

(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 1
C07F 9/6561 (2006.01)	C07F 9/6561
C07F 9/09 (2006.01)	C07F 9/09
C07F 9/165 (2006.01)	C07F 9/165
C07F 9/24 (2006.01)	C07F 9/24
C07F 9/40 (2006.01)	C07F 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) 國際出願番号	PCT/US1997/018323
(87) 國際公開番号	W01998/015563
(87) 國際公開日	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、リミテッド 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 敏
(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

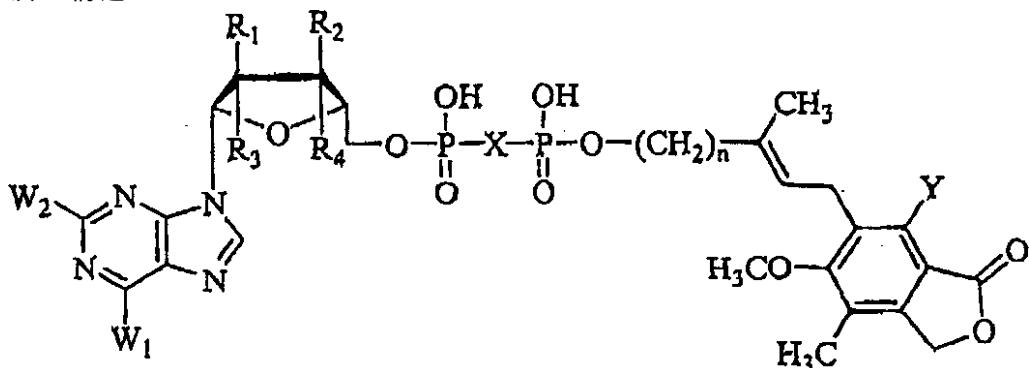
最終頁に続く

(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：



10

(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。)

20

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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-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'-0-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'-0-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'-0-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)、

10

20

30

40

50

P¹- (2',3'-0-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'-0-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'-0-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)、

P¹- (3'-0-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'-0-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'-0-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)。

【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'-0-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'-0-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'-0-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)、

P¹- (2'-0-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'-0-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'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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

10

20

30

40

50

チルヘプタ-2'-エン-7'-イル)] メチレンビス(ホスホン酸)、
 P^1 -[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]- 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(ホスホン酸)。

【請求項11】

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:

P^1 -[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]- 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(ホスホン酸)、

P^1 -[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]- 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(ホスホン酸)、

P^1 -[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]- 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(ホスホン酸)、

P^1 -[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]- 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(ホスホン酸)、

P^1 -[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]- 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(ホスホン酸)。

【請求項12】

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:

P^1 -(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-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(ホスホン酸)、

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

P^1 -(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-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(ホスホン酸)、

P^1 -(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-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(ホスホン酸)、

P^1 -(2',3'-0-イソプロピリデンイノシン-5'-イル)- P^2 -[7-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-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13】

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:

P^1 -(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-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(ホスホン酸)、

P^1 -(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-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(ホスホン酸)、

P^1 -(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-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(ホスホン酸)、

P^1 -(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-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(ホスホン酸)、
 P^1 - (2'-0-アセチル-3'-フルオロ-2'-デオキシイノシン-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:

P^1 - (2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-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(ホスホン酸)、
10

P^1 - (2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-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'-メチルペント-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス(ホスホン酸)、

P^1 - (2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-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(ホスホン酸)、

P^1 - (2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-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(ホスホン酸)、

P^1 - (2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシイノシン-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:

P^1 - [9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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(ホスホン酸)、

P^1 - [9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-メチルペント-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス(ホスホン酸)、
30

P^1 - [9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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(ホスホン酸)、

P^1 - [9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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(ホスホン酸)、

P^1 - [9-(3'-0-アセチル-2'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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(ホスホン酸)。
40

【請求項16】

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:

P^1 - [9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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(ホスホン酸)、

P^1 - [9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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'-メチルペント-2'-エン-5'-イル)] メチレンビス(ホスホン酸)、

P^1 - [9-(2'-0-アセチル-3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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)。

【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)。

【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-アラビノフラノシリル)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

10

20

30

40

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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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

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)、

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)。

【請求項 22】

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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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'-フルオロ-2'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-(3'-フルオロ-3'-デオキシ-D-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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-アラビノフラノシリル)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'-

10

20

30

40

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)、
 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)、
 30

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)、
 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:

10

20

30

40

50

P¹- [9- (2' -フルオロ-2' -デオキシ-D-アラビノフラノシリル) 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-アラビノフラノシリル) 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-アラビノフラノシリル) 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-アラビノフラノシリル) 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' -フルオロ-2' -デオキシ-D-アラビノフラノシリル) 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-アラビノフラノシリル) 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-アラビノフラノシリル) 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-アラビノフラノシリル) 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-アラビノフラノシリル) 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' -フルオロ-3' -デオキシ-D-アラビノフラノシリル) 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) 。 30

【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。 40

【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。 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。 20

【請求項 4 3】

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】

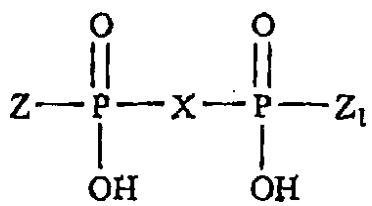
P¹- (アデノシン-5'-イル)-P²- (ミコフェノール-5'-イル) メチレンビス(ホスホン酸)である請求項1に記載の化合物。 40

【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、

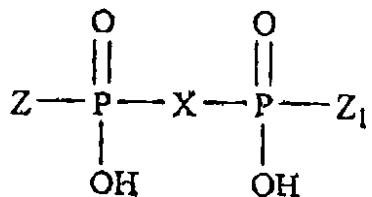
- a) Z は2',3'-0-イソプロピリデンアデノシン-5'-イルであり；
 b) Z_1 はアラルキルであり；そして
 c) X は CH_2 、 CF_3 または CHF である)

の化合物。

10

【請求項 5 2】

下記式 I :



(式中、

- a) Z はヌクレオシドであり；
 b) Z_1 はアラルキルであり；そして
 c) X は CH_2 、 CF_3 または CHF である)

の化合物。

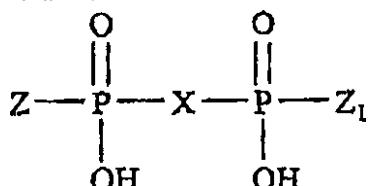
20

【請求項 5 3】

 Z がシト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 5 4】

下記式 I :



30

(式中、

- a) Z はヌクレオシドであり；
 b) Z_1 はベンズアミドリボシド-5'-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 5 5】

 P^1 - (アデノシン-5'-イル) - P^2 - (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 5 6】

40

 P^1 - (アデノシン-5'-イル) - P^2 - (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)。

【請求項 5 7】

 P^1 - (アデノシン-5'-イル) - P^2 - (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 5 8】

 X が CH_2 である請求項54に記載の化合物。

【請求項 5 9】

 X が CHF である請求項54に記載の化合物。

【請求項 6 0】

50

XがCF₂である請求項54に記載の化合物。

【請求項 6 1】

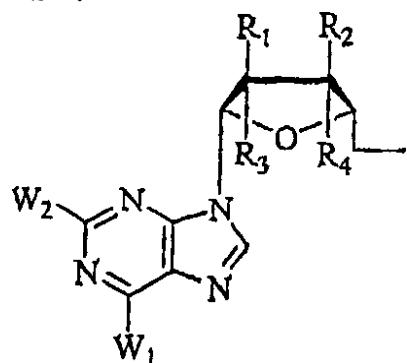
Zがアデノシニルヌクレオシドである請求項54に記載の化合物。

【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。)

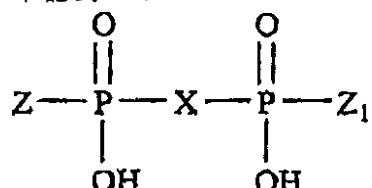
で示される請求項54に記載の化合物。

【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)

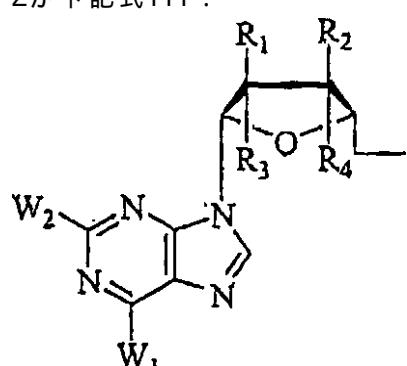
の化合物。

【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) 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）

で示される請求項65に記載の化合物。

【請求項68】

R₁およびR₂がOHであり、R₃およびR₄がHである請求項67に記載の化合物。

【請求項69】

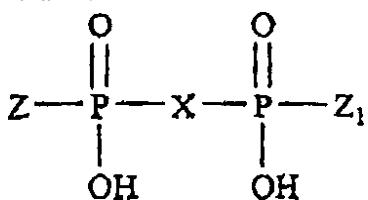
Zがアデノシン-5'-イルである請求項65に記載の化合物。

【請求項70】

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) Z₁は1,2-ジアシル-グリセラ-3-イルであり；そして
 - c) XはCH₂、CF₂またはCHFである）
- の化合物。

【請求項72】

P¹- (2',3'-O-イソプロピリデンシチジン-5'-イル)-P²- (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】

