

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4171069号
(P4171069)

(45) 発行日 平成20年10月22日(2008.10.22)

(24) 登録日 平成20年8月15日(2008.8.15)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 473/18 (2006.01)	C O 7 D 473/18
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/22
C O 7 D 473/32 (2006.01)	C O 7 D 473/32

請求項の数 13 (全 46 頁)

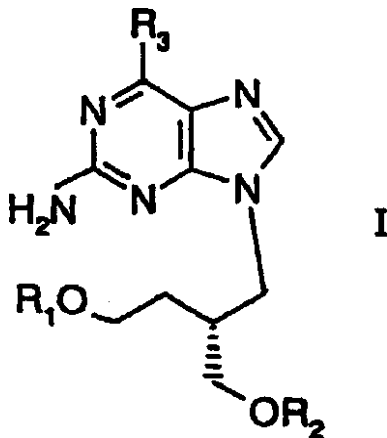
(21) 出願番号	特願平9-529279	(73) 特許権者	メディヴィル・アクチボラグ
(86) (22) 出願日	平成9年2月14日(1997.2.14)		スウェーデン、エスー141 44フディ ンゲ、ルーナスティーゲン7番
(65) 公表番号	特表2000-504720(P2000-504720A)	(74) 代理人	弁理士 青山 稔
(43) 公表日	平成12年4月18日(2000.4.18)	(74) 代理人	弁理士 田村 恭生
(86) 国際出願番号	PCT/SE1997/000241	(72) 発明者	エンゲルハート、ペル
(87) 国際公開番号	W01997/030051		スウェーデン、エスー117 26ストッ クホルム、1テール、ブレンチュルカガ ータン90番
(87) 国際公開日	平成9年8月21日(1997.8.21)	(72) 発明者	ヘグバリイ、マリタ
審査請求日	平成15年12月19日(2003.12.19)		スウェーデン、エスー146 52テュリ ンゲ、ヴォルヴェーゲン3番
(31) 優先権主張番号	9600613-5		最終頁に続く
(32) 優先日	平成8年2月16日(1996.2.16)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		
(31) 優先権主張番号	9600614-3		
(32) 優先日	平成8年2月16日(1996.2.16)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

(54) 【発明の名称】 非環状ヌクレオシド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I



[式中、(a) R₁が - C (O) C H (C H (C H₃)₂) N H₂または - C (O) C H (C H (C H₃) C H₂ C H₃) N H₂であり、R₂が - C (O) C₃ ~ C₂₁の飽和_アルキルカルボニルであるか；または

(b) R₁が - C (O) C₃ ~ C₂₁の飽和_アルキルカルボニルであり、R₂が - C (O) C H (C H (C H₃)₂) N H₂または - C (O) C H (C H (C H₃) C H₂ C H₃) N H₂で

あり；

R_3 はOHまたはHであり、 $R_3 = O$ である場合に互変異体を含む_]
の化合物および薬理的に許容しうるその塩。

【請求項2】

R_1 が $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ または $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ であり、 R_2 が $-C(O)C_3 \sim C_{21}$ の飽和_アルキルカルボニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$-C(O)C_3 \sim C_{21}$ の飽和アルキルカルボニルが $-C(O)C_9 \sim C_{17}$ の飽和アルキルカルボニルである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

R_3 がヒドロキシである請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

(R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル]
グアニン、

(R) - 9 - [2 - (ミリストイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル]
グアニン、

(R) - 9 - [2 - (ブチリルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グア
ニン、

(R) - 9 - [2 - (デカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グ
アニン、

20

(R) - 9 - [2 - (ドコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル]
グアニン、

(R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブ
チル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - (デカノイルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチ
ル] グアニン、

(R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ミリストイルオキシメチル) ブチ
ル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - (ドデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル]
グアニン、

30

(R) - 9 - [2 - パルミトイルオキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グア
ニン、

(R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ステアロイルオキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ)
ブチル] プリン、

(R) - 9 - [2 - (L - バリルオキシメチル) - 4 - (ステアロイルオキシ) ブチル]
グアニン、

または薬理的に許容しうるその塩

よりなる群れから選ばれる、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

(R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル]
グアニン。

40

【請求項7】

(R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル]
グアニンまたは薬理的に許容しうるその塩。

【請求項8】

薬理的に許容しうる担体または希釈剤とともに請求項1に記載の化合物を含んでなる医
薬組成物。

【請求項9】

薬理的に許容しうる担体または希釈剤とともに請求項5に記載の化合物を含んでなる医

50

薬組成物。

【請求項 1 0】

薬理的に許容しうる担体または希釈剤とともに請求項 6 に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を含む、ウイルス感染の治療または予防用剤。

【請求項 1 2】

水痘帯状ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型および 2 型、エプスタイン - バーウイルスまたはヘルペス 6 型 (H H V - 6) および 8 型 (H H V - 8) を含むヘルペス感染の治療または予防のためのものである請求項 1 1 に記載のウイルス感染の治療または予防用剤。

10

【請求項 1 3】

S I V、H I V - 1 および H I V - 2 を含むレトロウイルス感染の治療または予防のためのものである請求項 1 1 に記載のウイルス感染の治療または予防用剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、抗ウイルス剤の分野に関し、とりわけヘルペスおよびレトロウイルス感染に対して有用な非環状ヌクレオシドの誘導体に関する。本発明は、新規化合物、これら化合物を含有する医薬組成物、それを用いたウイルス感染の治療および予防方法、その製造法および新規な中間体を提供する。

20

発明の背景

多くの非環状ヌクレオシドの実際的な有用性は、それらの薬動力学が比較的穏やかであるために限られている。非環状ヌクレオシドの一般的なバイオアベイラビリティを改善する努力のなかで多くのプロドラッグアプローチが探求されている。これらアプローチの一つは、非環状側鎖上の 1 またはそれ以上のヒドロキシ基のエステル誘導体、とりわけ脂肪族エステルを調製することを含む。

ヨーロッパ特許 E P 1 6 5 2 8 9 号には、H 2 G としても知られている有望な抗ヘルペス剤である 9 - [4 - ヒドロキシ - (2 - ヒドロキシメチル) プチル] グアニンが記載されている。ヨーロッパ特許 E P 1 8 6 6 4 0 号は、6 - デオキシ H 2 G を開示している。ヨーロッパ特許 E P 3 4 3 1 3 3 号は、これら化合物、とりわけその R - (-) エナンシオマーが H I V などのレトロウイルス感染に対しても活性であることを開示している。H 2 G の様々な誘導体、たとえば非環状側鎖上のヒドロキシ基のリン酸エステル、脂肪族エステル (たとえば、ジアセテートおよびジプロピオネート) およびエーテルが E P 3 4 3 1 3 3 号に開示されている。この特許はまた、典型的に 6 - ハロゲン化されたプリン残基の N - 9 位への非環状側鎖の縮合、または別法として、ピリミジンもしくはフラザノ - [3 , 4 - d] ピリミジン残基のイミダゾール環閉環 (closure) またはイミダゾール残基のピリミジン環閉環 (それぞれ、前駆体ピリミジンまたはイミダゾール残基上にはすでに非環状側鎖が存在している) を含む、これら誘導体の調製法をも開示している。これら各方法の最も広い記載において、非環状側鎖は前以て誘導体化されているが、個々の例はまた無水酢酸および無水プロピオン酸および D M F を用いた H 2 G の 1 工程ジアシル化をも示している。

30

40

ハーnden (Harnden) ら (J . Med . Chem . 3 2、1 7 3 8 (1 9 8 9)) は、ペンシクロビルとしても知られる非環状ヌクレオシドである 9 - [4 - ヒドロキシ - (3 - ヒドロキシメチル) プチル] グアニンの幾つかの短鎖脂肪族エステルおよびその 6 - デオキシ類似体を探索した。市場に出回っている抗ウイルス剤であるファンシクロビルは、6 - デオキシペンシクロビルのジアセチル誘導体である。

ベンジャミン (Benjamin) ら (Pharm . Res . 4、No . 2、1 2 0 (1 9 8 7)) は、ガンシクロビルとしても知られる 9 - [(1 , 3 - ジヒドロキシ - 2 - プロポキシ) メチル] グアニンの短鎖脂肪族エステルを開示している。ジプロピオネートエステルは好ましいエステルであると開示されている。

50

レーク - バカール (Lake - Bakaar) らは Antimicrob . Agents Chemother . 33、No . 1、110 - 112 (1989) において、H2Gのジアセテートおよびジプロピオネート誘導体および6 - デオキシH2Gのモノアセテートおよびジアセテート誘導体を開示している。H2Gのジアセテートおよびジプロピオネート誘導体は、H2Gに比べてバイオアベイラビリティーの穏やかな改善しかもたらさないことが報告されている。

国際特許出願WO94/24134号(1994年10月27日公開)は、ジ - ピバロイルエステル、ジ - バレロイルエステル、モノ - バレロイルエステル、モノ - オレオイルエステルおよびモノ - ステアロイルエステルを含む、ガンシクロピルの6 - デオキシN - 7類似体の脂肪族エステルプロドラッグを開示している。

国際特許出願WO93/07163号(1993年4月15日公開)および国際特許出願WO94/22887号(1994年10月13日公開)は、ともにモノ - 不飽和C18またはC20脂肪酸に由来するヌクレオシド類似体のモノ - エステル誘導体を開示している。米国特許第5,216,142号(1993年6月1日発行)もまたヌクレオシド類似体の長鎖脂肪酸モノ - エステル誘導体を開示している。

非環状ヌクレオシドのプロドラッグを提供する第二のアプローチは、非環状側鎖上の1またはそれ以上のヒドロキシ基のアミノ酸エステルの調製を含む。ヨーロッパ特許EP99493号は一般にアシクロピルのアミノ酸エステルを開示しており、ヨーロッパ特許出願EP308065号(1989年3月22日公開)はアシクロピルのバリンおよびイソロイシンエステルを開示している。

ヨーロッパ特許出願EP375329号(1990年6月27日公開)は、ジ - バリンエステル誘導体、ジ - イソロイシンエステル誘導体、ジ - グリシンエステル誘導体およびジ - アラニンエステル誘導体を含む、ガンシクロピルのアミノ酸エステル誘導体を開示している。国際特許出願WO95/09855号(1995年4月13日公開)は、モノ - バリンエステル誘導体およびジ - バリンエステル誘導体を含む、ペンシクロピルのアミノ酸エステル誘導体を開示している。

DE19526163号(1996年2月1日公開)および米国特許第5,543,414号(1996年8月6日発行)は、ガンシクロピルのアキラルなアミノ酸エステルを開示している。

ヨーロッパ特許出願EP694547号(1996年1月31日公開)は、ガンシクロピルのモノ - L - バリンエステル、およびジ - バリル - ガンシクロピルからのその調製を開示している。

ヨーロッパ特許出願EP654473号(1995年5月24日公開)は、9 - [1', 2' - ビスヒドロキシメチル) - シクロプロパン - 1' - イル]メチルグアニンの種々のビスアミノ酸エステル誘導体を開示している。

