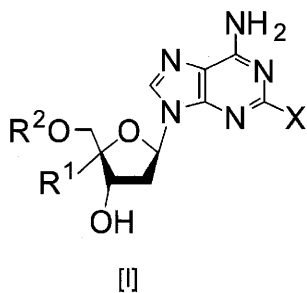
すなわち、本発明は、下記式[I]、[II]又は[III]で表される4'-C-置換-2-ハロアデノシン誘導体及び当該誘導体と薬学的に許容される担体とを含有してな

50

る医薬組成物に関するものである。

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】



10

【 0 0 1 3 】

(式中、Xはハロゲン原子、R¹はエチニル基又はシアノ基、R²は、水素原子、リン酸又はその誘導体残基を示す。)

また、本発明は、上記4'-C-置換-2-ハロアデノシン誘導体又はそれを含む医薬組成物をヒトを含む動物に投与することを特徴とするエイズの治療方法に関するものである。

【発明の効果】

【 0 0 1 4 】

20

本発明化合物は、後述試験例に示すように、たとえば、2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシンは、アデノシンデアミナーゼによる不活性化に対する耐性付与だけでなく、AZT、ddI、ddC、d4T、3TCなどの複数の抗HIV剤に耐性を有する多剤耐性ウイルス株にも有効で、しかもリード化合物である2'-デオキシ-4'-C-エチニルアデノシンの抗HIV活性と比較して144倍と予想できないほどに抗HIV活性が増強され、一方で、その細胞毒性は著しく減少することが明らかとなった。この結果、この化合物の選択係数は110,000となり、従来の2'-デオキシ-4'-C-エチニルアデノシン(EdAdo)の1,630を遙かに上回る驚くべき結果となった。

このように、本発明化合物は、優れた抗HIV作用、特にAZT、ddI、ddC、d4T、3TCなどの抗HIV剤の複数の薬剤に耐性を有する多剤耐性HIV株にも有効で、細胞毒性も低く、アデノシンデアミナーゼによる不活性化に対する耐性も付与されていることから、医薬品、特にエイズ治療薬として有用である。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 5 】

(1)化合物

本発明化合物は、前記式[I]、[II]又は[III]で表されるものである。上記式中、R²のリン酸又はその誘導体残基としては、リン酸残基、ジリン酸残基、トリリン酸残基、ホスホン酸残基、及びこれらのジエステル、トリエステル等のポリエステル、モノアミデート、ジアミデート等のアミデート、チオエート、セレノエート、ボラノエート等を例示することができる。また、Xのハロゲン原子としては、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子又は塩素原子を例示することができる。

40

【 0 0 1 6 】

このような化合物のうち、(a)R²が水素原子又はホスホン酸残基、(b)Xがフッ素原子又は塩素原子、(c)R¹がエチニル基である条件の1つ又は複数を満たすものを好適な化合物として例示することができる。具体的には、以下の化合物を挙げることができる。

【 0 0 1 7 】

<式[I]化合物>

2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン、4'-C-シアノ-

50

2' - デオキシ - 2 - フルオロアデノシン、2 - クロロ - 2' - デオキシ - 4' - C - エチニルアデノシン又は 2' - デオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン 5' - H - ホスホネート

【0018】

< 式 [I I] 化合物 >

2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン、2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - シアノ - 2 - フルオロアデノシン、2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - クロロアデノシン又は 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン 5' - H - ホスホネート

10

【0019】

< 式 [I I I] 化合物 >

2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン、2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - シアノ - 2 - フルオロアデノシン、2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - クロロアデノシン又は 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン 5' - H - ホスホネート

【0020】

本発明化合物は、塩、水和物又は溶媒和物の形態であってもよい。そのような塩としては、 R^2 が水素原子である場合には塩酸塩又は硫酸塩などの酸付加物、 R^2 がリン酸残基である場合にはナトリウム塩、カリウム塩又はリチウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩もしくはアンモニウム塩などの薬学的に許容される任意の塩が例示される。

20

また、水和物又は溶媒和物としては、本発明の化合物又はその塩 1 分子に対し、0.1 ~ 3.0 分子の水又は溶媒が付着したものを例示することができる。更に、本発明の化合物には、互変異性体などの各種異性体も包含されうる。

【0021】

(2) 製造法

本発明化合物 [I] は、以下に説明する工程により製造することができる。

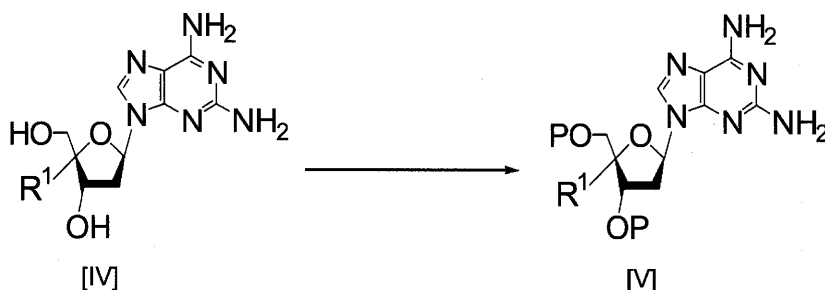
第 1 工程 ;

第 1 工程は式 [I V] で表される化合物の 3' 位水酸基及び 5' 位水酸基を保護し、式 [V] で表される化合物を得る工程である。

30

【0022】

【化 2】



40

【0023】

(式中、P は保護基、 R^1 はエチニル基又はシアノ基を示す。)

【0024】

式 [I V] で表される原料化合物のうち、 R^1 がエチニル基である化合物は J. Med. Chem., 43, 4516 - 4525 (2000) に記載されており、 R^1 がシアノ基である化合物は WO 03 / 68796 に記載されており、公知である。

P で表される 3' , 5' 位水酸基の保護基としては、水酸基の保護基として常用されているものであればよく、たとえばエーテル系保護基、アシル系保護基、シリル系保護基、

50

アセタール系保護基などを例示することができる。より具体的には、エーテル系保護基としては、メチルエーテル、第3級ブチルエーテル、ベンジルエーテル、メトキシベンジルエーテル、トリチルエーテルなどを、アシル系保護基としてはアセチル、ベンゾイル、ピバロイルなどを、シリル系保護基としてはt-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリルなどを、アセタール系保護基としてはイソプロピリデン、エチリデン、メチリデン、ベンジリデン、テトラヒドロピラニル、メトキシメチルなどをそれぞれ使用することができる。

【0025】

保護基の導入は常法によって行うことができる。たとえば、ピリジン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、アルカリ金属アルコキシド、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の塩基の存在下、式(IV)の化合物と保護基導入試薬(例えば、アルキルハライド、酸ハライド、酸無水物、アルキルシリルハライド等)とを、-10~100で反応させることによって実施することができる。

10

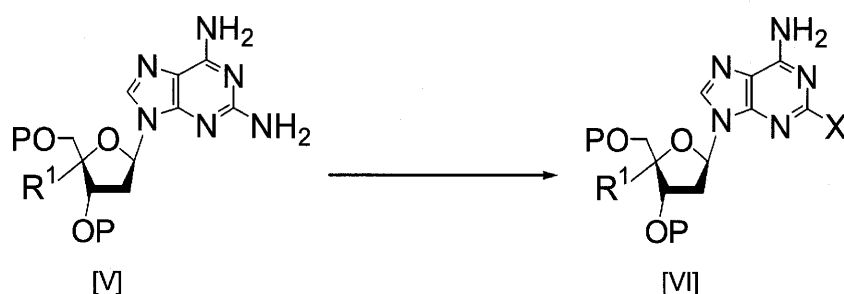
【0026】

第2工程；

第2工程は、式[V]で表される化合物の2位アミノ基をハロゲン原子へと変換し、式[VI]で表される化合物を得る工程である。

【0027】

【化3】



20

【0028】

(式中、Pは保護基、Xはハロゲン原子、R¹はエチニル基又はシアノ基を示す。)

30

【0029】

式[VI]で表される化合物は、式[V]で表される化合物の2位アミノ基を亜硝酸誘導体で処理後、ハロゲン化試薬を用いて塩基部2位にハロゲン原子を導入するか、又は、2,6位のアミノ基を同条件下処理し、2,6-ジハロプリン誘導体とした後、アンモニア処理により塩基部6位のハロゲン原子をアミノ基とすることで合成することができる。

【0030】

式[V]で表される化合物の2位アミノ基をフッ素へと置換する試薬としては、テトラフルオロホウ酸中の亜硝酸ナトリウム、フッ化水素-ピリジン中の亜硝酸t-ブチル等の亜硝酸エステルなどを例示することができる。

【0031】

反応条件は用いる試薬により異なり、たとえば、フッ化水素-ピリジン中、亜硝酸t-ブチルを用いる場合、フッ化水素-ピリジンを溶媒として、亜硝酸t-ブチルを1~3モル用い、-50から室温で15分から5時間程度反応させればよい。また、2,6-ジフルオロプリン誘導体とした場合は、引き続き、ジオキサン、メタノール等の有機溶媒中、アンモニア水処理すればよい。

40

【0032】

一方、式[V]で表される化合物の2位アミノ基を塩素へと置換する試薬としては、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、三塩化アンチモン-亜硝酸t-ブチル、塩化アセチル-亜硝酸ベンジルトリエチルアンモニウムの組み合わせなどを例示することができる。

【0033】

50

反応条件は用いる試薬により異なり、たとえば、塩化アセチル - 亜硝酸ベンジルトリエチルアンモニウムの組み合わせを用いる場合、ジクロロメタン等の有機溶媒中、化合物 [V] 1 モルに対して、亜硝酸ベンジルトリエチルアンモニウム 1 ~ 5 モルと 1 ~ 5 モルの塩化アセチルとを - 50 から室温で 30 分間から 3 時間程度処理した後、化合物 [V] を - 50 から室温で 1 時間から数日間反応させればよい。また、2, 6 - ジクロロプリン誘導体とした場合は、引き続き、ジオキサン、メタノール等の有機溶媒中、アンモニア水処理すればよい。

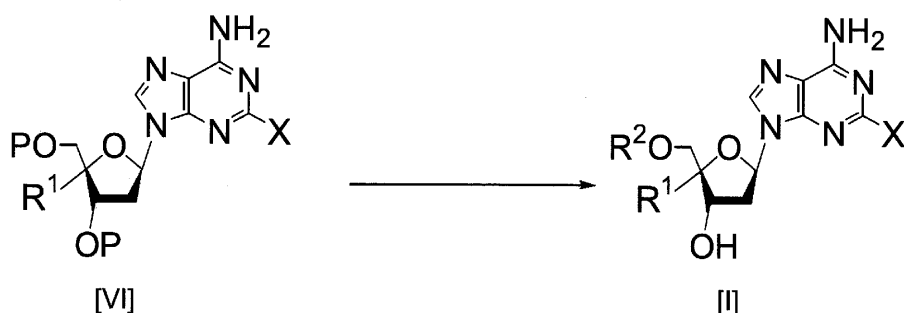
【 0 0 3 4 】

こうして得られた化合物 [V I] の保護基を除去して、 R^2 が水素である本発明化合物を得、必要に応じてリン酸化して本発明化合物を得る。

10

【 0 0 3 5 】

【 化 4 】



20

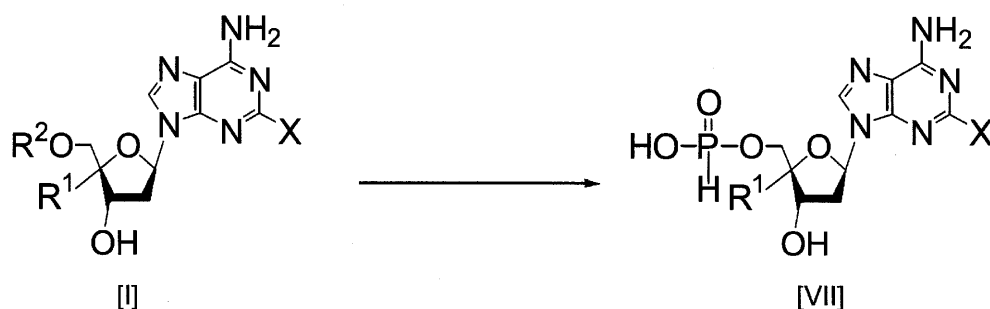
【 0 0 3 6 】

(式中、P は保護基、X はハロゲン原子、 R^1 はエチニル基又はシアノ基、 R^2 は水素原子、リン酸又はその誘導体残基を示す。)

保護基の除去は、使用した保護基に応じ、酸性加水分解、アルカリ性加水分解、フッ化テトラブチルアンモニウム処理、接触還元などの通常の処理方法から適宜選択して行えばよい。

【 0 0 3 7 】

【 化 5 】



30

【 0 0 3 8 】

(式中、X はハロゲン原子、 R^1 はエチニル基又はシアノ基、 R^2 は水素を示す。)

40

【 0 0 3 9 】

本発明化合物の 5' - H - ホスホネート誘導体 [V I I] を得るには、有機溶媒中、適当な縮合剤を用い、 R^2 が水素である化合物 [I] とホスホン酸を縮合すればよい。用いる有機溶媒として、ピリジン、又はトリエチルアミン等の塩基存在下でのジメチルホルムアミド、縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、水溶性カルボジイミド等のカルボジイミド、塩化トルエンスルホニル等のスルホン酸ハロゲン化物、塩化ジフェニルリン酸等のリン酸塩化物を例示することができる。