P¹- (シチジン-5'-イル)-P²- (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】

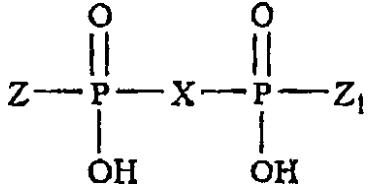
P¹- (シチジン-5'-イル)-P²- (1,2-ジアシル-sn-グリセラ-3-イル)メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項75】

P¹- (シチジン-5'-イル)-P²- (1,2-ジパルミトイール-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) Z₁はN-アセチルアミノ(エチル)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77】

P¹- (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

10

20

30

40

50

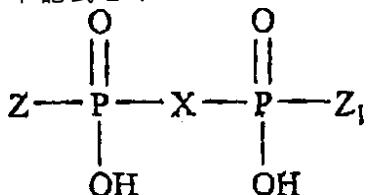
ル] メチレンビス(ホスホン酸)。

【請求項 7 8】

P^1 - (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(ホスホン酸)。

【請求項 7 9】

下記式 I :



10

(式中

- a) Zはアデノシン-5-イルであり;
 - b) Z_1 はアラルキルであり; そして
 - c) Xは CH_2 、 CHF または CF_2 である)
- の化合物。

【請求項 8 0】

Z_1 がコニ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 8 1】

Xが CH_2 である請求項80に記載の化合物。

20

【請求項 8 2】

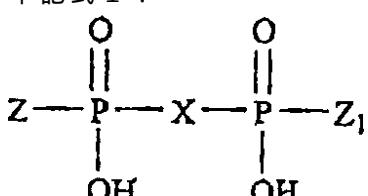
Xが CHF である請求項80に記載の化合物。

【請求項 8 3】

Xが CF_2 である請求項80に記載の化合物。

【請求項 8 4】

下記式 I :



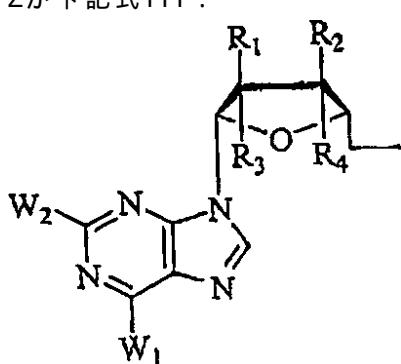
30

(式中、

- a) Zはヌクレオシドであり;
 - b) Z_1 はミコフェノールの残基であり; そして
 - c) Xは CH_2 、 CHF または CF_2 である)
- の化合物。

【請求項 8 5】

Zが下記式 III :



40

(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

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とおよび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、ニコチナ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ヤーとして働くが、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ヤーである。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。

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; Bergstrom, et al., Nucleosides, Nucleotides, 1987, 6, 53; BergstromおよびShum, J. Org. Chem., 1988, 53, 3953)。

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できている。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

20

30

40

50

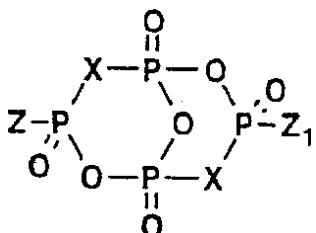
ンビス(ホスホネート)類似体は、グリコシルトランスフェラーゼの潜在的インヒビターとして製造された。対応するピラノシリル-1-メチレンビス(ホスホネート)の1-(メチレン-2-スルホニル)-3-ニトロ-1,2,3-トリアゾール(MSTN)による活性化および適当なヌクレオシド誘導体とのカップリングは所望の化合物を適度な収率(32~48%)で与え、これは純粋な化合物の単離をむしろ困難なかつ時間を消費するプロセスとした(Vaghefi, et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 1391)。保護されたチアゾフリンとアデノシン5'-メチレンビス(ホスホネート)とのジシクロヘキシリルカーボジイミド(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、混合物からの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, Wyvrett, 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つ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リル基と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：



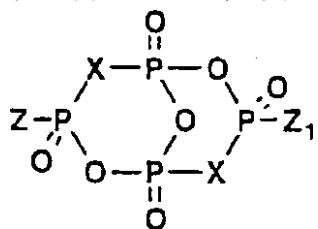
式中、

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。

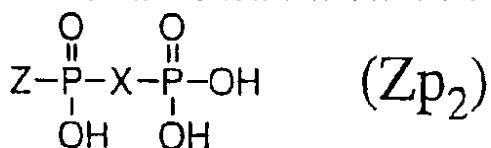
他の面において、本発明は、下記の構造を有する化合物を製造する方法を提供する：



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、スクレオシド、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

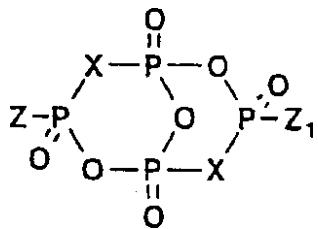
Xはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、
ここでRはHまたはアルキルである。この方法は、下記の構造：



10

(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：

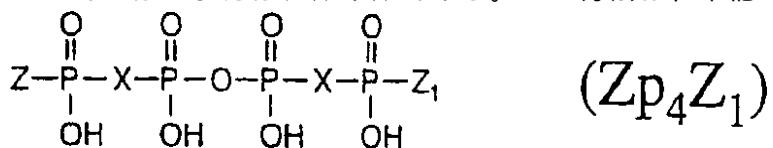


式中、

30

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、スクレオシド、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

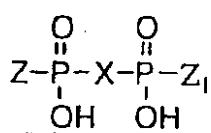
Xはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、
ここでRはHまたはアルキルである。この方法は、下記の構造



40

(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：



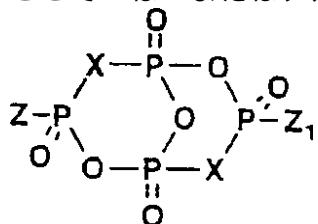
式中、

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

50

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、スクレオシド、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

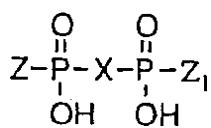
Xはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、ここでRはHまたはアルキルである。この方法は、下記の構造



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：



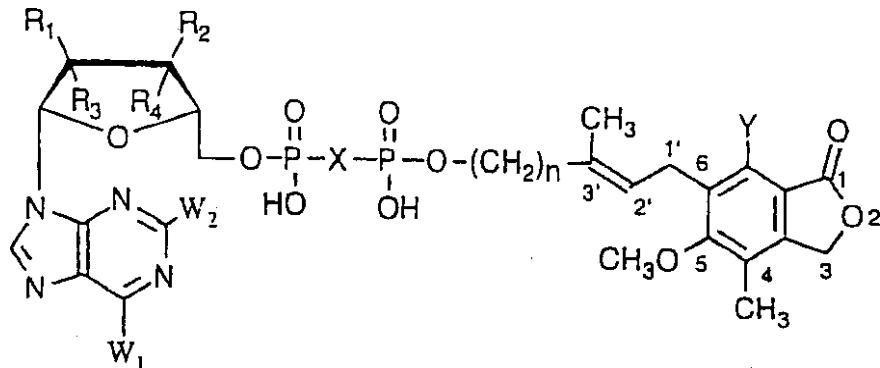
式中、

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、スクレオシド、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(-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、

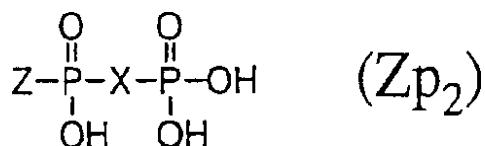
XはO、S、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、ここでRはHまたはアルキル、またはCH₂であり、YはOH、SHまたはFであり、そして

40

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。

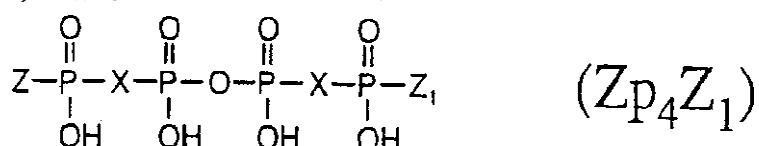
好ましい態様の説明

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：



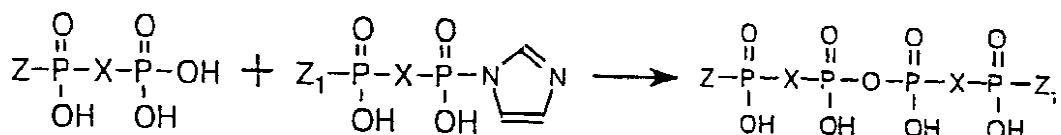
式中、Zはアラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、ステロイド、または置換グリセリドであり、そしてXはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、ここでRはHまたはアルキルである。当業者にとって明らかな、多数の適当な脱水剤が存在する。好ましい脱水剤は、カーボジイミド、特に1,3-ジシクロヘキシルカーボジイミド(DCC)または1,3-ジイソプロピルカーボジイミドを包含する。

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：

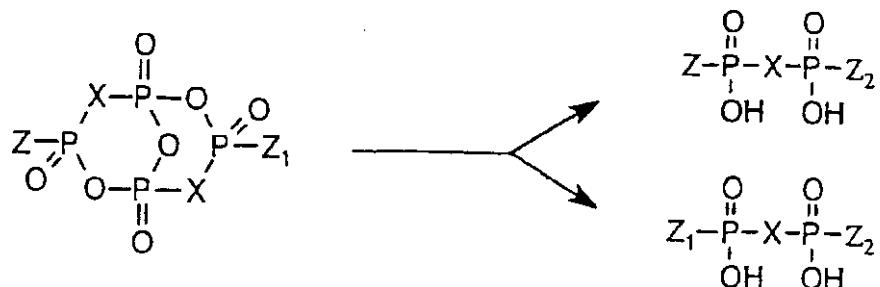


式中、ZおよびZ₁は同一であるか、または異なり、アルキル、アラルキル、アリール、アミノアルキル、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルメルカプタン、アラルキルメルカプタン、アリールメルカプタン、炭水化物、ヌクレオシド、マイコフェノール酸の残基または誘導体、ステロイド、または置換グリセリドであり、そしてXはメチレン(-CH₂-)、モノ-またはジ-ハロメチレン、または-NR-であり、ここでRはHまたはアルキルである。

