

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4118958号
(P4118958)

(45) 発行日 平成20年7月16日(2008.7.16)

(24) 登録日 平成20年5月2日(2008.5.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 F 9/6561 (2006.01)

C O 7 F 9/6561

C O 7 F 9/09 (2006.01)

C O 7 F 9/09

C O 7 F 9/165 (2006.01)

C O 7 F 9/165

C O 7 F 9/24 (2006.01)

C O 7 F 9/24

C O 7 F 9/40 (2006.01)

C O 7 F 9/40

請求項の数 91 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-517770
 (86) (22) 出願日 平成9年10月9日(1997.10.9)
 (65) 公表番号 特表2001-501952(P2001-501952A)
 (43) 公表日 平成13年2月13日(2001.2.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1997/018323
 (87) 国際公開番号 W01998/015563
 (87) 国際公開日 平成10年4月16日(1998.4.16)
 審査請求日 平成16年10月8日(2004.10.8)
 (31) 優先権主張番号 60/028,154
 (32) 優先日 平成8年10月9日(1996.10.9)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/038,360
 (32) 優先日 平成9年2月13日(1997.2.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者

ファーマセット, リミティド
 アメリカ合衆国, ジョージア 30345
 , アトランタ, センチュリー ブールバー
 ド 1925

(74) 代理人

弁理士 石田 敬

(74) 代理人

弁理士 鶴田 準一

(74) 代理人

弁理士 福本 積

(74) 代理人

弁理士 西山 雅也

(74) 代理人

弁理士 樋口 外治

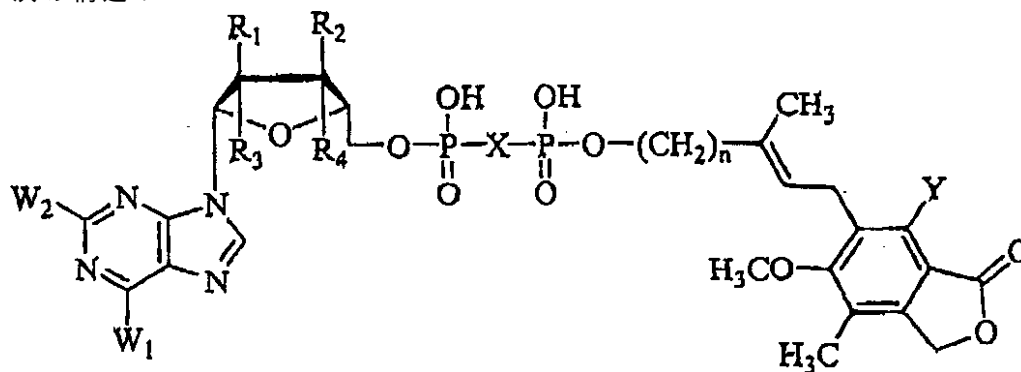
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テトラホスホネート二環式トリス無水物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の構造:



(式中

R₁、R₂、R₃およびR₄は各々独立にH、OHまたはFである;XはO、S、モノ-またはジ-ハロメチレン、CH₂またはNR⁵であるが、ただしR⁵はHまたはアルキルである;

YはOH、SHまたはFである;また

W₁とW₂は各々独立にH、OH、=O、OR⁶、SH、SR⁶、NH₂、NHR⁶またはNR⁶₂であるが、ただしR⁶はC₁-C₅アルキルであり、またnは1~5の整数である。)

を有する化合物。

【請求項 2】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物：

P¹- (2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 3】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物：

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 4】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物：

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項5】

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-[9-(3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項6】

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-[9-(2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項7】

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-(2',3'-O-イソプロピリデングアノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-(2',3'-O-イソプロピリデングアノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-(2',3'-O-イソプロピリデングアノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-(2',3'-O-イソプロピリデングアノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹- (2', 3'-O-イソプロピリデングアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 8】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

10

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

20

【請求項 9】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

30

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-O-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 10】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹- [9- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン-5'-イル]-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

40

P¹- [9- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン-5'-イル]-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- [9- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン-5'-イル]-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- [9- (3'-O-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン-5'-イル]-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メ

50

チルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、
 P¹-[9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン
 -5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メ
 チルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 1 1】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン
 -5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メ
 チルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン
 -5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メ
 チルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン
 -5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メ
 チルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン
 -5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メ
 チルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン
 -5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メ
 チルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 1 2】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹-(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-
 4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビ
 ス (ホスホン酸)、

P¹-(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-
 4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレン
 ビス (ホスホン酸)、

P¹-(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-
 4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレン
 ビス (ホスホン酸)、

P¹-(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-
 4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレン
 ビス (ホスホン酸)、

P¹-(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-
 4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレン
 ビス (ホスホン酸)。

【請求項 1 3】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキ
 シ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル
)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキ
 シ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イ
 ル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキ
 シ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イ
 ル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項14】

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

10

P¹-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

20

【請求項15】

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-[9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

30

P¹-[9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項16】

40

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

50

P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-[9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項17】

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-(アデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(アデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(アデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

10

【請求項18】

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-(2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルプタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルプタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、
 P¹-(3'-フルオロ-3'-デオキシアデノシン-5'-イル)-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

20

30

40

【請求項19】

次の化合物からなる群より選択される請求項1に記載の化合物:

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルプタ-2'-エ

50

ン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) アデニン-5'-イル] -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 20】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹- (グアノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (グアノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (グアノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (グアノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (グアノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 21】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹- (2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル) -P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレン

10

20

30

40

50

ビス（ホスホン酸）、

P¹-（2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル）-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-（2'-フルオロ-2'-デオキシグアノシン-5'-イル）-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-（3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル）-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

10

P¹-（3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル）-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-（3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル）-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-（3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル）-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-（3'-フルオロ-3'-デオキシグアノシン-5'-イル）-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）。

20

【請求項 2 2】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物：

P¹-[9-（2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-[9-（2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

30

P¹-[9-（2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-[9-（2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-[9-（2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-[9-（3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

40

P¹-[9-（3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-[9-（3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル）]メチレンビス（ホスホン酸）、

P¹-[9-（3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル）グアニン-5'-イル]-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-（3'-メチルヘプタ-2'-

50

エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- [9- (3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル) グアニン-5'-イル] -P²-
[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルオクタ-2'-
エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 2 3】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹- (イノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-
イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (イノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-
イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

10

P¹- (イノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-
イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (イノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-
イル- (3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)、

P¹- (イノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-
イル- (3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビス (ホスホン酸)。

【請求項 2 4】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

P¹- (2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス
(ホスホン酸)、

20

P¹- (2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビ
ス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビ
ス (ホスホン酸)、

P¹- (2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビ
ス (ホスホン酸)、

30

P¹- (2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビ
ス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)] メチレンビス
(ホスホン酸)、

P¹- (3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルペンタ-2'-エン-5'-イル)] メチレンビ
ス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)] メチレンビ
ス (ホスホン酸)、

40

P¹- (3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビ
ス (ホスホン酸)、

P¹- (3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-5'-イル) -P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-
メチルフタラン-1-オン-6-イル- (3'-メチルオクタ-2'-エン-8'-イル)] メチレンビ
ス (ホスホン酸)。

【請求項 2 5】

次の化合物からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物:

50

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-
2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペン
タ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキ
サ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘブ
タ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオク
タ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルブタ-
2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルペン
タ-2'-エン-5'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキ
サ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘブ
タ-2'-エン-7'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)、

P¹-[9-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシル)ヒポキサンチン-5'-イル]
-P²-[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルオク
タ-2'-エン-8'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項 2 6】

XはCH₂である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

Xはジハロメチレンである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

W₁はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

W₂はHである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

W₂はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R₁とR₂はOHであり、R₃とR₄はHである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

YはOHである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

nは1である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

nは3である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

XはCH₂であり、W₁はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂であり、W₂はHである請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 3 6】

XはCH₂であり、W₁とW₂はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

Xはジハロメチレンであり、W₁はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂であり、W₂はHである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

Xはジハロメチレンであり、W₁とW₂はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

XはCH₂であり、R₁とR₂はOHであり、R₃とR₄はHである請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4 0】

Xはジハロメチレンであり、R₁とR₂はOHであり、R₃とR₄はHである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

XはCH₂であり、W₁はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂であり、W₂はHであり、nは 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

XはCH₂であり、W₁とW₂はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂であり、nは1である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

20

Xはジハロメチレンであり、W₁はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂であり、W₂はHであり、nは1である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

Xはジハロメチレンであり、W₁とW₂はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂であり、nは1である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

XはCH₂であり、W₁とW₂はNH₂、NR⁶HまたはNR⁶₂であり、nは3である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

XはCH₂であり、R₁とR₂はOHであり、R₃とR₄はHであり、nは1である請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 4 7】

Xはジハロメチレンであり、R₁とR₂はOHであり、R₃とR₄はHであり、nは1である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

XはCH₂であり、R₁とR₂はOHであり、R₃とR₄はHであり、nは3である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

P¹- (アデノシン-5'-イル)-P²- (ミコフェノール-5'-イル)メチレンビス(ホスホン酸)である請求項 1 に記載の化合物。

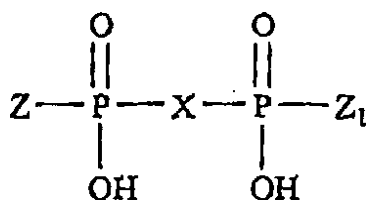
40

【請求項 5 0】

P¹- (アデノシン-5'-イル)-P²- [7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチルフタラン-1-オン-6-イル-(3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル)]メチレンビス(ホスホン酸)である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

下記式 I :



(式中、

a) Zは2',3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イルであり；

b) Z₁はアラルキルであり；そして

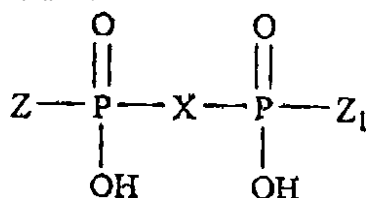
c) XはCH₂、CF₃またはCHFである)

の化合物。

10

【請求項52】

下記式I：



(式中

a) Zはヌクレオシドであり；

b) Z₁はアラルキルであり；そして

c) XはCH₂、CF₃またはCHFである)

の化合物。

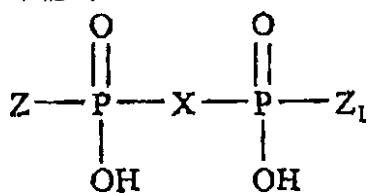
20

【請求項53】

Zがシトシニルヌクレオシドである請求項52に記載の化合物。

【請求項54】

下記式I：



(式中、

a) Zはヌクレオシドであり；

b) Z₁はベンズアミドリボシド-5'-イルであり；そして

c) XはCH₂、CF₂またはCHFである)

の化合物。

30

【請求項55】

P¹-(アデノシン-5'-イル)-P²-(ベンズアミドリボシド-5'-イル)メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項56】

P¹-(アデノシン-5'-イル)-P²-(ベンズアミドリボシド-5'-イル)フルオロメチレンビス(ホスホン酸)。

40

【請求項57】

P¹-(アデノシン-5'-イル)-P²-(ベンズアミドリボシド-5'-イル)ジフルオロメチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項58】

XがCH₂である請求項54に記載の化合物。

【請求項59】

XがCHFである請求項54に記載の化合物。

【請求項60】

50

XがCF₂である請求項54に記載の化合物。

【請求項 6 1】

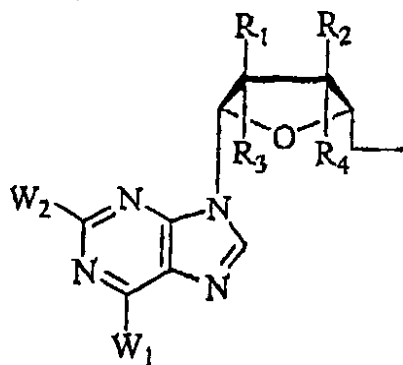
Zがアデノシニルヌクレオシドである請求項54に記載の化合物。

【請求項 6 2】

Zがアデノシン-5'-イルである請求項54に記載の化合物。

【請求項 6 3】

Zが式III：



10

(式中、

a) R₁、R₂、R₃およびR₄は各々独立にH、OHまたはFであり；

b) W₁およびW₂は各々独立にH、OH、=O、OR、SH、SR、NH₂、NHRまたはNR₂であるが、ただしRはC₁-C₅アルキルである。) 20

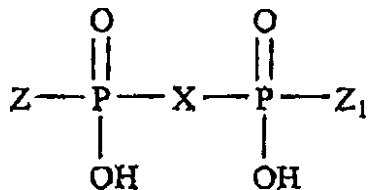
で示される請求項54に記載の化合物。

【請求項 6 4】

R₁およびR₂はOHであり、R₃およびR₄はHである請求項63に記載の化合物。

【請求項 6 5】

下記式I：



30

(式中、

a) Zはヌクレオシドであり；

b) Z₁はリボフラビン残基であり；そして

c) XはCH₂、CF₂またはCHFである)

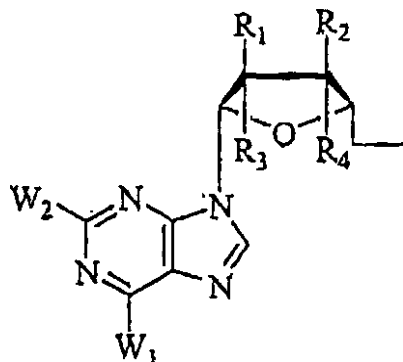
の化合物。

【請求項 6 6】

Zがアデノシニルヌクレオシドである請求項65に記載の化合物。

【請求項 6 7】

Zが下記式III：



40

50

(式中、

a) R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は各々独立にH、OHまたはFであり；

b) W_1 および W_2 は各々独立にH、OH、=O、OR、SH、SR、 NH_2 、NHRまたは NR_2 であるが、ただしRは C_1 - C_5 アルキルである)

で示される請求項65に記載の化合物。

【請求項68】

R_1 および R_2 がOHであり、 R_3 および R_4 がHである請求項67に記載の化合物。

【請求項69】

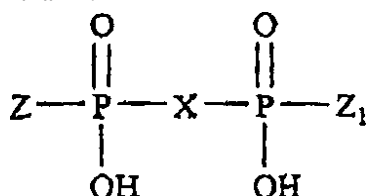
Zがアデノシン-5'-イルである請求項65に記載の化合物。

【請求項70】

P^1 -(アデノシン-5'-イル)- P^2 -(リボフラビン-5'-イル)メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項71】

下記式I：



(式中、

a) Zはヌクレオシドであり；

b) Z_1 は1,2-ジアシル-グリセラ-3-イルであり；そして

c) Xは CH_2 、 CF_2 またはCHFである)

の化合物。

【請求項72】

P^1 -(2',3'-O-イソプロピリデンシチジン-5'-イル)- P^2 -(1,2-ジアシル-グリセラ-3-イル)メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項73】

P^1 -(シチジン-5'-イル)- P^2 -(1,2-ジアシル-グリセラ-3-イル)メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項74】

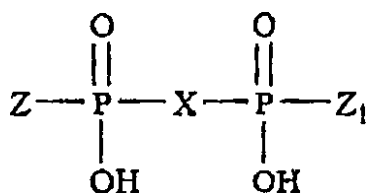
P^1 -(シチジン-5'-イル)- P^2 -(1,2-ジアシル-sn-グリセラ-3-イル)メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項75】

P^1 -(シチジン-5'-イル)- P^2 -(1,2-ジパルミトイル-sn-グリセラ-3-イル)メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項76】

下記式I：



(式中、

a) Zはヌクレオシドであり；

b) Z_1 はN-アセチルアミノ(エチル)であり；そして

c) Xは CH_2 、 CF_2 またはCHFである)

の化合物。

【請求項77】

P^1 -(2',3'-O-イソプロピリデンシチジン-5'-イル)- P^2 -[(N-アセチルアミノ)エチ

10

20

30

40

50

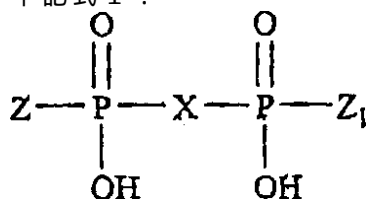
ル]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項78】

P¹-(シチジン-5'-イル)-P²-[(N-アセチルアミノ)エチル]メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項79】

下記式I:



10

(式中

a) Zはアデノシン-5-イルであり;

b) Z₁はアラルキルであり;そして

c) XはCH₂、CHFまたはCF₂である)