【 0 0 4 0 】

反応条件は用いる試薬により異なり、たとえば、ピリジン中、ジシクロヘキシルカルボジイミドを用いる場合、化合物 [I] 1 モルに対して、ホスホン酸を 1 ~ 5 モル、ジシク

50

口ヘキシルカルボジイミドを 1 ~ 10 モル用い、0 ~ 50 で 1 ~ 24 時間程度反応させることにより実施できる。

【0041】

また、 R^2 がモノリン酸残基である化合物を得る場合には、 R^2 が水素原子である化合物をオキシ塩化リン、テトラクロロピロリン酸などのヌクレオシドの 5' 位の選択的なリン酸化に使用されるリン酸化剤と反応させることにより、更に、 R^2 がジリン酸、トリリン酸残基である化合物を得るには、対応する 5' - モノリン酸化合物をホスホイミダゾリド、ホスホモルホリデート、ジフェニルリン酸無水物などを用いて活性化した後、それぞれ、リン酸、ピロリン酸、又はこれらの適当な塩と反応させることにより、遊離酸型又は塩型の目的化合物を得ることができる。

10

【0042】

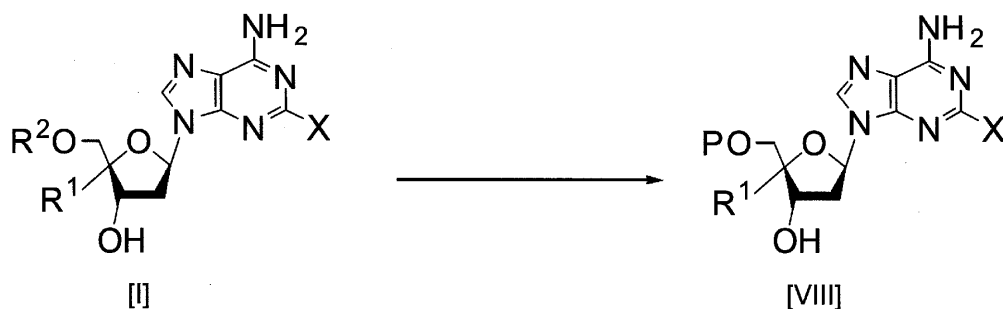
本発明化合物 [II] は、以下に説明する工程により製造することができる。

第 1 工程；

第 1 工程は式 [I] で表され、 R^2 が水素である化合物の 5' 位水酸基を選択的に保護し、式 [VII] で表される化合物を得る工程である。

【0043】

【化 6】



20

【0044】

(式中、P は保護基、X はハロゲン原子、 R^1 はエチニル基又はシアノ基、 R^2 は水素を示す。)

【0045】

P で表される 5' 位水酸基の保護基としては、1 級水酸基の選択的な保護基として常用されているものであればよく、具体的には、トリメトキシトリチル基、ジメトキシトリチル基、メトキシトリチル基、トリチル基、t - ブチルジメチルシリル基、t - ブチルジフェニルシリル基、ベンゾイル基等を例示することができる。

30

【0046】

保護基の導入反応は、前記と同様の方法にて実施できる。

【0047】

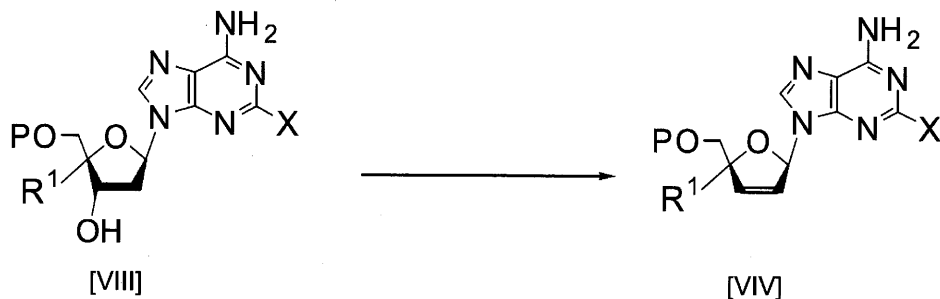
第 2 工程；

第 2 工程は、式 [VII] で表される化合物の 3' 位水酸基を脱水し、2', 3' - 2 重結合とし、化合物式 [V] とする工程である。

40

【0048】

【化 7】



10

【0049】

(式中、Pは保護基、Xはハロゲン原子、R¹はエチニル基又はシアノ基を示す。)

化合物[VIII]の3'位水酸基を脱水し、化合物[IV]とするには、化合物[VIII]の3'位水酸基をハロゲン原子、又は、メタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸エステルのような脱離能を有する官能基へと変換後、これを塩基処理により脱離させることで実施できる。

【0050】

反応条件は用いる試薬により異なり、たとえば、トリフルオロメタンスルホン酸エステルを経る反応を用いる場合、ジクロロメタン、ピリジン等の有機溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸無水物とピリジン、トリエチルアミン等の塩基をそれぞれ、1～5モル、5～10モル用い、-78～室温で1時間～24時間程度反応させることにより実施できる。

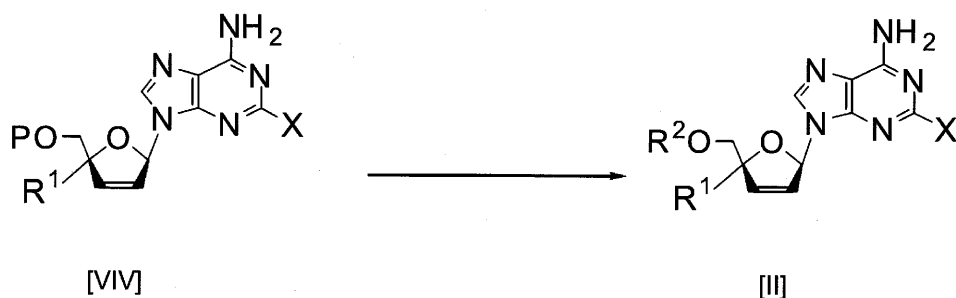
20

【0051】

こうして得られた化合物[IV]の保護基を除去して、R²が水素である本発明化合物を得、必要に応じてリン酸化して本発明化合物を得る。

【0052】

【化 8】



30

【0053】

(式中、Xはハロゲン原子、Pは保護基、R¹はエチニル基又はシアノ基、R²は、水素原子、リン酸又はその誘導体残基を示す。)

40

【0054】

保護基の除去は、使用した保護基に応じ、酸性加水分解、アルカリ性加水分解、フッ化テトラブチルアンモニウム処理、接触還元などの通常の処理方法から適宜選択して行えばよい。

【0055】

R²がリン酸又はその誘導体残基を示す化合物は、前記式[I]化合物と同様の方法で合成することができる。

【0056】

本発明化合物[III]は、以下に説明する工程により製造することができる。

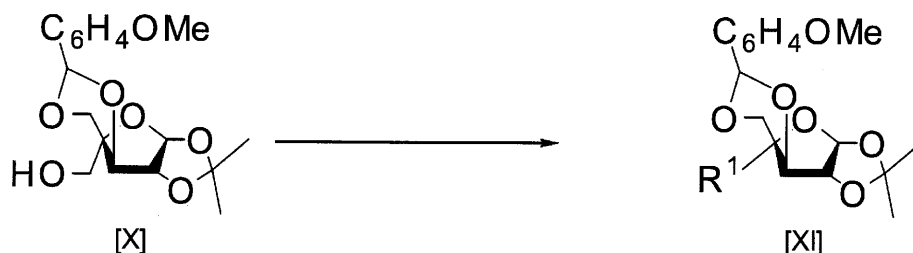
第1工程；

50

第1工程は、式[X]で表される化合物の4位のヒドロキシメチル基を酸化してアルデヒド化合物とし、更にトリエチルシリルエチニル化合物、又はシアノ化合物へと変換することにより式[XI]で表される化合物を得る工程である。

【0057】

【化9】



10

【0058】

(R¹はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

【0059】

原料化合物は、式[X]で表される公知化合物である(Biosci. Biotech. Biochem., 57, 1433-1438(1993))。トリエチルシリルエチニル化合物への変換反応は、式[X]化合物の4位ヒドロキシメチル基をホルミル基へと酸化した後、これをジブロモビニル基へと変換し、引き続き、強塩基処理することにより脱ブ

20

【0060】

式[X]で表される化合物の4-ヒドロキシメチル基をホルミル基に変換する場合、用いる酸化剤としては、無水クロム酸、ピリジンと無水酢酸との複合試薬、ピリジנקロクロメート、ピリジンジクロメートなどのクロム系酸化剤；デス-マーチン試薬などの高原子価ヨウ素酸化剤；ジメチルスルホキシドと無水酢酸、塩化オキサリル又はジシクロヘキシルカルボジイミドとを組み合わせ用いるジメチルスルホキシド系酸化剤などを例示することができる。

【0061】

反応条件は用いる酸化剤により異なり、たとえば、塩化オキサリルとジメチルスルホキシドを用いて酸化する場合、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、必要によりアルゴン、窒素などの不活性ガス雰囲気下、式[X]化合物1モルに対して塩化オキサリルとジメチルスルホキシドをそれぞれ1~5モル、1.5~6モル用い、-100~0で15分から2時間程度反応させ、トリエチルアミンなどの塩基類を2~10モル添加し、更に室温にて15分から2時間程度反応させることにより実施できる。

30

【0062】

次に、得られたアルデヒド化合物からアルキン化合物への変換は、アルデヒド化合物を増炭反応(C-C結合形成反応)に付し、強塩基で処理してメタルアルキニル化合物とし、最後に保護基を導入することにより実施できる。増炭反応は、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどの有機溶媒中、必要によりアルゴン、窒素などの不活性ガス雰囲気下、先に得られたアルデヒド化合物1モルに対して四臭化炭素とトリフェニルホスフィン

40

【0063】

強塩基処理は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタンなどの有機溶媒中、必要によりアルゴン、窒素などの不活性ガス雰囲気下、増炭反応により得られた化合物1モルに対してメチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのリチウム化合物2~4モル用い、-100~-20で5~60分程度反応させることにより実施できる。更に、得られた化合物のアルキニル基にシリル系保護基を導入する場合、上記強塩基処理に続けてクロロトリエチルシランなどのシリル化剤を添加し、反応さ

50

せることにより実施することができる。

【 0 0 6 4 】

一方、式 [X] 化合物のシアノ化合物への変換反応は、式 [X] 化合物の 4 位ヒドロキシメチル基をホルミル基へと酸化した後、これをオキシム化合物へと変換し、引き続き、得られたオキシム化合物を脱水することにより実施できる。

【 0 0 6 5 】

式 [X] で表される化合物の 4 - ヒドロキシメチル基をホルミル基に変換する場合、用いる酸化剤としては、無水クロム酸、ピリジンと無水酢酸との複合試薬、ピリジンクロロクロメート、ピリジンジクロメートなどのクロム系酸化剤；デス - マーチン試薬などの高原子価ヨウ素酸化剤；ジメチルスルホキシドと無水酢酸、塩化オキサリル又はジシクロヘキシルカルボジイミドとを組み合わせ用いるジメチルスルホキシド系酸化剤などを例示することができる。

10

【 0 0 6 6 】

反応条件は用いる酸化剤により異なり、たとえば、塩化オキサリルとジメチルスルホキシドを用いて酸化する場合、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、必要によりアルゴン、窒素などの不活性ガス雰囲気下、式 [X] 化合物 1 モルに対して塩化オキサリルとジメチルスルホキシドをそれぞれ 1 ~ 5 モル、1 . 5 ~ 6 モル用い、- 1 0 0 ~ 0 で 1 5 分から 2 時間程度反応させ、トリエチルアミンなどの塩基類を 2 ~ 1 0 モル添加し、更に室温にて 1 5 分から 2 時間程度反応させることにより実施できる。

20

【 0 0 6 7 】

アルデヒド化合物のオキシム化合物への変換は、ピリジン等の有機溶媒中、アルデヒド化合物 1 モルに対して 1 ~ 5 モルの塩酸ヒドロキシルアミンを使用し、室温 ~ 1 0 0 で 3 0 分 ~ 3 時間程度反応させることにより実施できる。

【 0 0 6 8 】

オキシム化合物の脱水は、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、酢酸ナトリウム等の塩基存在下、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、塩化メタンスルホニル、無水酢酸等の脱水剤を用いることで実施できる。

【 0 0 6 9 】

脱水反応条件は用いる脱水剤により異なり、たとえば、塩化メタンスルホニルを用いて脱水する場合、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ピリジン等の有機溶媒中、オキシム化合物 1 モルに対して塩化メタンスルホニルとトリエチルアミンをそれぞれ 1 ~ 5 モル、5 ~ 1 0 モル用い、- 5 0 ~ 室温で 1 5 分 ~ 2 時間程度反応させることにより実施できる。