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：



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。



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

10

20

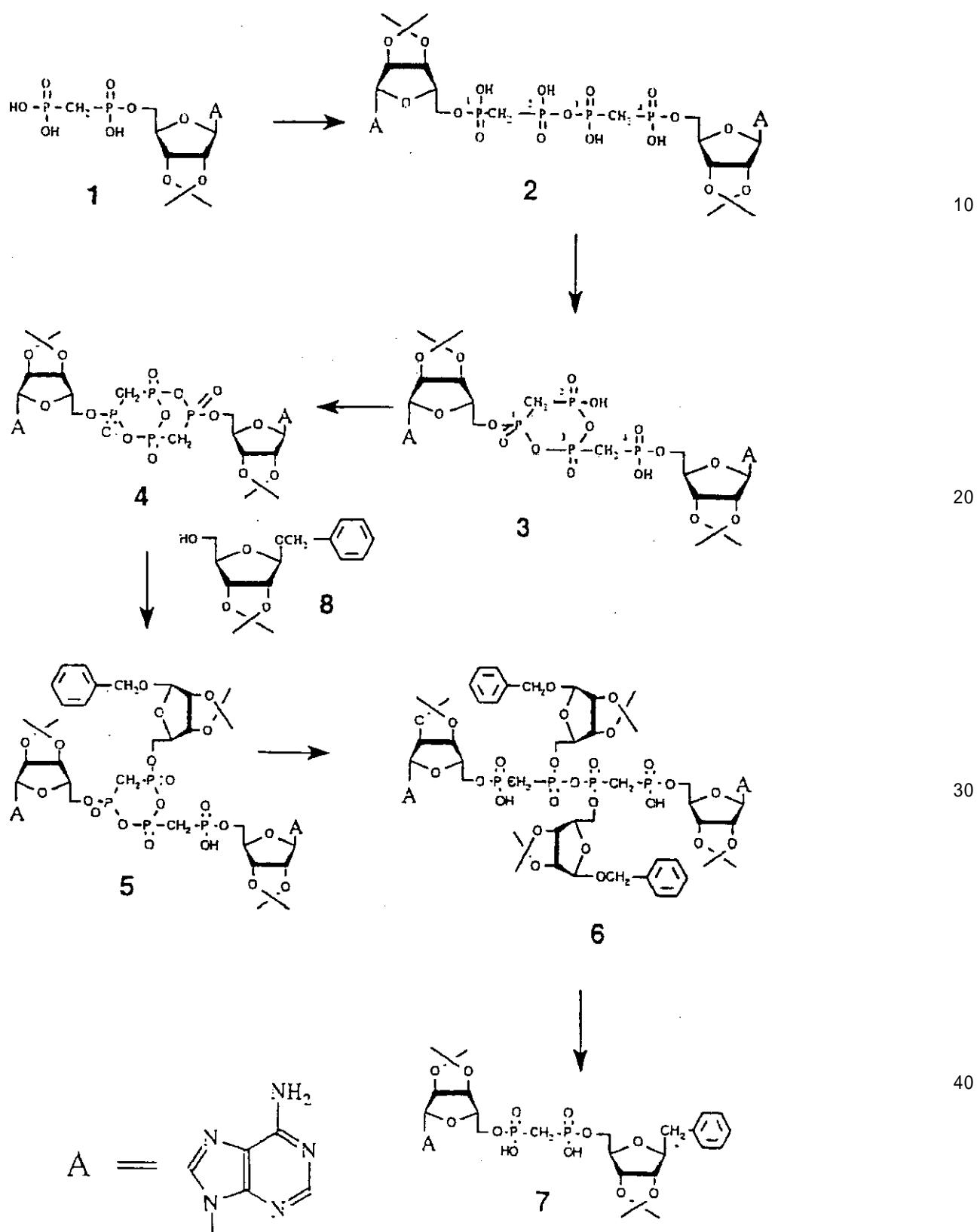
30

40

50

(1、スキーム1)とDCC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P¹, P²-二置換メチレンビス(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、P¹-(アデノシン-5'-イル)-P²-(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



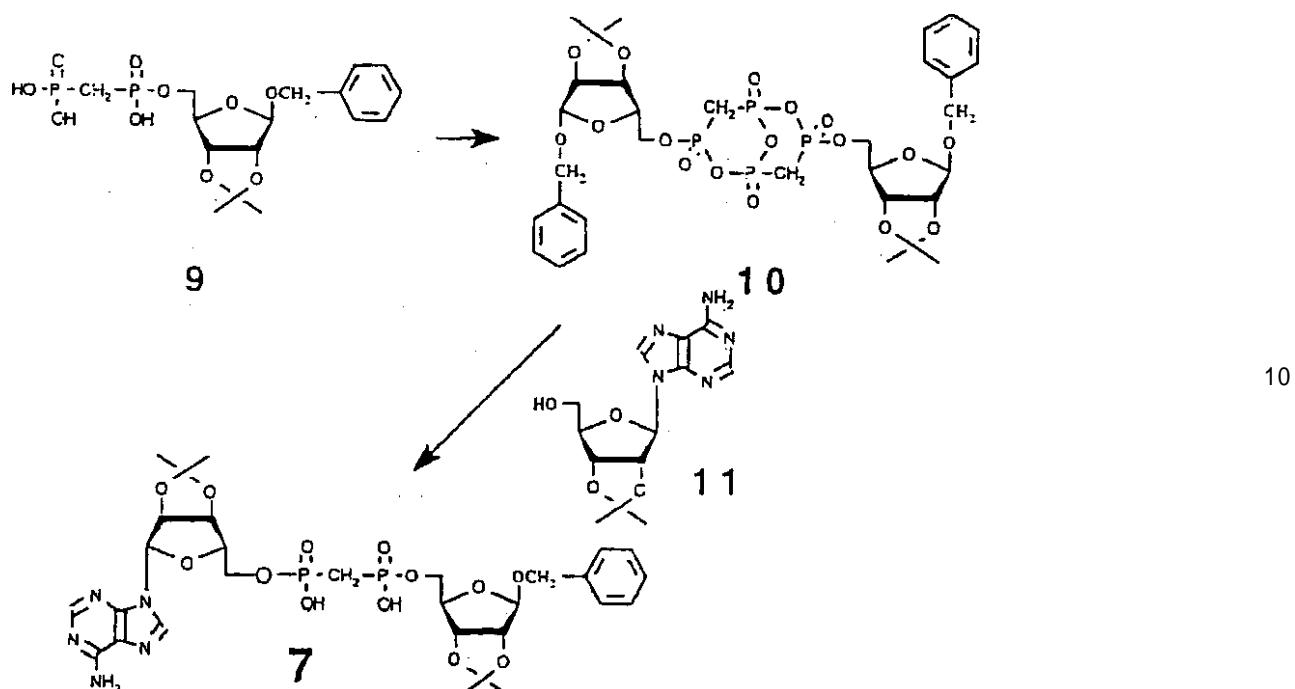
(1、Ap₂)とDCCとの反応により、ビス(2',3'-O-イソプロピリデン-アデノシン-5'-ホスホメチレンホスホニル)無水物(2)、すなわち、Blackburn et al.が報告したP¹, P⁴-ジアデノシンテトラホスフェート(Ap₄A)の類似体が得られた(Blackburn, C. M.; Guo, M.-J.; McLennan, A. G. in Ap₄A and Other Dinucleoside Po

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 P¹, P³-脱水が起こり環状無水物 3 の形成に導く。そのうえ、P²および P⁴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 Ap₄A 類似体 2 から製造することができた。非帶電の BTA 4 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³¹P NMR を検出することができた。こうして、4 の³¹P NMR スペクトルは d - 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 P¹および P⁴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。
H₂¹⁸O により BTA 4 が対応する Ap₄A 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、BTA 4 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 における二重に帶電した (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 H₂¹⁸O 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¹⁸O 原子の取込みを示した。