国際特許出願WO95/22330号(1995年8月24日公開)は、非環状ヌクレオシド9 - [3, 3 - ジヒドロキシメチル - 4 - ヒドロキシ - ブト - 1 - イル]グアニンの脂肪族エステル、アミノ酸エステルおよび混合アセテート/バリネートエステルを開示している。この文献は、トリバリンエステル誘導体のバリンエステルの一つをアセテートエステルで置き換えたときにバイオアベイラビリティーが低下することを開示している。

発明の簡単な説明

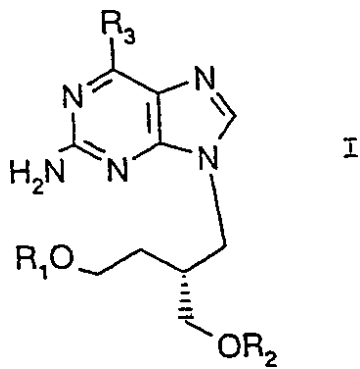
本発明者らは、アミノ酸エステルと脂肪酸エステルとの特定の組み合わせを有するH2Gのジエステル誘導体が親化合物(H2G)と比べて経口バイオアベイラビリティーを有意に改善しうることを見出した。それゆえ、本発明の第一の側面に従い、式I:

10

20

30

40



10

[式中、(a) R_1 が $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ または $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ であり、 R_2 が $-C(O)C_3 \sim C_{21}$ の飽和もしくはモノ不飽和の任意に置換されたアルキルであるか；または

(b) R_1 が $-C(O)C_3 \sim C_{21}$ の飽和もしくはモノ不飽和の任意に置換されたアルキルであり、 R_2 が $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ または $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ であり；

R_3 は OH または H である]

の新規な化合物および薬理的に許容しうるその塩が提供される。

本発明の混合脂肪酸およびアミノ酸エステルの経口バイオアベイラビリティーに及ぼす有利な効果は、対応する脂肪酸エステルの経口バイオアベイラビリティーと比較して特に予
 期しないものである。ラットからの H 2 G の尿回収アッセイ (表 1 A) または血漿薬物ア
 ッセイ (表 1 B) を用いた結果に基づき、H 2 G のモノ脂肪酸エステルおよびジ - 脂肪酸
 エステルのいずれも親化合物の H 2 G に比べて経口バイオアベイラビリティーに改善はみ
 られない。実際、ジ - ステアレート誘導体は親化合物に比べて有意に低いバイオアベイラ
 ビリティーとなり、ステアレートエステルが H 2 G の経口バイオアベイラビリティーを改
 善するうえで有害であることが示された。ある種の他の非環状ヌクレオシド類似体におい
 て一方または両方のヒドロキシルを対応バリンまたはジ - バリンエステルに変換するとバ
 イオアベイラビリティーが改善されることが報告されている。H 2 G を対応モノ - もしく
 はジ - バリルエステル誘導体に変換しても、親化合物に比べて同様のバイオアベイラビ
 リティーの改善が得られた。H 2 G の脂肪酸誘導体がバイオアベイラビリティーを改善す
 るうえで有害であることが示されていることから、それぞれ尿回収アッセイおよび血漿薬物
 アッセイに基づいて H 2 G の混合アミノ酸 / 脂肪酸ジエステル誘導体が H 2 G のバリンジ
 エステル誘導体に比べて改善されたまたは匹敵する経口バイオアベイラビリティーを付与
 することは予期しないことであった。

20

30

表 1 A

R ₁ 基	R ₂ 基	バイオアベイラビリティー*
水素	水素	8%
水素	ステアロイル	12%
ステアロイル	ステアロイル	1%
バリル	水素	29%
バリル	バリル	36%
バリル	ステアロイル	56%

40

*詳細は下記生物学的実施例 1 を参照のこと。

表1 B

R ₁ 基	R ₂ 基	バイオアベイラビリティ#
水素	水素	3.8%
水素	ステアロイル	1.9%
ステアロイル	ステアロイル	0%
バリル	水素	31.3%
バリル	バリル	35.0%
バリル	ステアロイル	2.9%

10

#詳細は下記生物学的実施例2を参照のこと。

本発明はまた、薬理的に許容しうる担体または希釈剤とともに式Iの化合物および薬理的に許容しうるその塩を含む医薬組成物をも提供する。本発明のさらなる側面は、式Iの化合物および薬理的に許容しうるその塩の治療への使用およびこれら化合物および塩のヒトまたは動物でのウイルス感染の治療および予防のための薬剤の調製における使用を含む。

20

本発明の化合物は、とりわけ水痘帯状ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス1型および2型、エプスタイン-バーウイルス、ヘルペス6型(HHV-6)および8型(HHV-8)によって引き起こされるものなどのヘルペス感染に対する強力な抗ウイルス剤である。本発明の化合物は、疱疹後の神経痛を含む年寄りにおける帯状疱疹や若年におけるニワトリ水痘などの水痘帯状ヘルペスウイルス感染に対して特に有用であり、該疾患の持続および重篤度を数日間低減することができる。本発明の化合物を用いて治療に供しうるエプスタイン-バーウイルス感染には、以前は治療することができなかったが青年において何ヵ月もの学校不能(scholastic incapacity)を引き起こす感染性単球増殖症/腺熱が含まれる。

30

本発明の化合物はまた、ある種のレトロウイルス感染、とりわけSIV、HIV-1およびHIV-2に対して、およびトランス作用性(transactivating)ウイルスが示されている感染に対しても活性である。

従って、本発明のさらなる側面は、ヒトまたは動物に有効量の式Iの化合物または薬理的に許容しうるその塩を投与することからなる、ヒトまたは動物におけるウイルス感染の予防または治療法を提供する。

たとえば側鎖がインビボで開裂される場合に本発明の化合物の塩基部分が天然グアニンとなるように、R₃はヒドロキシまたはその互変体=Oであるのが有利である。別の態様として、R₃は水素であってよく、それゆえ一般に一層可溶性の6-デオキシ誘導体(インビボでたとえばキサンチンオキシダーゼによりグアニンに酸化されうる)を定めてよい。式Iの化合物は2R異性体と2S異性体との混合物であるラセミ体の形態で存在している

40

よい。しかしながら、好ましくは式Iの化合物は少なくとも70%、好ましくは90%のR体、たとえば95%以上のR体を有する。最も好ましくは、式Iの化合物はエナンシオマーとして純粋なR体である。

基R₁/R₂のアミノ酸はL-アミノ酸に由来するものであるのが好ましい。基R₁/R₂の脂肪酸は、合計で偶数個の炭素原子を有するものが好ましく、特にデカノイル(C₁₀)、ラウリル(C₁₂)、ミリストイル(C₁₄)、パルミトイル(C₁₆)、ステアロイル(C₁₈)またはエイコサノイル(C₂₀)であるのが好ましい。他の有用な基R₁/R₂としては、ブチリル、ヘキサノイル、オクタノイルまたはベヘノイル(C₂₂)が挙げられる。さらに有用な基R₁/R₂としては、ミリストール酸(myristoleic)、ミステレイド酸(myristelaidic)、パルミトレイン酸、パルミテレイド酸(palmitelaidic)、n6-オクタデ

50

セン酸、オレイン酸、エライジン酸、ガンド酸 (gandoic)、エルカ酸またはブラシジン酸に由来するものが挙げられる。モノ不飽和脂肪酸エステルは、一般に、その長さに依りて好ましくは - 6、 - 9 または - 11 位にトランスの立体配置の二重結合を有する。基 R_1 / R_2 は、 $C_9 \sim C_{17}$ 不飽和、または $n : 9$ モノ不飽和アルキルを含む脂肪酸に由来するのが好ましい。

飽和または不飽和脂肪酸または R_1 / R_2 は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル、アミノ、ハロ、シアノ、アジド、オキソ、メルカプトおよびニトロなどよりなる群から独立に選ばれた 5 つまでの同じかまたは異なる置換基で任意に置換されていてよい。

式 I の最も好ましい化合物は、 R_1 が $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ または $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ であり、 R_2 が $-C(O)C_9 \sim C_{17}$ の飽和アルキルであるものである。

本明細書において「低級アルキル」とは 1 ~ 7 の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖アルキルラジカルをいい、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、 n -ペンチル、1-メチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、2, 2-ジメチルプロピル、 n -ヘキシルなどを含むがこれらに限られるものではない。

本明細書において「N-保護基」または「N-保護」とは、合成手順のあいだの所望でない反応からアミノ酸またはペプチドの N-末端を保護することまたはアミノ基を保護することをいう。よく用いられる N-保護基はグリーン (Greene) の「Protective Groups in Organic Synthesis」(ジョン・ウイリー・アンド・サンズ、ニューヨーク、1981) (参照のため本明細書中に引用する) に記載されている。N-保護基としては、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピパロイル、*t*-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、*o*-ニトロフェノキシアセチル、*o*-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイルなどのアセチル基；ベンゼンスルホニル、*p*-トルエンスルホニルなどのスルホニル基、ベンジルオキシカルボニル、*p*-クロロベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、*p*-ブロモベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(*p*-ピフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、*o*-ジメチル-3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなどのカルバメート形成基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなどのアルキル基；およびトリメチルシリルなどのシリル基が挙げられる。好ましい N-保護基としては、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピパロイル、*t*-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、*t*-ブトキシカルボニル (BOC) およびベンジルオキシカルボニル (Cbz) などが挙げられる。

本明細書において「活性エステル誘導体」とは、酸クロライドなどの酸ハライドをいい、ギ酸および酢酸に由来する無水物、イソブチルオキシカルボニルクロライドなどのアルコキシカルボニルハライドからの無水物、N-ヒドロキシスクシンイミド由来のエステル、N-ヒドロキシフタルイミド由来のエステル、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール由来のエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミド由来のエステル、2, 4, 5-トリクロロフェニル由来のエステルなどが挙げられるがこれらに限られるものではない。

10

20

30

40

50

式 I の好ましい化合物として、以下のものが挙げられる：

- (R) - 9 - [2 - (ブチリルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [2 - (4 - アセチルブチリルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [2 - (ヘキサノイルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (オクタノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (デカノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ドデカノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (テトラデカノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ヘキサデカノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (オクタデカノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [2 - (エイコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [2 - (ドコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - ((9 - テトラデセノイル) オキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [2 - ((9 - ヘキサデセノイル) オキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - ((6 - オクタデセノイル) オキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - ((9 - オクタデセノイル) オキシメチル) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [2 - ((11 - エイコサノイル) オキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、
- (R) - 9 - [2 - ((13 - ドコセノイル) オキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、
- (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (ブチリルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] プリン、
- (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (4 - アセチルブチリルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] プリン、
- (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (ヘキサノイルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] プリン、
- (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (オクタノイルオキシメチル) ブチル] プリン、
- (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (デカノイルオキシメチル) ブチル] プリン、
- (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ドデカノイルオキシメチル) ブチル] プリン、
- (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (テトラデカノイルオキシメチル) ブチル] プリン、
- (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ヘキサデカノイル