30

【 0 0 7 0 】

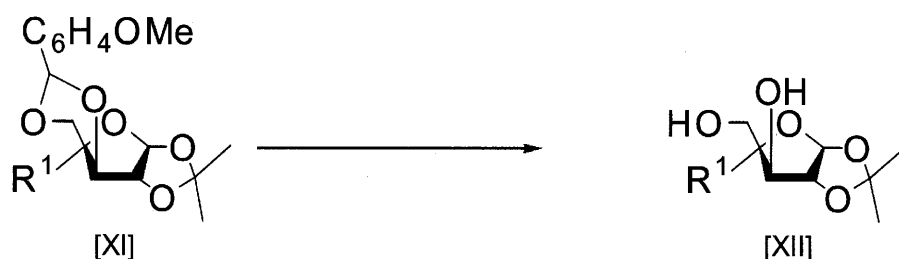
第 2 工程；

第 2 工程は、式 [X I] で表される化合物の 3 , 5 位の水酸基を保護するメトキシベンジリデン基を除去し、式 [X I I] で表される化合物とする工程である。

【 0 0 7 1 】

【 化 1 0 】

40



【 0 0 7 2 】

(R¹ はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

50

【 0 0 7 3 】

保護基の除去法としては、酸性加水分解、接触還元等の処理方法から適宜選択して行えばよい。

【 0 0 7 4 】

反応条件は用いる反応により異なり、たとえば、酸性加水分解を用いるときは、式 [X I] の化合物をギ酸、酢酸等の有機酸、又は鉱酸の水溶液中、0 ~ 1 0 0 で 1 ~ 2 4 時間反応させることにより実施できる。

【 0 0 7 5 】

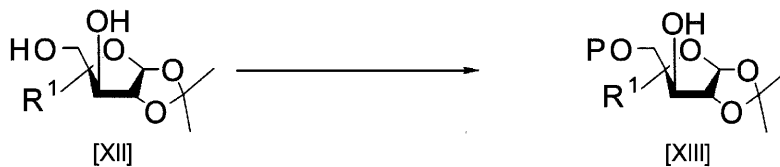
第 3 工程；

第 3 工程は式 [X I I] で表される化合物の 5 位水酸基を選択的に保護し、式 [X I I I] で表される化合物を得る工程である。

10

【 0 0 7 6 】

【 化 1 1 】



【 0 0 7 7 】

(式中、P は保護基、R¹ はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

20

【 0 0 7 8 】

P で表される 5 位水酸基の保護基としては、1 級水酸基の選択的な保護基として常用されているものであればよく、具体的には、トリメトキシトリチル基、ジメトキシトリチル基、メトキシトリチル基、トリチル基、t - ブチルジメチルシリル基、t - ブチルジフェニルシリル基、ベンゾイル基等を例示することができる。

保護基の導入反応は、前記と同様の方法にて実施できる。

【 0 0 7 9 】

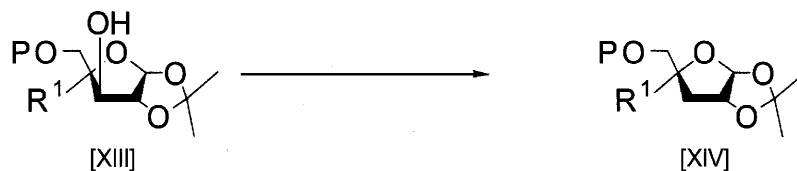
第 4 工程；

第 4 工程は式 [X I I I] で表される化合物の 3 位水酸基を還元し、式 [X I V] で表される化合物を得る工程である。

30

【 0 0 8 0 】

【 化 1 2 】



40

【 0 0 8 1 】

(式中、P は保護基、R¹ はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

【 0 0 8 2 】

3 位水酸基のデオキシ化は、3 位水酸基をハロゲン化体 (ヨウ素体、臭素体、塩素体) 、フェノキシチオカルボニル体、チオカルボニルイミダゾール体、メチルジチオカルボネート体等に変換した後、ラジカル開始剤存在下、ラジカル還元剤により還元することによって行うことができる。

【 0 0 8 3 】

例えば、フェノキシチオカルボニル体に導いてデオキシ化する場合、フェノキシチオカ

50

ルボニル化反応は、必要によりアルゴン、窒素等の不活性ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等の有機溶媒中、ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の塩基共存下、3位水酸基の保護基のみ除去された上記化合物1モルに対してクロロチオノギ酸フェニル誘導体1～10モル、好ましくは1～2モル用い、0～50で0.5～5時間程度撹拌反応させることにより実施することができる。

【0084】

続けて行う還元反応は、トルエン、ベンゼン等の有機溶媒中、必要によりアルゴン、窒素等の不活性ガス雰囲気下、アゾビスイソブチロニトリル等のラジカル開始剤存在下、上記フェノキシチオカルボニル体1モルに対して水素化トリブチルスズ、トリス(トリメチルシリル)シラン等のラジカル還元剤1～10モル、好ましくは2～5モル用い、50～150で1～5時間程度撹拌反応させることにより実施することができる。

10

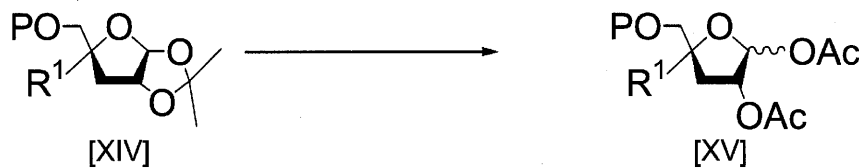
【0085】

第5工程；

第5工程は式[XIV]で表される化合物の1,2位イソプロピリデン基を除去後、生じた水酸基をアセチル化し、式[XV]で表される化合物を得る工程である。

【0086】

【化13】



20

【0087】

(式中、Pは保護基、R¹はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

【0088】

1,2位イソプロピリデン基の除去法として、酸性加水分解の条件を用いるときは、式[XIV]化合物をギ酸、酢酸等の有機酸、又は鉱酸の水溶液中、0～100で1～24時間反応させることにより実施できる。

30

【0089】

引き続き、水酸基へのアセチル基の導入は、常法により行うことができ、たとえば、ピリジン、アセトニトリル、ジクロロメタン等の有機溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、塩化アセチル、無水酢酸などのアセチル化剤と反応させることにより実施することができる。

【0090】

たとえば、ピリジン中、無水酢酸により反応を行う場合、上記の脱イソプロピリデン体1モルに対して、2～10モルの無水酢酸、及び、場合に応じて、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンをうい、0～100で1～24時間反応させることにより実施できる。

【0091】

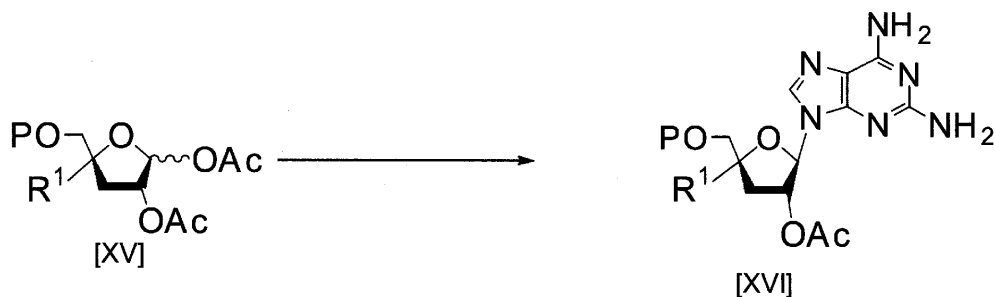
40

第6工程；

第6工程は式[XV]で表される化合物を、2,6-ジアミノプリンと縮合し、式[XVI]で表される化合物を得る工程である。

【0092】

【化 1 4】



10

【0093】

(式中、Pは保護基、R¹はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

【0094】

式[XV]で表される化合物と2,6-ジアミノプリンとの縮合は、ルイス酸存在下、式[XV]の化合物を2,6-ジアミノプリンと反応させることによって行うことができる。2,6-ジアミノプリンはシリル化したものを用いてもよく、このようなシリル化した塩基類は公知の方法、たとえばヘキサメチルジシラザンとトリメチルクロロシラン中で加熱環流するか、又はアセトニトリル、1,2-ジクロロエタン等の有機溶媒中、ピス(トリメチルシリル)アセトアミドと加熱還流することにより得ることができる。使用するルイス酸としては、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、四塩化すず、塩化亜鉛、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウムなどが例示される。

20

【0095】

縮合反応は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、トルエン等の有機溶媒中、必要によりアルゴン、窒素などの不活性ガス雰囲気下、式[XV]の化合物1モルに対し2,6-ジアミノプリン1~10モル及びルイス酸0.1~10モルを用い、-20~150℃で30分~24時間程度反応させることにより実施することができる。

【0096】

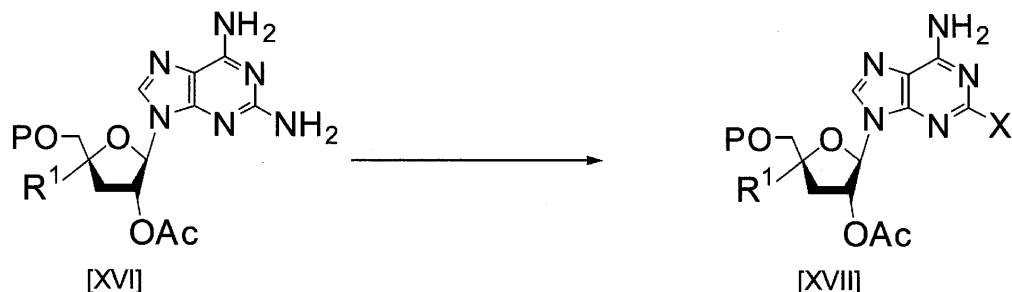
第7工程；

30

第7工程は、式[XVI]で表される化合物の2位アミノ基をフッ素又は塩素へと変換し、式[XVII]で表される化合物を得る工程である。

【0097】

【化 1 5】



40

【0098】

(式中、Pは保護基、Xはハロゲン原子、R¹はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

【0099】

式[XVII]で表される化合物は、式[XVI]で表される化合物の2位アミノ基を亜硝酸誘導体で処理後、ハロゲン化試薬を用いて塩基部2位にハロゲン原子を導入するか、又は、2,6位のアミノ基を同条件下処理し、2,6-ジハロプリン誘導体とした後、

50

アンモニア処理により塩基部 6 位のハロゲン原子をアミノ基とすることで合成することができる。

【0100】

式 [XVI] で表される化合物の 2 位アミノ基をフッ素へと置換する試薬としては、テトラフルオロホウ酸中の亜硝酸ナトリウム、フッ化水素 - ピリジン中の亜硝酸 *t*-ブチル等の亜硝酸エステルなどを例示することができる。

【0101】

反応条件は用いる試薬により異なり、たとえば、フッ化水素 - ピリジン中、亜硝酸 *t*-ブチルを用いる場合、フッ化水素 - ピリジンを溶媒として、亜硝酸 *t*-ブチルを 1 ~ 3 モル用い、-50 から 0 で 15 分から 5 時間程度反応させればよい。また、2, 6 - ジフルオロプリン誘導体とした場合は、引き続き、ジオキサン、メタノール等の有機溶媒中、アンモニア水処理すればよい。

10

【0102】

一方、式 [XVI] で表される化合物の 2 位アミノ基を塩素へと置換する試薬としては、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、三塩化アンチモン - 亜硝酸 *t*-ブチル、塩化アセチル - 亜硝酸ベンジルトリエチルアンモニウムの組み合わせなどを例示することができる。

【0103】

反応条件は用いる試薬により異なり、たとえば、塩化アセチル - 亜硝酸ベンジルトリエチルアンモニウムの組み合わせを用いる場合、ジクロロメタン等の有機溶媒中、化合物 [XVI] 1 モルに対して、亜硝酸ベンジルトリエチルアンモニウム 1 ~ 5 モルを -50 から室温で 30 分間から 3 時間程度、1 ~ 5 モルの塩化アセチルと処理した後、化合物 [XVI] を -50 から室温で 1 時間から数日間反応させればよい。また、2, 6 - ジフルオロプリン誘導体とした場合は、引き続き、ジオキサン、メタノール等の有機溶媒中、アンモニア水処理すればよい。

20

【0104】

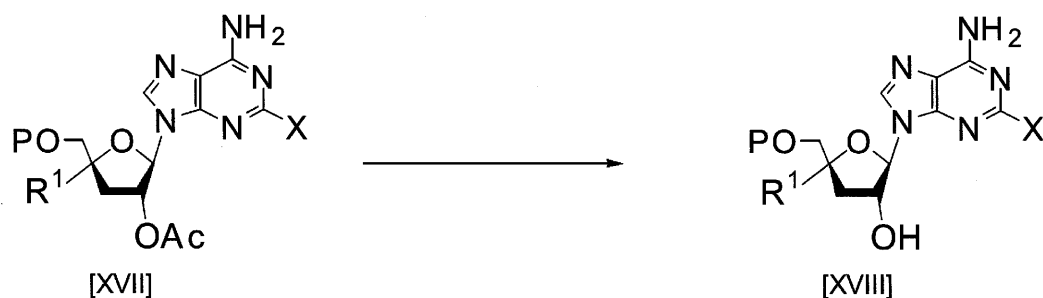
第 8 工程；

第 8 工程は、式 [XVII] で表される化合物の 2' 位水酸基を保護するアセチル基を除去し、式 [XVIII] で表される化合物を得る工程である。

【0105】

【化 16】

30



【0106】

40

(式中、P は保護基、X はハロゲン原子、R¹ はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

【0107】

アセチル基の除去は、適当な塩基又は酸触媒を用いて行うことができ、例えば塩基触媒を用いる場合、エタノール等のアルコール系溶媒と水との混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、アンモニア水等を例示することができる。