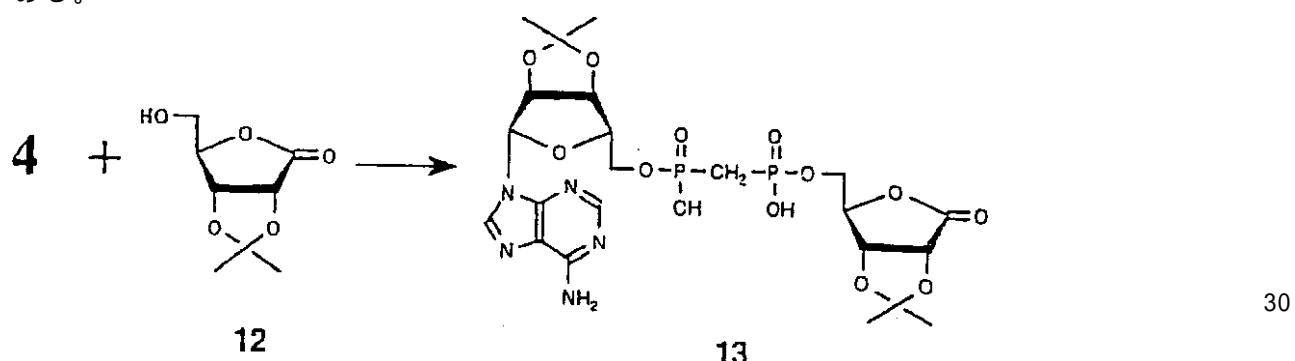
BTA 4 の化学的反応性は、また、その構造の帰属を確証した。非帶電の BTA 4 のために、4 とベンジル 2,3-O-イソプロピリデン - - D - リボフラノシド 8 との反応が円滑に起こった。こうして、Ap₄A (6) の P¹, P², P², P⁴-ビス(メチレンビスホスホネート) 類似体の対応するエステルは、³¹P NMR により単一の生成物として検出された。4 のマルチシグナルの共鳴は 2 つの幅が広いシグナルにつぶれ、Ap₄A 類似体の特徴ある AA'XX' システムを示す。4 の二環式構造中のリン原子 P¹ および P⁴ よりもリン原子 P² および P³ が求核攻撃に対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 P¹ および P⁴ 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 P¹ および P⁴ 原子よりむしろ P² および P³ 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 P² および P³ 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、P⁴ および P¹ 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 P² および P³ 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 P¹ および P⁴ 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 P²(あるいは P³) の置換が、P²-O-P³ 結合よりむしろ P²-O-P⁴(または P¹-O-P³) 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 P²-O-P³ は無傷のままであって、5 のまだ非帶電のリン原子 P³ 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、P² および P³ 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。

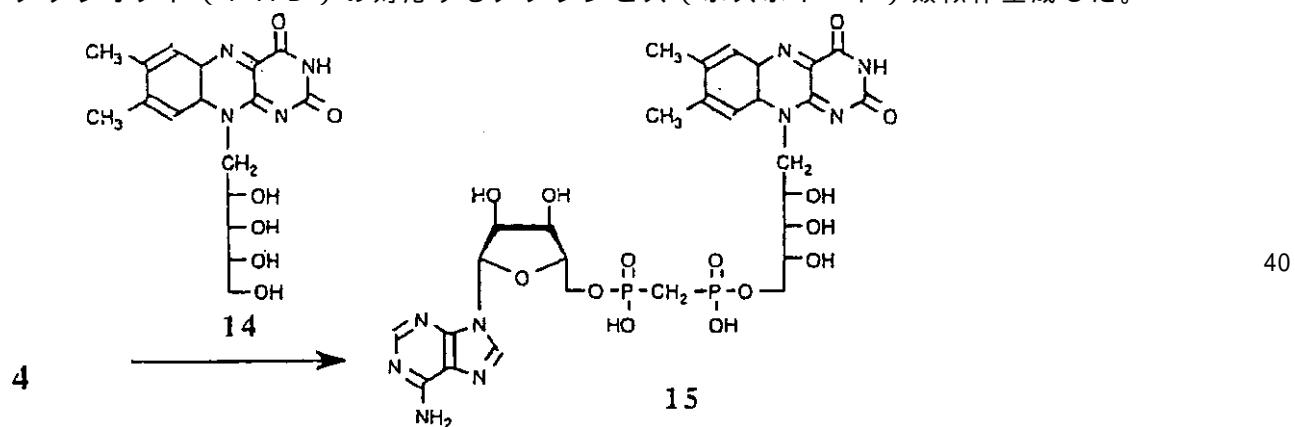
ベンジル 2,3-O-イソプロピリデン - - D - リボフラノシド - 5 - イルホスホノメチレンホスホン酸 (9) を DCC で活性化し、次いで 2',3'-O-イソプロピリデンアデノシン (11) と反応させると、同一 ADP - リボース 7 を得ることができる。ここで活性な中間体は BTA 10 である。



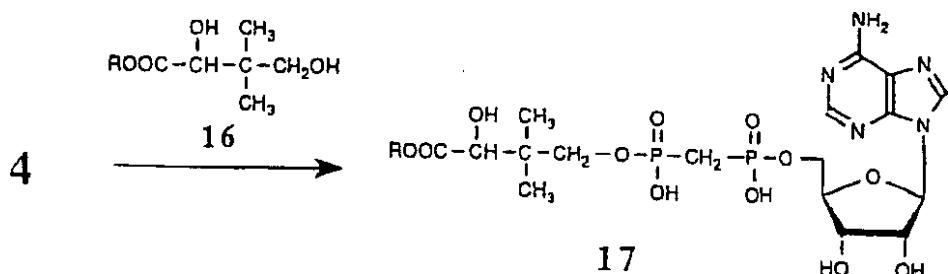
同様な方法において、BTA 4と2,3-O-イソプロピリデンD-リボノラクトン12との反応はADP-リボノラクトンのメチレンビス(ホスホネート)類似体13を生成した。ADP-リボノラクトンは、ADP-リボシリル化の既知の転移状態のインヒビターである。



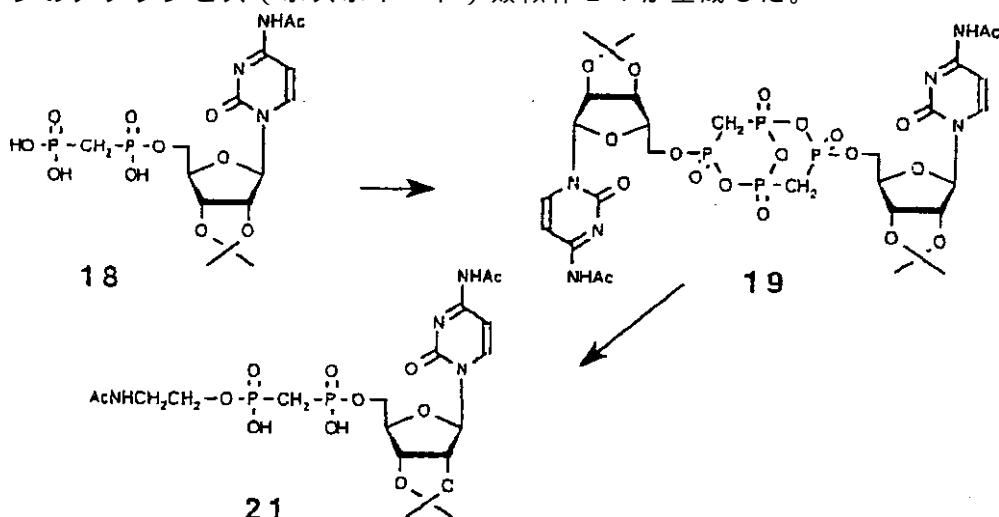
同様な方法において、リボフラビン(14)はBTA 4と反応して、フラビンアデニジヌクレオチド(FAD)の対応するメチレンビス(ホスホネート)類似体生成した。



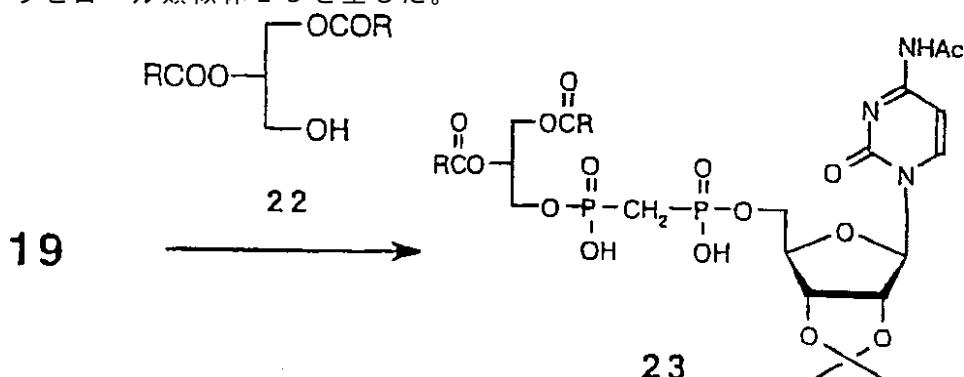
同様に、BTA 4とパントテン酸誘導体(16)との反応は、デホスホCoAに関係するメチレンビス(ホスホネート)類似体(17)を生成した。