- オキシメチル)ブチル]プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (オクタデカノイル
 オキシメチル)ブチル]プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (エイコサノイルオ
 キシメチル)ブチル]プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (エイコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイ
 シルオキシ)ブチル]プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (ドコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシ
 ルオキシ)ブチル]プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - ((9 - テトラデセ
 ノイル)オキシメチル)ブチル]プリン、 10
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((9 - ヘキサデセノイル)オキシメチル) - 4 - (L
 - イソロイシルオキシ)ブチル]プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - ((6 - オクタデセ
 ノイル)オキシメチル)ブチル]プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - ((9 - オクタデセ
 ノイル)オキシメチル)ブチル]プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((11 - エイコサノイル)オキシメチル) - 4 - (L
 - イソロイシルオキシ)ブチル]プリン、または
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((13 - ドコセノイル)オキシメチル) - 4 - (L - 20
 イソロイシルオキシ)ブチル]プリン、
 および薬理的に許容しうるその塩。
 さらに好ましい化合物として、以下のものが挙げられる：
 (R) - 9 - [2 - (ブチリルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチル]グア
 ニン、
 (R) - 9 - [2 - (4 - アセチルブチリルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)
 ブチル]グアニン、
 (R) - 9 - [2 - (ヘキサノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチル]
 グアニン、
 (R) - 9 - [2 - (オクタノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) - ブチル 30
]グアニン、
 (R) - 9 - [2 - (デカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチル]グ
 アニン、
 (R) - 9 - [2 - (ドデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチル]
 グアニン、
 (R) - 9 - [2 - (テトラデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチ
 ル]グアニン、
 (R) - 9 - [2 - ヘキサデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチル
]グアニン、
 (R) - 9 - [2 - (オクタデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチ 40
 ル]グアニン、
 (R) - 9 - [2 - (エイコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチル
]グアニン、
 (R) - 9 - [2 - (エイコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチル
]グアニン、
 (R) - 9 - [2 - (ドコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)ブチル]
 グアニン、
 (R) - 9 - [2 - ((9 - テトラデセノイル)オキシメチル) - 4 - (L - バリルオキ
 シ)ブチル]グアニン、
 (R) - 9 - [2 - ((9 - ヘキサデセノイル)オキシメチル) - 4 - (L - バリルオキ 50

- シ) ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [2 - ((6 - オクタデセノイル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グ
 アニン、
 (R) - 9 - [2 - ((9 - オクタデセノイル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グ
 アニン、
 (R) - 9 - [2 - ((11 - エイコサノイル) オキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)
 ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [2 - ((13 - ドコセノイル) オキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)
 ブチル] グアニン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (ブチリルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) 10
 ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (4 - アセチルブチリルオキシメチル) - 4 - (L - バ
 リルオキシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (ヘキサノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)
 シ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (オクタノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)
 シ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (デカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ)
 シ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (ドデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ 20
 シ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (テトラデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリル
 オキシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (ヘキサデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリル
 オキシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (オクタデカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリル
 オキシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (エイコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオ
 キシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - (ドコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ 30
 シ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((9 - テトラデセノイル) オキシメチル) - 4 - (L
 - バリルオキシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((9 - ヘキサデセノイル) オキシメチル) - 4 - (L
 - バリルオキシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((6 - オクタデセノイル) オキシメチル) - 4 - (L
 - バリルオキシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((9 - オクタデセノイル) オキシメチル) - 4 - (L
 - バリルオキシ) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((11 - エイコセノイル) オキシメチル) - 4 - (L 40
 - バリルオキシ) ブチル] プリン、または
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ((13 - ドコセノイル) オキシメチル) - 4 - (L -
 バリルオキシ) ブチル] プリン、
 および薬理的に許容しうるその塩。
 式 I の他の好ましい化合物として、以下のものが挙げられる：
 (R) - 9 - [4 - (ブチリルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル] グア
 ニン、
 (R) - 9 - [4 - (4 - アセチルブチリルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル)
 ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - (ヘキサノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル] 50

- グアニン、
 (R) - 9 - [4 - (オクタノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) - ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - (デカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル] グ
 アニン、
 (R) - 9 - [4 - (ドデカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル]
 グアニン、
 (R) - 9 - [4 - (テトラデカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチ
 ル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - (ヘキサデカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチ 10
 ル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - (オクタデカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチ
 ル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - (エイコサノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル
] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - (ドコサノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル]
 グアニン、
 (R) - 9 - [4 - ((9 - テトラデセノイル) オキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ
 ル) ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - ((9 - ヘキサデセノイル) オキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ 20
 ル) ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - ((6 - オクタデセノイル) オキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ
 ル) ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - ((9 - オクタデセノイル) オキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ
 ル) ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - ((11 - エイコセノイル) オキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ
 ル) ブチル] グアニン、
 (R) - 9 - [4 - ((13 - ドコセノイル) オキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル
) ブチル] グアニン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (ブチリルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) 30
 ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (4 - アセチルブチリルオキシ) - 2 - (L - バリルオ
 キシメチル) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (ヘキサノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ
 ル) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (オクタノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ
 ル) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (デカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル
) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (ドデカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ 40
 ル) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (テトラデカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシ
 メチル) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (ヘキサデカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシ
 メチル) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (オクタデカノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシ
 メチル) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (エイコサノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメ
 チル) ブチル] プリン、
 (R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - (ドコサノイルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチ 50

ル)ブチル]プリン、

(R)-2-アミノ-9-[4-(9-テトラデセノイル)オキシ]-2-(L-バリラキシメチル)ブチル]プリン、

(R)-2-アミノ-9-[4-(9-ヘキサデセノイル)オキシ]-2-(L-バリラキシメチル)ブチル]プリン、

(R)-2-アミノ-9-[4-(6-オクタデセノイル)オキシ]-2-(L-バリラキシメチル)ブチル]プリン、

(R)-2-アミノ-9-[4-(9-オクタデセノイル)オキシ]-2-(L-バリラキシメチル)ブチル]プリン、

(R)-2-アミノ-9-[4-(11-エイコサノイル)オキシ]-2-(L-バリラキシメチル)ブチル]プリン、または

(R)-2-アミノ-9-[4-(13-ドコセノイル)オキシメチル]-2-(L-バリラキシ)ブチル]プリン、

および薬理的に許容しうるその塩。

式Iの化合物は塩を形成し、これは本発明の他の側面を形成する。式Iの化合物の適当な薬理的に許容しうる塩としては、有機酸の塩、とりわけカルボン酸の塩が挙げられ、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸、パントテン酸、イセチオン酸、アジピン酸、アルギン酸、アスパラギン酸、安息香酸、酪酸、ジグルコン酸、シクロペンタン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、蔞酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、フマル酸、ニコチン酸、パルミチン酸(palmoate)、ペクチン酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、酒石酸、ラクチオン酸、ピボル酸(pivolate)、ショウノウ酸、ウンデカン酸およびコハク酸の塩を含むがこれらに限られるものではない、有機スルホン酸の塩、たとえばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸の塩；および無機酸の塩、たとえば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、ヘミ硫酸(hemisulfate)、チオシアン酸、過硫酸、リン酸およびスルホン酸の塩が挙げられる。塩酸塩が便利である。

式Iの化合物は水和物として単離できる。本発明の化合物は結晶形、好ましくは均一な結晶形にて単離でき、それゆえ本発明の他の側面は>70%、好ましくは>90%均一な結晶物質、たとえば>95%均一な結晶物質を含む実質的に純粋な結晶形にて式Iの化合物を提供する。

本発明の化合物は経口投与するのに特に適しているが、直腸経由、膣経由、鼻経由、局所的、経皮または非経口的に、たとえば筋肉内、静脈内または硬膜外で投与することもできる。本発明の化合物はたとえばカプセル中にて単独で投与することもできるが、一般に薬理的に許容しうる担体または希釈剤とともに投与されるであろう。本発明は医薬組成物の調製法にも関し、式Iの化合物または薬理的に許容しうるその塩を薬理的に許容しうる担体または希釈剤と混合することからなる。

経口剤型は、通常の担体または結合剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、粉乳(chalk)、デンプン、乳糖、ろう、ガムまたはゼラチンを用い、カプセル剤や錠剤などの単位投与剤型として調製する。リポソームまたは合成もしくは天然のポリマー、たとえばHPMCやPVPなどを用い、除放剤とすることができる。別法として、製剤はまた点鼻または点眼剤、シロップ剤、ゲル剤またはクリーム剤として提供され、任意に香料および/または保存剤および/または乳化剤とともに水、食塩水、エタノール、植物油またはグリセリンなどの通常のビヒクル中の液剤、懸濁剤、エマルジョン、水中油または油中水製剤を含む。

本発明の化合物は、一般に、0.1~200mg/kg/日の範囲、有利には0.5~100mg/kg/日、さらに好ましくは10~50mg/kg/日、たとえば10~25mg/kg/日の範囲にて毎日の投与量として投与できる。通常の成人に対する典型的な投与割合は、ヘルペス感染の場合、約50~500mg、たとえば300mgを1日当た

10

20

30

40

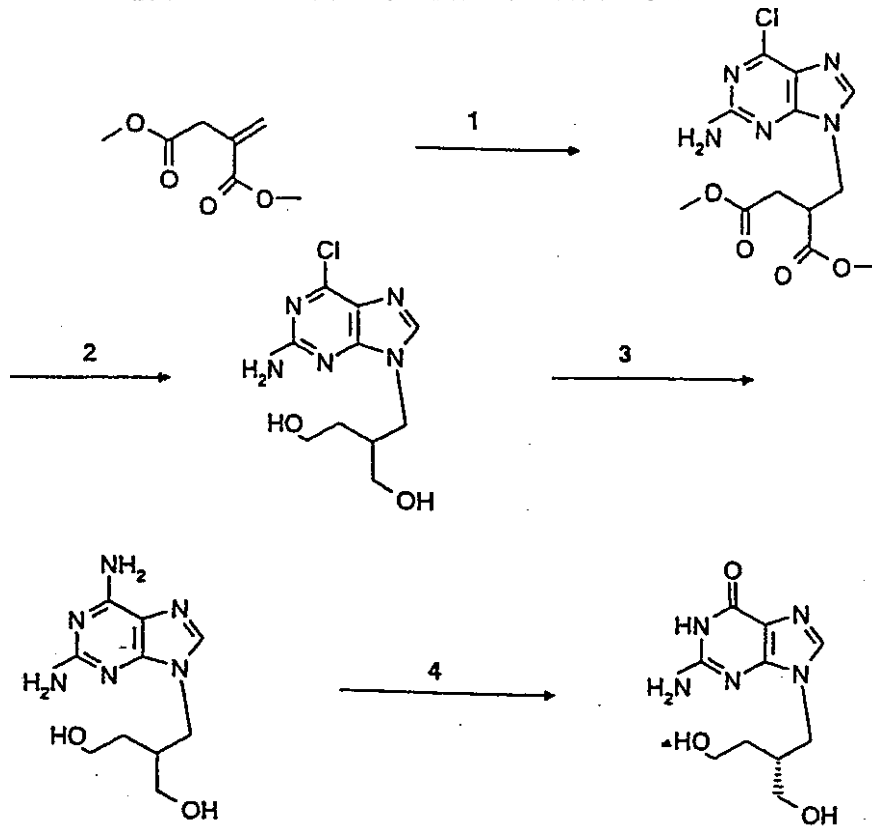
50

り1回または2回であり、HIV感染の場合は該量の2～10倍である。

抗ウイルス療法において慎重であるように、本発明の化合物は他の抗ウイルス剤、たとえばヘルペス適応症の場合、アシクロビル、バルシクロビル、ペンシクロビル、ファンシクロビル、ガンシクロビルおよびそのプロドラッグ、シドホビル、ホスカーネットなど、およびレトロウイルス適応症の場合、AZT、ddI、ddC、d4T、3TC、ホスカーネット、リトナビル、インジナビル、サキナビル、デラビリジン、ベルテックスVX478、アグロンAG1343などとともに投与できる。