【0108】

例えば、メタノール中、アンモニア水を用い、0 ~ 100 で 1 ~ 24 時間反応させることにより、実施できる。

【0109】

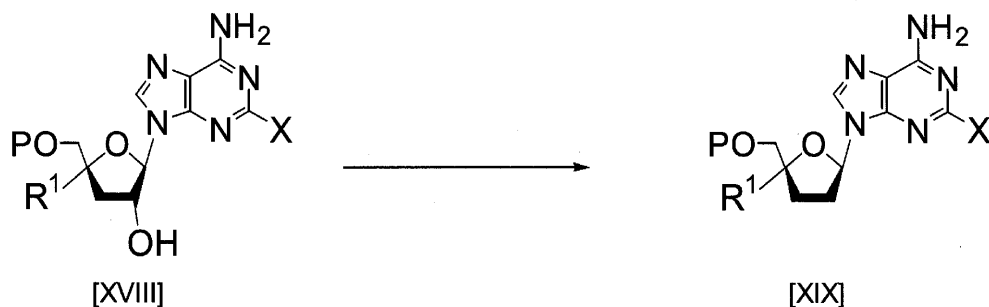
50

第 9 工程；

第 9 工程は、式 [XVII] で表される化合物の 2' 位水酸基を還元し、式 [XIX] で表される化合物を得る工程である。

【0110】

【化17】



10

【0111】

(式中、Pは保護基、Xはハロゲン原子、R¹はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基を示す。)

【0112】

2' 位水酸基のデオキシ化は、2' 位水酸基をハロゲン化体（ヨウ素体、臭素体、塩素体）、フェノキシチオカルボニル体、チオカルボニルイミダゾール体、メチルジチオカルボネート体等に変換した後、ラジカル開始剤存在下、ラジカル還元剤により還元することによって行うことができる。

20

【0113】

例えば、フェノキシチオカルボニル体に導いてデオキシ化する場合、フェノキシチオカルボニル化反応は、必要によりアルゴン、窒素等の不活性ガス雰囲気下、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジクロロメタン等の有機溶媒中、ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の塩基共存下、2' 位水酸基の保護基のみ除去された上記化合物 1 モルに対してクロロチオノギ酸フェニル誘導体 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 2 モル用い、0 ~ 50 で 0.5 ~ 5 時間程度撹拌反応させることにより実施することができる。

【0114】

30

続けて行う還元反応は、トルエン、ベンゼン等の有機溶媒中、必要によりアルゴン、窒素等の不活性ガス雰囲気下、アゾビスイソブチロニトリル等のラジカル開始剤存在下、上記フェノキシチオカルボニル体 1 モルに対して水素化トリブチルスズ、トリス（トリメチルシリル）シラン等のラジカル還元剤 1 ~ 10 モル、好ましくは 2 ~ 5 モル用い、50 ~ 150 で 1 ~ 5 時間程度撹拌反応させることにより実施することができる。

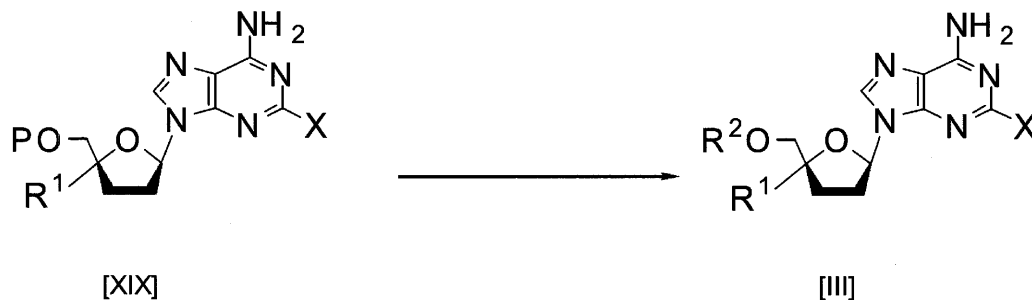
【0115】

こうして得られた化合物 [XIX] の水酸基、及び、エチニル基の保護基を除去して、R²が水素である本発明化合物を得、必要に応じてリン酸化して本発明化合物を得る。

【0116】

【化18】

40



【0117】

50

(式中、Pは保護基、Xはハロゲン原子、 R^1 はエチニル基、トリエチルシリルエチニル基又はシアノ基、 R^2 は、水素、リン酸又はその誘導体残基を示す。)

【0118】

保護基の除去は、使用した保護基に応じ、酸性加水分解、アルカリ性加水分解、フッ化テトラブチルアンモニウム処理、接触還元などの通常の処理方法から適宜選択して行えばよい。

また、 R^2 がリン酸又はその誘導体残基を示す化合物は、前記式[I]化合物と同様の方法で合成することができる。

【0119】

本発明化合物は、一般のヌクレオシド、ヌクレオチドの単離精製に使用されている方法(例えば、再結晶法、イオン交換カラムクロマトグラフィー、吸着カラムクロマトグラフィーなど)を適宜組み合わせて分離精製することができる。このようにして得られた化合物は、必要に応じて塩とすることもできる。

【0120】

(3) 用途

本発明化合物は、後述の試験例に示すようにレトロウイルスに対して優れた抗ウイルス作用を有することから、これらを有効成分とする本発明組成物は医薬としての使用、具体的にはレトロウイルスの感染症の処置、特にヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染に起因するエイズの治療に有用である。

【0121】

本発明化合物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病、患者の重篤度、薬物による忍容性、投与方法などにより異なり、これらの条件を総合した上で適宜決定されるものであるが、通常1日当たり0.00001~1000mg/kg体重、好ましくは0.0001~100mg/kg体重の範囲内から選ばれ、一回又は複数回に分けて投与される。

投与方法は、経口、非経口、経腸、局所投与などのいずれの経路でもよい。

【0122】

本発明化合物の製剤化に際しては、通常使用される製剤用担体、賦形剤、その他の添加剤を含む組成物として使用するのが普通である。担体としては、乳糖、カオリン、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどの固体状担体、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などの液状担体を例示することができる。

【0123】

剤型としては任意の形態を採ることができ、たとえば固体状担体を使用する場合には錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル化剤、坐剤、トローチ剤などを、液状担体を使用する場合にはシロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、クリーム、ゲル、ペースト、スプレー、注射などをそれぞれ例示することができる。

【実施例】

【0124】

以下、本発明を合成例、試験例、製剤例などをあげて具体的に説明するが、本発明はこれらによって何等限定されるものではない。

【0125】

合成例1: 2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン(化合物4)の合成

【0126】

(1) 9-(3,5-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-4-C-エチニル-D-リボ-ペントフラノシル)-2,6-ジアミノプリン(化合物2)の合成

【0127】

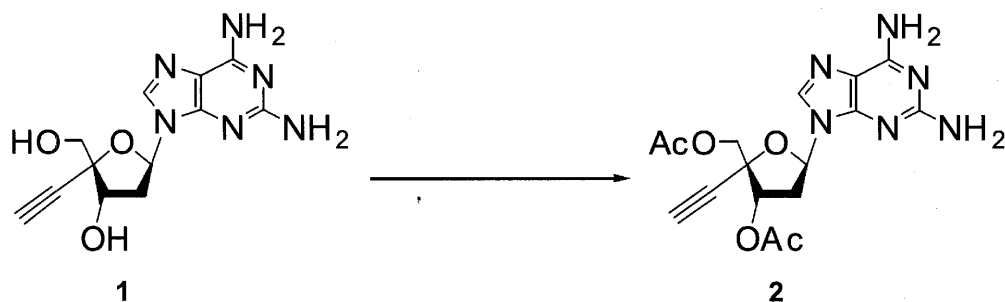
10

20

30

40

【化 19】



10

【0128】

化合物 1 (0.33 g、1.14 mmol) をアセトニトリル (10.0 mL) に懸濁し、無水酢酸 (0.23 mL、2.43 mmol)、トリエチルアミン (0.67 g、4.81 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン少量を加え、室温で終夜撹拌した。

析出した結晶をろ取、乾燥し、化合物 2 (0.40 g、1.07 mmol、93.9%) を得た。

【0129】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.94 (1H, s, H-8), 6.76 (2H, bs, NH_2), 6.27 (1H, t, H-1', $J=7.00$), 5.84 (2H, bs, NH_2), 5.60 (1H, dd, H-3', $J=4.00, 6.80$), 4.46 (1H, d, H-5' a, $J=11.5$), 4.21 (1H, d, H-5' b, $J=11.5$), 3.74 (1H, s, ethynyl), 3.12 (1H, m, H-2' a), 2.52 (1H, m, H-2' b), 2.12, 2.03 (each 3H, s, acetyl)

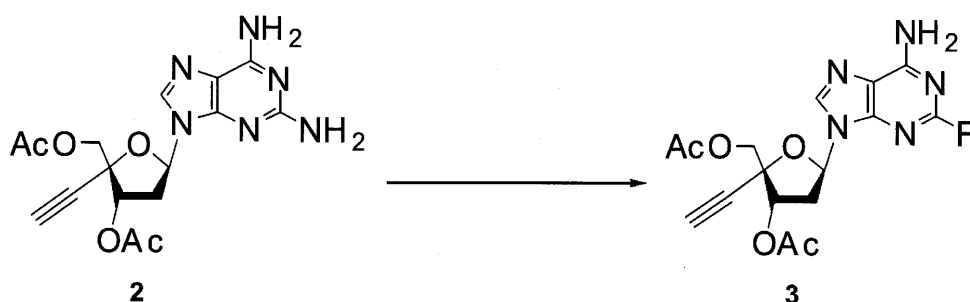
20

【0130】

(2) 3', 5'-ジ-O-アセチル-2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン (化合物 3) の合成

【0131】

【化 20】



30

【0132】

化合物 2 (450 mg、1.20 mmol) を 70% フッ化水素-ピリジン (5.00 mL) に溶解し、亜硝酸 t-ブチル (0.194 mL、1.63 mmol) を加え、-10 で 1 時間撹拌した。蒸留水を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残さにクロロホルム:メタノール (50:1) を加え、析出した結晶をろ取、乾燥し、化合物 3 (240 mg、0.64 mmol、53.3%) を得た。

40

【0133】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.34 (1H, s, H-8), 7.94, 7.99 (each 1H, bs, NH_2), 6.35 (1H, t, H-1', $J=6.80$), 5.68 (1H, dd, H-3', $J=5.10, 7.05$), 4.41 (1H, d, H-5' a, $J=11.6$), 4.21 (1H, d, H-5' b, $J=11.6$), 3.42

50

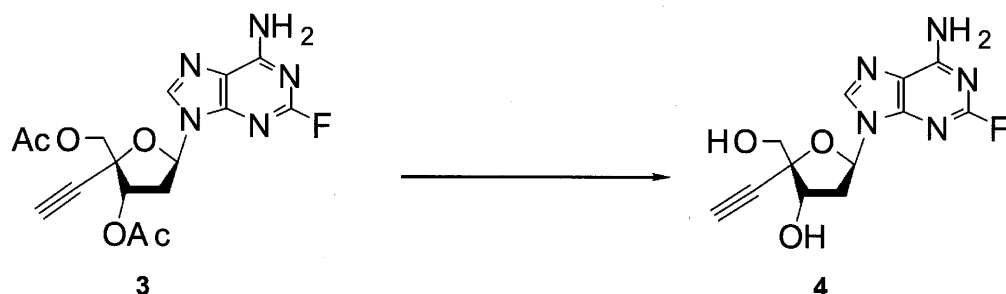
(1H, s, ethynyl), 3.14 (1H, m, H-2'a), 2.63 (1H, m, H-2'b), 2.12, 2.00 (each 3H, s, acetyl).

【0134】

(3) 2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン(化合物4)の合成

【0135】

【化21】



10

【0136】

化合物3(200mg、0.53mmol)をメタノール(7.00mL)に溶解し、28%アンモニア水(5.00mL)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さにクロロホルム：メタノール(20：1)を加え、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水から再結晶化し、化合物4(113mg、0.39mmol、73.6%)を得た。

20

【0137】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.30 (1H, s, H-8), 7.87, 7.84 (each 1H, bs, NH_2), 6.24 (1H, dd, H-1', $J=5.05$, 7.15), 5.57 (1H, d, 3'-OH, $J=5.50$), 5.30 (1H, t, 5'-OH, $J=6.40$), 4.57 (1H, m, H-3'), 3.65 (1H, m, H-5'a), 3.55 (1H, m, H-5'b), 3.51 (1H, s, ethynyl), 2.70 (1H, m, H-2'a), 2.44 (1H, m, H-2'b).