の化合物。

【請求項80】

Z₁がコミフェノールの残基である請求項79に記載の化合物。

【請求項81】

XがCH₂である請求項80に記載の化合物。

20

【請求項82】

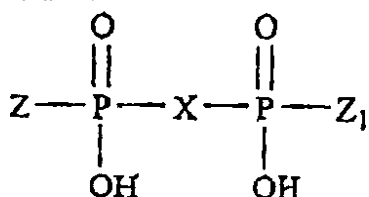
XがCHFである請求項80に記載の化合物。

【請求項83】

XがCF₂である請求項80に記載の化合物。

【請求項84】

下記式I:



30

(式中、

a) Zはヌクレオシドであり;

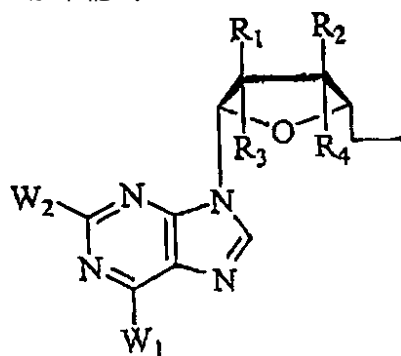
b) Z₁はミコフェノールの残基であり;そして

c) XはCH₂、CHFまたはCF₂である)

の化合物。

【請求項85】

Zが下記式III:



40

(式中

a) R₁、R₂、R₃およびR₄は各々独立にH、OHまたはFであり;

b) W₁およびW₂は各々独立にH、OH、=O、OR、SH、SR、NH₂、NHRまたはNR₂であるが、ただ

50

しRはC₁-C₅アルキルである)

で示される請求項84に記載の化合物。

【請求項 8 6】

R₁およびR₂がOHであり、R₃およびR₄がHである請求項85に記載の化合物。

【請求項 8 7】

Zがアデノシニルヌクレオシドである請求項85に記載の化合物。

【請求項 8 8】

XがCH₂である請求項84に記載の化合物。

【請求項 8 9】

XがCHFである請求項84に記載の化合物。

10

【請求項 9 0】

XがCF₂である請求項84に記載の化合物。

【請求項 9 1】

請求項51、52、54、65、71、76、79または84に記載の化合物を製薬上許容しうる担体と組み合わせて含む製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、生物学的に活性な化合物の合成における中間体として有用な新規な2環式トリス(無水物)(BTA)、およびこのような中間体から合成することができる化合物に関する。

20

2. 関係する技術の説明

P¹、P²-二置換ピロホスフェート誘導体は、種々の生化学的変換において重要な役割を演ずる。例えば、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)およびフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)は生物学的脱水素反応において主要な電子キャリアーとして働くが、他のピロホスフェート、補酵素A(CoA)はアシル基の万能のキャリアーである。シチジンジホスホジアシルグリセロール(CDP-ジアシルグリセロール)、シチジンジホスホコリン(CDP-コリン)およびシチジンジホスホエタノールアミン(CDP-エタノールアミン)は、種々のリン脂質の新規の合成において活性化された中間体である。UDP-グルコース、UDP-ガラクトースならびにいくつかのプリンジヌクレオチド糖類、例えば、GDP-マンノースは、多数の糖輸送プロセスにおいてコファクターとして働く。最後に、タンパク質の機能を変調するモノ-およびポリ(ADP-リボース)誘導体、ならびにカルシウム代謝に影響を及ぼす環状ADP-リボースは、また、ピロホスフェート部分を含有する。

30

前述の生物学的に重要なP¹、P²-二置換ピロホスフェートのイソステリックメチレンビス(ホスホネート)類似体を合成する簡単な方法を開発することが長い間探求されてきている。なぜなら、ピロホスフェートの酸素がメチレン基で置換されている、このような類似体は、天然の対応物の形状、大きさおよび電子電荷を有意に保存し、そして特定の部位に変更された生化学的性質を有する誘導体を提供するからである。例えば、ピロホスフェート結合(P¹-O-P²)と対照的に、メチレンビス(ホスホネート)のP¹-CH₂-P²結合は、ピロホスフェート結合を切り放す酵素で加水分解することができない。ホスフェート部分としてホスホネートの他の利点は、細胞膜を貫通するそれらの能力である(MillerおよびTso、Anti-Cancer Drug Design、1987、2、117; Bergsrom、et al.、Nucleosides, Nucleotides、1987、6、53; BergsromおよびShum、J. Org. Chem.、1988、53、3953)。

40

現在、天然のコファクターおよびADP-リボース誘導体のP¹、P²-二置換メチレンビス(ホスホネート)類似体を合成する実際的方法は入手可能ではない。長くかつ時間のかかるプロセス後に、わずかのこのような化合物のみが低い収率で合成されてきている。例えば、ADP-グルコース、UDP-ガラクトース、およびGDP-マンノースのメチレ

50

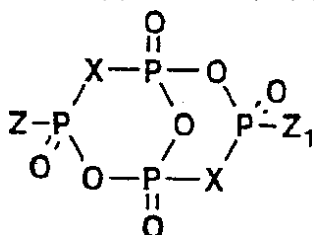
ンビス（ホスホネート）類似体は、グリコシルトランスフェラーゼの潜在的インヒビターとして製造された。対応するピラノシル - 1 - メチレンビス（ホスホネート）の 1 - （メシチレン - 2 - スルホニル） - 3 - ニトロ - 1, 2, 3 - トリアゾール（MSTN）による活性化および適当なヌクレオシド誘導体とのカップリングは所望の化合物を適度な収率（32 ~ 48 %）で与え、これは純粋な化合物の単離をむしろ困難なかつ時間を消費するプロセスとした（Vaghefi, et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 1391）。保護されたチアゾプリンとアデノシン 5' - メチレンビス（ホスホネート）とのジシクロヘキシルカーボジイミド（DCC）を触媒とするカップリングにより、トリアゾール - 4 - カルボキシアミドアデニンジヌクレオチド、 - メチレン - TAD のメチレンビス（ホスホネート）類似体は 36 % の収率で合成された。再び、混合物からこの化合物の精製は非常に厄介である。 - メチレン TAD はイノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ（IMPDH）の効力のあるインヒビターである（Marquez, et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1726）。

イノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ（IMPDH）は、イノシン 5' - モノホスフェート（IMP）のキサントシンモノホスフェートへの NAD 依存性変換を触媒する。この酵素の 2 つの形態は哺乳動物細胞の中に見出され、各々は独特な cDNA によりコードされる（Natsumeda, Y., et al., J. Biol. Chem., 1990, 265, 5292 - 5295）。I 型は構成的に発現されるが、II 型のレベルは腫瘍細胞および活性化されたリンパ球において顕著に増加する。逆に、腫瘍細胞を分化するように誘導するとき、II 型の転写物は I 型の転写物より下に減少する。

マイコフェノール酸（MPA）は、IMPDH の最も効力のあるインヒビターである（Carr, et al., J. Biol. Chem., 1993, 268, 27286 - 27290）。それは B および T リンパ球の増殖をブロックし、そして免疫抑制因子として使用されてきている（Wu, J. C. In Perspectives in Drug Discovery and Design, Wyvratt, M. J.; Sigal, N. H. 編; ESCOM Science Publ., Leiden, 1994, Vol. 2, pp. 185 - 204）が、それは投与後に不活性の - グルクロニドに急速に変換するために腫瘍に対して不活性である（Franklin, et al., Cancer Res., 1996, 56, 984 - 987）。MPA は、正常細胞において発現される I 型（ $K_i = 33 \sim 37 \text{ nM}$ ）よりも、癌細胞において優性の II 型イソ型に対してなおさらにすぐれた特異性をもって IMPDH を阻害する（ $K_i = 6 \sim 10 \text{ nM}$ ）（Carr, et al., loc cit.）。MPA が IMPDH のコファクター部分に結合するとき、それはニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）のホスホリル基により占有された空間に位置するカルボキシル基と NMN との結合に類似する（Sintchak, et al., Cell, 1996, 85, 921 - 930）。

発明の要約

1 つの面において、本発明は、下記の構造を有する化合物に関する：



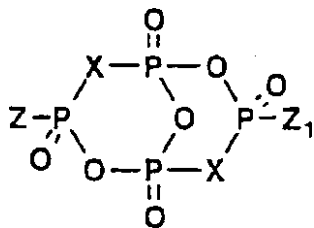
式中、

Z および Z₁ は同一であるか、または異なり、アルキル、アラルキル、アリアル、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリアルアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリアルメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、マイコフェノール酸の残基または誘導体、ステロイド、または置換グリセリドであり、そして

X はメチレン（-CH₂-）、モノ - またはジ - ハロメチレン、または -NR- であり、

ここでRはHまたはアルキルである。

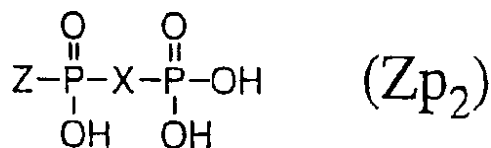
他の面において、本発明は、下記の構造を有する化合物を製造する方法を提供する：



式中、

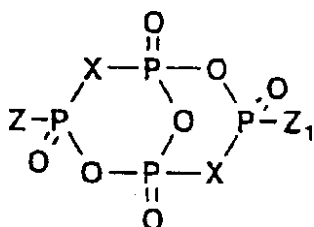
ZおよびZ₁は同一であるか、または異なり、アルキル、アラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、マイコフェノール酸の残基または誘導体、ステロイド、または置換グリセリドであり、そして

Xはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、ここでRはHまたはアルキルである。この方法は、下記の構造：



(式中、ZおよびX定義した通りである)を有する化合物を脱水剤と反応させることからなる。

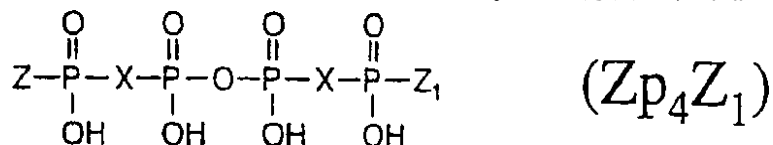
他の面において、本発明は、下記の構造を有する化合物を製造する方法を提供する：



式中、

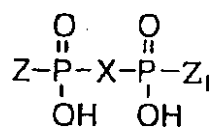
ZおよびZ₁は同一であるか、または異なり、アルキル、アラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、マイコフェノール酸の残基または誘導体、ステロイド、または置換グリセリドであり、そして

Xはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、ここでRはHまたはアルキルである。この方法は、下記の構造



(式中、Z、Z₁およびX定義した通りである)を有する化合物を脱水剤と反応させることからなる。

他の面において、本発明は、下記の構造を有する化合物を製造する方法を提供する：

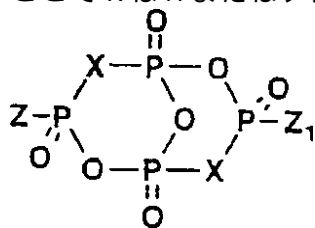


式中、

ZおよびZ₁は同一であるか、または異なり、アルキル、アラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、ア

リールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、ステロイド、マイコフェノール酸の残基または誘導体、または置換グリセリドであり、そして

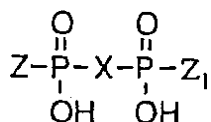
Xはメチレン($-\text{CH}_2-$)、モノ - またはジ - ハロメチレン、または $-\text{NR}-$ であり、ここでRはHまたはアルキルである。この方法は、下記の構造



10

(式中、Z、Z₁およびX定義した通りである)を有する化合物を求核剤と反応させることからなる。

他の面において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する：



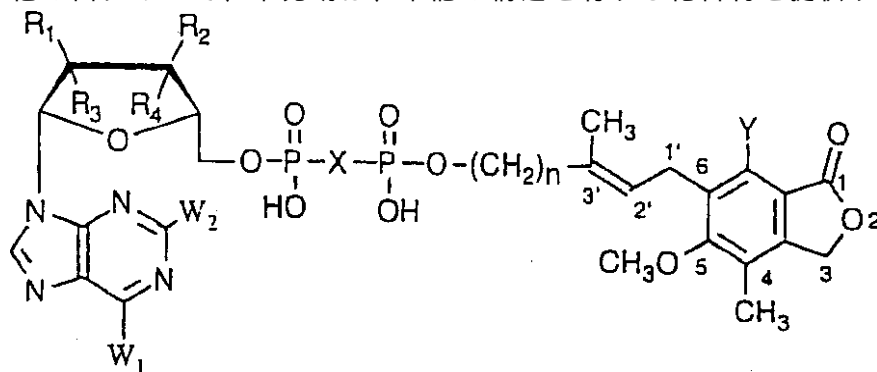
式中、

ZおよびZ₁は同一であるか、または異なり、アルキル、アラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、ステロイド、マイコフェノール酸の残基または誘導体、または置換グリセリドであり、そして

20

Xはメチレン($-\text{CH}_2-$)、モノ - またはジ - ハロメチレン、または $-\text{NR}-$ であり、ここでRはHまたはアルキルである。

他の面において、本発明は、下記の構造を有する化合物を提供する：



30

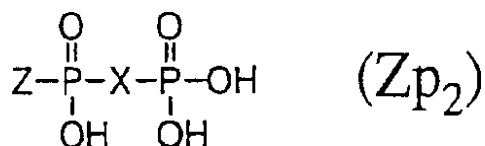
式中、

R₁、R₂、R₃、およびR₄の各々は独立してH、OHまたはFであり、XはO、S、モノ - またはジ - ハロメチレン、または $-\text{NR}-$ であり、ここでRはHまたはアルキル、またはCH₂であり、YはOH、SHまたはFであり、そしてW₁およびW₂の各々は独立してH、OH、=O、OR、SH、SR、NH₂、NHRまたはNR₂であり、ここでRはC₁ - C₅アルキルであり、そしてnは1 ~ 5の整数である。

40

好ましい態様の説明

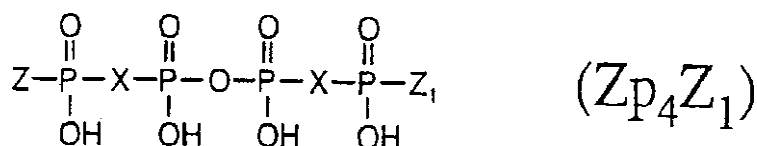
本発明は、生物学的重要性を有する多数のP¹、P² - 二置換メチレン - およびモノ - またはジフルオロ - またはアミノ - メチレン - ビス(ホスホネート)の合成のための、新規な、融通性を有する中間体を提供する。中間体化合物は、下記の構造を有するP¹ - モノ - 置換ホスホノメチレンホスホネート(Z - P¹ - CH₂ - P² - OHまたはZp₂)に脱水剤を作用させることによって、製造することができる：



式中、Zはアラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、ステロイド、または置換グリセリドであり、そしてXはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、ここでRはHまたはアルキルである。当業者にとって明らかな、多数の適当な脱水剤が存在する。好ましい脱水剤は、カーボジイミド、特に1, 3-ジシクロヘキシルカーボジイミド(DCC)または1, 3-ジイソプロピルカーボジイミドを包含する。

10

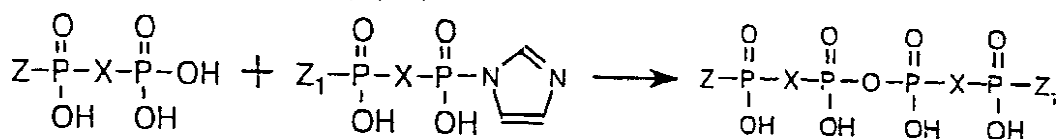
本発明の中間体は、また、下記の構造を有するP¹, P⁴-二置換-P¹:P², P²:P⁴-ジメチレンテトラキス(ホスホン酸)無水物(Z-P¹-CH₂-P²-O-P³-CH₂-P⁴-Z₁またはZP₄Z₁)を脱水することによって製造することができる:



式中、ZおよびZ₁は同一であるか、または異なり、アルキル、アラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、マイコフェノール酸の残基または誘導体、ステロイド、または置換グリセリドであり、そしてXはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、ここでRはHまたはアルキルである。