本発明の化合物は新たに、すなわちH2G親化合物のエステル化によって調製でき、該H2G親化合物はヨーロッパ特許出願EP343133号(参照のため本明細書中に引用する)に開示された合成法により調製される。

H2Gの調製のための典型的な反応式を次頁に示す：



H2G

工程1の縮合反応は、一般にNaOHやNa₂CO₃などの塩基触媒を用い、DMFなどの溶媒中で行う。工程2は還元過程を含み、これはLiBH₄/テトラヒドロフランを用い、t-BuOHなどの溶媒中で行うことができる。工程3における塩素のアミノ基による置換は、アンモニア圧のもとで行うことができる。工程4ではアデノシンデアミナーゼ(固相支持体上に都合よく固定化することができる)を用いる。反応混合物を冷却すると未反応の異性体前駆体が溶液中に止まり、それによって純度を高めることができる。

R₃が水素である本発明の化合物の出発物質は、ヨーロッパ特許EP186640号(その内容を参照のため本明細書中に引用する)に示された方法により調製できる。これら出発物質は、プリン₂-アミノ基を任意に上記通常_N-保護基、とりわけBOC(t-BuO-CO-)、Z(BnO-CO-)またはPh₃C-で保護した後、下記H2Gについて記載するようにアシル化することができる。

本発明の化合物は下記反応式AおよびBに記載するようにH2Gから調製できる。

A. 直接アシル化

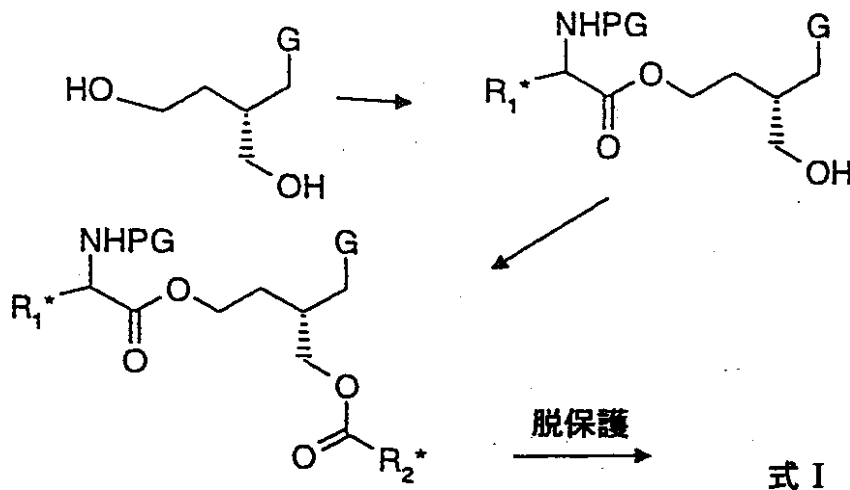
10

20

30

40

反応式 A



反応式 A は R_1 がアミノ酸に由来し R_2 が脂肪酸に由来する化合物の調製を示すが、逆の反応式は R_1 が脂肪酸に由来し R_2 がアミノ酸に由来する化合物に適用できる。上記反応式 A に明確に示した変数において、G はグアニンまたは 6 - デオキシグアニンであり、PG は任意の N - 保護基または水素であり、 R_1^* はバリンまたはイソロイシン側鎖であり、 R_2^* は脂肪酸側鎖である。H 2 G は上記において出発物質として示してあるが、このものももちろん R_3 またはプリン の 2 位にて通常の N - 保護基で任意に保護されていてよい (示していない)。H 2 G (誘導体) は第一の工程において活性化 R_1 - アミノ酸誘導体 (以下にさらに記載する) とジメチルホルムアミドやピリジンなどの溶媒中で反応してモノアシル化生成物を得る。この R_1 - アミノ酸は N - BOC または N - CBz など適切に N - 保護してよい。この第一のアシル化は、制御された条件下、H 2 G の側鎖上の側鎖 4 - ヒドロキシ基で優先的に起こるようにすることができる。これら制御された条件は、たとえばとりわけアシル化剤の試薬濃度や添加速度を操作することにより、温度を下げることににより、または溶媒を選択することにより達成できる。反応は TLC により追跡し、制御条件をモニターすることができる。

精製後、第一のエステル化工程と同様の手順を用い、 R_1 モノアシル化化合物を側鎖 2 - CH_2OH 基上で適当な活性化脂肪酸誘導体でさらにアシル化してジアシル化生成物を得る。ついで、このジエステル生成物を、たとえばトリフルオロ酢酸、HCl (水性) / ジオキサンを用いる通常の脱保護処理または触媒の存在下での水素化に供して式 I の所望の化合物を得る。この化合物は脱保護条件に依存して塩の形態であってよい。

種々のアシル化に用いる活性化 R_1 / R_2 酸誘導体としては、たとえば、酸ハライド、酸無水物、活性化酸エステル、またはカップリング剤、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下の酸が挙げられ、この場合、それぞれにおける「酸」は対応する R_1 / R_2 アミノ酸または R_1 / R_2 脂肪酸を表す。代表的な活性化酸誘導体としては、酸クロライド、ギ酸および酢酸由来の混合無水物、イソブチルオキシカルボニルクロライドなどのアルコキシカルボニルハライド由来の無水物、N - ヒドロキシスクシニアミド由来のエステル、N - ヒドロキシフタルイミド由来のエステル、N - ヒドロキシ - 5 - ノルボルネン - 2, 3 - ジカルボキサミド由来のエステル、2, 4, 5 - トリクロロフェノール由来のエステルなどが挙げられる。

B. 側鎖 4 - ヒドロキシ基の保護を経由するアシル化:

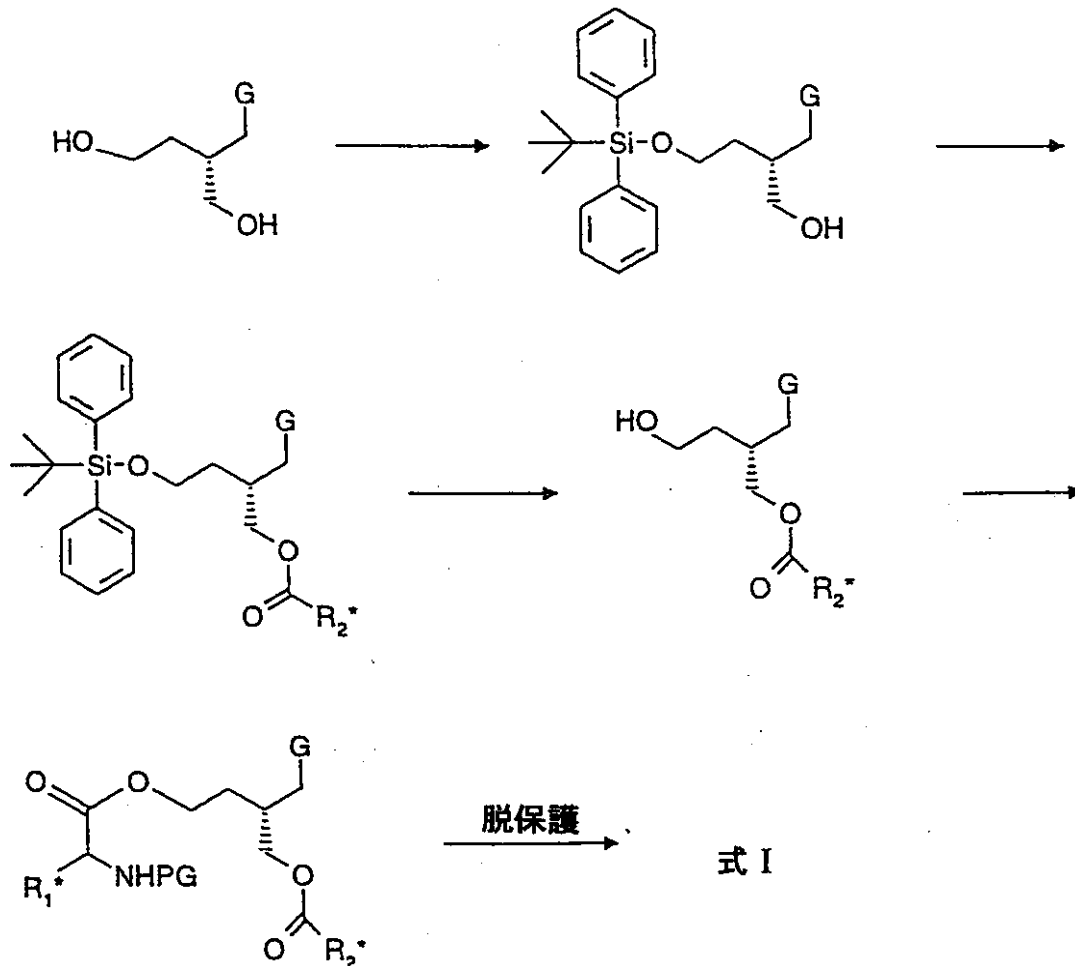
10

20

30

40

反応式 B



(式中、G、PG、 R_1^* および R_2^* は反応式Aと同じ)

反応式Bは R_1^* がアミノ酸に由来し R_2^* が脂肪酸に由来する化合物の調製を示すべく例示したが、逆の反応式は R_1^* が脂肪酸に由来し R_2^* がアミノ酸に由来する化合物に適用できるであろう。この反応式は嵩ばった保護基によるH2G側鎖4-ヒドロキシ基の位置選択的な保護に依存している。上記反応式Bにおいて、このことはt-ブチルジフェニルシリルとして示したが、トリチル、9-(9-フェニル)キサントニル、1,1-ビス(4-メチルフェニル)-1'-ピレニルメチルもまた適している。得られる生成物を上記反応式Aに記載したのと同様の試薬および手順を用いて側鎖2-ヒドロキシメチル基にてアシル化するが、この場合、活性化酸誘導体は R_2^* 脂肪酸、たとえばミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、エライジン酸クロライドなどである。かくしてモノアシル化した化合物を適当な脱保護処理に供して側鎖4-ヒドロキシ保護基を除去するが、このことは位置選択的な保護基に依存したHF/ピリジンなどの試薬、上記反応条件の操作、すなわち試薬濃度、添加速度、温度および溶媒を用いて高度に選択的な仕方で行うことができる。ついで、遊離になった側鎖4-ヒドロキシ基を上記反応式Aに記載したのと同様にして活性化アミノ酸でアシル化する。