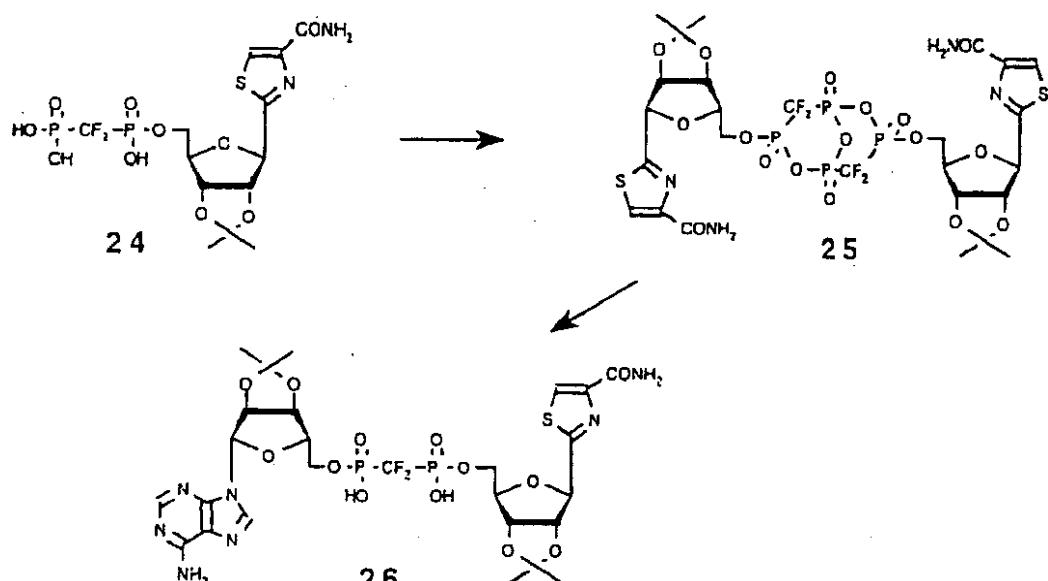
このような BTA の形成は 4 または 10 に限定されない。事実上、任意の一置換メチレンビス(ホスホネート) Zp_2 (ここで Z はアルキル、アルキルオキシ、炭水化物、ヌクレオシド、テルペン、およびその他であることができる) またはテトラホスヘート類似体 Zp_4Z (Z は上記において定義した通りである) を対応する BTA に変換することができる。例えば、2' , 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - N - アセチルシチジン - 5' - イル - メチレンビス(ホスホネート) (18) を対応する BTA (19) に変換し、これを N - アセチルエタノールアミン (20) と反応させると、CDP - 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。



BTA 19 とジアシリルグリセロール 22 との同様な反応は、対応する CDP - ジアシリルグリセロール類似体 23 を生じた。

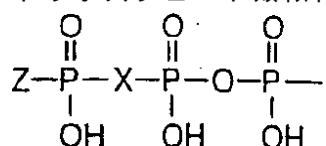


BTA の形成はメチレンビスホスホネートに限定されない。ジフルオロメチレンビス(ホスホネート)を使用して、同様な脱水が起こることが見出された。例えば、2' , 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル - ジフルオロメチレンビス(ホスホネート) (24) を対応する BTA 25 に変換し、これをアデノシン誘導体 11 で処理すると、TAD の類似体 26 が生成した。



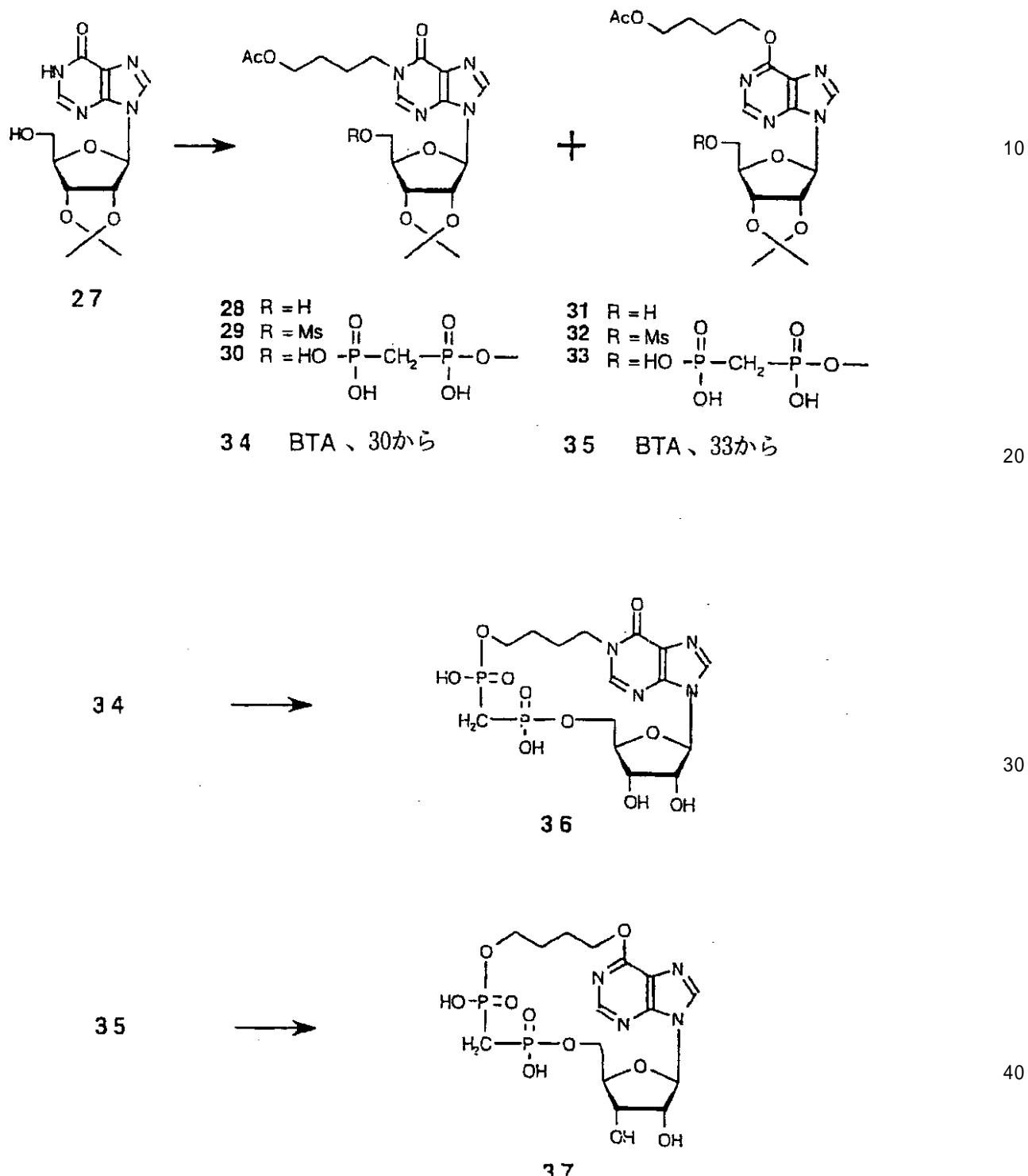
実施例において示すように、BTAの利用は、生物学的重要性を有するメチレン-またはジフルオロ-メチレンビスホスホネートの形成に導く、種々のヒドロキシル基を含有する化合物($R-OH$)との反応に限定されない。事実上、任意の求核試薬、例えば、 $Ph-OH$ 、 $Ph-SH$ 、 $R-SH$ 、 $R-NH_2$ 、 R_2NH 、およびその他はBTAと反応して、対応する P^1 、 P^2 -二置換ビス(ホスホネート)を生成する。

また、BTA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。

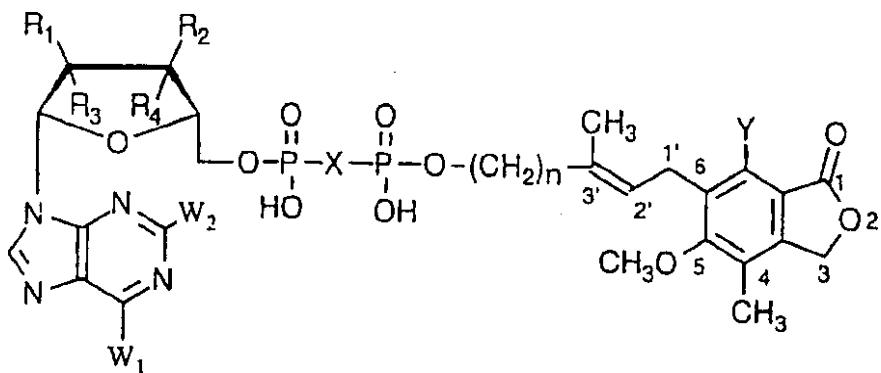


BTAの利用は分子間に限定されない。分子的に取付けられた求核基は、また、本発明の原理に従う環状誘導体の形成に参加する。これはスキーム2において、 N^1 におけるリボースがブタノールで置換された環状IDP-リボースの類似体の合成により、さらに証明される。こうして、2'、3'-O-イソプロピリデンイノシン(27)をDBUの存在において4-ブロモブチルアセテートでアルキル化して、それぞれ、 N^1 -および O^6 -置換生成物28および31の9:1混合物を生成した。化合物28および31をシリカゲルのカラムで分離し、次いでメシリ化して5'-メシレート29および32を生成した。メチレンビス(ホスホン)酸のテトラブチルアンモニウム塩で処理し、次いで脱アシリル化すると、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BTA34および35を実施例1に記載するように製造した。BTAの形成は、それぞれ、34および35の N^1 または O^6 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。

スキーム 2



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ブ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、

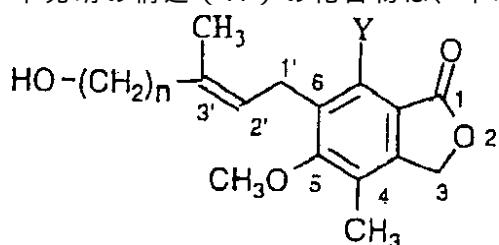
Y はOH、SHまたはFであり、そして

W_1 および W_2 の各々は独立してH、OH、=O、OR、SH、SR、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。

本発明のマイコフェノール酸誘導体（上記の構造(A)）はIMPDH-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、IMPDH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