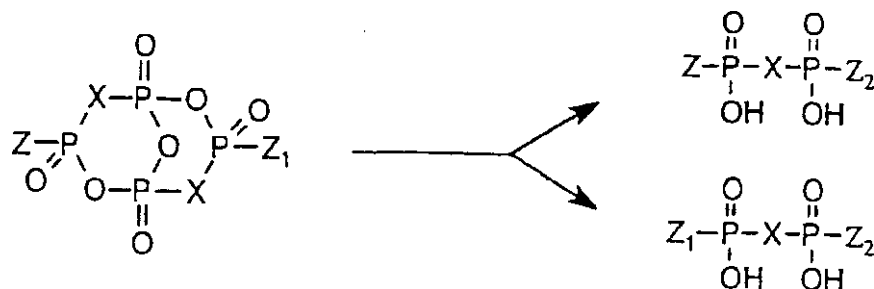
20

上記Zp₄Z₁類似体は、対応するメチレンビス(ホスホネート)(Zp₂またはZ₁p₂)から、脱水剤、例えば、DCCと反応させて対称Zp₄ZまたはZ₁p₄Z₁を生成させることによって製造することができる。また、Zp₂をイミダゾールで活性化し、Z₁p₂と反応させて非対称誘導体Zp₄Z₁を生成させることができる:



30

このような非対称テトラキス(ホスホネート)類似体をさらに脱水して、対応する混合二環式トリス(無水物)、BTA、を生成し、これを適当な求核試薬Z₂と反応させると、2つの異なるピロホスフェート類似体が生成する: Zp₂Z₂およびZ₁p₂Z₂。



40

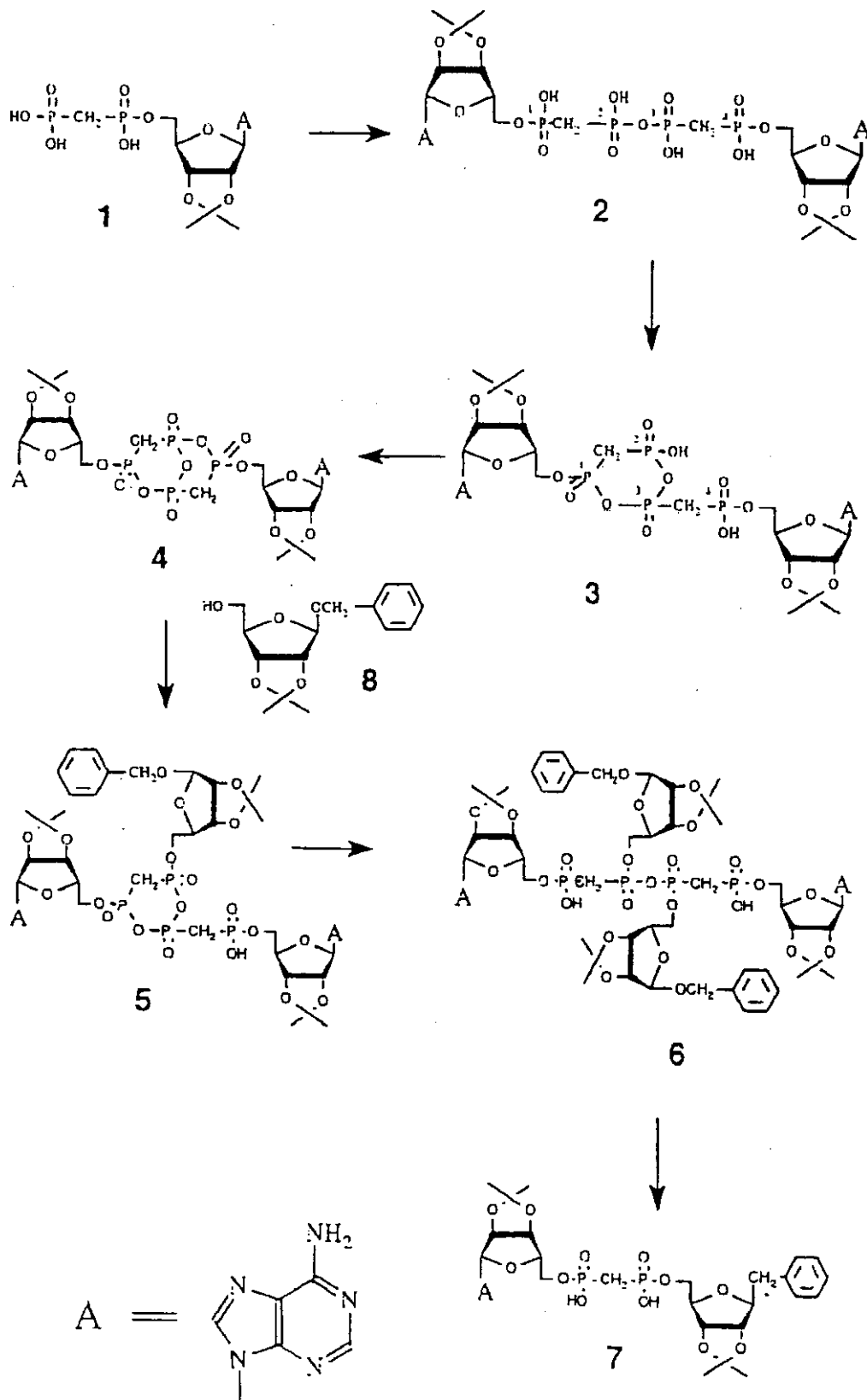
式中、Z₂はアラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、マイコフェノール酸の残基または誘導体、ステロイド、または置換グリセリドであり、そしてXは上記において定義した通りである。

2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イルホスホノメチレンホスホン酸

50

(1、スキーム 1) と D C C との反応について研究する過程の間、本発明者らは二環式 [3 . 3 . 1] システムを有する非常に独特な中間体 (4) を開発し、これは求核性攻撃に対して高度に感受性であり、多数の P^1 , P^2 - 二置換メチレンビス (ホスホネート) を容易に生成する。スキーム 1 は、新規なメカニズムにより、 P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (ベンジル - D - リボフラノシド - 5' - イル) - メチレンビス (ホスホネート) 誘導体 7 を高い収率で合成することを例示する。

スキーム 1



(1、 Ap_2)とDCCとの反応により、ビス(2',3'-O-イソプロピリデン-アデノシン-5'-ホスホノメチレンホスホニル)無水物(2)、すなわち、Blackburn et al. が報告した P^1, P^4 -ジアデノシンテトラホスフェート(Ap_4A)の類似体を得られた(Blackburn、C.M.; Guo、M-J; McLennan、A.G. in Ap_4A and Other Dinucleoside Po

10

20

30

40

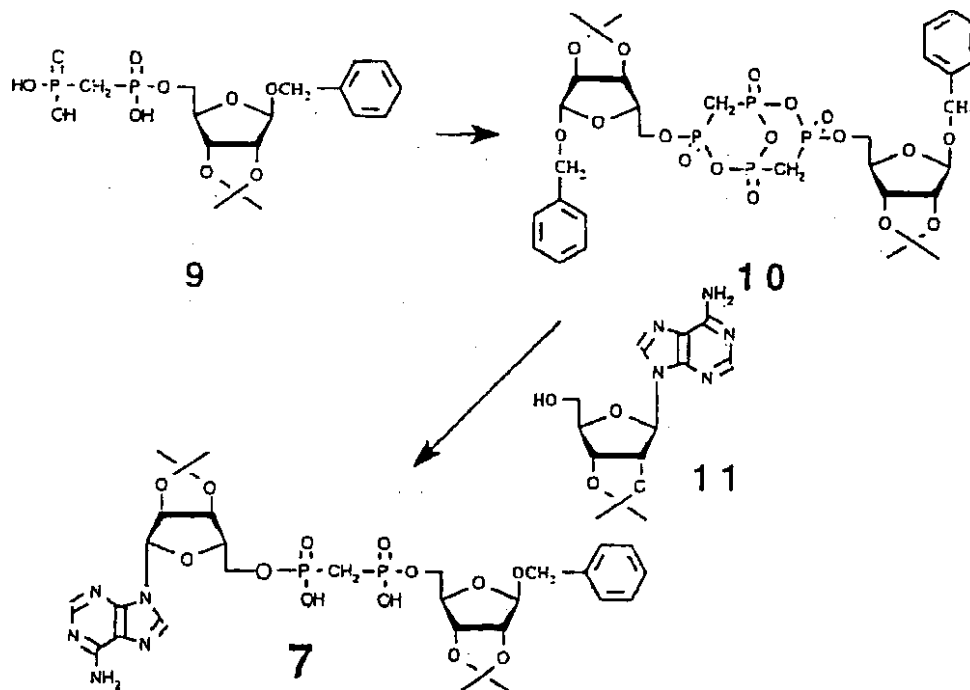
50

ly phosphates、McLennan、A. G. 編、CRC Press, Inc., Boca Raton, 1994, Chapter 11, pp. 313-314)。しかしながら、3~4当量のDCCを使用するとき、2の P^1 , P^3 -脱水が起こり環状無水物3の形成に導く。そのうえ、 P^2 および P^4 の間のそれ以上の脱水は驚くべきことには二環式トリス無水物(BTA)4を生じた。また、このようなBTAは単離された Ap_4A 類似体2から製造することができた。非帯電のBTA4は加水分解に対して感受性であるために、それを単離することができなかった。しかしながら、その存在は ^{31}P NMRを検出することができた。こうして、4の ^{31}P NMRスペクトルは δ -0.5~2.2、6.0~8.0、および12.8~17.6 ppmの3つの幅が広い領域においてマルチシグナルの共鳴を含有した。4の構造中のすべての4つのリン原子はキラルであるので、このようなマルチシグナルの共鳴は期待されるであろう。キラルアデノシル部分による P^1 および P^4 上の置換のために、4の二環式構造中のリン原子の非同等性はさらに延長される。すべてのこれらの特性は、このような複雑化リンNMRの特徴に寄与する。 $H_2^{18}O$ によりBTA4が対応する Ap_4A 類似体2およびさらにメチレンビス(ホスホン)酸1の出発モノエステルに加水分解されることによって、BTA4の構造の帰属はさらに確証された。これらの化合物を調製用HPLCにより分離し、MS(ES)分析に付した。 m/z 915におけるM-Hイオンおよび m/z 457における二重に帯電した $(M-2H)^{-2}$ の存在により、2の分子量が916であることが確立された。こうして、4の2への変換は、期待するように、2つの $H_2^{18}O$ の取込みを生じた。メチレンビス(ホスホン酸)1のモノエステルのMSは、 m/z 466および468におけるM-Hイオンの存在により、1つまたは2つの ^{18}O 原子の取込みを示した。

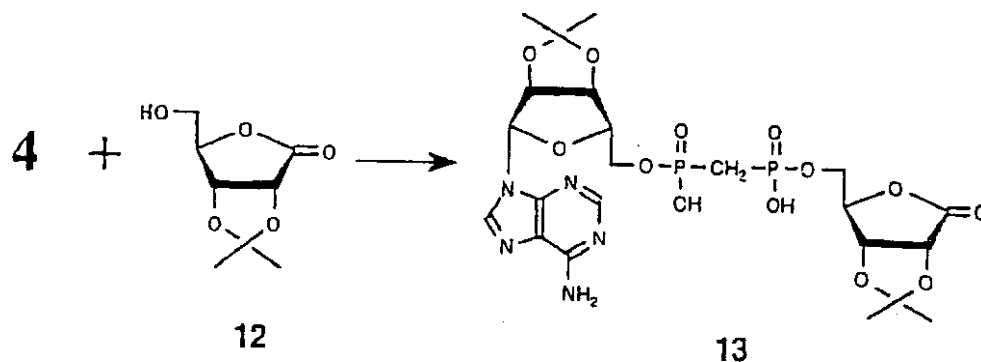
BTA4の化学的反応性は、また、その構造の帰属を確証した。非帯電のBTA4のために、4とベンジル2,3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノシド8との反応が円滑に起こった。こうして、 $Ap_4A(6)$ の P^1 , P^2 , P^2 , P^4 -ビス(メチレンビスホスホネート)類似体の対応するエステルは、 ^{31}P NMRにより単一の生成物として検出された。4のマルチシグナルの共鳴は2つの幅が広いシグナルにつぶれ、 Ap_4A 類似体の特徴あるAA'XX'システムを示す。4の二環式構造中のリン原子 P^1 および P^4 よりもリン原子 P^2 および P^3 が求核攻撃に対して感受性であることによって、このような反応性を説明することができる。事実、アデノシン部分が P^1 および P^4 に立体障害を与えるばかりでなく、かつまた電子的作用が P^1 および P^4 原子よりもむしろ P^2 および P^3 原子の攻撃に有利に働くので、これは期待されるであろう。4の P^2 および P^3 リン原子はピロホスフェート結合を通して互いに接続し、そして、それぞれ、第2ピロホスフェート結合を通して、 P^4 および P^1 に接続している。したがって、このようなリンビス無水物の形成に参加する P^2 および P^3 は、エステル結合を介してアデノシンに結合した対応する P^1 および P^4 原子よりも、いっそう電子に欠乏する(すなわち、求核攻撃に対していっそう感受性である)。4から6への化学量論は、リン P^2 (あるいは P^3)の置換が、 P^2-O-P^3 結合よりもむしろ P^2-O-P^4 (または P^1-O-P^3)ピロホスフェート結合の破壊により、中間体5の形成を生ずることを示す。5中のピロホスフェート結合 P^2-O-P^3 は無傷のままであって、5のまだ非帯電のリン原子 P^3 に対する8の第2求核攻撃を可能として誘導体6を与える。また、 P^2 および P^3 原子に対する問題の攻撃もまた誘導体6を与えるであろう(スキーム1を参照のこと)。

水で加水分解した後、2当量の所望のADP-リボース誘導体7が1分子の6からほとんど定量的収率で得られる。粗生成物はHPLC精製を必要としないので、この手順により、グラム量のADP-リボース誘導体7が得られる。

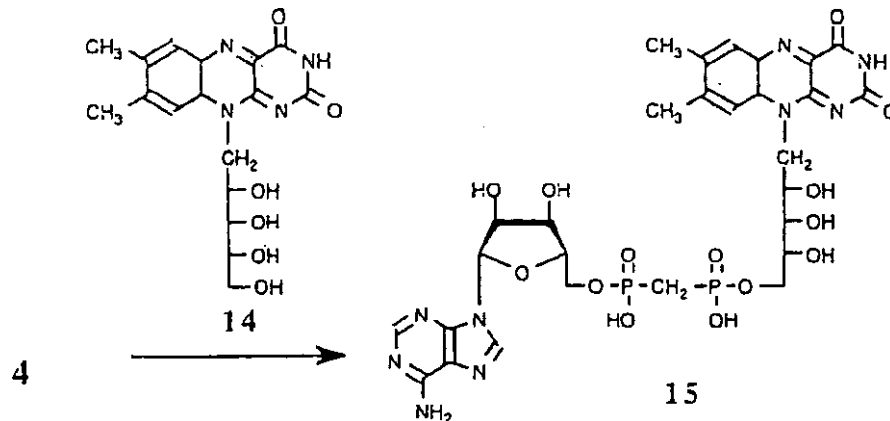
ベンジル2,3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノシド-5-イルホスホメチレンホスホン酸(9)をDCCで活性化し、次いで2',3'-O-イソプロピリデンアデノシン(11)と反応させると、同一ADP-リボース7を得ることができる。ここで活性な中間体はBTA10である。



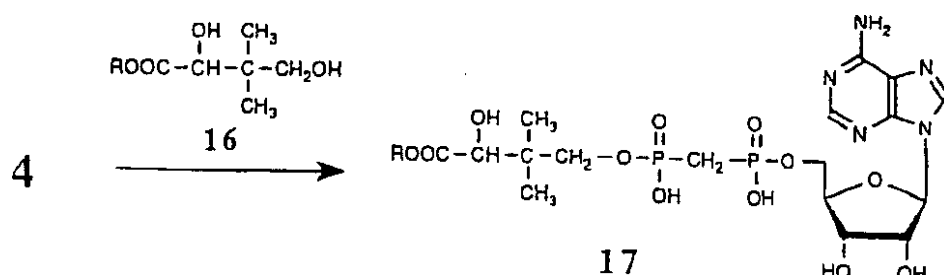
同様な方法において、BTA 4と2, 3-O-イソプロピリデンD-リボノラクトン 12との反応はADP-リボノラクトンのメチレンビス(ホスホネート)類似体 13を生成した。ADP-リボノラクトンは、ADP-リボシル化の既知の転移状態のインヒビターである。