本明細書におけるたとえば反応式A、B、CまたはDにおいて R_1^* / R_2^* のアミノ酸エステルを導入するための他の方法としては、国際特許出願第WO94/29311号に記載の2-オキサ-4-アザ-シクロアルカン-1,3-ジオン法が挙げられる。

本明細書におけるたとえば反応式A、B、CまたはDにおいて R_1^* / R_2^* の脂肪酸エステルを導入するための他の方法としては、SP435固定化カンジダ・アンタークチクス(Candida antarctica)(ノボ・ノルディスク)、ブタ隣リパーゼまたはカンジダ・ルゴサ(Candida rugosa)リパーゼなどのリパーゼを用いたプレパラティブ・バイオトランスフォーメーションズ(Preparative Biotransformations)1.11.8(ロバーツ(S

10

20

30

40

50

・ M . Roberts) 編、ウイリー・アンド・サンズ、ニューヨーク、1995) に記載の酵素的経路によるものが挙げられる。酵素的なアシル化は、他のアシル基またはプリン2 - アミン上での N - 保護および脱保護工程を避けることが望ましい場合に特に都合がよい。

式 I において R_3 が水素である化合物を得る他の経路は、式 I の対応グアニン化合物 (R_1 / R_2 のアミノ酸エステル残基は BOC などの通常の N - 保護基で任意に保護してある) をハロなどの活性化剤で 6 - 活性化することである。ついで、かくして活性化された 6 - プリンをたとえばパラジウム触媒でプリンに還元し、脱保護して所望の 6 - デオキシ H 2 G ジ - エステルとする。

かくして本発明の他の側面は、

(a) 式 I において R_1 および R_2 がそれぞれ水素である化合物のプリン 2 位および / または 6 位を任意に N - 保護し、

(b) (i) 任意に N - 保護したバリンまたはイソロイシン基、

(ii) 任意に置換した飽和またはモノ不飽和の $C_3 \sim C_{21} COOH$ 誘導体、または

(iii) 位置選択的な保護基

のいずれかで式 I の化合物を側鎖 4 - ヒドロキシ基にて位置選択的にアシル化し、

(c) (i) 任意に N - 保護したバリンまたはイソロイシン誘導体、または

(ii) 任意に置換した飽和またはモノ不飽和の $C_3 \sim C_{21} COOH$ 誘導体

で側鎖 2 - ヒドロキシメチル基をアシル化し、

(d) R_1 に位置選択的な保護基が存在する場合には、これを

(i) 任意に N - 保護したバリンまたはイソロイシン基、または

(ii) 任意に置換した飽和またはモノ不飽和の $C_3 \sim C_{21} COOH$ 誘導体

で置換し、ついで

(e) 得られた化合物を必要なら脱保護する

ことからなる、式 I の化合物の製造方法を提供する。

上記反応式 A および B ではアミノ酸エステルおよび脂肪酸エステルを段階的に加える選択的なアシル化を採用している。式 I の化合物の別の製造方法は、両方のアシル基が同じであるジアシル化 H 2 G 誘導体を出発物質とし、これらアシル基の一方を選択的に除去してモノアシル中間体を得、ついで第二の異なるアシル基を上記反応式 A および B と同様にしてアシル化するものである。

従って、本発明の他の側面は、上記式 I の化合物の製造方法を提供するものであり、該方法は、

(A) 式 I において R_1 および R_2 がともにバリンまたはイソロイシルエステル (任意に N - 保護されている) であるかまたは R_1 および R_2 がともに $-C(=O)C_3 \sim C_{21}$ 飽和またはモノ不飽和の任意に置換されたアルキルであるジアシル化合物をモノ脱アシル化し、ついで

(B) かくして遊離になった側鎖 4 - ヒドロキシまたは側鎖 2 - ヒドロキシメチル基を対応のバリン、イソロイシルまたは $-C(=O)C_3 \sim C_{21}$ 飽和またはモノ不飽和の任意に置換されたアルキルでアシル化し、ついで

(C) 必要なら脱保護する

ことからなる。

この別法は、ジアシル化 H 2 G 誘導体の調製が容易である点および精製工程が殆どまたは全く必要でない点で有利である。ジアシル化 H 2 G 誘導体のアシル基の一方のみの選択的な除去は、反応条件、とりわけ温度、反応物の添加速度および塩基の選択を操作することにより達成できる。

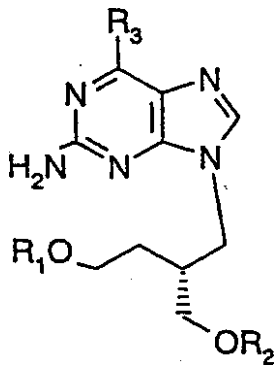
それゆえ、この別法の合成経路に利用できる化合物は、式：

10

20

30

40



10

(式中、 R_1 および R_2 はバリルまたはイソロイシル(任意にN-保護されている)または $-C(=O)C_3 \sim C_{21}$ 飽和またはモノ不飽和の任意に置換されたアルキル; R_3 はOHまたはH)

を有するものである。

この別法において合成を容易にするため、 R_1 および R_2 はともに最初から同じであるのが好ましく、同じアミノ酸エステルであるのが最も好ましい。かかるジ-アミノ酸エステルは、その調製において一般にN-保護され、この条件にて選択的な脱アシル化工程に直接用いることができる。別のやり方として、そのようなN-保護ジ-アミノアシル化H2G誘導体は、下記に記載するように、脱保護し、必要に応じて再保護することができる。それゆえ、保護されていないジ-アミノアシルH2G誘導体は下記化合物の一つを含む：

20

(R)-9-[2-(L-イソロイシルオキシメチル)-4-(L-イソロイシルオキシ)ブチル]グアニン、

(R)-9-[2-(L-バリルオキシメチル)-4-(L-バリルオキシ)ブチル]グアニン、

(R)-2-アミノ-9-[4-(L-イソロイシルオキシ)-2-(L-イソロイシルオキシメチル)ブチル]プリン、および

(R)-2-アミノ-9-[4-(L-バリルオキシ)-2-(L-バリルオキシメチル)ブチル]プリン。

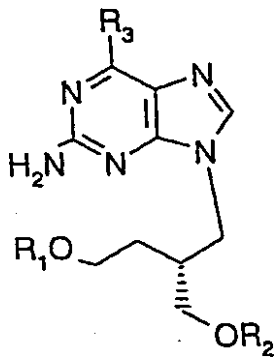
これら保護されていないH2Gジアシル化誘導体はアシル基の一方の(典型的には側鎖4-位アシル)選択的な脱アシル化に直接供することができ、ついで遊離した4-ヒドロキシを上記と同様にして酵素的にアシル化する。別のやり方として、保護されていないH2Gジアシル化誘導体を再保護し、ついで選択的な脱アシル化に供し、ついで今度は反応式AおよびBに記載したような脂肪酸エステルによる通常のアシル化を行うことができる。都合のよいことには、かかる再保護工程はその後のアシル化に適した性質を有する異なるN-保護基を用いて行う。たとえば、ジ-アミノ酸H2G誘導体を調製する場合には、保護基の脂肪親和性の性質がアシル化生成物の分離を助けるのでFmocなどの脂肪親和性のN-保護基を用いるのが都合がよい。一方、Fmocの脂肪親和性の性質は脂肪酸でアシル化を行う際には有用性はほとんどなく、それゆえBOCなどの別のN-保護基を用いてジアシル化H2Gを再保護するのが都合がよい。

30

式Iの化合物の製造を上記本発明の第一の側面の方法における工程(b)(i)、(ii)または(iii)の新規なモノアシル化中間体から開始できることもまた明らかであろう。

40

それゆえ、これら化合物は、式：



(式中、 R_1 および R_2 の一方は

(i) $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ または $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ 、

(ii) $-C(=O)C_3 \sim C_{21}$ 飽和またはモノ不飽和の任意に置換されたアルキル、または

(iii) 位置選択的な保護基；

R_1 および R_2 の他方は水素；

R_3 はOHまたはH)

で示されるものである。

それゆえ、有用な化合物としては以下のものが挙げられる：

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (t - ブチルジフェニルシリル) ブチル] グアニン、 20

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (トリチルオキシ) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (9 - (9 - フェニル) キサンテニルオキシ) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (1 , 1 - ビス (4 - メチルフェニル) - 1 ' - ピレニルメチルオキシ) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (デカノイルオキシ) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル) - 4 - (ドデカノイルオキシ) ブチル] グアニン

、
(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (テトラデカノイルオキシ) ブチル] グアニン、 30

ン、
(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル) - 4 - (ヘキサデカノイルオキシ) ブチル] グア

ニン、
(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (オクタデカノイルオキシ) ブチル] グア

ン、
(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル) - 4 - (エイコサノイルオキシ) ブチル] グア

ニン、
(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (ドコサノイルオキシ) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (デカノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (ドデカノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、 40

ン、
(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (テトラデカノイルオキシメチル) ブチル] グア

ニン、
(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (ヘキサデカノイルオキシメチル) ブチル] グア

ン、
(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (オクタデカノイルオキシメチル) ブチル] グア

ン、
(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (エイコサノイルオキシメチル) ブチル] グア

ニン、
(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (ドコサノイルオキシメチル) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン、 50

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (L - イソロイシルオキシメチル) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル] グアニン、

(R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] プリン、

(R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ヒドロキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] プリン、

(R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (L - イソロイシルオキシメチル) ブチル] プリンおよび

(R) - 2 - アミノ - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル] プリン。

上記本発明の第一の側面の方法の工程 (c) における位置選択的に保護した側鎖 4 - ヒドロキシ中間体もまた新規な化合物である。

それゆえ、有用な化合物としては以下のものが挙げられる：

(R) - 9 - [2 - デカノイルオキシメチル - 4 - (t - ブチルジフェニルシリル) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - ドデカノイルオキシメチル - 4 - (t - ブチルジフェニルシリル) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - テトラデカノイルオキシメチル - 4 - (t - ブチルジフェニルシリル) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - ヘキサデカノイルオキシメチル - 4 - (t - ブチルジフェニルシリル) ブチル] グアニン、