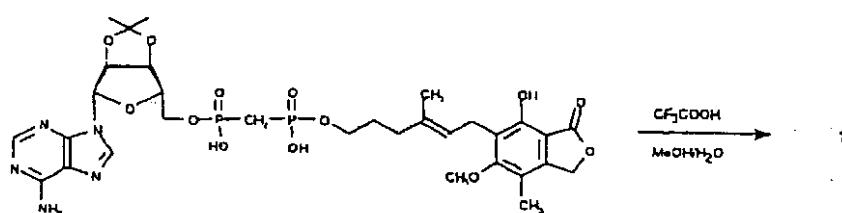
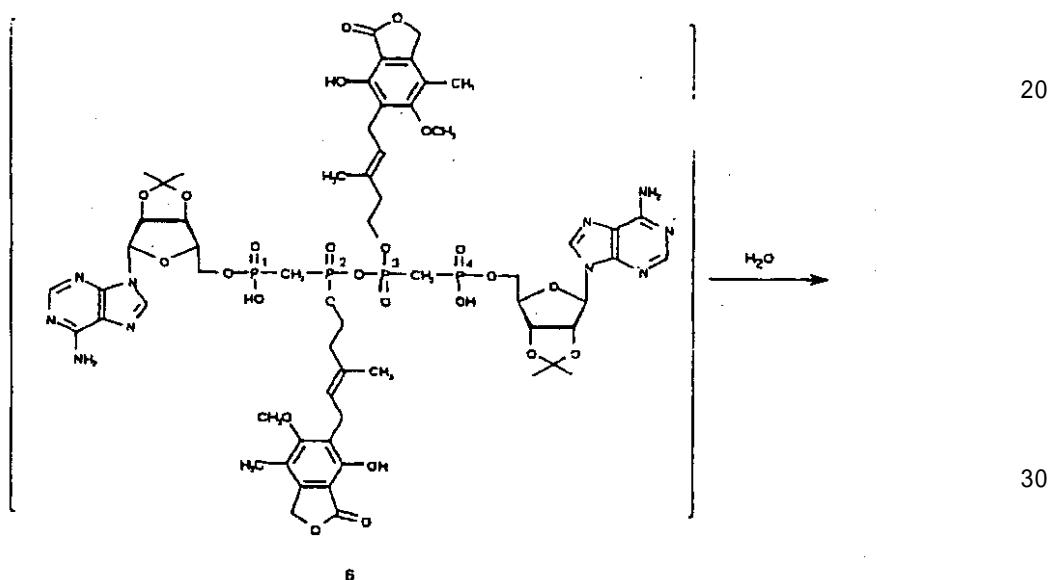
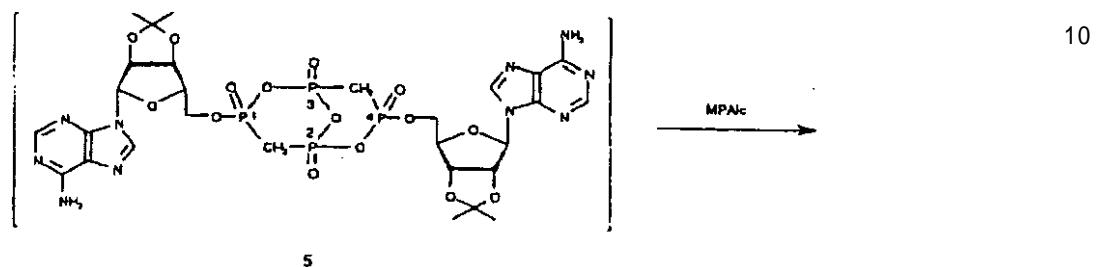
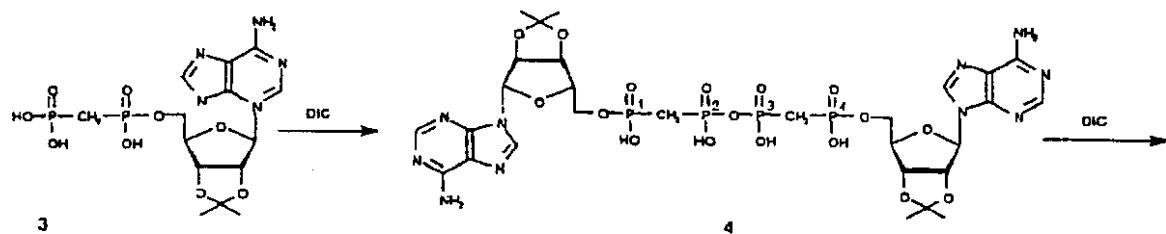
の種々のマイコフェノール系アルコール(MPol's)にヌクレオシド-5'-メチレンビス(ホスホネート)を結合することによって合成することができる。

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imid(DIC)で処理すると、P¹, P⁴-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-ol2との反応は、対応するP², P³-ビス(マイコフェノールアルコール-6-イル)-P¹, P⁴-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P¹-アデノシン-5'-イル, P²-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³¹P 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'CH₂の共鳴シグナルは四重項($J_{H-P} = 6.3\text{ Hz}$ および $J_{H-H} = 6.3\text{ Hz}$)として出現し、リン原子とのカップリングを示す。また、異核シフト相關実験はリン-6'CH₂カップリングを確認した。

スキーム 3



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 IMP DH II 型に対する阻害活性および K562 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ン陽性細胞の割合を測定することによって、K562 細胞において分化を誘導する能力を推定する。この化合物は IC₅₀ = 0.3 μM で IMPDH II 型ならびに IC₅₀ = 6 μM で K562 細胞の成長の効率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

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のように、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。

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～数ヶ月間、あるいは治癒が達成されるか、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。

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。

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リカーボジイミド（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。

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

10

20

30

40

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 - リボフラノシリベンズアミド - 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
ラビノフラノシリル) 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
シロフラノシリル) 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 -
イルホスホノメチレンホスホネートから B T A。 20

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 - リボシリベンズアミド - 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
ラビノフラノシリル) 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
シロフラノシリル) 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

10

$Z p_4 Z_1$ 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 ($Z P^1 - C H_2 - P^2 - O - P^3 - C H_2 - P^4 - Z_1$ または $Z p_4 Z_1$) (式中、Z および Z_1 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 [$Z p_4 Z_1$ 、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リカルボジイミド (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 ($Z p_4 Z$) 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。

20

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 - アラビノフラノシリル)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 - キシロフラノシリル)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。

30

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。

40

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-リボシリルベンズアミド - 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 - 50

無水物から BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

P¹, P⁴-ジ(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ン酸P²,
P³-無水物から BTA。

P¹, P⁴-ジ(3-リボシリルベンズアミド-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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 BTA。

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 - リボフラノシリルベンゼン - 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 BTA 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 - リボフラノシリルベンゼン - 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DC
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 NMR

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 BTA 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℃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HPLC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
ラノシリルベンゼン - 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(8
50 mg, 97.7%)。

¹H NMR (D₂O) δ 1.27-1.31 (t, 18H, E₂N), 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-CH₂-P), 3.21 (q, 12H, E₃N), 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, H₂' (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)].

同一手順に従うが、対応する BTA および求核物質を使用することによって、下記の 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 - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2', 3' - O - イソプロピリデンアグノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (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)。

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 - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (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)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 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 - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。

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 - ウリジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - [5 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシリル) ニコチンアミド - 5' - イル] メチレンビス(ホスホネート)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - [6 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシリル) ピコリンアミド - 5' - イル] メチレンビス(ホスホネート)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2', 3' - O - イソプロピリデンアグノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアグノシン - 5' - イル) - P² - (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)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアグノシン - 5' - イル) - P² - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) メチレンビス(ホス

10

20

30

40

50

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') - 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)。

P¹ - (2', 3') - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - (2', 3') - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 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 - (2', 3') - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。

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 - - ウリジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート) 10

。

P¹ - (2', 3') - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) - P² - [5 - (2', 3') - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリル) ニコチンアミド - 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 - [6 - (2', 3') - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリル) ピコリンアミド - 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 - (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)。

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 - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。 20

P¹ - (2', 3') - O - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) - P² - (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)。

P¹ - (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)。

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 - リボフラノシリベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。

P¹ - (2', 3') - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2', 3') - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネート)。 30

P¹ - (2', 3') - O - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) - P² - (2', 3') - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 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 - イソプロピリデンウリジン - 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 - イソプロピリデンチアゾフリン - 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) - P² - (2', 3') - O - イソプロピリデン - N⁴ - アセチルシチジン - 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 - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P² - (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)。

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

P¹ - (2', 3') - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P² - (2', 3') - 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

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P² - (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)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P² - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - - D - アラビノフラノシリル) アデニン - 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 - チアゾフリン - 5' - イル) - P² - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - キシロフラノシリル) アデニン - 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 - - D - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) - P² - [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)。 10

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) - P² - [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)。

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) - P² - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - アラビノフラノシリル) アデニン - 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 - - D - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) - P² - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - キシロフラノシリル) アデニン - 5' - イル] メチレンビス(ホスホネート)。 20

実施例 4
P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (- D - リボフラノシリルベンゼン - 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

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 - リボフラノシリルベンゼン - 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) 30 を水中で Dowex 50 WX 8 / H⁺で処理し、Dowex 50 WX 8 / 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], 40

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 BTA および求核物質を使用することによって、下記の P¹, P² - 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：

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (アデノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホ 50

スホネット)。

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (グアノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (ウリジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (イノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (チアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。 10

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (- D - リボフラノシリル - ベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (- ウリジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - [5 - (- D - リボフラノシリル) - ニコチンアミド - 5' - イル] メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (アデノシン - 5' - イル) - P² - [6 - (- D - リボフラノシリル) - ピコリンアミド - 5' - イル] メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (グアノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。 20