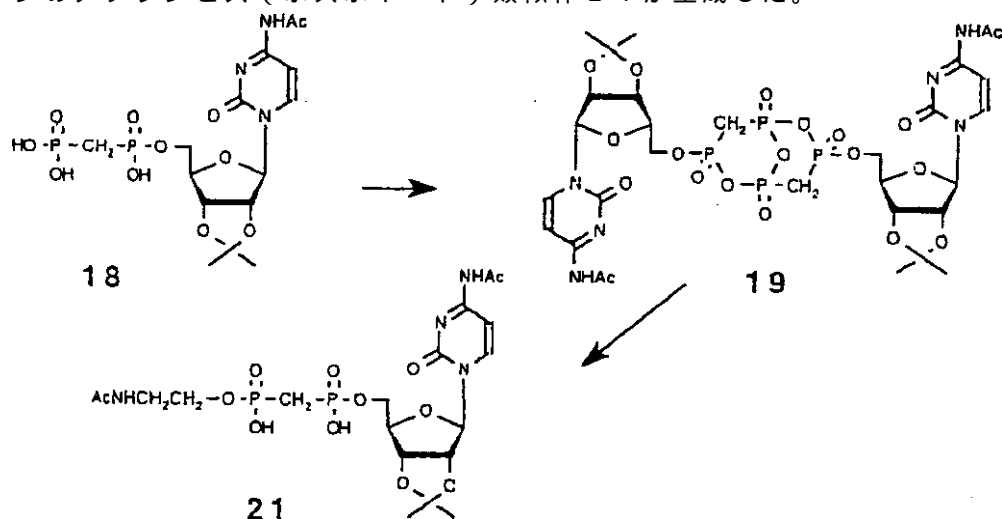
同様な方法において、リボフラビン(14)はBTA 4と反応して、フラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)の対応するメチレンビス(ホスホネート)類似体生成した。



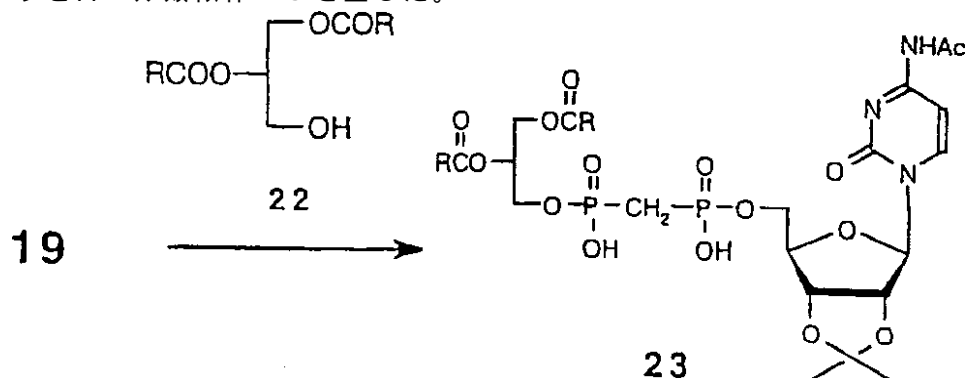
同様に、BTA 4とパントテン酸誘導体(16)との反応は、デホスホCoAに関するメチレンビス(ホスホネート)類似体(17)を生成した。



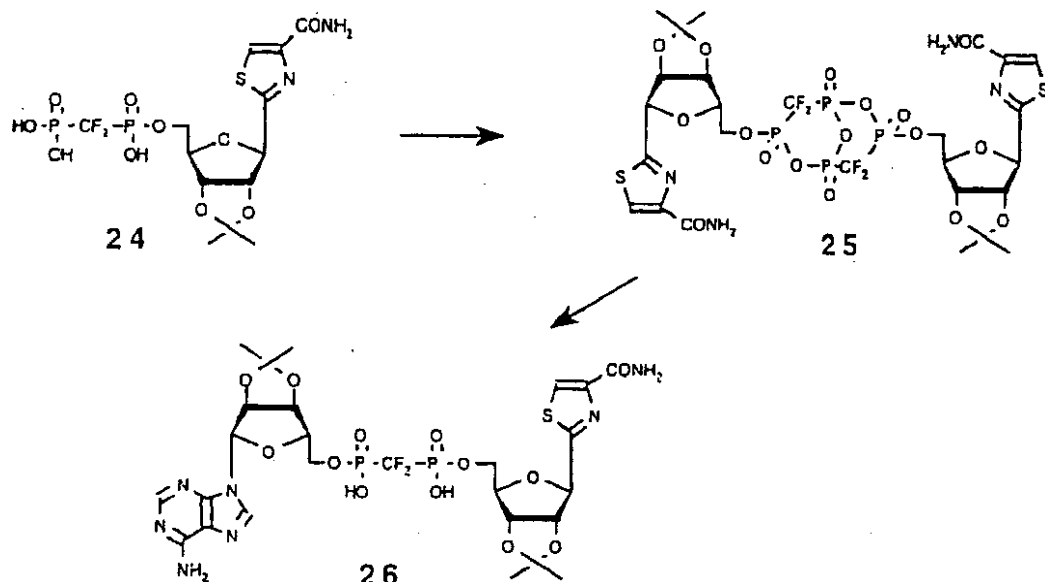
このような B T A の形成は 4 または 10 に限定されない。事実上、任意の一置換メチレンビス（ホスホネート）Z p₂（ここで Z はアルキル、アルキルオキシ、炭水化物、ヌクレオシド、テルペン、およびその他であることができる）またはテトラホスヘート類似体 Z p₄Z（Z は上記において定義した通りである）を対応する B T A に変換することができる。例えば、2' , 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - N - アセチルシチジン - 5' - イル - メチレンビス（ホスホネート）（18）を対応する B T A（19）に変換し、これを N - アセチルエタノールアミン（20）と反応させると、C D P - エタノールアミンのメチレンビス（ホスホネート）類似体 21 が生成した。



B T A 1 9 とジアシルグリセロール 2 2 との同様な反応は、対応する C D P - ジアシルグリセロール類似体 2 3 を生じた。



B T A の形成はメチレンビスホスホネートに限定されない。ジフルオロメチレンビス（ホスホネート）を使用して、同様な脱水が起こることが見出された。例えば、2' , 3' - O - イソプロピリデン - チアゾプリン - 5' - イル - ジフルオロメチレンビス（ホスホネート）（24）を対応する B T A 25 に変換し、これをアデノシン誘導体 11 で処理すると、T A D の類似体 26 が生成した。

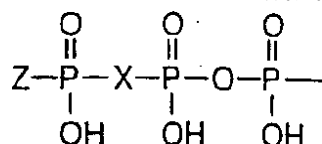


10

実施例において示すように、B T Aの利用は、生物学的重要性を有するメチレン - またはジフルオロ - メチレンビスホスホネートの形成に導く、種々のヒドロキシル基を含有する化合物 (R - OH) との反応に限定されない。事実上、任意の求核試薬、例えば、Ph - OH、Ph - SH、R - SH、R - NH₂、R₂NH、およびその他はB T Aと反応して、対応するP¹, P² - 二置換ビス (ホスホネート) を生成する。

20

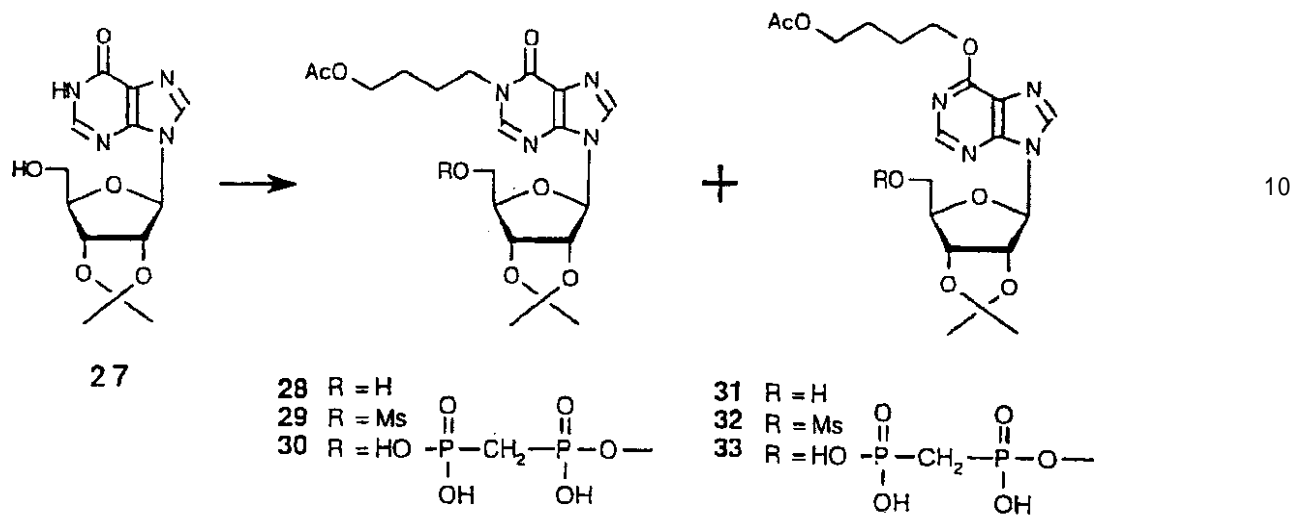
また、B T Aとリン酸、ホスホン酸、およびホスフィン酸の誘導体との反応は、対応するトリホスフェート類似体を生成する。



B T Aの利用は分子間に限定されない。分子内的に取付けられた求核基は、また、本発明の原理に従う環状誘導体の形成に参加する。これはスキーム 2 において、N¹におけるリボースがブタノールで置換された環状IDP - リボースの類似体の合成により、さらに証明される。こうして、2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン (27) をDBUの存在において4 - ブロモブチルアセテートでアルキル化して、それぞれ、N¹ - およびO⁶ - 置換生成物28および31の9 : 1混合物を生成した。化合物28および31をシリカゲルのカラムで分離し、次いでメシル化して5' - メシレート29および32を生成した。メチレンビス (ホスホン) 酸のテトラブチルアンモニウム塩で処理し、次いで脱アシル化すると、29および32はそれらの対応するメチレンビス (ホスホネート) 30および33に変換され、これらから、対応するB T A 34および35を実施例 1 に記載するように製造した。B T Aの形成は、それぞれ、34および35のN¹またはO⁶に取付けられたブタノールとの引き続く反応よりも非常に速いこと見出された。環状IDPリボース36および副生物37の所望の類似体の収率は10 ~ 14 %であった。

30

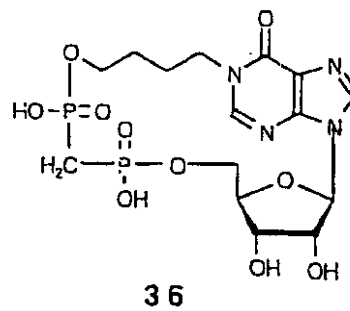
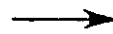
スキーム 2



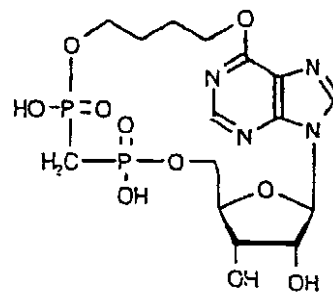
34 BTA、30から

35 BTA、33から

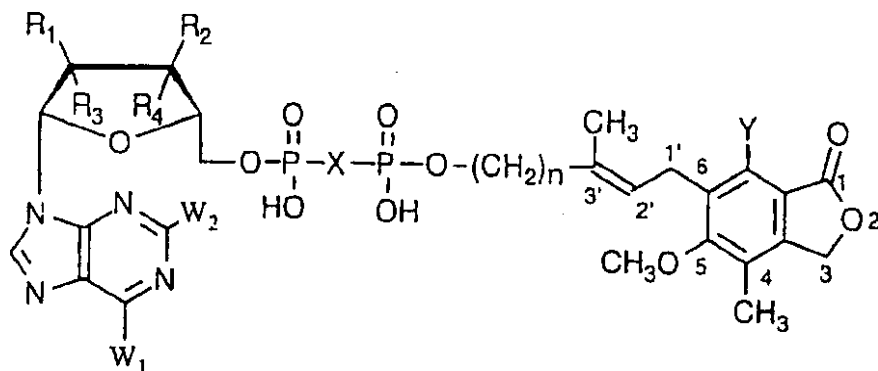
34



35



本発明の特に好ましい化合物は、下記の一般的構造 (A) を有するマイコフェノール酸プリンジヌクレオチドの類似体を包含する：



10

式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 の各々は独立してH、OHまたはFであり、

XはO、S、モノ-またはジ-ハロメチレン、またはNRであり、ここでRはHまたはアルキル、または CH_2 であり、

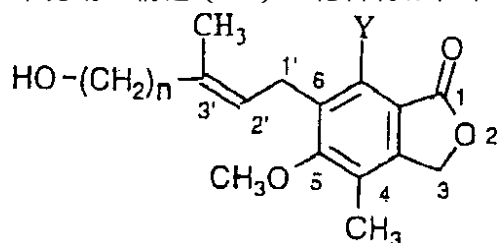
YはOH、SHまたはFであり、そして

W_1 および W_2 の各々は独立してH、OH、=O、OR、SH、SR、 NH_2 、NHRまたは NR_2 であり、ここでRは C_1 - C_5 アルキルであり、そしてnは1 ~ 5の整数である。

本発明のマイコフェノール酸誘導体（上記の構造（A））はIMP DH - IIに対する阻害活性を有し、そして*in vitro*において種々のグルクロニルトランスフェラーゼを使用するグルクロニル化による不活性化に対して抵抗性であり、また、血漿中で室温において少なくとも数日間安定である。したがって、それらは免疫抑制剤として、IMP DHの増加したレベルに関連する症状、例えば、癌、特にリンパ球性白血病または慢性顆粒球性白血病を包含するある種の白血病を治療するために使用することができる。

20

本発明の構造（A）の化合物は、本明細書において開示する方法に従い、一般的構造2



30

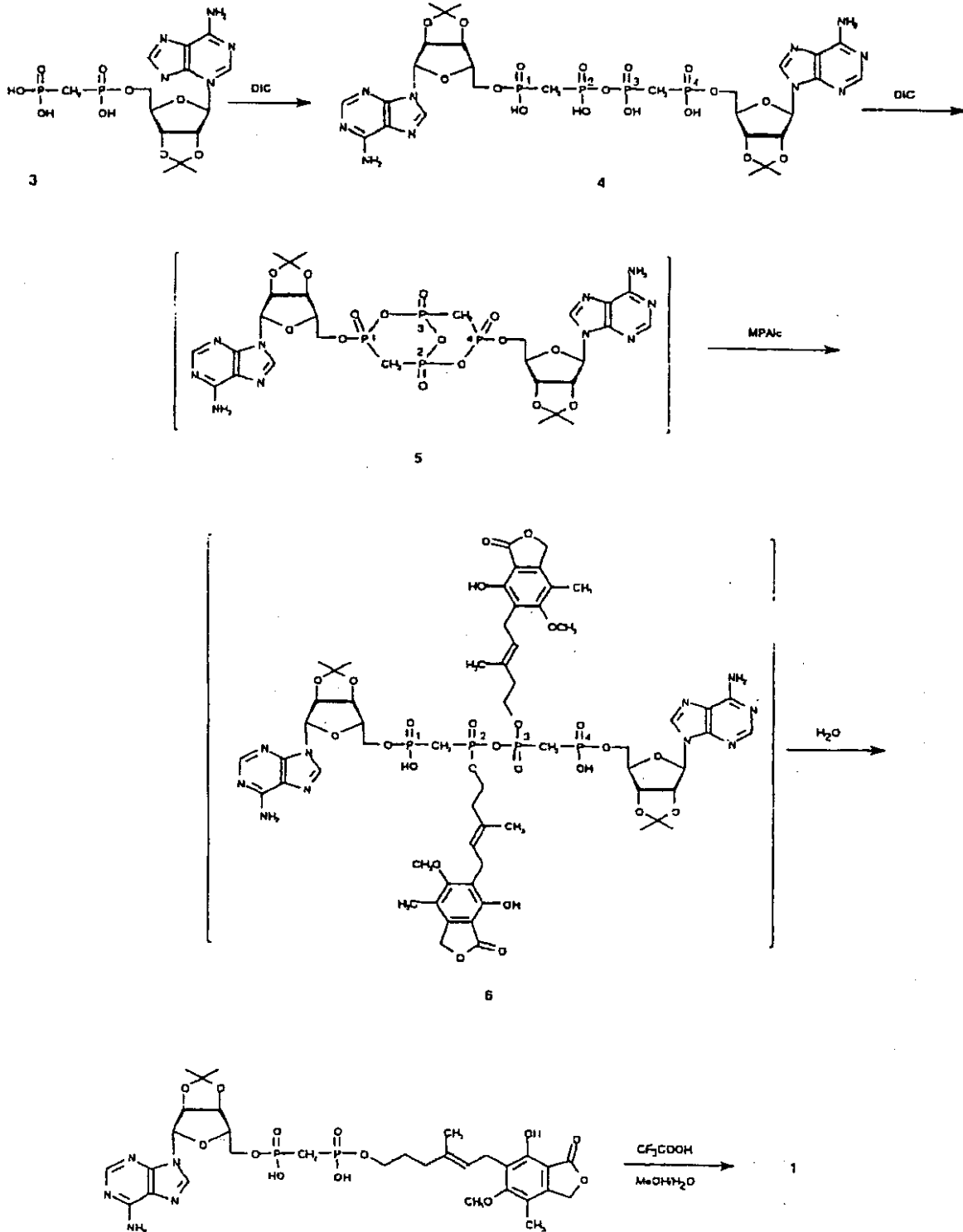
の種々のマイコフェノール系アルコール（MPols）にヌクレオシド - 5' - メチレンビス（ホスホネート）を結合することによって合成することができる。