30

【0138】

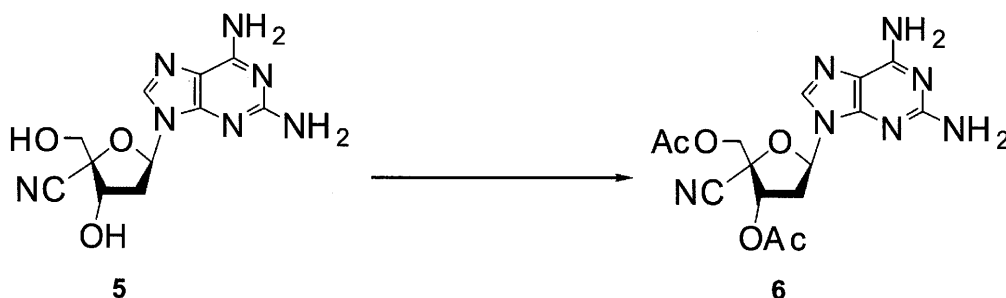
合成例2：4'-C-シアノ-2'-デオキシ-2-フルオロアデノシン(化合物8)の合成

【0139】

(1) 9-(3,5-ジ-O-アセチル-4-C-シアノ-2'-デオキシ-D-リボ-ペントフラノシル)-2,6-ジアミノプリン(化合物6)の合成

【0140】

【化22】



40

【0141】

化合物5(122mg、0.418mmol)をアセトニトリル(5.00mL)に懸濁し、無水酢酸(118μl、1.25mmol)、トリエチルアミン(352μl、2.51mmol)、4-ジメチルアミノピリジン少量を加え、室温で終夜撹拌した。析出

50

した結晶をろ取、乾燥し、化合物 6 (128 mg、0.341 mmol、81.6%) を得た。

【0142】

^1H -NMR (CDCl₃) : 7.54 (1H, s, H-8), 6.31 (1H, t, H-1', J = 7.00), 6.06 (1H, dd, H-3', J = 5.00, 6.50), 5.31 (2H, bs, NH₂), 4.95 (1H, d, H-5' a, J = 11.5), 4.80 (2H, bs, NH₂), 4.37 (1H, d, H-5' b, J = 12.0), 3.43 (1H, m, H-2' a), 2.63 (1H, m, H-2' b), 2.23, 2.12 (each 3H, s, acetyl).

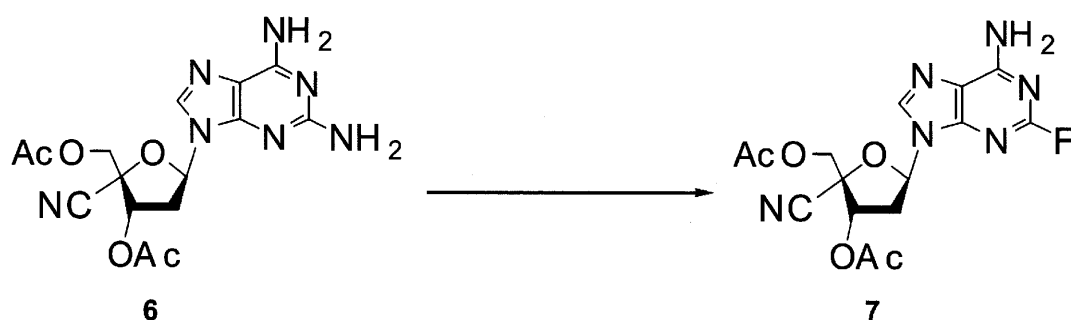
10

【0143】

(2) 3', 5'-ジ-O-アセチル-4'-C-シアノ-2'-デオキシ-2-フルオロアデノシン (化合物 7) の合成

【0144】

【化23】



20

【0145】

化合物 6 (118 mg、0.314 mmol) を 70% フッ化水素 - ピリジン (2.30 mL) に溶解し、亜硝酸 t-ブチル (50.0 μl、0.427 mmol) を加え、-10 で 3 時間撹拌した。亜硝酸 t-ブチル (10.0 μl、85 μmol) を追加し、同温度で更に 1 時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残さをエタノールに加熱溶解後、冷却し、析出した結晶をろ取、乾燥し、化合物 7 (53.7 mg、0.14 mmol、45.2%) を得た。

30

【0146】

^1H -NMR (DMSO-d₆) : 8.35 (1H, s, H-8), 8.00, 7.92 (each 1H, bs, NH₂), 6.54 (1H, t, H-1', J = 7.00), 5.83 (1H, dd, H-3', J = 4.00, 6.50), 4.63 (1H, d, H-5' a, J = 11.5), 4.44 (1H, d, H-5' b, J = 12.0), 3.26 (1H, m, H-2' a), 2.73 (1H, m, H-2' b), 2.18, 2.05 (each 3H, s, acetyl).

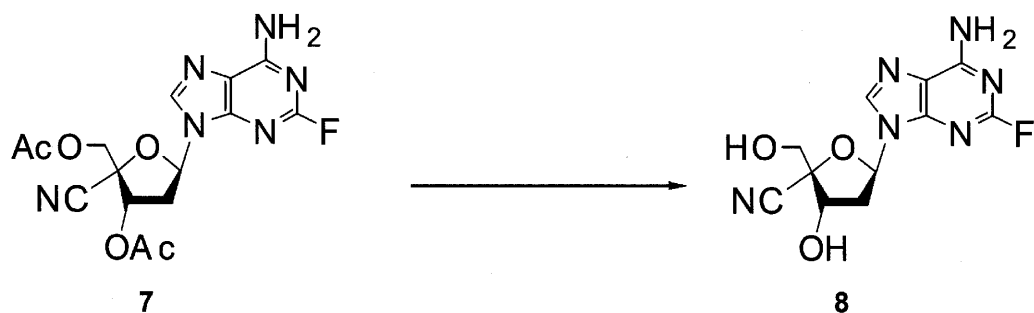
【0147】

(3) 4'-C-シアノ-2'-デオキシ-2-フルオロアデノシン (化合物 8) の合成

40

【0148】

【化 2 4】



10

【0149】

化合物 7 (53.7 mg、0.142 mmol) をメタノール (1.90 mL) に溶解し、28% アンモニア水 (1.30 mL) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 mL、ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル：メタノール = 10 : 1) で精製し、化合物 8 (30.2 mg、0.10 mmol、72.3%) を得た。

【0150】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 8.31 (1H, s, H-8), 7.93, 7.82 (each 1H, bs, NH_2), 6.43 (1H, t, H-1', $J = 7.00$), 6.36 (1H, bs, 3'-OH), 5.74 (1H, bs, 5'-OH), 4.70 (1H, t, H-3', $J = 5.50$), 3.80 (1H, d, H-5' a, $J = 12.0$), 3.65 (1H, d, H-5' b, $J = 12.0$), 2.93 (1H, m, H-2' a), 2.47 (1H, m, H-2' b) .

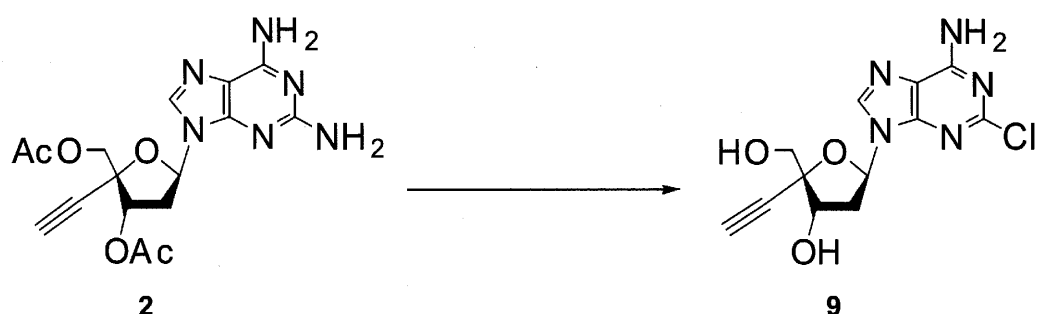
20

【0151】

合成例 3 : 2-クロロ-2'-デオキシ-4'-C-エチニルアデノシン (化合物 9) の合成

【0152】

【化 2 5】



30

【0153】

亜硝酸ベンジルトリエチルアンモニウム (1.04 g、4.36 mmol) をジクロロメタン (24.0 mL) に溶解し、塩化アセチル (0.40 mL、5.63 mmol) を加え、0 で 30 分間撹拌した。この溶液に、化合物 2 (340 mg、0.91 mmol) のジクロロメタン (6.00 mL) 溶液を加え、0 で 3 時間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧下濃縮した。残さに 28% アンモニア水 (10.0 mL)、メタノール (15.0 mL) を加え、室温で終夜撹拌した後、反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 mL、クロロホルム：メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製した。得られた残さを更に ODS カラムクロマトグラフィー (ODS 50 mL、5 ~ 10 ~ 15 ~ 20% アセトニトリル) により精製し、化合物 9 (39.2 mg、0.13 mmol、14.3%) を得た。

40

【0154】

50

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 8.34 (1H, s, H-8), 7.84 (2H, bs, NH_2), 6.27 (1H, dd, H-1', $J = 5.00, 7.00$), 5.60 (1H, d, 3'-OH, $J = 5.00$), 5.33 (1H, t, 5'-OH, $J = 6.00$), 4.56 (1H, m, H-3'), 3.64 (1H, m, H-5'a), 3.56 (1H, m, H-5'b), 3.52 (1H, s, ethynyl), 2.68 (1H, m, H-2'a), 2.45 (1H, m, H-2'b).

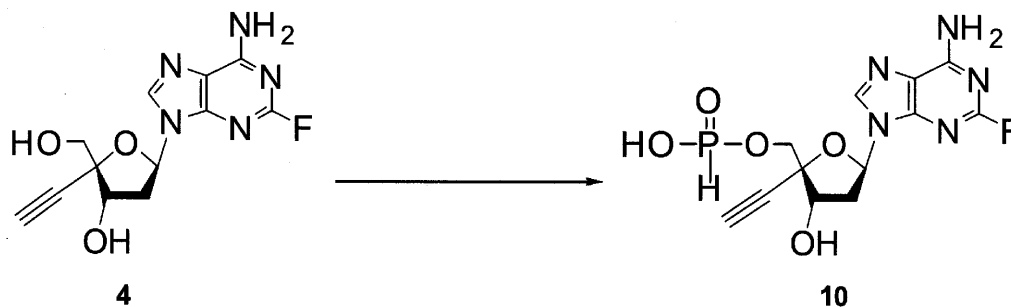
【0155】

合成例4: 2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン5'-H-ホスホネート(化合物10)の合成

【0156】

10

【化26】



20

【0157】

化合物4 (50.0 mg, 0.171 mmol) をピリジン (2.00 mL) に溶解し、ホスホン酸 (21.0 mg, 0.25 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (106 mg, 0.51 mmol) を加え、室温で5時間撹拌した。沈殿をろ去後、ろ液を減圧下濃縮し、残さを水-クロロホルムで分配した。水層を減圧下濃縮し、残さを分取薄層クロマトグラフィーにより精製した (イソプロパノール: 28%アンモニア水: 水 = 7:1:2)。得られた残さをアセトニトリルで共沸後、メタノール-エーテルで粉末とし、化合物10 (6.3 mg, 17.6 μmol , 10.3%) を得た。

【0158】

^1H -NMR (D_2O) : 8.13 (1H, s, H-8), 6.49 (1H, d, H-P, $J = 6.45$), 6.25 (1H, dd, H-1', $J = 5.00, 7.50$), 3.96 (2H, m, H-5'), 2.75, 2.59 (each 1H, m, H-2').

30

【0159】

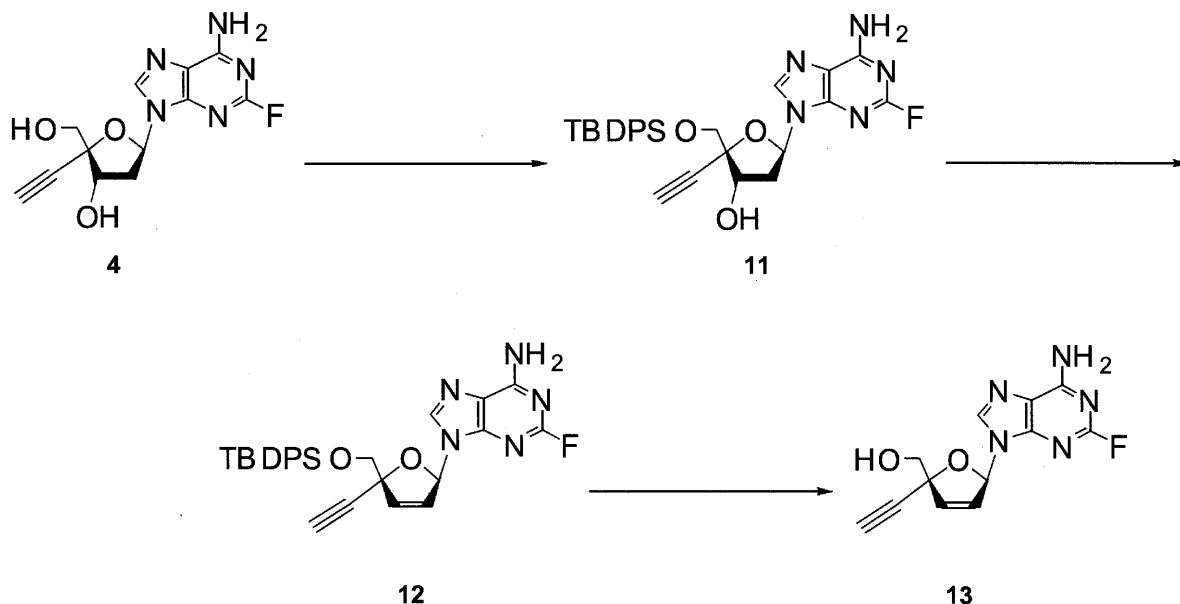
^{31}P -NMR (D_2O) : 6.45.