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (ウリジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (イノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (チアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (- D - リボフラノシリル - ベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。 30

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (- ウリジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - [5 - (- D - リボフラノシリル) - ニコチンアミド - 5' - イル] メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (グアノシン - 5' - イル) - P² - [6 - (- D - リボフラノシリル) - ピコリンアミド - 5' - イル] メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (ウリジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。 40

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (イノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (チアゾフリン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - (- D - リボフラノシリル - ベンゼン - 3 - カルボキシアミド - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (グアノシン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。

P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (シチジン - 5' - イル) メチレンビス(ホスホネット)。 50

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)。 10

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)。 20

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)。 30

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 度 7 時間保持する。HPLC 生成により精製物質を得る(保持時間 45 分、収率 35.5%)。 40

³¹P NMR (D_2O), δ 4.25 dt, $J_{P,P} = 11.0$ Hz, $J_{P,F} = 83.0$ Hz), ¹⁹F NMR (D_2O), δ 117.5 (t, $J_{P,F} = 83.1$ Hz), ¹H NMR (D_2O), δ 1.21 (t, 18H, Et₃N), 1.32, 1.41, 1.56, 1.64 [four 3H singlets, iPr (A), iPr(T)], 3.09 (q, 12H, Et₃N), 4.00-4.10 and 4.16-4.24 [two 2H multiplets, H5',5''(A), H5',5''(T)], 4.32-4.38 and 4.55-4.60 [two 1H multiplets, H4'(A), H4'(T)], 4.86-4.93 [m, 2H, H2',H3' (T)], 5.12 (d, 1H, H1'(T), $J_{1',2'} = 3.3$ Hz], 5.18 [dd, 1H, H3' (A), $J_{2',3'} = 6.1$ Hz, $J_{3',4'} = 1.8$ Hz], 5.30 [dd, 1H, H2' (A), $J_{1',2'} = 2.5$ Hz], 6.17 (d, 1H, H1' (A)), 8.05, 8.13, 8.37 (three 1H singlets, H2, H8, H5).

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：

P¹ - (2', 3') - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2', 3') - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) デ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 - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) デ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 - イソプロピリデンウリジン - 5' - イル) デ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 - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) デ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 - イソプロピリデンイノシン - 5' - イル) デ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 - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) デ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 - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) デ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 - ウリジン - 5' - イル) デ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 - [5 - (2', 3') - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシリル) ニコチンアミド - 5' - イル] デ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 - [6 - (2', 3') - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシリル) ピコリンアミド - 5' - イル] デ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') - O - イソプロピリデングアノシン - 5' - イル) デジフルオロメチレンビス(ホスホネート)、

10

20

30

40

50

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 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - N⁴ - 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)、

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 - (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)、

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 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリルベンゼン - 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)、10

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P² - (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)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P² - (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)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P² - [9 - (3' - O - アセチル - 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - - D - アラビノフラノシリル) - アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - チアゾフリン - 5' - イル) - P² - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - キシロフラノシリル) アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス(ホスホネート)、20

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P² - [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)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P² - [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)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P² - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - アラビノフラノシリル) アデニン - 5' - イル] ジフルオロメチレンビス(ホスホネート)、30

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P² - [9 - (2' - O - アセチル - 3' - デオキシ - 3' - フルオロ - - D - キシロフラノシリル) 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

P¹ - (チアゾフリン - 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)の調製

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンチアゾフリン - 5' - イル) - P² - (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) ビストリエチルアミン塩を D o w e x 50W X 8 / H⁺で処理して、脱保護化物質を遊離酸としてほぼ定量収率で生成する。40

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).

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) デ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) デ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) デ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- (シチジン - 5' - イル) デ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) デ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) デ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-リボフラノシリベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) デ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) デ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- [5 - (-D-リボフラノシリル) - ニコチンアミド - 5' - イル] デ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-リボフラノシリル) - ピコリンアミド - 5' - イル] デ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) デ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) デ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) デ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- (イノシン - 5' - イル) デ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) デ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-リボフラノシリル - ベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) デ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) デ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-リボフラノシリル) - 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)、
 P¹ - (グアノシン - 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 - (イノシン - 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 - (イノシン - 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 - (イノシン - 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 - (イノシン - 5' - イル) - P² - (チアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレ 10
 ニンビス(ホスホネート)、
 P¹ - (イノシン - 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 - (ウリジン - 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 - (ウリジン - 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 - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (ウリジン - 5' - イル) ジフルオロメチレンビ 20
 ス(ホスホネート)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (チアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレ
 ニンビス(ホスホネート)、
 P¹ - (シチジン - 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 - (シチジン - 5' - イル) - P² - (チアゾフリン - 5' - イル) ジフルオロメチレ 30
 ニンビス(ホスホネート)、
 P¹ - (シチジン - 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 - (チアゾフリン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (チアゾフリン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (チアゾフリン - 5' - イル) - P² - [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)、
 P¹ - (チアゾフリン - 5' - イル) - P² - [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 40
 ート)、
 P¹ - (-D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P² - [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)、
 P¹ - (-D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P² - [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(40
 ホスホネート)、
 P¹ - (-D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P² - [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)、
 P¹ - (-D - リボフラノシルベンゼン - 3 - カルボキサミド - 5' - イル) - P² - [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)。

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 - 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 BTA 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 BTA の溶液に付加する。反応混合物の ³¹P NMR スペクトルが、P¹、P²、P³、P⁴ 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 度 3 時間保持する。水 (1 ml) を付加して反応物を急冷し、³¹P NMR スペクトルが所望の物質 (17 ppm で 1 本の広单一線) 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、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 - 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 52 分)。

³¹P NMR (D₂O) δ: 17.47 (doublet, J_{PCP} = 10.8 Hz), 17.73

(doublet, J_{PCP} = 10.8 Hz). ¹H NMR (D₂O) δ: 1.21 and 3.12

(Et₃NH⁺), 1.23, 1.37, 1.40 and 1.62 (3H each, Me-isopropylidene), 2.09 (2H, t, P-CH₂-P, J_{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, PhCH₂, 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 ホスホメチレンホスホン酸から得られる BTA 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 P¹、P² - 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 BTA 及び求核剤を用いて、合成する。

P¹ - (2' , 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2 , 3 - 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 - マンノピラノシリル) 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 - 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 - イソプロピリデンアノシン - 5' - イル) - P² - (2 , 3 -

10

20

30

40

50

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) 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, 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 - グルコピラノシリ) 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 - グルコピラノシリ) 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 - ガラクトピラノシリ) ジフルオロメチレンビス (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, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - - D - ガラクトピラノシリ) 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 - ガラクトピラノシリ) 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 - ガラクトピラノシリ) ジフルオロメチレンビス (ホスホネート) 20

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). 40

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 - マンノピラノシリ) 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 50

(ホスホネート)、
 P¹ - (グアノシン - 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 - (ウリジン - 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 - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (- D - グルコピラノシル) メチレンビス(ホスホネート)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (- D - グルコピラノシル) メチレンビス(ホスホネート)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (- D - ガラクトピラノシル) メチレンビス(ホスホネート)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (- D - ガラクトピラノシル) メチレンビス(ホスホネート)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (- 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 - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (- 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 - (アデノシン - 5' - イル) - P² - (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 - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (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 - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (- 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 - (イノシン - 5' - イル) - P² - (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 - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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 - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (- 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 - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (- 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 - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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)、
 P¹ - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (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
 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) 50

本実施例は、適切な BTA と N - 保護化アミノアルカノ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 BTA 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 度 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_{PCP} = 19.8 Hz, CH₂-P), 2.19 (3H, s, N⁴-Ac), 3.31 (2H, m, CH₂-N, ethanoloamine), 3.89 (2H, m, CH₂-O-P, ethanoloamine), 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 BTA 及び N - 保護化アルカノ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) 30
 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 - アセチルアミノブロピル)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 - アセチルアミノブロピル)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 - アセチルアミノブロピル)メチレンビス(ホスホネート) 40
 P¹-(2', 3'-O-イソプロピリデンイノシン-5'-イル)-P²-(N - アセチルアミノブロピル)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 - アセチルアミノブロピル)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-イソプロピリデンウリジン-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) 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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 - プ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 30 うに脱保護化し、生成物を Na 塩として収率 95 % で単離する。

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,

J_{5,5} = 7.6 Hz).

40

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

スホネット)

P¹ - (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 - (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 - (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 - (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 - (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 - (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 - (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 - (グアノシン - 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 - (イノシン-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 - (ウリジン-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) 20

P¹ - (シチジン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオ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 - (アデノシン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオ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 - (グアノシン - 5' - イル) - P² - (N - ベンジルオ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 - (イノシン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオ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 - (ウリジン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオ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 - (シチジン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオ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 - (アデノシン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオ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 - (ゲアノシン - 5' - イル) - P² - (N - ベンジルオ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 - (イノシン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオ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 - (ウリジン - 5' - イル) - P² - (N - ベンジルオキシカルボニルアミノプロビル
メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (シチジン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)
メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (アテノシン-5'-イル) - P² - (N-ベンジルオ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 - (クアノシン - 5' - イル) - P² - (N - ベンジルオ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-ベンシリオキシカルボニルアミノフェチル)
メチレンビス(ホスホネート)

P-1-(ワリシン-5'--イル)-P-2-(N-ベンシリオキシカルボニルアミノフチル) 50

メチレンビス(ホスホネート)

P¹ - (シチジン-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 - (アデノシン-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 - (グアノシン-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 - (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 - (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) 10

P¹ - (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 - (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 - (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)

P¹ - (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 - (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) 20

P¹ - (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 - (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 - (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)

P¹ - (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 - (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leneビス(ホスホネート) 30

実施例 1 1

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が例えれ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(0.14mmol、50mg)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-d₅0.7ml中に0.05mmol)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5~10ppm及び40~45ppmの2群のシグナルのみを示すまで、混合物を60で10時間、36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、17ppmを中心に位置する多重線AB信号の存在を示す。混合物を水10ml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3ml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45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(47分及び48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5mg(12.5%)である。 40

¹H NMR (D₂O), δ 1.40 (s, 3H, iPr), 1.63 (s, 3H, iPr), 2.21 (t, 2H, P-CH₂-P, J_{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). ³¹P NMR (D₂O) δ 18.11, 18.63, AB system, J_{P,P} = 12.7 Hz).