一般に2', 3' - O - イソプロピリデンヌクレオシド5' - メチレンビス（ホスホネート）および特にアデノシン誘導体3（下記のスキーム3）をジイソプロピルカーボジイミド（DIC）で処理すると、 P^1 , P^4 - ビス（アデノシン - 5' - イル）テトラホスホネート4が形成し、これをさらにDICで脱水すると、二環式トリス無水物の構造を有する活性中間体5に変換される（Pankiewicz, K. W. et al., J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 3691 - 3695）。二環式中間体5とMP - n - ol 2との反応は、対応する P^2 , P^3 - ビス（マイコフェノールアルコール - 6 - イル） - P^1 , P^4 - ジ - （2, 3 - O - イソプロピリデン - アデノシン - 5' - イル）テトラホスホネート6を生成し、これを水で加水分解し、酸で脱イソプロピリデン化すると、所望の P^1 - アデノシン - 5 - イル, P^2 - マイコフェノールアルコール - 6 - イルメチレンビス（ホスホネート）（ - メチレンMAD1）が生成する。

40

1の構造（n = 3、例えば）は、 1H および ^{31}P NMRおよびMSにより確立される（実験の詳細を参照のこと）。3.79における1のプロトンNMRにおけるMP - n - ol（n = 3）の6' CH_2 の共鳴シグナルは四重項（ $J_{H-P} = 6.3$ Hzおよび $J_{H-H} = 6.3$ Hz）として出現し、リン原子とのカップリングを示す。また、異核シフト相関実験はリン - 6' CH_2 カップリングを確証した。

スキーム 3



10

20

30

40

構造 1 の化合物は、血漿中で室温において少なくとも数日間安定である。それをヒト IMPDH II 型に対する阻害活性および K 562 赤白血病細胞に対する抗増殖活性についてアッセイする。IC₅₀ 値を 100 μM の NAD、50 μM の IMP、100 nM の Tris-HCl、100 mM の KCl、3 mM の EDTA、および 25 nM の酵素の存在において pH 8.0 において測定する。また、-メチレン-MAD とインキュベーション後に変換したベンジジン陽性細胞の画分を測定することによって、K 562 細胞において分化を誘発する能力を推定する。この化合物は Ki = 0.3 μM で IMPDH II 型ならびに IC₅₀ = 6 μM で K 562 細胞の成長の効力のあるインヒビターであることが見出された。さらに、この化合物は、平行実験において効果的にグルクロニル化されるマイコ

50

フェノール酸と対照的に、種々のグルクロノシルトランスフェラーゼによるグルクロニル化に対して完全に抵抗性である。

本発明の範囲内の化合物は生物学的活性を有し、したがって、それを必要とする患者に投与することができる。治療または予防的治療のために、本発明の化合物は医薬組成物に処方することができる。医薬組成物は、有効量の活性成分に加えて、薬学上許容される担体、増粘剤、希釈剤、緩衝剤、保存剤、表面活性剤およびその他を含むことができる。また、医薬組成物は必要に応じて1または2以上の他の活性成分を含むことができる。

本発明の医薬組成物は、当業者にとって明らかなように、多数の方法で投与することができる。投与は、例えば、局所的、経口的、吸入により、または非経口的に実施することができる。

10

局所処方物は、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、点滴剤、坐剤、スプレー、液体および粉末を包含することができる。経口処方物は、粉末、顆粒、水または非水性媒質中の懸濁液または溶液、カプセル剤または錠剤を包含する。増粘剤、香味剤、希釈剤、乳化剤、分散助剤または結合剤を必要に応じて使用することができる。

非経口処方物は、また、緩衝剤、希釈剤および他の適当な添加剤を含有できる、無菌の水溶液を包含することができる。

投与の養生法は、容易に決定できる因子、例えば、苛酷性および治療すべき応答に依存するが、通常1または2以上の投与/日であり、治療過程は数日～数カ月間、あるいは治療が達成されるか、あるいは疾患の状態が最小となるまで持続する。当業者は最適な投与量、投与方法および反復速度を容易に決定できる。一般に、本発明による組成物の投与形態は約0.01mg～約500mgの活性成分、好ましくは約0.1mg～約10mgの活性成分を含有する。局所処方物（例えば、クリーム、ローション、溶液、およびその他）は、約0.01%～約50%、好ましくは約0.1%～約10%の活性成分の濃度を有する。

20

下記の実施例により、本発明の方法および生成物を例示するが、本発明を限定しない。

実施例 1

Zp₂から二環式トリス無水物(BTA)を製造する一般的手順

この実施例において、P¹-置換ホスホノメチレンホスホン酸(Z-P¹-CH₂-P²-OHまたはZp₂)(式中、Zは上記において定義した通りである)からBTAを製造する一般的方法を例示する。

30

無水ピリジン(10ml)中の一置換の適当に保護されたメチレンビス(ホスホネート)(Zp₂, 1.0mmol、ビス(トリエチル)アンモニウム塩)およびジシクロヘキシルカーボジイミド(DCC, 3~4mmol)の混合物を室温において6時間保持し、そして反応の進行を³¹P NMRにより追跡する。出発メチレンジホスホネートのシグナルが消失したとき、この反応は完結したと考え、そしてスペクトルは-0.5~2.0ppm、6.0~8.0ppmおよび12.8~17.6ppmの領域においてマルチシグナルの共鳴の3つの特徴あるグループを示した。これらの3組のマルチシグナルの共鳴は、二環式トリス無水物(BTA)の構造と一致する。DCCを添加し、混合物を60において数時間インキュベートした後、³¹P NMRスペクトルのそれ以上の変化は観測されなかった。溶液中の生成物のBTAは純粋な状態で単離するために不安定過ぎるが、湿気から保護する場合、室温において数日間、または冷蔵庫の中に数週間貯蔵することができる。

40

この方法において、下記のBTAを製造する：

2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イルホスホノメチレンホスホネートからBTA。

2', 3'-O-イソプロピリデンイノシン-5'-イルホスホノメチレンホスホネートからBTA。

2', 3'-O-イソプロピリデングアノシン-5'-イルホスホノメチレンホスホネートからBTA。

2', 3'-O-イソプロピリデンウリジン-5'-イルホスホノメチレンホスホネート

50

から B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデンシチジン - 5' - イルホスホノメチレンホスホネート
から B T A。

3' - O - (テトラヒドロピラニル) チミジン - 5' - イルホスホノメチレンホスホネート
から B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イルホスホノメチレンホスホネート
から B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - 3 - リボフラノシルベンズアミド - 5' - イルホス
ホノメチレンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - - ウリジン - 5' - イルホスホノメチレンホスホ
ネートから B T A。 10

2' , 3' - O - イソプロピリデン - - イソシチジン - 5' - イルホスホノメチレンホ
スホネートから B T A。

9 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロ - 3' - O - テトラヒドロピラニル - - D - ア
ラビノフラノシル) アデニン - 5 - イルホスホノメチレンホスホネートから B T A。

9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - 2' - O - テトラヒドロピラニル - - D - キ
シロフラノシル) アデニン - 5 - イルホスホノメチレンホスホネートから B T A。

2' - デオキシ - 2' - フルオロ - 3' - O - テトラヒドロピラニル - アデノシン - 5 -
イルホスホノメチレンホスホネートから B T A。

3' - デオキシ - 3' - フルオロ - 2' - O - テトラヒドロピラニル - アデノシン - 5 - 20
イルホスホノメチレンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - 9 - デアザアデノシン - 5' - イルホスホノメチレ
ンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - 9 - デアザイノシン - 5' - イルホスホノメチレン
ホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - 9 - デアザグアノシン - 5' - イルホスホノメチレ
ンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレン
ホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレンホ
スホネートから B T A。 30

2' , 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレン
ホスホネートから B T A。

3' - O - (テトラヒドロピラニル) チミジン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレン
ホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレ
ンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - 3 - リボシルベンズアミド - 5' - イルホスホノジ
フルオロメチレンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - - ウリジン - 5' - イルホスホノジフルオロメチ
レンホスホネートから B T A。 40

2' , 3' - O - イソプロピリデン - - イソシチジン - 5' - イルホスホノジフルオロ
メチレンホスホネートから B T A。

9 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロ - 3' - O - テトラヒドロピラニル - - D - ア
ラビノフラノシル) アデニン - 5 - イルホスホノジフルオロメチレンホスホネートから B
T A。

9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - 2' - O - テトラヒドロピラニル - - D - キ
シロフラノシル) アデニン - 5 - イルホスホノジフルオロメチレンホスホネートから B T
A。

2' - デオキシ - 2' - フルオロ - 3' - O - テトラヒドロピラニル - アデノシン - 5 - 50

イルホスホノジフルオロメチレンホスホネートから B T A。

3' - デオキシ - 3' - フルオロ - 2' - O - テトラヒドロピラニル - アデノシン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - 9 - デアザアデノシン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - 9 - デアザイノシン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレンホスホネートから B T A。

2' , 3' - O - イソプロピリデン - 9 - デアザグアノシン - 5' - イルホスホノジフルオロメチレンホスホネートから B T A。

実施例 2

Z p₄Z₁からの二環式トリス無水物を製造する一般的手順

この実施例において、P¹ , P² - 二置換ホスホノメチレン (ホスホン酸) P² , P³ - 無水物 (Z P¹ - CH₂ - P² - O - P³ - CH₂ - P⁴ - Z₁または Z p₄Z₁) (式中、Z および Z₁は同一であるか、または異なり、上記において定義した通りである) から B T A を製造する他の一般的方法を例示する。

無水ピリジン (10 ml) 中のメチレンジホスホン酸無水物 [Z p₄Z₁、1.0 mmol、ビス (トリエチルアンモニウム塩)] およびジシクロヘキシルカーボジイミド (DCC、3.0 mmol) の混合物を室温において4時間保持し、そして反応の進行を³¹P NMRによりモニターする。出発メチレンジホスホネート無水物 (Z p₄Z) のシグナルが消失したとき、この反応は完結し、そしてスペクトルは - 0.5 ~ 2.0 ppm、6.0 ~ 8.0 ppm および 12.8 ~ 17.6 ppm の領域においてマルチシグナルの共鳴の3つの特徴あるグループを示した。

この方法において、下記の B T A を製造する：

P¹ , P⁴ - ジ (アデノシン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ [9 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロ - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - イル] ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ [9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' - イル] ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (2' - デオキシ - 2' - フルオロアデノシン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (3' - デオキシ - 3' - フルオロアデノシン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (イノシン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (グアノシン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (ウリジン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (チミジン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (チアジフリリン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (3 - リボシルベンズアミド - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (ウリジン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ - 無水物から B T A。

P¹ , P⁴ - ジ (イソシチジン - 5' - イル) ホスホノメチレンホスホン酸 P² , P³ -

無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(9-デアザアデノシン-5'-イル)ホスホノメチレンホスホン酸 P²,

P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(9-デアザイノシン-5'-イル)ホスホノメチレンホスホン酸 P², P³

-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(9-デアザグアノシン-5'-イル)ホスホノメチレンホスホン酸 P²,

P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(アデノシン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P²,

P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(イノシン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P², P³ 10

-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(グアノシン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P²,

P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(チミジン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P², P³

-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(チアゾプリン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P²

, P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(3-リボシルベンズアミド-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P², P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(-ウリジン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P² 20

, P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(-イソシチジン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸

P², P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(9-デアザアデノシン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P², P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(9-デアザイノシン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P², P³-無水物から B T A。

P¹, P⁴-ジ(9-デアザグアノシン-5'-イル)ホスホノジフルオロメチレンホスホン酸 P², P³-無水物から B T A。

実施例 3

30

P¹-(2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イル)-P²-(2', 3'-O-イソプロピリデン- -D-リボフラノシルベンゼン-3-カルボキシアミド-5'-イル)メチレンビス(ホスホネート)、保護されたニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの類似体の合成

この実施例において、ヌクレオチドと反応する B T A を使用することによって、重要類似体を合成することを例示する。

(2', 3'-O-イソプロピリデン- -D-リボフラノシルベンゼン-カルボキシアミド-5'-イル)ホスホノメチレンホスホン酸(565 mg、1.0 mmol)を D C C (720 mg、3.5 mmol)を含有するビストリエチルアンモニウム塩としてピリジン(15 ml)中に溶解し、この混合物を室温において 20 時間攪拌する。³¹P N M R は共鳴シグナル(15.46、ピリジン中の一重項)の消失を示すと同時に、特徴あるマルチシグナルの共鳴を有する B T A の形成を示す。この時において、2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン(522 mg、1.15 mmol)を添加し、反応の³¹P スペクトルが中間体を示す(8および 18 ppm に中心を有する幅が広いシグナル)まで、反応混合物を 65 °C に保持する。水を添加し、混合物を室温において 3 時間攪拌する。真空濃縮した後、残留物を H P L C カラムのクロマトグラフィーにかけると、ビストリエチルアンモニウム塩として P¹-(2', 3'-O-イソプロピリデン- -D-リボフラノシルベンゼン-3-カルボキシアミド-5'-イル)-P²-(2', 3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イル)メチレンビス(ホスホネート)が得られる(850 mg、97.7%)。 40 50

^1H NMR (D_2O) δ 1.27-1.31 (t, 18H, Et_3N), 1.40 (s, 3H, iPr), 1.46 (s, 3H, iPr), 1.64 (s, 3H, iPr), 1.68 (s, 3H, iPr), 2.05-2.20 (m, 2H, P- CH_2 -P), 3.21 (q, 12H, Et_3N), 4.09-4.12 (m, 4H, H5', H5'' (B) and (A)), 4.26-4.28 (m, 1H, H4' (B)), 4.59-4.64 (m, 2H, H4' (A), H2' (B)), 4.80 (1H, H1' (B)), 4.88 (dd, 1H, H3' (B), $J_{1',2'} = 5.7$ Hz, $J_{2',3'} = 6.5$ Hz), 5.20 (m, 1H, H3' (A)), 5.30 (dd, 1H, H2' (A), $J_{1',2'} = 3.0$ Hz, $J_{2',3'} = 6.5$ Hz), 6.12 (d, 1H, H1' (A)), 7.39 [pseudo t, 1H, H5 (B)], 7.46 d, 1H, H4 (B), $J_{4,5} = 7.8$ Hz], 7.64 (d, 1H, H6 (B), $J_{5,6} = 7.8$ Hz), 7.67 (s, 1H, H2 (B)), 8.15, 8.40 [two 1H singlets, H2 (A), H8 (A)].