【0160】

合成例5: 2', 3'-ジデヒドロ-2', 3'-ジデオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン(化合物13)の合成

【0161】

【化 2 7】



10

【0162】

化合物 4 (0.28 g、0.95 mmol) をジメチルホルムアミド (7.00 mL) に溶解し、*t*-ブチルククロジフェニルシラン (0.50 mL、1.92 mmol)、イミダゾール (0.26 g、3.82 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液にメタノールを加えた後、減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル-水で分配した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 mL、クロロホルム：メタノール = 20 : 1) で精製した。粗製の化合物 11 (0.38 g) を得た。

20

粗製の化合物 11 (0.38 g) をジクロロメタン (10.0 mL) に溶解し、-10 で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.14 mL、0.83 mmol)、ピリジン (0.14 g、1.71 mmol) を加え、同温度で 2 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、得られた粗トリフラートを精製することなく、次の反応に用いた。

30

【0163】

粗トリフラートを乾燥テトラヒドロフラン (20.0 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、-78 で、1 M ナトリウムヘキサメチルジシラジド-テトラヒドロフラン溶液 (2.50 mL、2.50 mmol) を加え、同温度で 2 時間撹拌後、反応液を室温に戻し、終夜撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 mL、クロロホルム：メタノール = 50 : 1 ~ 20 : 1) で精製し、粗製の化合物 12 (0.20 g) を得た。

得られた粗製の化合物 12 をテトラヒドロフラン (10.0 mL) に溶解し、1 M フッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 (0.59 mL、0.59 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、クロロホルム：メタノール (10 : 1) を加え、析出した結晶をろ取した。化合物 13 (52.0 mg、0.19 mmol、20.0% from 化合物 4) を得た。

40

【0164】

^1H -NMR (DMSO- d_6) : 8.08 (1H, s, H-8), 7.84 (2H, bs, NH_2), 6.90 (1H, t, H-1', $J = 1.50$), 6.43 (1H, dd, H-3', $J = 2.00, 6.00$), 6.27 (1H, dd, H-3', $J = 1.00, 6.00$), 5.37 (1H, t, 5'-OH, $J = 6.00$), 3.71 (1H, s, ethynyl), 3.67 (1H, dd, H-5'a, $J = 6.00, 12.0$),

50

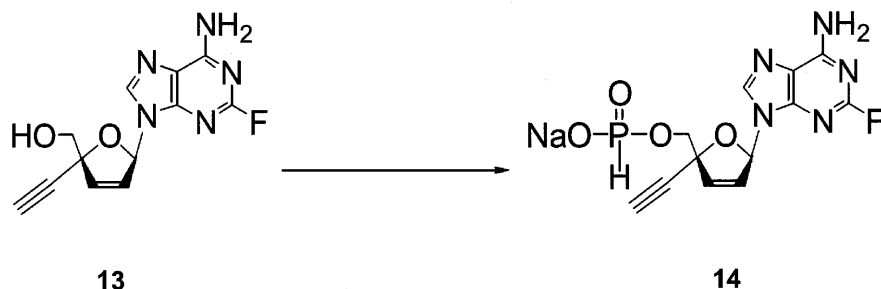
3.57 (1H, dd, H-5' b, J = 6.00, 12.0).

【0165】

合成例6: 2', 3'-ジデヒドロ-2', 3'-ジデオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン5'-H-ホスホネート(化合物14)の合成

【0166】

【化28】



10

【0167】

化合物13(13.0mg、0.047mmol)をピリジン(0.7mL)に溶解し、ホスホン酸(7.7mg、0.094mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(29.2mg、0.14mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをODSカラムクロマトグラフィー(ODS 10mL、0~1%アセトニトリル)により精製した。得られた残さをDowex 50Wx8カラム(Na型)に通過させた。通過液を濃縮してえられた残さをメタノール-エーテルで粉末とし、化合物14(4.3mg、12μmol、25.5%)を得た。

20

【0168】

^1H -NMR(MeOD): 8.30(1H, s, H-8), 6.69(1H, d, H-P, J = 625), 7.02(1H, bt, H-1'), 6.48(1H, dd, H-2', J = 2.00, 5.50), 6.22(1H, dd, H-3', J = 1.00, 5.50), 4.18(1H, dd, H-5' a, J = 7.50, 11.0), 3.99(1H, dd, H-5' b, J = 7.50, 11.0).

30

【0169】

^{31}P -NMR(MeOD): 4.11.

【0170】

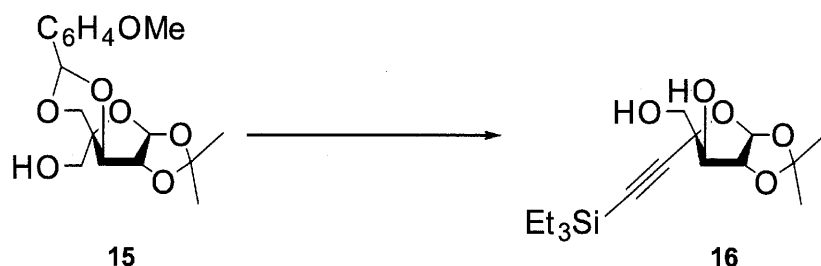
合成例7: 2', 3'-ジデオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシン(化合物23)の合成

【0171】

(1) 1, 2-O-イソプロピリデン-4-C-トリエチルシリルエチニル-D-キシロ-ペンタフラノース(化合物16)の合成

【0172】

【化29】



40

【0173】

塩化オキサリル(0.54mL、6.19mmol)をジクロロメタン(10.0mL)に溶解後、-60でジメチルスルホキシド(0.90mL、12.7mmol)を滴

50

下し、同温度で15分間撹拌した。ここに化合物15(1.06g、3.13mmol、Biosci. Biotech. Biochem., 57, 1433-1438(1993))のジクロロメタン溶液(15.0mL)を滴下し、同温度で30分間撹拌した。トリエチルアミン(1.86mL、13.3mmol)を加えた後、反応液を室温に戻し、30分間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた粗アルデヒドを精製することなく次の反応に用いた。

粗アルデヒドをジクロロメタン(40.0mL)に溶解し、0℃で四臭化炭素(2.08g、6.27mmol)、トリフェニルホスフィン(3.28g、12.5mmol)を加えた後、室温で1時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン(2.60mL、18.7mmol)を加えた後、クロロホルムで希釈し、有機層を水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100mL、ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製した。粗ジブプロモエテン(1.42g)を得た。

【0174】

粗ジブプロモエテン(1.42g、2.89mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(20.0mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、-10℃で2.2Mメチルリチウム-エーテル溶液(4.49mL、9.88mmol)を加え、同温度で5分間撹拌した。ここにクロロトリエチルシラン(0.95mL、5.66mmol)を加え、更に30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、得られた粗アルキンを得た。

粗アルキンを酢酸(80.0mL)に溶解し、水(20.0mL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残さをトルエンで共沸した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50mL、ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製し、化合物16(0.70g、2.13mmol、64.4%)を得た。

【0175】

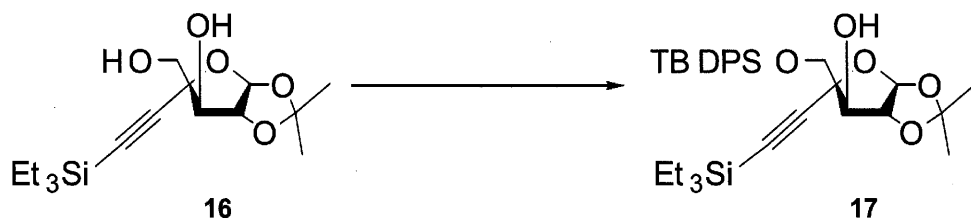
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.00(1H, d, H-1, $J=3.50$), 4.60(1H, d, H-2, $J=4.00$), 4.58(1H, d, H-3, $J=5.00$), 3.96-3.91(3H, m, H-5 and 3-OH), 2.50(1H, t, 5-OH), 1.64, 1.33(each 3H, s, acetamide), 0.97(9H, t, Et, $J=8.00$), 0.59(6H, q, Et, $J=8.00$).

【0176】

(2) 5-O-t-ブチルジフェニルシリル-1,2-O-イソプロピリデン-4-C-トリエチルシリルエチニル-D-キシロ-ペンタフラノース(化合物17)の合成

【0177】

【化30】



【0178】

化合物16(0.70g、2.13mmol)をジメチルホルムアミド(3.50mL)に溶解し、t-ブチルクロロジフェニルシラン(0.66mL、2.54mmol)、イミダゾール(0.35g、5.14mmol)を加え、終夜撹拌した。反応液にメタノールを加え減圧下濃縮し後、残さを酢酸エチルに溶解した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100mL、ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製し、化合物17(1.

1.0 g、1.94 mmol、91.1%)を得た。

【0179】

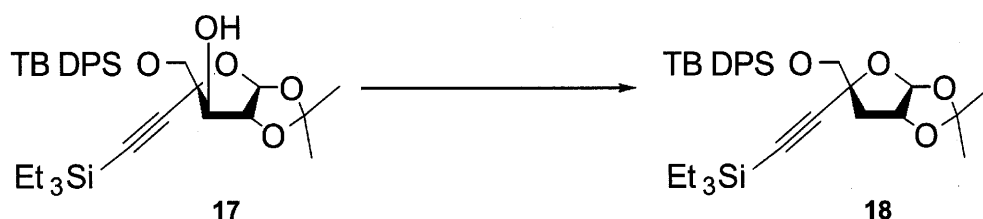
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.72 - 7.36 (10H, s, aromatic), 6.02 (1H, d, H-1, $J = 3.50$), 4.66 (1H, d, H-3, $J = 5.50$), 4.63 (1H, d, H-1, $J = 4.00$), 4.05 (1H, d, H-5a, $J = 10.5$), 3.99 (1H, d, 3-OH, $J = 5.50$), 3.93 (1H, d, H-5'b, $J = 10.5$), 1.65, 1.35 (each 3H, s, acetone), 1.06 (9H, s, t-Bu), 0.93 (9H, t, Et, $J = 8.00$), 0.56 (6H, q, Et, $J = 8.00$).

【0180】

(3) 5-O-t-ブチルジフェニルシリル-3-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-4-C-トリエチルシリルエチニル-D-キシロ-ペントフラノース(化合物18)の合成

【0181】

【化31】



【0182】

化合物17(1.10 g、1.94 mmol)をアセトニトリル(20.0 mL)に溶解し、クロロチオノギ酸フェニル(0.40 mL、2.89 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.71 g、5.81 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、有機層を0.1 N塩酸、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた粗チオ炭酸エステルを精製することなく次の反応に用いた。

粗チオ炭酸エステルをトルエンで3回共沸した後、トルエン(30.0 mL)に溶解し、減圧脱気した。この溶液をアルゴン雰囲気下、80 で水素化トリブチルスズ(2.61 mL、9.70 mmol)、少量のアゾビス(イソブチロニトリル)を加え、同条件で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 100 mL、ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)で精製し、化合物18(1.07 g、1.94 mmol、quant.)を得た。

【0183】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.69 - 7.38 (10H, m, aromatic), 5.90 (1H, d, H-1, $J = 4.00$), 4.85 (1H, t, H-2, $J = 5.00$), 3.82 (1H, d, H-5a, $J = 11.0$), 3.58 (1H, d, H-5b, $J = 10.5$), 2.64 (1H, dd, H-3a, $J = 6.00, 14.0$), 2.40 (1H, d, H-3b, $J = 14.0$), 1.68, 1.36 (each 3H, s, acetone), 1.04 (9H, s, t-Bu), 0.92 (9H, t, Et, $J = 8.00$), 0.54 (6H, q, Et, $J = 8.00$).

【0184】

(4) 1,2-ジ-O-アセチル-5-O-t-ブチルジフェニルシリル-3-デオキシ-4-C-トリエチルシリルエチニル-D-キシロ-ペントフラノース(化合物19)の合成

【0185】

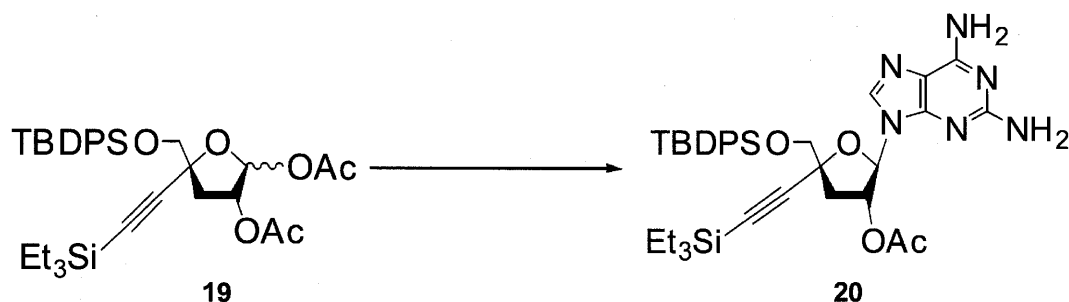
Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **18** to compound **19**. Compound **18** is a cyclic acetal with a TB DPS group, an Et₃Si group, and a trimethylsilyl ether group. It reacts with an alkyne to form compound **19**, which is a cyclic acetal with a TB DPS group, an Et₃Si group, and two alkoxy groups (OA c).