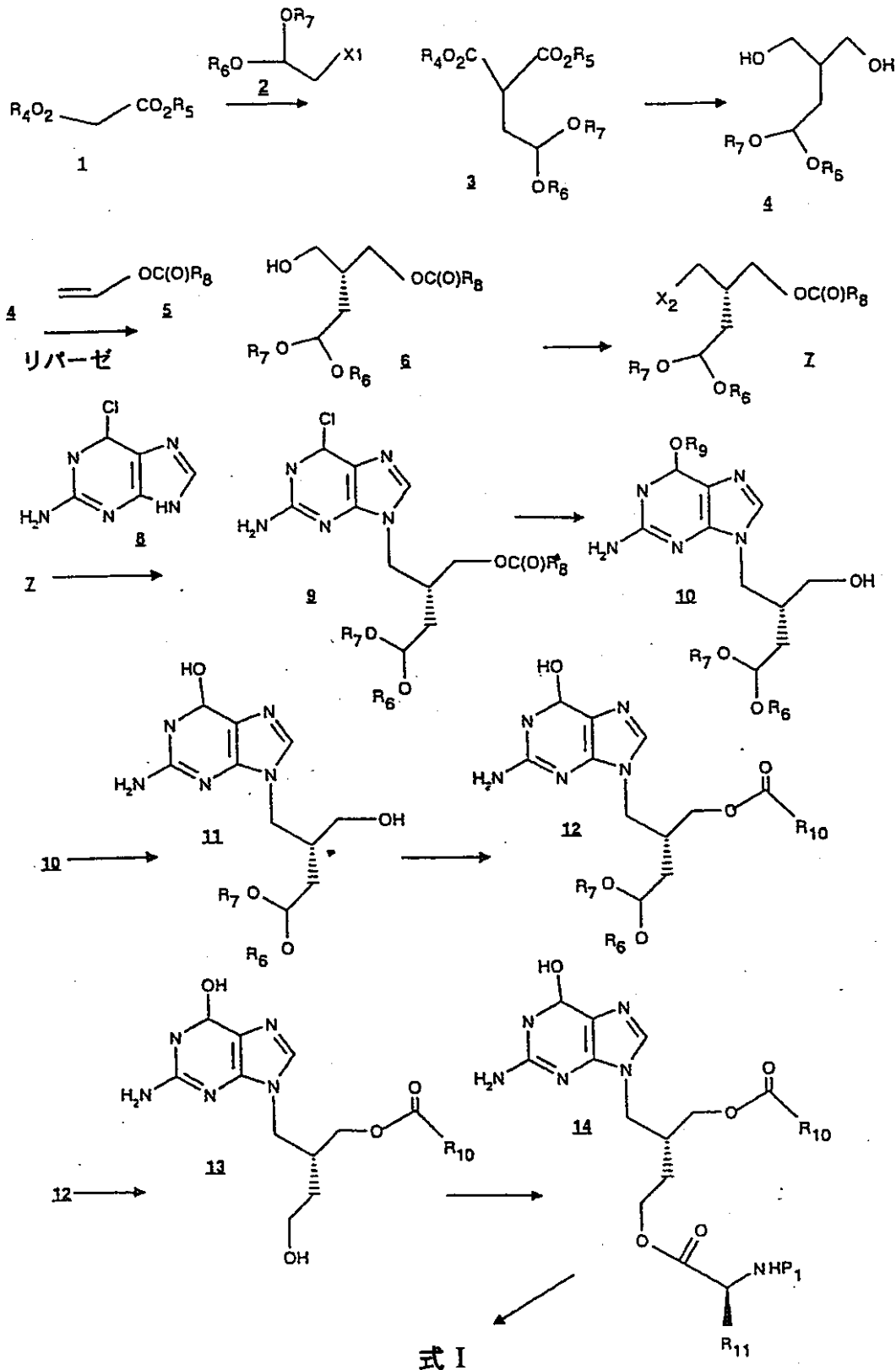
(R) - 9 - [2 - オクタデカノイルオキシメチル - 4 - (t - ブチルジフェニルシリル) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - エイコサノイルオキシメチル - 4 - (t - ブチルジフェニルシリル) ブチル] グアニン、

(R) - 9 - [2 - ドコサノイルオキシメチル - 4 - (t - ブチルジフェニルシリル) ブチル] グアニン。

式 I において R₃ が - OH である本発明の化合物の他の製造方法を反応式 C に示す。

反応式C



10

20

30

40

反応式Cを参照すると、マロン酸エステル**1** (R₄およびR₅は低級アルキルまたはベンジルなど)を約-40 ~ 約190 の温度にて不活性溶媒(たとえば、DMFまたはTHFまたはジオキサンまたはジオキソランまたはN-メチルピロリドンなど)中の約0.5 ~ 約2.0モル当量の塩基(たとえば、カリウムt-ブトキシドまたはナトリウムエトキシドまたはNaHまたはKHなど)の存在下、約0.5 ~ 約2.0モル当量のアセタール**2** (R₆およびR₇は低級アルキルまたはベンジルなどであるかまたはR₆とR₇とは一緒に

50

なって -CH₂CH₂- または -CH₂CH₂CH₂- または -CH₂CH₂CH₂CH₂-、X₁ は脱離基（たとえば、Cl、Br または I、またはメタンスルホネート、トリフラート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなどのスルホネート）との反応によりアルキル化してアルキル化マロン酸エステル3を得る。

3を約 -20 ~ 約 100 の温度、不活性溶媒（たとえば、THF またはメチルト-ブチルエーテルまたは t-BuOH など）中にて約 0.5 ~ 約 4.0 モル当量のエステルアルコール還元剤（たとえば、LiBH₄ または Ca(BH₄)₂ または NaBH₄ または LiAlH₄ など）で還元するとジオール4を得る。リパーゼ（たとえば、リパーゼ PS-30 またはリパーゼ PPL またはリパーゼ CCL など）またはホスホリパーゼ（たとえば、ホスホリパーゼ D など）の存在下での約 1.0 ~ 約 2.0 モル当量のビニルエステル5（R₈は C₃-C₂₁飽和またはモノ不飽和の任意に置換されたアルキル）との反応による4の酵素的エステル化によりエステル6の所望の立体異性体を得る。この反応は溶媒の不在下でも不活性な溶媒（たとえば、メチルト-ブチルエーテルまたはトルエンまたはヘキサンなど）の存在下でも行うことができる。この反応は約 -20 ~ 約 80 の温度にて行う。

6を約 -25 ~ 約 100 の温度にて不活性溶媒（たとえば、メチレンクロライドまたはトルエンまたは酢酸エチルなど）中でハロゲン化剤（たとえば、NBS/P(Ph)₃ または NCS/P(Ph)₃ または POCl₃ または NCS/P(Ph)₃/NaI など、アセトン中）と反応させるかまたは不活性溶媒（たとえば、メチレンクロライドまたはトルエンまたは酢酸エチルなど）中、約 1.0 ~ 約 4.0 モル当量の塩基（たとえば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウムまたはピリジンまたはジメチルアミノピリジンまたはエチルジイソプロピルアミンなど）の存在下で約 0.8 ~ 約 2.0 モル当量のスルホニルハライド（たとえば、ベンゼンスルホニルクロライド、トルエンスルホニルクロライドまたはメタンスルホニルクロライドなど）と反応させることにより、6のアルコール置換基を脱離基（たとえば、ハロゲンまたはスルホネート）に変換してエステル7（X₂はハロゲンまたはスルホネート脱離基）を得る。

7を約 -25 ~ 約 140 にて不活性溶媒（たとえば、DMF または THF または アセトニトリルまたは N-メチルピロリドンまたはエタノールなど）中、約 1.0 ~ 約 6.0 モル当量の塩基（たとえば、炭酸カリウムまたは NaH または KH または NaOH または KOH または リチウムジイソプロピルアミドなど）の存在下で約 0.9 ~ 約 2.0 モル当量の 2-アミノ-4-クロロプリン8と反応させて置換プリン9を得る。

別のやり方として、アルコール6を 2-アミノ-4-クロロプリン8とミツノブカップリングして（たとえば、P(Ph)₃/ジエチルアジドカルボキシレート）9を得る。

9を約 -25 ~ 約 150 の温度にて不活性溶媒（たとえば、THF または DMF など）中、約 1.0 ~ 約 6.0 モル当量の塩基（たとえば、カリウム t-ブトキシドまたは炭酸カリウムまたは NaH または KH または リチウムジイソプロピルアミドなど）の存在下で約 2.0 ~ 約 2.0 モル当量のアルコール R₉OH（R₉はベンジルなどのアルコール保護基）と反応させてアルコール10を得る。

10のアルコール保護基 R₉を除去して（たとえば、Pd/C または Pd(OH)₂などの水素化触媒の存在下、エタノールやベンジルアルコールやメタノールや THF などの不活性溶媒中での接触水素化により）置換グアニン11を得る。

11を約 -25 ~ 約 100 の温度にて (a) 不活性溶媒（たとえば、THF または DMF など）中、約 0.8 ~ 約 2.0 モル当量の R₁₀COOH およびカップリング試薬（たとえば、DCC/DMAP など）と反応させるか、または (b) 不活性溶媒（たとえば、メチレンクロライドまたは THF または ピリジン または アセトニトリル または DMF など）中、約 0 ~ 約 3.0 モル当量の塩基（たとえば、ピリジン または トリエチルアミン または エチルジイソプロピルアミン または DBU または 炭酸カリウム など）の存在下で約 0.8 ~ 約 2.0 モル当量の R₁₀COOH の活性化誘導体（たとえば、酸クロライド または N-ヒドロキシスクシンイミドエステル または R₁₀C(O)OC(O)R₁₀ など）と反応させることによりエステル化してエステル12を得る。

10

20

30

40

50

1 2をまず不活性溶媒（たとえば、T H F / H₂Oまたはメチレンクロライド / H₂Oまたは酢酸エチル / H₂Oまたはエタノール / H₂Oまたはメタノール / H₂Oなど）中、約 0 . 1 ~ 約 1 0 . 0 モル当量の酸（たとえば、トリフルオロメタンスルホン酸または H C l または酢酸または硫酸など）と反応させることにより 1 2 のアセタール置換基を脱保護し、得られるアルデヒドを還元する。得られた粗製の反応混合物に、約 0 . 1 ~ 約 1 0 . 0 モル当量の塩基（たとえば、重炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムまたはトリエチルアミンまたはピリジンまたは K O H など）、さらなる不活性溶媒（たとえば、T H F およびまたはメチレンクロライドまたは酢酸エチルまたはメチル t - ブチルエーテルまたはイソプロパノールなど）および約 0 . 3 ~ 約 5 . 0 モル当量のアルデヒド還元剤（たとえば、水素化ホウ素ナトリウムまたは R a N i / H₂ など）を約 - 2 5 ~ 約 1 0 0 の温度にて加えてアルコール 1 3 を得る。