10

同一手順に従うが、対応する B T A および求核物質を使用することによって、下記の P^1 , P^2 - 二置換メチレンビス (ホスホネート) 類似体を合成する:

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。 20

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。 30

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - ウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [5 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) ニコチンアミド - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。 40

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [6 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) ピコリンアミド - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホス 50

ホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - ウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) 10

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - [5 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) ニコチンアミド - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - [6 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) ピコリンアミド - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) 20

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) 30

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) 40

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロアデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) 50

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (3' - O - アセチル - 2' - デオキシ - 2' - フルオロアデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カ
ルボキシアミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - デオキシ -
2' - フルオロ - アデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カ
ルボキシアミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ -
3' - フルオロ - アデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カ
ルボキシアミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ -
3' - フルオロ - - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス (ホ
スホネート)。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カ
ルボキシアミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ -
3' - フルオロ - - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス (ホ
スホネート)。

実施例 4

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カ
ルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)、ニコチンアミドアデニンジ
ヌクレオチドの類似体の合成

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3'
' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド -
5' - イル) メチレンビス (ホスホン酸) ビストリエチルアンモニウム塩 (850 mg)
を水中で Dowex 50WX8 / H⁺ で処理し、Dowex 50WX8 / H⁺ のカラムに通
過させて精製して、所望の生成物を遊離酸として得る (790 mg、96%)。

¹H NMR (D₂O) δ 2.27-2.27 (pseudo t, 2H, P-CH₂-P), 4.05 {dd,

1H, H2'(B), J_{1',2'} = 7.0 Hz, J_{2',3'} = 5.1 Hz}, 4.17-4.20 [m,

4H, H5', 5'' (A) and (B)}, 4.25-4.27 [m, 2H, H3'(B), H4'(B)],

4.37 [pseudo t, 1H, H3'(A)], 4.66 [pseudo t, H2'(A)], 4.80

[d, 1H, H1'(B)], 6.06 [d, 1H, H1'(A), J_{1',2'} = 4.9 Hz], 7.41

[pseudo t, 1H, H5(B)], 7.56 d, 1H, H4(B), J_{4,5} = 7.8 Hz],

7.63 [d, 1H, H6(B), J_{5,6} = 7.8 Hz], 7.69 (s, 1H, H2(B)),

8.32, 8.57 [two 1H singlets, H2(A), H8(A)], ³¹P NMR (D₂O) δ

20.86 and 21.13 (AB system: J_{AB} = 10.3 Hz). MS (ES) m/z 559

(M-H)⁺.

同一手順に従うが、対応する B T A および求核物質を使用することによって、下記の P^1
, P^2 - 二置換メチレンビス (ホスホネート) 類似体を遊離酸として合成する:

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (アデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホ 50

スホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (グアノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (ウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (イノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (チアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (- D - リボフラノシル - ベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (- ウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - [5 - (- D - リボフラノシル) - ニコチンアミド - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - [6 - (- D - リボフラノシル) - ピコリンアミド - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (グアノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (ウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (イノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (チアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (- D - リボフラノシル - ベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (- ウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - [5 - (- D - リボフラノシル) - ニコチンアミド - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - [6 - (- D - リボフラノシル) - ピコリンアミド - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (ウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (イノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (チアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (- D - リボフラノシル - ベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (グアノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホ

ネート)。

P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (ウリジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (チアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (チアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロアデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロアデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロ - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロ - アデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - アデノシン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)。

実施例 5

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート) の調製

本実施例は、ヌクレオシド 5' - ホスホニルジフルオロメチレンホスホネートから得られる BTA が P^1 , P^2 - ジヌクレオシドジホスフェート類似体の類似体の合成のためのシントーンとして役立ち得る。

2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル - ジフルオロメチレンビス - ホスホネート (ピリジン 10 ml 中 1 mmol) から調製される二環式トリス無水物を、2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン (1.2 mmol) で処理し、混合物を 55 で 7 時間保持する。HPLC 生成により精製物質を得る (保持時間 4.5 分、収率 35.5%)。

^{31}P NMR (D_2O), δ 4.25 dt, $J_{\text{P,P}} = 11.0$ Hz, $J_{\text{P,F}} = 83.0$ Hz), ^{19}F NMR

(D_2O), δ 117.5 (t, $J_{\text{P,F}} = 83.1$ Hz), ^1H NMR (D_2O), δ 1.21

(t, 18H, Et_3N), 1.32, 1.41, 1.56, 1.64 [four 3H singlets,

iPr (A), iPr (T)], 3.09 (q, 12H, Et_3N), 4.00-4.10 and 4.16-

4.24 [two 2H multiplets, $\text{H}5', 5''$ (A), $\text{H}5', 5''$ (T)], 4.32-4.38

and 4.55-4.60 [two 1H multiplets, $\text{H}4'$ (A), $\text{H}4'$ (T)], 4.85-4.93

[m, 2H, $\text{H}2', \text{H}3'$ (T)], 5.12 (d, 1H, $\text{H}1'$ (T), $J_{1',2'} = 3.3$ Hz],

5.18 [dd, 1H, $\text{H}3'$ (A), $J_{2',3'} = 6.1$ Hz, $J_{3',4'} = 1.8$ Hz], 5.30

[dd, 1H, $\text{H}2'$ (A), $J_{1',2'} = 2.5$ Hz], 6.17 [d, 1H, $\text{H}1'$ (A)],

8.05, 8.13, 8.37 (three 1H singlets, $\text{H}2$, $\text{H}8$, $\text{H}5$).

以下の同一手法で、しかし対応する B T A 及び求核剤を用いて、以下の P^1 , P^2 - 二置換ジフルオロメチレンビス - (ホスホネート) 類似体を合成する:

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - ウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [5 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) ニコチンアミド - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [6 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) ピコリンアミド - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

10

20

30

40

50

50

ート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N^4 - アセチルシチジン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (2' - O - アセチ - 3' - デオキシ - 3' - フルオロアデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (3' - O - アセチ - 2' - デオキシ - 2' - フルオロアデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - - D - アラビノフラノシル) - アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - アデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - アデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)。

実施例 6

P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (アデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート) の調製

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホン酸) ピストリエチルアミン塩を Dowex 50 WX 8 / H^+ で処理して、脱保護化合物を遊離酸としてほぼ定量収率で生成する。

³¹P NMR (D₂O)

4.02, 4.36 (AB part of ABX₂ system, J_{AB} = 55.3, J_{AX} = 83.1, J_{BX} = 83.5 Hz, X = F), ¹H NMR (D₂O) δ 4.22-4.44 [8H, m, adenosine (A) and tiazofurin (T) H-3', H4', H5', H5''], 4.51 [1H, dd, H2'(T), J_{1',2'} = 4.9, J_{2',3'} = 4.0 Hz], 4.67 [1H, dd, H2'(A), J_{1',2'} = 5.5, J_{2',3'} = 5.2 Hz], 5.10 [1H, d, H1'(T), J_{1',2'} = 4.9 Hz], 6.10 [1H, d, H1'(A), J_{1',2'} = 5.5 Hz], 8.00 (1H, s, H5), 8.20 and 8.48 (two 1H singlets, H2, H8).

10

以下の同一手法で、しかし対応する B T A 及び求核剤を用いて、以下の P¹, P² - 二置換ジフルオロメチレンビス - (ホスホネート) 類似体を遊離酸として合成する:

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (アデノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (グアノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (ウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

20

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (シチジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (イノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (チアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (- ウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

30

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - [5 - (- D - リボフラノシル) - ニコチンアミド - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - [6 - (- D - リボフラノシル) - ピコリンアミド - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (グアノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (ウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (シチジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

40

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (イノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (チアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (- D - リボフラノシル - ベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (- ウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - [5 - (- D - リボフラノシル) - ニコチン

50

- アミド - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - [6 - (- D - リボフラノシル) - ピコリン
 アミド - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (ウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビ
 ス (ホスホネート)、
 P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (シチジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビ
 ス (ホスホネート)、
 P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (イノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビ
 ス (ホスホネート)、
 P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (チアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレ 10
 ンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (- D - リボフラノシル - ベンゼン - 3 - カル
 ボキサミド - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (グアノシン - 5' - イル) ジフルオロメチレン
 ビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (シチジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビ
 ス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (ウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビ
 ス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (チアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレ 20
 ンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (シチジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビ
 ス (ホスホネート)、
 P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (チアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレ
 ンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - リボフラノシル - ベンゼン - 3 - カル
 ボキサミド - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロアデノシ
 ン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロアデノシ 30
 ン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - [9 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロ -
 - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホ
 ネート)、
 P^1 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P^2 - [9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ -
 - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネ
 ート)、
 P^1 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P^2 - [40
 9 - (2' - デオキシ - 2' - フルオロ - アデノシン - 5' - イル] ジフルオロメチレン
 ビス (ホスホネート)、
 P^1 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P^2 - [9
 - (デオキシ - 3' - フルオロ - アデノシン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス (ホ
 スホネート)、
 P^1 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P^2 - [9
 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - アラビノフラノシル) アデニン - 5'
 - イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (- D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P^2 - [50
 9 - (3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - キシロフラノシル) アデニン - 5' -
 イル] ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)。

P^1 - (2', 3' - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (ベンジル 2, 3 - イソプロピリデン - D - リボシド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) の調製

本実施例は、ヌクレオシドジホスフェート炭水化物型の類似体を生成する B T A と炭水化物との反応を説明する。

ベンジル 2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシド (420 mg、1.5 mmol) を、実施例 1 に記載したアデノシン - 5' - イル ホスホノメチレンホスホン酸 (ピリジン 5 ml 中に 1.0 mmol) から調製される B T A の溶液に付加する。反応混合物の ^{31}P NMR スペクトルが、 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 四置換メチレンビス (ホスホン酸) 無水物中間体の特徴を示す 8 ~ 9 及び 18 ~ 21 ppm で 2 つの広多重線を示すまで、混合物を 55 ° で 3 時間保持する。水 (1 ml) を付加して反応物を急冷し、 ^{31}P NMR スペクトルが所望の物質 (17 ppm で 1 本の広単一線) の存在を示すまで、混合物をさらに 1 ~ 2 時間室温で放置する。全混合物を水 5 ml で希釈し、エチルエーテルで抽出する。水性相を分離し、生成物を HPLC で精製する。HPLC 精製後、 P^1 - (2', 3' - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (ベンジル 2, 3 - イソプロピリデン - D - リボシド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) が得られる (72%、保持時間 5.2 分)。

^{31}P NMR (D_2O) δ : 17.47 (doublet, $J_{\text{PCP}} = 10.8$ Hz), 17.73

(doublet, $J_{\text{PCP}} = 10.8$ Hz). ^1H NMR (D_2O) δ : 1.21 and 3.12

(Et_3NH^+), 1.23, 1.37, 1.40 and 1.62 (3H each, Me-

isopropylidene), 2.09 (2H, t, F- CH_2 -P, $J_{\text{P-H}} = 20.0$ Hz,),

3.8 (2H, m, H5, 5', ribose), 4.05 (2H, t, H5', 5", $J_{4',5'} =$

$J_{4',5''} = 4.6$ Hz, Ado), 4.27 (1H, t, H4, ribose, $J_{4,5} = J_{4,5'}$

$= 7.7$, Hz), 4.30 and 4.50 (2H, two d, PhCH_2 , $J = 11.4$ Hz),

4.55 (1H, m, H-4', Ado), 4.56 (1H, d, H-3, $J_{2,3} = 6.0$ Hz,

ribose), 4.78 (1H, d, H-2, ribose), 5.06 (1H, s, H-1,

ribose), 5.12 (1H, dd, H-3', $J_{3',4'} = 2.2$ Hz, Ado), 5.25

(1H, dd, H-2', $J_{2',3'} = 6.2$ Hz, Ado), 6.09 (1H, d, H-1',

$J_{1',2'} = 3.5$ Hz, Ado), 7.22 (5H, m, phenyl), 8.06 (1H, s,

H-8, Ado), 8.37 (1H, s, H-2, Ado).

同様の方法で、ベンジル 2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシド - 5 - イル ホスホノメチレンホスホン酸から得られる B T A を 2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシンで処理して、収率 82% で同一化合物を得た。

以下の保護化 P^1 、 P^2 - 二置換メチレンビス (ホスホネート) 類似体を、以下の同一手法により、しかし対応する B T A 及び求核剤を用いて、合成する。

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P^2 - (2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボノラクトン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - マンノピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P^2 - (2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボノラクトン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアノシン - 5' - イル) - P^2 - (2, 3 -

O - イソプロピリデン - D - リボノラクトン - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボノラクトン - 5' - イル] メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

10

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2 - アセトアミド - 3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2 - アセトアミド - 3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

20

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2 - アセトアミド - 3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2 - アセトアミド - 3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)

30

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボノラクトン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

40

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボノラクトン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - マンノピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボノラクトン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - O

50

- イソプロピリデン - D - リボノラクトン - 5 - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2 - アセトアミド - 3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2 - アセトアミド - 3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2 - アセトアミド - 3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 2 - デオキシ - - D - ガラクトピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2 - アセトアミド - 3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 2 - デオキシ - - D - ガラクトピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)。

実施例 8

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (D - リボース - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)。ADP - リボースの類似体

P¹ - (2', 3' - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (ベンジル 2, 3 - O - イソプロピリデン - - D - リボシド - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) 実施例 4 に記載したように脱保護化する。このようにして得られる遊離酸は 及び アノマーの 1 : 2 混合物であり、これを、Dowex 50WX8 (Na⁺) のカラムを通して、Na 塩に転化する。全収率は 91.3% である。

³¹P NMR (D₂O) 18.0 ppm (brs); ¹H NMR (D₂O)

δ 2.18 (0.7H, t, CH₂P, J_{P,CH} = 19.9 Hz, α-anomer), 2.20

(1.3H, t, CH₂P, J_{P,CH} = 19.9 Hz, β-anomer), 3.8-4.8 (10H,

all H's of sugars except H1 of ribose and H1' of

adenosine), 5.18 (0.66H, d, H1 of β-ribose, J_{1,2} = 1.6 Hz),

5.30 (0.33H, d, H1 of α-ribose, J_{1,2} = 4.0 Hz), 6.05 (0.66H,

d, H1' of β-anomer J_{1,2} = 5.1 Hz), 6.0 (0.33H, d, H1' α-

anomer, J_{1,2} = 4.1 Hz), 8.16 and 8.50 (2 x 1H signals, H2

and H8 of adenine).

以下の同一手法で、しかし対応する BTA 及び求核剤を用いて、以下の P¹, P² - 二置換メチレンビス - (ホスホネート) 類似体を合成する:

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (D - リボノラクトン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (- D - マンノピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (D - リボノラクトン - 5' - イル) メチレンビス

- (ホスホネート)、
 P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (D - リボノラクトン - 5 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (D - リボノラクトン - 5 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - ガラクトピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - ガラクトピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - ガラクトピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - ガラクトピラノシル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - グルコピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - グルコピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (D - リボノラクトン - 5 - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (D - リボノラクトン - 5 - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (- D - マンノピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (D - リボノラクトン - 5 - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (D - リボノラクトン - 5 - イル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - ガラクトピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (- D - ガラクトピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - ガラクトピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)、
 P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - ガラクトピラノシル) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート)。
実施例 9
 P^1 - (N⁴ - アセチル - 2' , 3' - O - イソプロピリデンシチジン - 5' - イル) - P^2 - (N - アセチルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

本実施例は、適切な B T A と N - 保護化アミノアルコールとの反応による液体代謝における重要な中間体の合成を説明する。

N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル ホスホノメチレンホスホン酸 (ドライピリジン 10 ml 中に 1 mmol) から調製される B T A と N - アセチルエタノールアミン (155 mg、1.5 mmol) との混合物を 55 で 4 時間保持する。実施例 3 に記載されているように、混合物を加工処理する。HPLC 精製 (保持時間 38 分) 後、P¹ - (N⁴ - アセチル - 2', 3' - O - イソプロピリデンシチジン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル) メチレンビスホスホネートが収率 75% で得られる。

³¹P NMR (D₂O) δ [ppm]:

17.73 (broad singlet). ¹H NMR(D₂O) δ [ppm]: 1.23 and 3.15

(Et₃NH⁺), 1.37 and 1.57 (3H each, isopropylidene CH₃), 1.89

(3H, s, N-Ac), 2.05 (2H, t, J_{POCH} = 19.8 Hz, CH₂-P), 2.19

(3H, s, N⁴-Ac), 3.31 (2H, m, CH₂-N, ethanolamine), 3.89

(2H, m, CH₂-O-P, ethanolamine), 4.07 (1H, dd, H5', J_{5',5''} =

11.5 Hz, J_{4',5'} = 2.0 Hz), 4.14 (1H, d, H-5'', J_{5',5''} = 11.6

Hz), 4.69 (1H, bs, H-4'), 4.95 (1H, dd, H-2' J_{2',3'} = 6.1

Hz), 5.01 (1H, dd, H-3', J_{3',4'} = 1.4 Hz), 5.85 (1H, d, H-

1', J_{1',2'} = 2.2 Hz), 7.31, 8.29 (1H each, d, H-5, H-6, J =

7.6 Hz).

以下の同一手法により、しかし対応する B T A 及び N - 保護化アルコールアミンを用いて、以下の誘導体を調製する:

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノブチル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノブチル) メチレンビス (ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセ

10

20

30

40

50

P¹ - (2' , 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (N - ブト

50

キシカルボニルアミノエチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノエチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノエチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル)メチレンビス(ホスホネート) 10