10

20

30

【化 3 3】



50

8.1 mmol) を加え、80 で3時間撹拌した。この溶液を減圧下濃縮後、残さを1,2-ジクロロエタンで3回共沸した。残さに化合物19 (2.39 g、4.02 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液 (24.0 mL)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (3.05 mL、16.9 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、50 で5時間、80 で10時間撹拌した。飽和重曹水を加え撹拌後、溶液をセライトろ過した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 300 mL、クロロホルム：メタノール = 20 : 1) で精製した。ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化し、化合物20 (1.60 g、2.34 mmol、58.2%) を得た。

【0191】

10

^1H -NMR (CDCl_3) : 7.67 - 7.33 (10H, m, aromatic), 6.13 (1H, d, H-1', $J = 3.50$), 5.77 (1H, md, H-2'), 5.28 (2H, bs, NH_2), 4.49 (2H, bs, NH_2), 3.67 (1H, d, H-5'a, $J = 10.5$), 3.79 (1H, d, H-5'b, $J = 11.0$), 3.18 (1H, dd, H-3'a, $J = 7.50, 14.0$), 2.37 (1H, dd, H-3'b, $J = 3.00, 14.0$), 1.06 (9H, s, t-Bu), 0.99 (9H, t, Et, $J = 8.00$), 0.61 (6H, q, Et, $J = 8.00$).

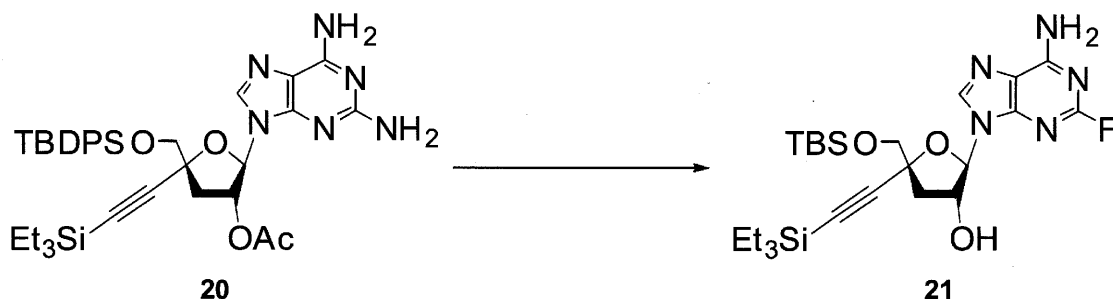
【0192】

(6) 5'-O-t-ブチルジメチルシリル-3'-デオキシ-4'-C-トリエチルシリルエチニル-2-フルオロアデノシン (化合物21) の合成

20

【0193】

【化34】



30

【0194】

化合物20 (100 mg、0.146 mmol) をピリジン (3.00 mL) に溶解し、-15 でフッ化水素-ピリジン (7.00 mL)、亜硝酸t-ブチル (160 μL 、1.34 mmol) を加え、同温度で30分間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 300 mL、クロロホルム：メタノール = 100 : 1 ~ 20 : 1) で精製した。得られた残さ (48.9 mg) をジクロロメタン (1.30 mL) に溶解し、0 でトリフルオロメタンスルホン酸t-ブチルジメチルシリル (36.0 μL 、0.157 mmol)、コリジン (44.1 μL 、0.0331 mmol) を加え、同温度で50分間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を0.01 N塩酸、飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。残さをジオキサン (3.00 mL) に溶解し、28%アンモニア水 (0.30 mL) を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さをメタノール (1.20 mL) に溶解し、28%アンモニア水 (0.80 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した結晶をろ取し、化合物21 (34.0 mg、0.0652 mmol、44.7%) を得た。

40

【0195】

^1H -NMR (CDCl_3) : 8.04 (1H, s, H-8), 5.99 (1H, d, H-1', $J = 4.00$), 5.80 (2H, bs, NH_2), 4.73 (1H, m, H-

50

2'), 4.23 (1H, d, 2' - OH, J = 5.00), 3.88 (1H, d, H - 5' a, J = 11.0), 3.70 (1H, d, H - 5' b, J = 11.0), 2.82 (1H, dd, H - 3' a, J = 7.50, 13.0), 2.42 (1H, dd, H - 3' b, J = 6.50, 13.0), 1.01 (9H, t, Et, J = 8.00), 0.80 (9H, s, t - Bu), 0.64 (6H, q, Et, J = 8.00), 0.039, - 0.013 (each 3H, s, Me).

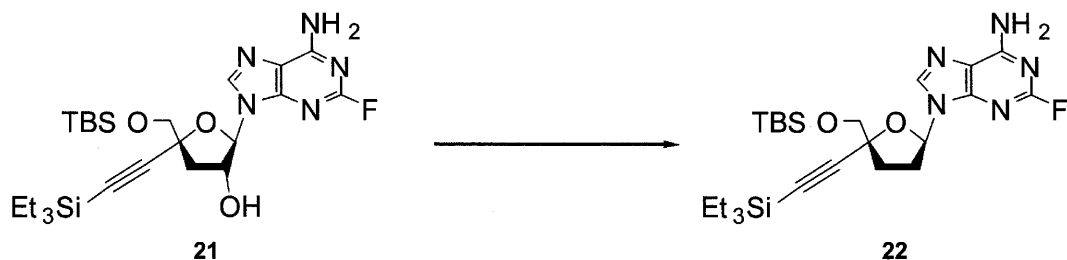
【0196】

(7) 5' - O - t - ブチルジメチルシリル - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - トリエチルシリルエチニル - 2 - フルオロアデノシン (化合物 22) の合成

【0197】

10

【化35】



【0198】

20

化合物 21 (32.0 mg、0.061 mmol) をアセトニトリルで 3 回共沸後、アセトニトリル (1.00 mL) に溶解し、クロロチオノギ酸フェニル (12.7 μ l、0.092 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (22.5 mg、0.180 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、有機層を 0.01 N 塩酸、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた粗チオ炭酸エステルを精製することなく次の反応に用いた。

粗チオ炭酸エステルをトルエンで 3 回共沸した後、トルエン (1.00 mL) に溶解し、減圧脱気した。この溶液をアルゴン雰囲気下、80 でトリス (トリメチルシリル) シラン (94.6 μ l、0.306 mmol)、少量のアゾビス (イソブチロニトリル) を加え、同条件で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 mL、クロロホルム : メタノール = 200 : 1 ~ 100 : 1) で精製し、化合物 22 (26.1 mg、0.0516 mmol、84.6%) を得た。

30

【0199】

^1H - NMR (CDCl_3) : 8.24 (1H, s, H - 8), 6.36 (1H, dd, H - 1', J = 2.50, 7.00), 5.91 (2H, bs, NH_2), 4.04 (1H, d, H - 5' a, J = 11.0), 3.81 (1H, d, H - 5' b, J = 11.0), 2.83 (1H, m, H - 2' a), 2.54 (1H, m, H - 3' a), 2.37 (1H, m, H - 2' b), 2.11 (1H, m, H - 3' b), 1.00 (9H, t, Et, J = 8.00), 0.93 (9H, s, t - Bu), 0.62 (6H, q, Et, J = 8.00), 0.13 (6H, s, Me).

40

【0200】

(8) 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン (化合物 23) の合成

【0201】

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **22** to compound **23**. Compound **22** is a 2-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-((trimethylsilyl)ethynyl)furan-3-yl)-6-fluoropurine-3-amine. It features a purine core with an amino group at position 6, a fluorine at position 8, and a furan ring at position 2. The furan ring has a TBSO group at position 3 and a TMS-protected ethynyl group at position 4. An arrow points to compound **23**, which is 2-(2-hydroxymethyl-5-ethynylfuran-3-yl)-6-fluoropurine-3-amine, where the TBSO group has been removed to reveal the hydroxyl group.

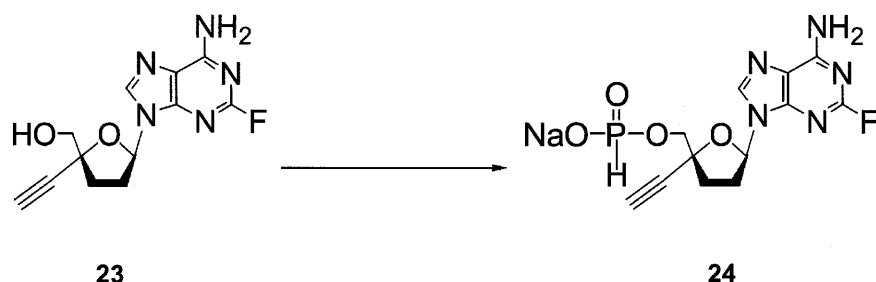
【 0 2 0 2 】

20

¹H - NMR (MeOD) : 8.23 (1H, s, H-8), 6.22 (1H, dd, H-1', J = 4.00, 7.00), 3.77 (1H, d, H-5'a, J = 12.5), 3.61 (1H, d, H-5'b, J = 12.0), 2.94 (1H, s, ethynyl), 2.66 (1H, m, H-2'a), 2.54 (1H, m, H-3'a), 2.42 (1H, m, H-2'b), 2.11 (1H, m, H-3'b).

合成例 8 : 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン 5' - H - ホスホネート (化合物 24) の合成

【化 3 7】



30

化合物 23 (20 . 0 m g 、 0 . 07 m m o l) をピリジン (1 m L) に溶解し、ホスホン酸 (11 . 8 m g , 0 . 144 m m o l) 、ジシクロヘキシルカルボジイミド (44 . 7 m g 、 0 . 216 m m o l) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを O D S カラムクロマトグラフィー (O D S 10 m L 、 0 - 1 % アセトニトリル) により精製した。得られた残さを D o w e x 50 W x 8 カラム (N a 型) に通過させた。通過液を濃縮してえられた残さをメタノール - エーテルで粉末とし、化合物 24 (4 . 7 m g 、 13 μ m o l 、 18 . 6 %) を得た。

$$^1\text{H-NMR (MeOD)} : 8.37 (1\text{H}, \text{s}, \text{H}-8), 6.77 (1\text{H}, \text{d}, \text{H}-\text{P}, J = 6.25), 6.32 (1\text{H}, \text{dd}, \text{H}-1', J = 4.00, 6.50), 4.09 (1\text{H}, \text{m}, \text{H}-5'), 2.71 (2\text{H}, \text{m}, \text{H}-2' \text{a}, \text{H}-3' \text{a}), 2.52 (1\text{H}, \text{m}, \text{H}-2' \text{b}), 2.29 (1\text{H}, \text{m}, \text{H}-3' \text{b}).$$

50

【 0 2 0 8 】

³¹P - NMR (Me O D) : 4 . 5 2

【 0 2 0 9 】

製剤例 1 : 錠剤

本発明化合物	3 0 . 0 m g
微粉末セルロース	2 5 . 0 m g
乳糖	3 9 . 5 m g
スターチ	4 0 . 0 m g
タルク	5 . 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g

10

上記組成から常法によって錠剤を調製する。

【 0 2 1 0 】

製剤例 2 : カプセル剤

本発明化合物	3 0 . 0 m g
乳糖	4 0 . 0 m g
スターチ	1 5 . 0 m g
タルク	5 . 0 m g

上記組成から常法によってカプセル剤を調製する。

【 0 2 1 1 】

製剤例 3 : 注射剤

20

本発明化合物	3 0 . 0 m g
グルコース	1 0 0 . 0 m g

上記組成を注射用精製水に溶解して注射剤を調製する。

【 0 2 1 2 】

以下に試験例を示す。試験においては薬剤として以下の本発明化合物と公知化合物を使用した。

本発明化合物 :

化合物 4 : 2' - デオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン

化合物 8 : 4' - C - シアノ - 2' - デオキシ - 2 - フルオロアデノシン

化合物 9 : 2 - クロロ - 2' - デオキシ - 4' - C - エチニル - アデノシン

30

化合物 10 : 2' - デオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシン 5' - H
- ホスホネート

化合物 13 : 2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル
- 2 - フルオロアデノシン

公知化合物 :

A Z T : アジドチミジン

E d A d o : 2' - デオキシ - 4' - C - エチニルアデノシン

E d D A P : 9 - (4 - C - エチニル - 2 - デオキシ - リボペントフラノシル) - 2 ,
6 - ジアミノプリン

d d A d o : 2' , 3' - ジデオキシアデノシン

40

【 0 2 1 3 】

試験例 1

< 方法 > 抗ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 活性

1) M T - 4 細胞を用いた M T T 法

1 . 9 6 ウエルプレートを用いて被験薬剤を希釈する (1 0 0 μ l) 。ここに 1 ウエルあたり 1 0 0 0 0 個になるように H I V - 1 (I I I I _b s t r a i n ; 1 0 0 T C I D ₅₀) 感染及び非感染 M T - 4 細胞を加えて、3 7 °C で 5 日間培養する。