以下の同一手法により、しかし対応する BTA 及び O - 非保護化ポリヒドロキシリ誘導体を用いて、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)、

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)、

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)、

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

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) - P² - (2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリル- -アラニル- -アミノエタノチオール-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)を脱ブロック化して、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) d 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).

10

20

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- -アミノエタノチオール-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- -アミノエタノチオール-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- -アミノエタノチオール-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- -アミノエタノチオール-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)、

30

40

50

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 -ジパルミトイール - s n - 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 - s n - 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。 10

1, 2 -ジパルミトイール - s n - グリセロールを、トリス無水物溶液(Py - d₅ 1m1中に0.095mmol)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(7~9ppm及び19~21ppmでの)のみの存在を示すまで、混合物を60で10時間、保持する。水(0.2m1)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、17ppmで広単一線に変わる。混合物を水5m1で希釈した後、蒸発、乾燥する。残渣をメタノール(2m1)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(1×30cm)上で精製して、生成物を得る。収率397OD₂₄₈(19%)。 20

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 - s n - 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 - パルミトイールグリセル - 1 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3 -ジ - O - パルミトイールグリセル - 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 - パルミトイールグリセル - 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 - パルミトイールグリセル - 1 - イル)メチレンビス(ホスホネート)、 50

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 - (2, 3 - ジ - O - リノレイルグリセル - 1 - イル) メチレンビス(ホスホネート)
` P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンアデノシン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - ジ - O - リノレニルグリセル - 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 - リノレニルグリセル - 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 - リノレニルグリセル - 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 - リノレニルグリセル - 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 - N⁴ - アセチルシチジン - 5' - イル) - P² - (2, 3 - ジ - O - リノレニルグリセル - 1 - イル) メチレンビス(ホスホネート)
。

実施例 1 4

環状イノシンジホスフェートリボースの類似体である N¹ - (n - ブタン - 4 - 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)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 - 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。CHCl₃、CHCl₃-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 - アルキル化生成物 (500 mg, 0.12%)：及び

¹H

NMR (CDCl₃) 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 Hz, J_{5'',5''} = 13.0 Hz), 3.96 (dd, 1H, H5'', J_{4'',5''} = 0.6 Hz), 4.12 (pseudo t, 2H, H4''), J_{3'',4''} = 6.2 Hz), 4.52-4.53 (m, 1H, H4'), 4.63 (pseudo t, 2H, H1''), J_{1'',2''} = 5.2 Hz), 5.10 (dd, 1H, H3', J_{2'',3'} = 5.9 Hz; J_{3'',4'} = 0.98 Hz), 5.18 (pseudo t, 1H, H2'), 5.88 (d, 1H, H1', J_{1'',2'} = 4.9 Hz), 7.95, 8.48 (two 1H singlets, H2, H8),

及び遅く移動する N¹ - アルキル化生成物 (3.37 g, 80%) を得る：

10

20

30

40

¹H NMR (CDCl₃) 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'', 4''), 4.49 (d, 1H H4'), 5.05-5.10 (m, 2H, H2', 3'), 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。
塩化メシリル (315 μl) 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

(CDCl₃) 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リ化して、生成物を得る。

¹H NMR (CDCl₃) 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) のメシリ化誘導体を、DMSO-d₆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³¹P NMRで追跡する。15.50及び18.68 ppm (J_{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。

¹H NMR (D₂O) δ 1.21 (t, 18H, Et₃N), 1.37 (s, 3H, iPr), 1.58 (s, 3H, iPr), 1.99 (s, 3H, OAc), 2.05 (t, 2H, P-CH₂-P, J_{P,H} = 19.2 Hz), 3.11 (q, 12H, Et₃N), (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、Et₃N - 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(44mg、0.059mmol)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³¹P 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(6.1mg、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 (D₂O)

20

δ 1.20 (m, 18H, Et₃N), 1.45 (s, 3H, iPr), 1.48-1.60 (m, 2H, H2''), 1.55 (s, 3H, iPr), 3.05-3.2 (m, 12H, Et₃N), 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), ³¹P NMR (D₂O) 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 (D₂O) δ 1.19 (t,

18H, Et₃N), 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-CH₂-P, J_{P,H} = 19.9 Hz), 3.09 (q, 12H, Et₃N), 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ットを得る(保持時間 = 49.9分)。

¹H NMR (D_2O) 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)、

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)、

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)。

20

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)-メチレンビス(ホスホネート)の合成と使用

30

40

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。

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。

¹H NMR: (D₂O) d 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 8.29 [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).

10

20

30

40

50

同じ手順にしたがって、但し対応するマイコフェノールアルコールと保護されたヌクレオシドを用いて、下記の諸化合物も製造する。

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 - 4' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

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 - 5' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

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 (ホスホネート) ;

10

20

30

40

50

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 ' - メチルオクタ - 2 ' - エン - 8 ' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 ' - メチルペント - 2 ' - エン - 5 ' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 - エン - 8 ' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) :

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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) 1メチレンビス(ホスホネート) :

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 ' - メチルペント - 2 - エン - 5 ' - イル)] メチレンビス (ホスホネート) :

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホキート) :

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート) :

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート) :

P¹ - (2', 3' - O - イソプロピリデンゲアノシン - 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(ホスホネート)；

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 ' - メチルペニタ - 2 ' - エン - 5 ' - イル)] メチレン - ビス (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - O - アセチル - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ; および

P¹ - [9 - (2 ' - O - アセチル - 3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) 。

実施例 17

P¹ - (アデノシン - 5 ' - イル) - P² - [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、 C F₃COOH (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 °C 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 Et₃N H₂CO₃ (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 Dynamax - 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 %) 。

10

20

30

40

¹H NMR (D_2O) δ 1.64 [m, 2H, CH_2S' (MPA1c)], 1.73 [s, 3H, CH_3], 2.01 [m, 2H, CH_24' (MPA1c)], 2.07 [s, 3H, CH_3], 2.18 [t, 2H, P- CH_2 -P, J = 20.0 Hz], 3.21 [d, 2H, CH_21' (MPA1c), J = 6.9 Hz], 3.68 [s, 3H, OCH_3], 3.85 [q, 2H, CH_26' (MPA1c), J = 6.3 Hz], 4.19 [m, 2H, H5', 5" (Ado)], 4.33 [m, 1H, H4' (Ado)], 4.51 [dd, 1H, H3' (Ado), $J_{3',4'} = 4.2$ Hz, $J_{2',3'} = 5.1$ Hz], 4.67 [dd, 1H, H2' (Ado), $J_{1',2'} = 5.2$ Hz], 4.93 [m, 1H, CH_2' (MPA1c)], 5.26 [s, 2H, CH_23 (MPA1c)], 5.99 [d, 1H, H1' (Ado)], 8.13 及び 10 8.49 (二つの 1H-重項, H2 及び H8); ³¹P 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 P¹, P²-二置換メチレンビス(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。

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'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホネート); 20
 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(ホスホネート);
 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-7'-イル)]メチレンビス(ホスホネート);
 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(ホスホネート); 30
 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'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホネート);
 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(ホスホネート);
 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(ホスホネート);
 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(ホスホネート); 40
 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(ホスホネート);
 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'-メチルブタ-2'-エン-4'-イル)]メチレンビス(ホスホネート);
 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 50

タ - 2 ' - エン - 5 ' - イル)] - メチレンビス(ホスホネート);
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(ホスホネート);

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(ホスホネート) ;

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(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (2 - ブルオロ - 2 - テオキシ - D - アラビノフランシル) アテニン - 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(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート) :

P¹ - [9 - (2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート) :

P¹ - [9 - (2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(エチネート) :

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホキ)。

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホリドキシメチルエーテル)

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (

ホスホネート) ;
 P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート) :

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 ' - メチルペント - 2 ' - エン - 5 ' - イル)] メチレンビス(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) ゲアニン - 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(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) ゲアニン - 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(ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) ゲアニン - 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(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート)；

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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(ホスホネート)；

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 (ホスホネート) ;

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' - メチルペント - 2' - エン - 5' - イル)] メチレンビス(ホスホネート) ;

P¹ - (イノシン - 5' - イル) - P² - [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)；

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 (ホスホネート) ;

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) ;

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ;

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) ; および

P¹ - [9 - (3 ' - フルオロ - 3 ' - デオキシ - - D - アラビノフラノシリル) 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 (ホスホネート) 。 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 , クリストイナ
 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 , ブラッシャー コート 1 5

(72)発明者 ワタナベ , キヨーアイチ 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. , DB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)