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル)メチレンビス(ホスホネート) 20

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル)メチレンビス(ホスホネート)。

実施例 10

P¹ - (シチジン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (N⁴ - アセチル - 2', 3' - O - イソプロピリデンシチジン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル)メチレンビスホスホネートを、実施例 8 に記載したように脱保護化し、生成物を Na 塩として収率 95% で単離する。 30

³¹P NMR (D₂O) 18.01

and 18.05 ppm (AB system J_{AB} = 10.8 Hz). ¹H NMR (D₂O) δ

1.97 (3H, s, NAc), 2.18 (2H, t, PCH₂P, J_{P,CH} = 19.8 Hz),

3.38 (2H, t, CH₂N, J = 5.4 Hz), 3.95 (2H, m, CH₂OP), 4.10 -

4.36 (5H, m, H2', 3', 4', 5', 5''), 5.96 (1H, d, H1', J_{1',2'} =

3.6 Hz), 6.10 (1H, d, H6, J_{5,6} = 7.6 Hz), 8.00 (1H, d, H5, 40

J_{5,5} = 7.6 Hz)。

以下の同一手法により、以下の誘導体を調製する：

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル)メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (N - アセチルアミノエチル)メチレンビス(ホ 50

P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (N - ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)

50

メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノエチル) メチレンビス (ホスホネート) 10

P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノプロピル) メチレンビス (ホスホネート) 20

P^1 - (シチジン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (グアノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (イノシン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル) メチレンビス (ホスホネート)

P^1 - (ウリジン - 5' - イル) - P^2 - (N - ブトキシカルボニルアミノブチル) メチレンビス (ホスホネート)。 30

実施例 11

フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) の保護化メチレンビス (ホスホネート) 類似体の調製

本実施例は、BTA が例えばリボフラビン型のポリヒドロキシ炭水化物の一次ヒドロキシル基と反応して補酵素フラビンアデニンジヌクレオチド FAD の類似体を生成し得る、ということを説明する。

リボフラビン (0.14 mmol、50 mg) を、2, 3 - O - イソプロピリデンアデノシン 5' - ホスホニルメチレンホスホネート (Py - d₅ 0.7 ml 中に 0.05 mmol) から得られる BTA の溶液を含入する NMR 管に付加する。³¹P NMR スペクトルが 5 ~ 10 ppm 及び 40 ~ 45 ppm の 2 群のシグナルのみを示すまで、混合物を 60 °C で 10 時間、36 °C で 12 時間および室温で 3 日間、保持する。水を付加して 20 % の最終濃度とし、混合物を室温でさらに 1 時間放置する。³¹P NMR は、17 ppm で中心に位置する多重線 AB 信号の存在を示す。混合物を水 10 ml で希釈し、エチルエーテルで抽出して、蒸発、乾燥する。残渣を水 3 ml 中に再懸濁し、濾過して、溶液を HPLC で精製する。3 つの成分を収集する：即ち、リボフラビン (保持時間 4.5 分) とリボフラビン及びアデノシン残基を含有する他の 2 つ (4.7 分及び 4.8 分) である。最も遅く移動する生成物が、2', 3' - O - イソプロピリデン FAD の所望のメチレンビスホスホネート類似体である。それを、Dowex 50WX8 Na⁺ 形態のカラムに通すことにより、ナトリウム塩に転化する。収量は 5 mg (12.5 %) である。 40 50

^1H NMR (D_2O), δ 1.40 (s, 3H, iPr), 1.63 (s, 3H, iPr), 2.21 (t, 2H, P-CH₂-P, $J_{\text{P,H}} = 19.8$ Hz), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.89-4.06 (m, 3H, H4'', H5'', H5'''), 4.13-4.24 (m, 3H, H3'', H5', H5'), 4.30-4.38 (m, 1H, H2''), 4.42 (d, 1H, H1'', $J_{1'',1'} = 13.9$ Hz), 4.57 (m, 1H, H4'), 4.97 (dd, 1H, H1'', $J_{1'',1'} = 13.9$ Hz, $J_{1'',2'} = 11.4$ Hz), 5.11-5.18 (m, 2H, H2', H3'), 5.93 (d, 1H, H1', $J_{1',2'} = 2.9$ Hz), 7.55, 7.61 (two 1H singlets, flavin), 7.86, 8.28 (two 1H singlets, H2, H8 adenine). ^{31}P NMR (D_2O) δ 18.11, 18.63, AB system, $J_{\text{P,P}} = 11.7$ Hz).

10

以下の同一手法により、しかし対応するB T A及びO - 非保護化ポリヒドロキシル誘導体を用いて、以下の誘導体を調製する：

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (エチル 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

20

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - S - アセチル - 4 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (エチル 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - S - アセチル - 4 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

30

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (エチル 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - S - アセチル - 4 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

40

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (エチル 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - S - アセチル - 4 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P

50

² - (エチル 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P

² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - S - アセチル - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

実施例 12

FAD のメチレンビス (ホスホネート) 類似体

実施例 8 に記載した手法により、P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) を脱プロック化して、P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート) を収率 80% で生成する。

³¹P NMR (D₂O) 18.17 and 18.77 (AB system, J_{AB} = 12.3 Hz).

¹H NMR (D₂O) δ 2.30 (2H, t, PCH₂P, J_{P,CH₂} = 19.9 Hz), 2.35

(3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 3.80 - 5.00 (12H, m,

ribitol and ribose protons), 5.81 (1H, d, H1', J_{1',2'} = 5.1

Hz), 7.56 and 7.67 (two 1H singlets, flavin ring), 7.82 and 8.39 (two 1H singlets, H2, H8).

以下の同一手法により、しかし対応する保護化類似体を用いて、以下の誘導体を調製する：

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (エチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (エチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - S - アセチル - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (エチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - S - アセチル - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (エチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - S - アセチル - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (エチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (シチジン - 5' - イル) - P² - (リボフラビン - 5' - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

P¹ - (シチジン - 5' - イル) - P² - (エチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチレート - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P¹ - (シチジン - 5' - イル) - P² - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブチリル - アラニル - アミノエタンチオール - 4 - イル) メチレンビス (ホスホネート)。

実施例 13

P¹ - 5' - O - (2', 3' - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5 - イル) - P² - O - (1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセル - 1 - イル) メチレンビス (ホスホネート)

本実施例は、BTA が例えば 1, 2 - ジアシル - sn - グリセロールのような大型親油性分子と反応して、脂質の生合成のための重要な中間体である保護化シチジンジアシルグリセロールジホスフェートの類似体を生成し得る、ということを説明する。

1, 2 - ジパルミトイル - sn - グリセロールを、トリス無水物溶液 (Py - d₅ 1 ml 中に 0.095 mmol) を含入する NMR 管に付加する。³¹P NMR スペクトルが 2 群のシグナル (7 ~ 9 ppm 及び 19 ~ 21 ppm での) のみの存在を示すまで、混合物を 60 °C で 10 時間、保持する。水 (0.2 ml) を付加して反応物を急冷し、混合物を室温でさらに 1 時間放置する。³¹P NMR スペクトルは、17 ppm で広単一線に変わる。混合物を水 5 ml で希釈した後、蒸発、乾燥する。残渣をメタノール (2 ml) で抽出して、抽出物を、溶離剤としてメタノールを用いてセファデックス LH - 20 カラム (1 × 30 cm) 上で精製して、生成物を得る。収率 39.7% (19%)。

¹H NMR (CD₃OD) δ: 0.89 (t, 6H,

³J_{HH}=6.6Hz, CH₃-palmitoyl), 1.28 (m, 76H, CH₂-palmitoyl, CH₃-triethylammonium), 1.34 and 1.55 (s, 3H each, CH₃-isopropylidene), 1.5 (m, 4H, CH₂CH₂COO-), 2.15 (t, 2H,

²J_{PH}=19.8Hz, PCH₂P), 2.17 (s, 3H, acetyl), 2.28 and 2.30 (t, 2H each, ³J_{HH}=7.3 and 7.6Hz, CH₂COO), 3.18 (q, 12H, ³J_{HH}=7.3, CH₂N), 4.07 (m, 2H, CH₂-3 glycerol), 4.19 (m, 3H, H-5', H-5'', CH₂-1 glycerol), 4.48 (m, 2H, H-4', CH₂-1 glycerol), 4.89 (dd, 1H, ³J_{HH}=2.5 and 6.1, H-3'), 5.01 (dd, 1H, ³J_{HH}=2.5 and 6.1Hz, H-2'), 5.24 (m, 1H, CH-2 glycerol), 6.01 (d, 1H, ³J_{HH}=2.7Hz, H-1'), 7.45 (d, 1H, ³J_{HH}=7.5Hz, H-5), 8.41 (d, 1H,

³J_{HH}=7.5Hz, H-6). ³¹P NMR (CD₃OD) δ: 16.56 and 16.58, AB

system, J_{PP}=3.5Hz.

以下の同一手法により、しかし対応する BTA 及び 1, 2 - ジアシル - sn - グリセロールを用いて、以下の誘導体を調製する：

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - ジ - O - パルミトイルグリセル - 1 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - ジ - O - パルミトイルグリセル - 1 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - ジ - O - パルミトイルグリセル - 1 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、
 P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - ジ - O - パルミトイルグリセル - 1 - イル) メチレンビス (ホスホネート)、

[illegible]

$P^1 - (2', 3' - O - \text{イソプロピリデン} - N^4 - \text{アセチルシチジン} - 5' - \text{イル}) - P^2 - (2, 3 - \text{ジ} - O - \text{リノレイルグリセル} - 1 - \text{イル}) \text{メチレンビス}(\text{ホスホネート})$

、
 $P^1 - (2', 3' - O - \text{イソプロピリデンアデノシン} - 5' - \text{イル}) - P^2 - (2, 3 - \text{ジ} - O - \text{リノレイルグリセル} - 1 - \text{イル}) \text{メチレンビス}(\text{ホスホネート})$ 、

$P^1 - (2', 3' - O - \text{イソプロピリデングアノシン} - 5' - \text{イル}) - P^2 - (2, 3 - \text{ジ} - O - \text{リノレイルグリセル} - 1 - \text{イル}) \text{メチレンビス}(\text{ホスホネート})$ 、

$P^1 - (2', 3' - O - \text{イソプロピリデンイノシン} - 5' - \text{イル}) - P^2 - (2, 3 - \text{ジ} - O - \text{リノレイルグリセル} - 1 - \text{イル}) \text{メチレンビス}(\text{ホスホネート})$ 、

$P^1 - (2', 3' - O - \text{イソプロピリデンウリジン} - 5' - \text{イル}) - P^2 - (2, 3 - \text{ジ} - O - \text{リノレイルグリセル} - 1 - \text{イル}) \text{メチレンビス}(\text{ホスホネート})$ 、

$P^1 - (2', 3' - O - \text{イソプロピリデン} - N^4 - \text{アセチルシチジン} - 5' - \text{イル}) - P^2 - (2, 3 - \text{ジ} - O - \text{リノレイルグリセル} - 1 - \text{イル}) \text{メチレンビス}(\text{ホスホネート})$

。

実施例 14

環状イノシンジホスフェートリボースの類似体である $N^1 - (n - \text{ブタン} - 4 - \text{イル}) - 2', 3' - O - \text{イソプロピリデンイノシン} - 5' - \text{イル}$ 環状 $P^1, P^2 - \text{メチレンビス}(\text{ホスホネート})$ の調製

本実施例は、生物学的重要性を有する環状誘導体を生成するための分子内求核性反応を説明する。

DBU (2.4 ml) を含有するジメチルホルムアミド (7.5 ml) 中の $2', 3' - O - \text{イソプロピリデンイノシン}$ (3.08 g, 10.0 mmol) 及び 4 - ブロモブチルアセテート (3 ml) の混合物を 65 に加熱し、その後室温で 2 時間放置する。濃塩酸で混合物を中和し、真空濃縮する。残渣をクロロホルムに溶解し、水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮する。 CHCl_3 、 $\text{CHCl}_3 - \text{EtOH}$ (2%) を用いてシリカゲルのカラム上で、残渣をクロマトグラフィー処理して、より速く移動する $O - \text{アルキル化生成物}$ (500 mg, 0.12%) : 及び

^1H

NMR (CDCl_3) δ 1.35 (s, 3H, iPr), 1.63 (s, 3H, iPr), 1.80-1.86 (m, 2H, H3''), 1.94-1.97 (m, 2H, H2''), 2.03 (s, 3H, Oac), 3.76 (dd, 1H, H5', $J_{4',5'} = 2.0 \text{ Hz}$, $J_{5',5''} = 13.0 \text{ Hz}$), 3.96 (dd, 1H, H5'', $J_{4',5''} = 0.6 \text{ Hz}$), 4.12 (pseudo t, 2H, H4'', $J_{3'',4''} = 6.2 \text{ Hz}$), 4.52-4.53 (m, 1H, H4'), 4.63 (pseudo t, 2H, H1'', $J_{1'',2''} = 5.2 \text{ Hz}$), 5.10 (dd, 1H, H3', $J_{2',3'} = 5.9 \text{ Hz}$; $J_{3',4'} = 0.98 \text{ Hz}$), 5.18 (pseudo t, 1H, H2'), 5.88 (d, 1H, H1', $J_{1',2'} = 4.9 \text{ Hz}$), 7.95, 8.48 (two 1H singlets, H2, H8),

及び遅く移動する $N^1 - \text{アルキル化生成物}$ (3.37 g, 80%) を得る：

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (s, 1H, iPr), 1.62 (s, 1H, iPr), 1.65-1.70 (m, 2H, H3"), 1.80-1.85 (m, 2H, H2"), 2.02 (s, 3H, OAc), 3.77 (d, 1H, H5', $J_{5',5''} = 12.6$ Hz), 3.94 (dd, 1H, H5'', $J_{4',5''} = 1.7$ Hz), 4.07 (pseudo t, 4H, H1'', H4''), 4.49 (d, 1H, H4'), 5.05-5.10 (m, 2H, H2', H3'), 5.86 (d, 1H, H1', $J_{1',2'} = 4.2$ Hz), 7.90, 7.99 (two 1H singlets, H2, H8).

N¹アルキル化生成物 (422 mg, 1 mmol) をピリジン (10 ml) に溶解する。塩化メシル (315 μ l) を付加し、混合物を室温で20分間保持する。エタノールを付加し、反応混合物を真空濃縮して、所望のメシレートを定量収率で得る。

^1H NMR

(CDCl_3) δ 1.37 (s, 3H, iPr), 1.60 (s, 3H, iPr), 1.68-1.71 (m, 2H, H3"), 1.83-1.88 (m, 2H, H2"), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.92 (s, 3H, Ms), 4.06-4.11 (m, 4H, H1'', H4''), 4.39-4.41 (m, 2H, H5', H5''), 4.47-4.49 (m, 1H, H4'), 5.07 (DD, 1H, H3', $J_{2',3'} = 6.4$ Hz, $J_{3',4'} = 3.5$ Hz), 5.32 (dd, 1H, H2', $J_{1',2'} = 2.2$ Hz), 6.07 (d, 1H, H1'), 7.86, 7.98 (two 1H singlets, H2, H8).

同様の方法で、O-アルキル化誘導体をメシル化して、生成物を得る。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (s, 3H, iPr), 1.61 (s, 3H, iPr), 1.84-1.86 (m, 2H, H3"), 1.94-1.99 (m, 2H, H2"), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.89 (s, 3H, Ms), 4.12 (t, 2H, H4''), 4.39 (d, 1H, H5', $J_{5',5''} = 10.8$ Hz), 4.47 (d, 1H, H5''), 4.48-4.50 (m, 1H, H4'), 4.61 (t, 2H, H1''), 5.15 (dd, 1H, H3', $J_{2',3'} = 6.4$ Hz, $J_{3',4'} = 3.2$ Hz), 5.43 (dd, 1H, H2', $J_{1',2'} = 2.2$ Hz), 6.15 (d, 1H, H1'), 8.00, 8.51 (two 1H singlets, H2, H8).