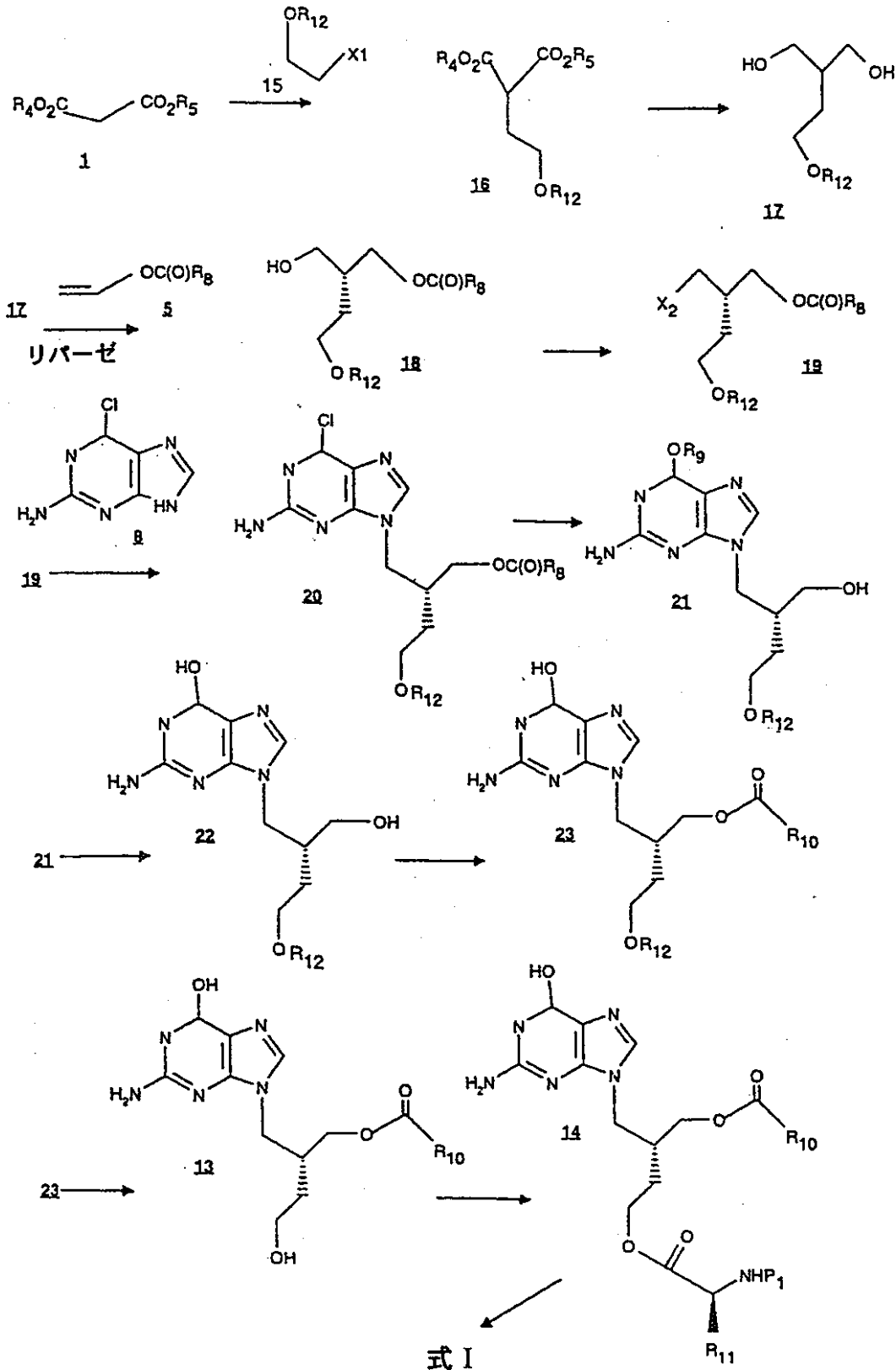
10

1 3 を約 2 5 ~ 約 1 0 0 の温度にて不活性溶媒（たとえば、T H F またはジオキサンまたはジオキソランまたは D M F またはメチレンクロライドなど）中、約 0 . 8 ~ 約 3 . 0 モル当量の N - 保護アミノ酸 P₁NHCH(R₁₁)COOH またはその活性化誘導体（P₁は N - 保護基、R₁₁はイソプロピルまたはイソブチル）と反応させてアルコール 1 4 を得る。1 4 を N - 脱保護して式 I において R₃ が - O H である本発明の化合物を得る。別のやり方として、化合物 1 3 を P₁NHCH(R₁₁)COOH 由来の対称無水物（すなわち、P₁NHCH(R₁₁)C(O)O - C(O)CH(R₁₁)NHP₁）と反応させて R₃ が - O H である 1 を得ることができる。

R₃ が - O H である化合物の他の製造方法を反応式 D に示す。

20

反応式D



10

20

30

40

マロン酸エステル **1** (R₄およびR₅は低級アルキルまたはベンジルなど)を約 - 40 ~ 約 190 の温度にて不活性溶媒(たとえば、DMFまたはTHFまたはジオキサンまたはジオキソランまたはN-メチルピロリドンなど)中、約0.5~約2.0モル当量の塩基(たとえば、カリウムt-ブトキシドまたはナトリウムエトキシドまたはNaHまたはKHなど)の存在下、約0.5~約2.0モル当量のエーテル**15**(X₁は脱離基(たとえば、Cl、BrまたはI、またはメタンスルホネート、トリフラート、p-トルエンス

50

ルホネート、ベンゼンスルホネートなどのスルホネート)、 R_{12} は $-CH(Ph)_2$ 、 $-C(Ph)_3$ または $-Si(t-Bu)(Me)_2$ など)との反応によりアルキル化してアルキル化マロン酸エステル16を得る。

16を約 $-20 \sim 100$ の温度、不活性溶媒(たとえば、THFまたはメチルト-ブチルエーテルまたはエタノールまたはt-ブタノールなど)中にて約 $0.5 \sim 4.0$ モル当量のエステルアルコール還元剤(たとえば、 $LiBH_4$ または $Ca(BH_4)_2$ または $NaBH_4$ または $LiAlH_4$ など)で還元するとジオール17を得る。リパーゼ(たとえば、リパーゼPS-30またはリパーゼPPLまたはリパーゼCCLなど)またはホスホリパーゼ(たとえば、ホスホリパーゼDなど)の存在下での約 $1.0 \sim 20.0$ モル当量のビニルエステル5(R_8 は C_3-C_{21} 飽和またはモノ不飽和の任意に置換されたアルキル)との反応による17の酵素的エステル化によりエステル18の所望の立体異性体を得る。この反応は溶媒の不在下でも不活性な溶媒(たとえば、メチルト-ブチルエーテルまたはトルエンまたはヘキサンなど)の存在下でも行うことができる。この反応は約 $-20 \sim 80$ の温度にて行う。

18を約 $-25 \sim 100$ の温度にて不活性溶媒(たとえば、メチレンクロライドまたはトルエンまたは酢酸エチルなど)中でハロゲン化剤(たとえば、NBS/P(Ph)₃またはNCS/P(Ph)₃またはPOCl₃またはNCS/P(Ph)₃/NaIなど、アセトン中)と反応させるかまたは不活性溶媒(たとえば、メチレンクロライドまたはトルエンまたは酢酸エチルまたはピリジンまたはメチルト-ブチルエーテルなど)の存在下、約 $1.0 \sim 4.0$ モル当量の塩基(たとえば、トリエチルアミンまたは炭酸カリウムまたはピリジンまたはジメチルアミノピリジンまたはエチルジイソプロピルアミンなど)の存在下で約 $0.8 \sim 2.0$ モル当量のスルホニルハライド(たとえば、ベンゼンスルホニルクロライド、トルエンスルホニルクロライドまたはメタンスルホニルクロライドなど)と反応させることにより、18のアルコール置換基を脱離基(たとえば、ハロゲンまたはスルホネート)に変換してエステル19(X_2 はハロゲンまたはスルホネート脱離基)を得る。

19を約 $-25 \sim 140$ の温度にて不活性溶媒(たとえば、DMFまたはTHFまたはアセトニトリルまたはN-メチルピロリドンまたはエタノールなど)中、約 $1.0 \sim 6.0$ モル当量の塩基(たとえば、炭酸カリウムまたはNaHまたはKHまたはNaOHまたはKOHまたはリチウムジイソプロピルアミドなど)の存在下で約 $0.9 \sim 2.0$ モル当量の2-アミノ-4-クロロプリン8と反応させて置換プリン20を得る。

別のやり方として、アルコール18を2-アミノ-4-クロロプリン8とミツノブカップリングして(たとえば、 $P(Ph)_3$ /ジエチルアジドカルボキシレート)20を得る。

20を約 $-25 \sim 150$ の温度にて不活性溶媒(たとえば、THFまたはDMFなど)中、約 $1.0 \sim 6.0$ モル当量の塩基(たとえば、カリウムt-ブトキシドまたは炭酸カリウムまたはNaHまたはKHまたはリチウムジイソプロピルアミドなど)の存在下で約 $2.0 \sim 20.0$ モル当量のアルコール R_9OH (R_9 はベンジルなどのアルコール保護基)と反応させてアルコール21を得る。

21のアルコール保護基 R_9 を除去して(たとえば、Pd/CまたはPd(OH)₂などの水素化触媒の存在下、エタノールやベンジルアルコールやメタノールやTHFなどの不活性溶媒中での接触水素化により)置換グアニン22を得る。

23を(a)還元剤(たとえば、 HCO_2H およびPd/Cなど)と反応させるか(R_{12} が $-CH(Ph)_2$ または $-C(Ph)_3$ の場合)、または(b)脱シリル化剤(たとえば、 Bu_4NF など)と反応させる(R_{12} が $-Si(t-Bu)(Me)_2$ の場合)ことにより23のエーテル置換基を脱保護して13を得る。

アルコール13は反応式Cに示したように1に変換できる。

さらに他のやり方は、アルコール4または17をビニルエステル $CH_2=CH-OC(O)R_{10}$ (すなわち、反応式CおよびDにおいて $R_8=R_{10}$)で酵素的にエステル化して6または18中に最終生成物Iの所望のカルボン酸エステルを直接導入することを含む。このことにより、9~12または20~23に含まれるエステル加水分解および再エステル

10

20

30

40

50

化をなしですませることができる。

反応式CおよびDの手順は、非環状側鎖の各ヒドロキシル基が異なるヒドロキシ保護基または前駆体基の使用により識別されるという事実により特徴付けられる。このことにより、アミノ酸基かまたは脂肪酸基のいずれかによる各ヒドロキシ基の選択的なアシル化が可能となる。

反応式CおよびDはR₁がアミノ酸由来でありR₂が脂肪酸由来である本発明の化合物の態様を参照して説明および記載してある。しかしながら、それぞれの反対の反応式がR₁が脂肪酸由来でありR₂がアミノ酸由来である化合物に適用しうることが明らかであろう。

発明の詳細な記載

ここで、本発明は下記の限定されない実施例、比較例および添付の図面を参照して例示による説明されるであろう。添付の図面において：

図1は、生物学的実施例3でさらに説明するように、本発明の化合物またはH2Gの他のプロドラッグ誘導体を投与したカニクイザルでの血漿H2Gレベルを時間の関数として表したものである；

図2は、生物学的実施例4でさらに説明するように、種々の投与量の本発明の化合物または従来技術の抗ウイルス剤を投与した単純ヘルペス感染マウスでの生存率を時間の関数として表したものである。

実施例1

(R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル]
グアニン

本実施例は、製造反応式Aの適用を説明するものである。

(a) (R) - 9 - [4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) ブチル] グアニン

N - t - BOC - L - パリン (5 . 5 8 g、25 . 7 ミリモル)、DMAP (0 . 3 1 4 g、2 . 5 7 ミリモル) およびDCC (6 . 5 2 g、3 1 . 6 ミリモル) を加える前に、H2G (5 g、1 9 . 7 ミリモル) をDMF (3 0 0 m l) 中に加熱下で溶解し、室温に冷却した。この混合物を室温にて24時間攪拌し、ついで濾過した。生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけ、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して所望の中間体生成物2 . 4 gを得た。

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 0.95 (d, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.96-2.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.91 (t, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.89 (t, 1H), 6.6

(br s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 10.7 (br s, 1H).