2 . M T T (2 0 μ l 、 7 . 5 m g / m L) を加えて更に 2 ~ 3 時間培養する。

3 . 培養終了後、1 2 0 μ l をとり、M T T 停止液 (T r i t o n X - 1 0 0 4 %
、H C l 0 . 0 4 N を加えたイソプロパノール (I s o p r o p a n o l)) を加え、

50

攪拌して生成したホルマザン (formazan) を溶解し、540 nm における吸光度を測定する。この測定値は生細胞数に比例するため、感染 MT-4 細胞を用いた試験の測定値が 50 % になった被験薬剤の濃度を EC_{50} 、また非感染 MT-4 細胞を用いた試験の測定値が 50 % になった被験薬剤の濃度を CC_{50} とする。

【0214】

2) HeLa CD4/LTR-beta-Gal 細胞を用いた MAGI アッセイ

1. HeLa CD4/LTR-beta-Gal 細胞を 1 ウエルあたり 10000 個の割合で 96 ウエルに加える。12 ~ 24 時間後に培養液を捨て、希釈した被験薬剤 (100 μ l) を加える。

2. 各種 HIV 株 (野生株: WT、耐性株: MDR、M184V; 各 50 TCID₅₀ 相当) を加えて 48 時間培養する。

3. 培養終了後、1 % ホルムアルデヒド (formaldehyde)、0.2 % グルタルアルデヒド (glutaraldehyde) を加えた PBS で細胞を 5 分間固定する。

4. PBS で 3 回洗浄後、0.4 mg/mL X-Gal で 1 時間染色し、青く染色された細胞の数を透過型実体顕微鏡下で各ウエルのプラーク数を数え、青染された細胞を 50 % 減少させる被験薬剤の濃度を EC_{50} とする。

【0215】

< 結果 > 抗ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 活性及び細胞毒性

1) MT-4 細胞を用いた MTT 法

【0216】

【表 1】

薬 剤	MT-4 細胞		
	抗 HIV-1 活性 (EC_{50} , μ M)	細胞毒性 (CC_{50} , μ M)	Selectivity Index (CC_{50}/EC_{50})
化合物 4	0.000068	7.5	110000
EdDAP	0.00034	0.9	2600
EdAdo	0.0098	16	1630
AZT	0.0032	29.4	9190

【0217】

2) HeLa CD4/LTR-beta-Gal 細胞を用いた MAGI アッセイ

【0218】

【表 2】

薬 剤	HeLa CD4/LTR-beta-Gal 細胞		
	抗 HIV-1 _{wild} 活性 (EC_{50} , μ M)	抗 HIV-1 _{MDR} 活性 (EC_{50} , μ M)	抗 HIV-1 _{M184V} 活性 (EC_{50} , μ M)
化合物 4	0.00020	0.0001448	0.003107
化合物 8	0.12	0.95	4.8
化合物 9	0.0019	0.0084	0.01
化合物 10	0.0034	0.003	0.062
化合物 13	0.80	0.15	1.8
EdAdo	0.008	0.0062	0.047
AZT	0.022	15.3	0.01

【0219】

試験例 2

< 方法 > 化合物 4 のアデノシンデアミナーゼに対する安定性

0.5 mM の化合物 4 (50 mM Tris - HCl 緩衝液溶液 (pH 7.5)) 0.5 mL に子ウシ腸管由来アデノシンデアミナーゼ 0.01 unit を加え、25 でインキュベートする。

15 分ごとに反応液 5 μ l を取り、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析する。反応時間 0 分のときの被験薬剤のピーク面積を 100 % として、その経時変化を観察する。なお、HPLC 分析は、以下の条件で行った。

カラム : YMC - Pack ODS - A (250 \times 6.0 mm)

溶出液 : 15 % MeCN - 50 mM TEAA

流速 : 1 mL / min

温度 : 30

検出 : 260 nm

【 0220 】

< 結果 >

その結果、図 1 に示すように、従来の 2' - デオキシ - 4' - C - エチルアデノシン (EdAdo) は脱アミノされるに対し、本発明化合物の 2' - デオキシ - 4' - C - エチル - 2 - フルオロアデノシン (化合物 4) は全く脱アミノされず、アデノシンデアミナーゼに対し、抵抗性を有することが明らかとなった。

【 0221 】

試験例 3

< 方法 > 化合物 4 の酸性条件下における安定性

化合物 4 (2.9 mg) もしくは 2' , 3' - ジデオキシアデノシン (ddAdo : 2.4 mg) を予め 37 に暖めた試験液 (塩化ナトリウム 2.0 g に塩酸 7.0 mL 及び水を加えて溶かし 1000 mL としたもの) 10 mL に溶解し、同温度でインキュベートする。

反応液 100 μ l を取り、0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、5 μ l を HPLC により分析する。なお、HPLC 分析条件は、試験例 2 と同じである。

【 0222 】

< 結果 >

その結果、従来の ddAdo は本条件下 5 分ほどで約 98 % が分解されるのに対し (図 3)、本発明化合物の 2' - デオキシ - 4' - C - エチル - 2 - フルオロアデノシン (化合物 4) の分解は非常に遅く、酸性条件下比較的安定であることが明らかとなった (図 2)。

【 0223 】

試験例 4

< 方法 > 化合物 4 の in vivo における急性毒性試験

6 週齢、雄性、ICR マウスに被験薬剤 (化合物 4 : 生理食塩水に溶解又は懸濁) を一群 8 匹ずつ、100 mg / kg まで経口あるいは静脈内投与し、7 日間マウスの生死、体重を測定した。

【 0224 】

< 結果 >

化合物 4 は、単回投与では経口、静脈内いずれの投与経路でも 100 mg / kg までマウスの死亡は認められなかった (下記表 3)。また、図 4 に示すように体重減少は見られず、下痢のような症状も観察されなかったことから、本発明化合物の 2' - デオキシ - 4' - C - エチル - 2 - フルオロアデノシン (化合物 4) はマウスにおいて急性毒性を示さないことが明らかになった。

【 0225 】

10

20

30

40

【表 3】

投与量 (mg/kg)	Survivors / total	
	経口投与	静脈内投与
placebo	8 / 8	8 / 8
1	8 / 8	8 / 8
3	8 / 8	8 / 8
10	8 / 8	8 / 8
30	8 / 8	8 / 8
100	8 / 8	8 / 8

10

【図面の簡単な説明】

【0226】

【図1】アデノシンデアミナーゼによる脱アミノ化反応における化合物の安定性を示したものである。黒四角は本発明化合物 2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシンの結果を、黒丸は公知の 2'-デオキシ-4'-C-エチニルアデノシンの結果を示したものである。

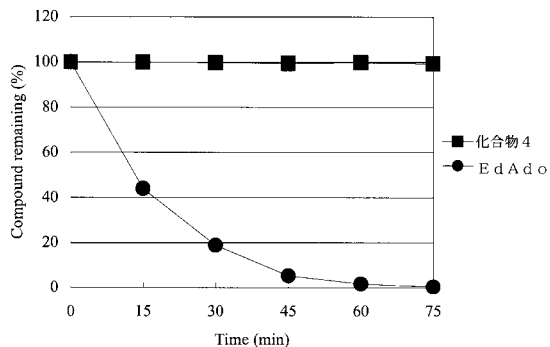
【図2】酸性条件下における本発明化合物 2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシンの安定性を示したものである。

20

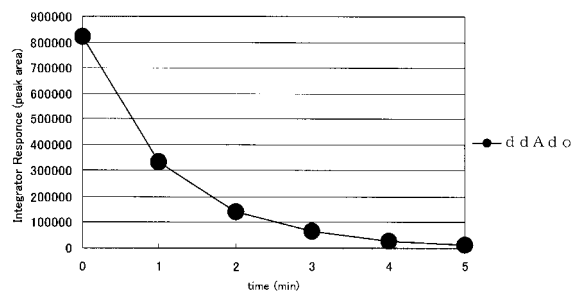
【図3】酸性条件下における公知の 2', 3'-ジデオキシアデノシン (ddAdo) の安定性を示したものである。

【図4】本発明化合物 2'-デオキシ-4'-C-エチニル-2-フルオロアデノシンを投与後のマウスの体重変化を示したものである。図4中のグラフAは経口投与時の結果を、グラフBは静脈内投与時の結果を示す。なお、各グラフ中の丸印はプラセボを示し、三角印、四角印は投与量がそれぞれ 30 mg/kg、100 mg/kg のときの結果を示す。

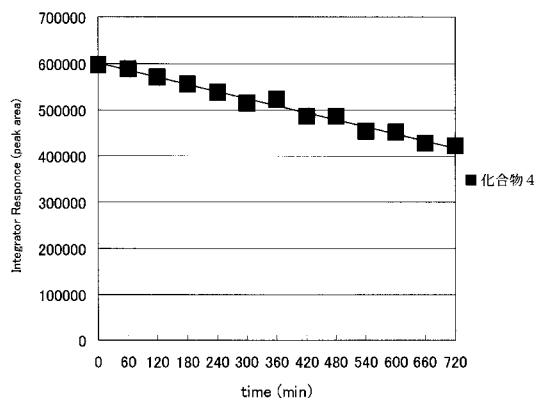
【図 1】



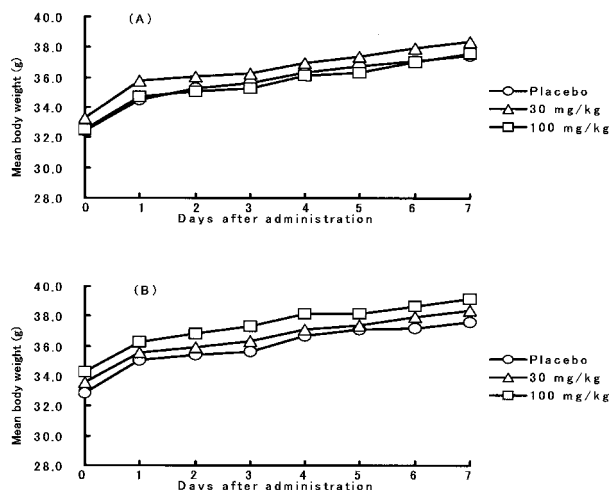
【図 3】



【図 2】



【図 4】



【手続補正書】

【提出日】平成20年1月25日(2008.1.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

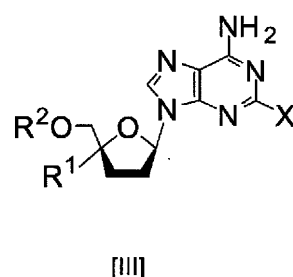
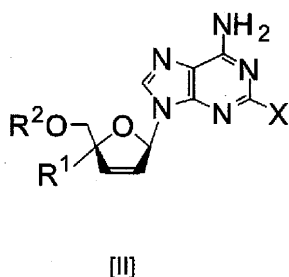
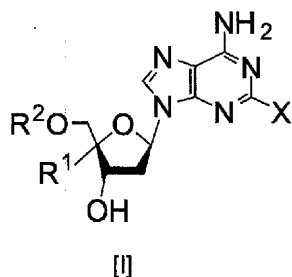
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 [I]、[I I] 又は [I I I] で表される 4' - C - 置換 - 2 - ハロアデノシン誘導体。

【化 1】



(式中、X はハロゲン原子、 R^1 はエチニル基又はシアノ基、 R^2 は、水素原子、リン酸又はその誘導体残基を示す。ただし、式 [I] で R^1 がエチニルである場合を除く。)

【請求項 2】

R^2 のリン酸又はその誘導体残基が、リン酸残基、ジリン酸残基、トリリン酸残基、ホ

スホン酸残基、及びこれらのポリエステル、モノアミデート、ポリアミデート、チオエート及びセレノエート、ボラノエートから選ばれるものである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X のハロゲン原子がフッ素原子又は塩素原子である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が水素原子である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

化合物が、4' - C - シアノ - 2' - デオキシ - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

化合物が、2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

化合物が、2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - シアノ - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

化合物が、2' , 3' - ジデヒドロ - 2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - クロロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

化合物が、2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が、2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - シアノ - 2 - フルオロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

化合物が、2' , 3' - ジデオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - クロロアデノシンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の 4' - C - 置換 - 2 - ハロアデノシン誘導体と薬学的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

【請求項 13】

抗 HIV 剤である、請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

エイズ治療薬である、請求項 12 記載の医薬組成物。

フロントページの続き

- (72)発明者 向後 悟
茨城県鹿島郡波崎町矢田部新川 4 0 8 2 - 2
- (72)発明者 大類 洋
宮城県仙台市宮城野区小田原山本丁 5 - 2 - 9 0 1
- (72)発明者 児玉 栄一
京都府京都市伏見区向島庚申町 1 4 丁目 1 - 4 1 1
- (72)発明者 松岡 雅雄
滋賀県大津市仰木の里 4 丁目 1 3 - 5 - 2 0 4
- (72)発明者 満屋 裕明
熊本県熊本市島崎 1 丁目 2 3 - 1 - 6 0 1
- F ターム(参考) 4C057 BB02 BB05 DD01 LL29 LL42 LL44
4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 EA18 MA01 MA04 NA14 ZC55