N¹アルキル化イノシン (1 mmol) のメシル誘導体を、DMSO- d_6 中のメチレンビス-(ホスホン)酸 (1.3 mmol) のテトラブチルアンモニウム塩で処理する。反応の進行を ^{31}P NMRで追跡する。15.50及び18.68 ppm ($J_{\text{P,P}} = 7.5$ Hz)での開始ホスホン酸の単一線対ホスホニルメチレンホスホン酸の2つの二重線の比が一定になると、反応は完了するので、生成物をHPLC (保持時間40.7分、収率50.5%)で精製する。

10

20

30

40

^1H NMR (D_2O) δ 1.21 (t, 18H, Et_3N), 1.37 (s, 3H, iPr), 1.58 (s, 3H, iPr), 1.99 (s, 3H, OAc), 2.05 (t, 2H, P- CH_2 -P, $J_{\text{P,H}} = 19.2$ Hz), 3.11 (q, 12H, Et_3N), (4.02-4.06 (m, 6H, H1'', H4', H5', 5''), 4.55-4.57 (m, 1H, H4'), 5.16 (dd, 1H, H3', $J_{2,3'} = 6.1$ Hz, $J_{3',4'} = 2.0$ Hz), 5.32 (dd, 1H, H2', $J_{1,2'} = 3.1$ Hz), 6.14 (d, 1H, H1'), 8.29, 8.36 (two 1H singlets, H2, H8).

10

この生成物を次に、 Et_3N - MeOH - 水 (3 : 3 : 1) の混合物と一緒に 60 で 30 分間加熱した後、室温で 3 日間放置する。反応混合物を真空濃縮し、生成物を HPLC で精製する。生成物 (44 mg、0.059 mmol) を次に、実施例 1 に記載したように DCC で処理する。反応混合物の ^{31}P NMR が BTA 形成の特徴である多シグナル共鳴を示す場合は、混合物を 60 で 2 時間加熱する。水を付加後、混合物を真空濃縮し、残渣を HPLC カラム上でクロマトグラフィー処理して、環状 IMP - リボース類似体 (6.1 mg、9.5%、保持時間 43.5 分) をトリエチルアンモニウム塩として得る。

^1H NMR (D_2O)

20

δ 1.20 (m, 18H, Et_3N), 1.45 (s, 3H, iPr), 1.48-1.60 (m, 2H, H2''), 1.55 (s, 3H, iPr), 3.05-3.2 (m, 12H, Et_3N), 3.38-3.55 (m, H4''), 3.85-3.95 (m, 3H, H1'', H5'), 4.42-4.52 (m, 1H, H5''), 4.71-4.82 (m, 1H, H4'), 5.18 (d, 1H, H3', $J_{2,3'} = 5.8$ Hz), 5.78 (d, 1H, H2'), 5.20 (s, 1H, H1'), 8.19, 8.38 (two 1H singlets, H2, H8), ^{31}P NMR (D_2O) δ 16.84 (s), 18.08 (s).

同様の方法で、O - アルキル化イノシンからのメシレートは、対応するホスホニルメチレンホスホン酸を生じる (保持時間 = 46.1 分)。

30

^1H NMR (D_2O) δ 1.19 (t,

18H, Et_3N), 1.38 (s, 3H, iPr), 1.61 (s, 3H, iPr), 1.75-1.89 (m, 4H, H2'', H3''), 1.97 (s, 3H, OAc), 2.03 (t, 2H, P- CH_2 -P, $J_{\text{P,H}} = 19.9$ Hz), 3.09 (q, 12H, Et_3N), 4.02-4.10 (m, 4H, H1'', H4''), 4.41-4.46 (m, 2H, H5', H5''), 4.56-4.58 (m 1H, H4'), 5.16 (dd, 1H, H3', $J_{2,3'} = 6.0$ Hz, $J_{3',4'} = 2.0$ Hz), 5.33 (dd, 1H, H2', $J_{1,2'} = 3.2$ Hz), 6.16 (d, 1H, H1'), 8.31, 8.51 (two 1H singlets, H2, H8).

40

脱アセチル化後、さらに DCC で処理して、対応する環状ジホスホネートを得る (保持時間 = 49.9 分)。

¹H NMR (D₂O) δ 1.16-1.25

(m, 19H, Et₃N), 1.39 (s, 3H, iPr), 1.53-1.61 (m, 2H, H3"), 1.64 (s, 3H, iPr), 1.70-1.77 (m, 2H, H2"), 2.16 (P-CH₂-P, J_{P,H} = 19.2 Hz) 3.00-3.20 (q, 12H, Et₃N), 3.81-3.95 (m, 4H, H1", H4"), 4.04-4.25 (m, 3H, H4', H5', H5"), 5.14-5.24 (m, 2H, H2', H3'), 6.27 (d, 1H, H1', J_{1',2'} = 3.4 Hz), 8.18, 8.65 (two 1H singlets, H2, H8). ³¹P NMR, 17.62 (d), 18.02 (d), J_{P,P} = 10.3 Hz.

10

同様の方法で、以下のヌクレオシド環状メチレンビス（ホスホネート）を調製する：

N¹ - (n - ブタン - 4 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (n - ブタン - 4 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (n - ブタン - 4 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (n - ブタン - 4 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

20

N¹ - (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ヒドロキシメチルシクロペンタン - 6 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ヒドロキシメチルシクロペンタン - 6 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ヒドロキシメチルシクロペンタン - 6 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

30

N¹ - (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ヒドロキシメチルシクロペンタン - 6 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ヒドロキシメチルシクロペンタン - 6 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (エトキシメタン - 2 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (エトキシメタン - 2 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

40

N¹ - (エトキシメタン - 2 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (エトキシメタン - 2 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）、

N¹ - (エトキシメタン - 2 - イル) - 2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル環状 P¹, P² - メチレンビス（ホスホネート）。

実施例 15

P¹ - (シチジン - 5' - イル) - P² - (トリメチルアンモニウムメチル) - メチレンビス（ホスホネート）の合成と使用

P¹ - (シチジン - 5' - イル) - P² - (トリメチルアンモニウムメチル) - メチレンビ

50

ス（ホスホネート）は、シチジルジホスホコリン（シチコリン）の類似体であり、そして脂質代謝の重要な中間体でかつ虚血性発作の治療に用いる開発中の薬物である。この類似体は、適切なBTAと、コリンのp-トルエンスルホン酸塩との反応によって製造することができる。したがって、N⁴-アセチルシチジン-5'-イルホスホノメチレン-ホスホン酸（乾燥ピリジン10ml中1mmol）から製造したBTAと、コリンのp-トルエンスルホン酸塩（412mg, 1.5mmol）の混合物を、4hr, 55℃に保持する。その混合物を実施例3に記載したのと同様に処理する。P¹-（N⁴-アセチル-2',3'-O-イソプロピリデンシチジン-5'-イル）-P²-（トリメチルアンモニウムメチル）-メチレンビスホスホネートが得られ、これをDowex 50WX8/H⁺で脱保護して所望の化合物が得られる。

10

この化合物は、虚血性発作がみられる患者に、好ましくは、症状が発現したならばできるだけはやく投与する。特定の患者または状況に対して最適の投与方式は、当業技術者であれば容易に決定できるが、一般に、約6週間にわたって1日当たり約500~2000mg投与する方式が適切である。

実施例16

P¹-（2',3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-イル）-P²-[マイコフェノール-6-（3'-メチルヘキサ-2'-エン-6'-イル）メチレン-ビス（ホスホネート）（化合物7、スキーム3、n=3）]

スキーム3の化合物3（140mg, 0.2mmol）をピリジン（0.8mL）に溶解した溶液にDIC（156mL, 1mmol）を添加し、その混合物を、中間体5が生成するまで〔³¹P NMRにおけるマルチシグナル共鳴（multisignal resonance）；Pankiewiczら1997年の論文〕、室温にて（約6時間）静置する。次に、MPol（n=3）（75mg, 0.25mmol）を添加し、その反応混合物を55~60℃で24hr加熱すると、反応混合物の³⁵P NMRスペクトルが、中間体6が存在している場合に特徴的な8ppmと25ppmにおける二つの広幅のシグナルを示す。次に、水（200μL）とEt₃N（100μL）の混合物を添加し、その反応混合物を、30hr, 80~85℃に保持する。0.05MのEt₃N・H₂CO₃（TEAB）とこれに続く0.05M TEAB-水性・MeCN（70%）の直線勾配液を流量20mL/minで用いる、Dynamax-300A C18-83-243-CカラムによるHPLC精製で、トリメチルアンモニウム塩として化合物7（62mg、収率32%）を得る。

20

30

¹H NMR: (D₂O) δ 1.24 (t, 18 H, Et₃N), 1.37 and 1.61 (s, 3H 各々、イソプロピリデン), 1.63 (m, 2H, CH₂5' (MPAlc)), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.93 (s, 3H, CH₃), 1.95 (m, 2H, CH₂4' (MPAlc)), 2.07 (t, 2H, P-CH₂-P, J = 19.9 Hz), 3.09 [d, 1H, CH₂1' (MPAlc)], 3.16 (q, 12 H, Et₃N), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.79 [q, 2H, 6'CH₂ (MPAlc), J_{H-P} = 6.3 Hz, J_{H-H} = 6.3 Hz], 4.05 [m, 2H, H5',5'' (Ado)], 4.52 [m, 1H, H4' (Ado)], 4.94, [dd, 1H, CH1' (MPAlc), J = 6.0 Hz, J = 6.5 Hz], 5.13 (s, 2H, CH₂3 (MPAlc)), 5.15 [dd, 1H, H3' (Ado), J_{3',4'} = 1.7 Hz, J_{2',3'} = 6.0 Hz], 5.20 [dd, 1H, H2' (Ado), J_{1',2'} = 3.0 Hz], 6.00 [d, 1H, H1' (Ado)], 8.03 及び 9.29 [二つの1H-重項, H2, H8 (Ado)]; ³¹P NMR (D₂O) AB システム 17.70 及び 18.02 (J = 11.4 Hz).

40

50

P¹ - (2' , 3' - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルペンタ - 2' - エン - 5' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

50

P¹ - 「 9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビ

50

P¹ - (2' , 3' - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘプ

50

50

P^1 - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - フルオロ - 2' - デオキシ - - D - アラビ
ノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ
- 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘキサ - 2' - エン - 6
' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - フルオロ - 2' - デオキシ - - D - アラビ
ノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ
- 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘプタ - 2' - エン - 7
' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - フルオロ - 2' - デオキシ - - D - アラビ
ノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ
- 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルオクタ - 2' - エン - 8
' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビ
ノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ
- 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルプタ - 2' - エン - 4'
- イル)] メチレンビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビ
ノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ
- 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルペンタ - 2' - エン - 5
' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビ
ノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ
- 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘキサ - 2' - エン - 6
' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビ
ノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ
- 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘプタ - 2' - エン - 7
' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) ; および

P^1 - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビ
ノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ
- 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルオクタ - 2' - エン - 8
' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) 。

実施例 17

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - [マイコフェノール - 5' - イル) メチレンビ
ス (ホスホネート) (化合物 1、スキーム 3、 $n = 3$)

スキーム 3 の化合物 7 (24 mg, 0.025 mmol、トリエチルアンモニウム塩として) を
、 CF_3COOH (0.5 mL) を含有する、メタノール (1 mL) と水 (1 mL) の混合物に
溶解する。得られた混合物を、室温で、1 hr 保持し、次に 50 で、30 分間加熱する。
減圧して、メタノールを除き、得られた混合物を水 (2 mL) で希釈し、濃アンモニアで中
和し、次いで減圧して溶媒を除く。得られた残留物を、0.05 M の $Et_3N \cdot H_2CO_3$
(TEAB) と続いて 0.05 M TEAB - 水性 MeCN (70 %) の直線勾配液を流
量 20 mL/min で用いる HPLC DynameX - 300A C18 - 83 - 243 -
C カラムのクロマトグラフィーに付して、化合物 1 をトリエチルアンモニウム塩として得
る。この化合物を、Dowex 50WX8 / Na⁺ 型のカラムを通過させることによって
、化合物 1 のナトリウム塩に転化させた (11 mg、収率 63 %) 。

^1H NMR (D_2O) δ 1.64 [m, 2H, CH_25' (MPAlc)], 1.73 [s, 3H, CH_3], 2.01 [m, 2H, CH_24' (MPAlc)], 2.07 [s, 3H, CH_3], 2.18 [t, 2H, $\text{P-CH}_2\text{-P}$, $J = 20.0$ Hz], 3.21 [d, 2H, CH_21' (MPAlc), $J = 6.9$ Hz], 3.68 [s, 3H, OCH_3], 3.85 [q, 2H, CH_26' (MPAlc), $J = 6.3$ Hz], 4.19 [m, 2H, $\text{H}5', 5''$ (Ado)], 4.33 [m, 1H, $\text{H}4'$ (Ado)], 4.51 [dd, 1H, $\text{H}3'$ (Ado), $J_{3',4'} = 4.2$ Hz, $J_{2',3'} = 5.1$ Hz], 4.67 [dd, 1H, $\text{H}2'$ (Ado), $J_{1',2'} = 5.2$ Hz], 4.93 [m, 1H, CH_2' (MPAlc)], 5.26 [s, 2H, CH_23 (MPAlc)], 5.99 [d, 1H, $\text{H}1'$ (Ado)], 8.13 及び 8.49 (二つの 1H-重項, $\text{H}2$ 及び $\text{H}8$); ^{31}P NMR (D_2O) AB システム 17.65, 18.35 ($J = 11.5$ Hz).

同じ手順にしたがって、但し対応する保護された P^1 , P^2 - 二置換メチレンビス (ホスホネート) を使用することによって、下記の諸化合物も製造する。

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルブタ - 2' - エン - 4' - イル)] メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルペンタ - 2' - エン - 5' - イル)] メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルペンタ - 2' - エン - 7' - イル)] メチレンビス (ホスホネート);

P^1 (アデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルオクタ - 2' - エン - 8' - イル)] メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (2' - フルオロ - 2' - デオキシアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルブタ - 2' - エン - 4' - イル)] メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (2' - フルオロ - 2' - デオキシアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルペンタ - 2' - エン - 5' - イル)] メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (2' - フルオロ - 2' - デオキシアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘキサ - 2' - エン - 6' - イル)] メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (2' - フルオロ - 2' - デオキシアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘプタ - 2' - エン - 7' - イル)] メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (2' - フルオロ - 2' - デオキシアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルオクタ - 2' - エン - 8' - イル)] - メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (3' - フルオロ - 3' - デオキシアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルブタ - 2' - エン - 4' - イル)] - メチレンビス (ホスホネート);

P^1 - (3' - フルオロ - 3' - デオキシアデノシン - 5' - イル) - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルペン

10

20

30

40

50

50

P¹ - 「 9 - (2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) グアニ

50

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルオクタ - 2' - エン - 8' - イル)]メチレンビス(ホスホネート)；

50

P¹ - [9 - (2' - フルオロ - 2' - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P² - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘプタ - 2' - エン - 8' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

50

P^1 - [9 - (3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルブタ - 2' - エン - 4' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルペンタ - 2' - エン - 5' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘキサ - 2' - エン - 6' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

P^1 - [9 - (3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルヘプタ - 2' - エン - 7' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ; および

P^1 - [9 - (3' - フルオロ - 3' - デオキシ - - D - アラビノフラノシル) ヒポキサンチン - 5' - イル] - P^2 - [7 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - フタラン - 1 - オン - 6 - イル - (3' - メチルオクタ - 2' - エン - 8' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) 。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 F 9/44 (2006.01)		C 0 7 F 9/44
C 0 7 F 9/6568 (2006.01)		C 0 7 F 9/6568
C 0 7 F 9/6581 (2006.01)		C 0 7 F 9/6581
C 0 7 H 19/10 (2006.01)		C 0 7 H 19/10
C 0 7 H 19/20 (2006.01)		C 0 7 H 19/20
C 0 7 H 19/207 (2006.01)		C 0 7 H 19/207
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)		A 6 1 K 31/7076
A 6 1 K 31/708 (2006.01)		A 6 1 K 31/708
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 パンキーウィックツ, クルジストフ ダブリュ.
 アメリカ合衆国, メリーランド 2 0 8 7 9, ガイザースバーグ, ウィロー クリーク ドライブ
 9 3 1 3

(72)発明者 レシアク, クリスティナ
 アメリカ合衆国, メリーランド 2 0 8 7 9, ガイザースバーグ, ブラッシー コート 1 5

(72)発明者 ワタナベ, キョーイチ エー.
 アメリカ合衆国, メリーランド 2 0 8 7 9, ガイザースバーグ, ギャロップ ヒル ロード #
 1 8 0 8

審査官 本堂 裕司

(56)参考文献 特表2 0 0 1 - 5 0 1 9 5 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07F 9/6561
 C07F 9/09
 C07F 9/165
 C07F 9/24
 C07F 9/40
 C07F 9/44
 C07F 9/6568
 C07F 9/6581
 C07H 19/10
 C07H 19/20
 C07H 19/207
 CA(STN)
 REGISTRY(STN)