(b) (R) - 9 - [4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン

工程(a)の生成物(185mg、0.41ミリモル)をピリジン(5ml)に溶解し、溶液を氷浴中で冷却し、ステアロイルクロライド(179μl、0.531ミリモル)を加えた。溶液を氷浴中にて2時間保持し、ついで室温にて1時間保持した。ついで、これを蒸発させ、シリカゲル上のクロマトグラフィーにかけた。ジクロロメタン/メタノールで溶出して所望の中間体生成物143mgを得た。

(c) (R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

工程(b)の生成物(138mg、0.192ミリモル)を氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸(5ml)を加えた。溶液を氷浴中で45分間保持し、ついで蒸発させて油状物を得た。水(0.5~1ml)を加え、2度蒸発させた。残渣をもう1度水(5ml)に溶解し、濾過し、凍結乾燥して所望の生成物148mgをビストリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0.97 (t, 3H), 1.05 (dd, 6H), 1.34 (br s, 28 H), 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.36 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.98-4.18 (m, 5H), 4.35 (t, 2H), 6.6 (br s, 2H), 8.0 (br s, 1H), 8.4 (br s, 3H), 10.9 (br s, 1H).

実施例 2

(R) - 9 - [2 - (ミリスティルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

工程 (b) においてステアロイルクロライドの代わりにミリスティルクロライドを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物をピストリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.97 (t, 3H), 1.05 (dd, 6H), 1.34 (br s, 20H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.51 (m, 1H), 3.97-4.20 (m, 5H), 4.36 (t, 2H), 6.8 (br s, 2H), 8.2 (br s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.1 (br s, 1H).

10

実施例 3

(R) - 9 - [2 - (オレオイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

工程 (b) においてステアロイルクロライドの代わりにオレオイルクロライドを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物をピストリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0.96 (t, 3H), 1.05 (dd, 6H), 1.35 (br s, 20H), 1.59 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.97-4.17 (m, 5H), 4.35 (t, 2H), 5.43 (t, 2H), 6.7 (br s, 2H), 8.0 (br s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.1 (br s, 1H).

20

実施例 4

(R) - 9 - [2 - (ブチリルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

(a) (R) - 9 - [4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) - 2 - (ブチリルオキシメチル) ブチル] グアニン

30

DC C (1 1 0 m g , 0 . 5 3 ミリモル) をジクロロメタン (1 0 m l) に溶解し、酪酸 (8 2 m g , 0 . 9 3 ミリモル) を加えた。室温で 4 時間後、混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をピリジン (5 m l) に溶解し、(R) - 9 - [4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) - 2 - ヒドロキシメチル] ブチル] グアニン (2 0 0 m g , 0 . 4 4 ミリモル) (実施例 1 、 工程 (a)) を加えた。混合物を室温にて 1 2 0 時間攪拌した。TLCにより反応は不完全であったので上記手順を用いてさらに無水物を調製した。この無水物を加え、混合物をさらに 2 0 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、まずシリカゲル上、ついで酸化アルミニウム上のクロマトグラフィーにかけ、両方の場合にジクロロメタン/メタノールで溶出して中間体生成物 7 9 m g を得た。

(b) (R) - 9 - [2 - (ブチリルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

40

工程 (a) の中間体生成物を実施例 1 工程 (c) と同様にして脱保護して所望の生成物 8 4 m g をピストリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, D_2O): δ 0.88 (t, 3H), 1.06 (dd, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.93 (q, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.14-4.30 (m, 2H), 4.43 (m, 4H), 8.99 (br s, 1H).

実施例 5

(R) - 9 - [2 - (デカノイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

50

工程 (b) においてステアロイルクロライドの代わりにデカノイルクロライドを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物をピストリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, D_2O): δ 0.90 (m, 3H), 1.01 (d, 6H), 1.28 (br s, 12H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.3 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 4.0-4.4 (m, 7H), 8.1 (br s, 1H).

実施例 6

(R) - 9 - [2 - (ドコサノイルオキシメチル) - 4 - (L - パリルオキシ) ブチル]
グアニン

工程 (b) においてステアリルクロライドと溶媒としての DMF とジクロロメタンとの混合物との代わりに実施例 1 工程 (a) の DMA P / D C C 条件をドコサン酸とともに用い、実施例 1 と同様にして標記化合物をピストリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.97 (t, 3H), 1.05 (dd, 6H), 1.34 (br s, 36 H), 1.58 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.97-4.17 (m, 5H), 4.35 (t, 2H), 6.7 (br s, 2H), 8.1 (br s, 1H), 8.4 (br s, 3H), 11.0 (br s, 1H).

実施例 7

(R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン

本実施例は、製造反応式 B の適用を説明するものである。

(a) (R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル 4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ブチル] グアニン

H 2 G (2 g、8 ミリモル) を乾燥 DMF とともに 2 回共蒸発させ、ついで乾燥 DMF (120 ml) およびピリジン (1 ml) 中に懸濁した。懸濁液にジクロロメタン (20 ml) 中の t - ブチルジフェニルクロロシラン (2.1 ml、8.2 ミリモル) を 0 にて 30 分間かけて滴下した。滴下完了時点で反応混合物は透明な溶液となった。反応を 0 で 2 時間続け、ついで 4 で一夜保持した。反応液にメタノール (5 ml) を加えた。室温で 20 分後、反応混合物を小容量まで蒸発させ、炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空蒸発させた。生成物を、MeOH 濃度を段階的に大きくするメタノール/ジクロロメタン系を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離した。生成物を CH_2Cl_2 中の 7% MeOH で溶出して 1.89 g を得た。

(b) (R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ブチル] グアニン

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル 4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ブチル] グアニン (2.31 g、5 ミリモル) を乾燥ピリジンとともに 2 回共蒸発させ、ピリジン (20 ml) 中に溶解した。溶液にジクロロメタン (2 ml) 中のステアロイルクロライド (1.86 ml、5.5 ミリモル、テクニカルグレード) を -5 にてゆっくりと滴下した。反応液を同温度にて 1 時間、ついで 5 で 2 時間保持した。反応を TLC によりモニターした。反応が未完了であったため、-5 にてステアロイルクロライド (0.29 ml) をさらに加えた。5 にて 30 分後、メタノール (3 ml) を加え、反応混合物を 20 分間攪拌した。ついで、これを炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥させ、生成物を、MeOH を段階的に大きくするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 CH_2Cl_2 中の 3.5% MeOH で溶出した (収量 2.7 g)。

(c) (R) - 9 - [(4 - ヒドロキシ - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン

(R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ブチル] グアニン (2.7 g、3.56 ミリモル) を乾燥 THF (30 ml) に溶解し、溶液にフッ化水素 - ピリジン (1.5 ml) を加えた。反応を 4 で一夜保持し、TLC によりモニターした。反応は約 80% 変換に達した。さらに HF - ピリジン (0

10

20

30

40

50

75 ml)を加えた。4時間後、TLCは出発物質が消失したことを示した。温度を上げることなく反応混合物を真空濃縮し、さらにピリジン(5 ml)を加え、再び蒸発させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離した(収量1.26 g)。

(d) (R) - 9 - [4 - (N - B O C - L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン

(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン (135 mg、0.26ミリモル)およびN - B O C - L - イソロイシン (180 mg、0.78ミリモル)を乾燥DMFとともに2回共蒸発させ、同溶媒(3.5 ml)中に溶解した。溶液に1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド(160 mg、0.78ミリモル)および4 - ジメチルアミノピリジン(4.8 mg、0.039ミリモル)を加えた。18時間反応させた後、反応混合物をセライト濾過し、通常通り処理した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離し、CH₂Cl₂中の5% MeOHで溶出した(収量160 mg)。

(e) (R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン

工程(d)の(R) - 9 - [4 - (N - B O C - L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン (150 mg、0.205ミリモル)を0にてトリフルオロ酢酸(3 ml)で20分間処理した。溶液を真空蒸発させた。残渣をトルエンとともに2回共蒸発させ、真空下に数時間保持した。残渣をMeOH(2 ml)中に溶解し、蒸発させてトリフルオロ酢酸塩をガラス状の生成物として得た(収量191 mg)。

¹H NMR (DMSO-d₆ + D₂O): δ 8.35 (s, 1H, ベース), 4.21 (t, 2H, H-4), 4.10 (d, 2H)

3.96 (d, 2H), 3.90 (d, 1H, イソロイシン), 2.48 (m, 1H; H-2), 2.15 (2H, ステアロイル), 1.85

(m, 1H, イソロイシン), 1.68 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.68 (m, 28H), 0.81 (m, 9H).

実施例 8

(R) - 9 - [2 - (デカノイルオキシメチル) - 4 - (L - イソロイシルオキシ) ブチル] グアニン

工程(b)においてステアロイルクロライドの代わりにデカノイルクロライドを用い、実施例7と同様にして標記化合物をビストリフルオロ酢酸塩として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.1 (s, 1H, NH), 8.35 (s, br, 3H), 8.28 (s, 1H, ベース), 6.75

(s, 2H, NH₂), 4.23 (t, 2H), 4.07 (d, 2H), 4.05 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.21 (t, 2H),

1.83 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.22 (s, 12H), 0.84

(m, 9H).

実施例 9

(R) - 9 - [4 - (L - イソロイシルオキシ) - 2 - (ミリストイルオキシメチル) ブチル] グアニン

工程(a)においてN - B O C - バリンの代わりにN - B O C - L - イソロイシンを用い、工程(b)においてステアロイルクロライドの代わりにミリストイルクロライドを用い、実施例1と同様にして標記化合物をビストリフルオロアセチル塩として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.99(s, 1H), 8.34 (br s, 3H) 8.15 (s, 1H), 6.67 (br s, 2H),

4.23 (t, 2H), 4.05 (d, 2H), 3.97 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.20 (t, 2H), 1.85 (m, 1H),

1.65 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.23 (s, 20H), 0.85 (m, 9H).

実施例 10

(R) - 9 - [2 - (4 - アセチルブチリルオキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

10

20

30

40

50

工程 (b) において N - t - B o c - L - バリンの代わりに実施例 1 工程 (a) の D C C / D M A P 条件を 4 - アセチル酪酸とともに用い、実施例 1 と同様にして標記化合物をビストリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): δ 1.05 (dd, 6H), 1.77 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.36 (t, 2H), 2.44-2.60 (m, 3H), 3.95-4.20 (m, 5H), 4.36 (m, 2H), 6.8 (br s, 2H), 8.3 (br s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.1 (br s, 1H).

実施例 1 1

(R) - 9 - [2 - (ドデカノイルオキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

10

工程 (b) においてステアロイルクロライドの代わりにドデカノイルクロライドを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物をビストリフルオロ酢酸塩として得た。

実施例 1 2

(R) - 9 - [2 - パルミトイルオキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

工程 (b) においてステアロイルクロライドの代わりにパルミトイルクロライドを用い、実施例 1 と同様にして標記化合物をビストリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): δ 0.97 (t, 3H), 1.05 (m, 6H), 1.35 (br s, 24H), 1.58 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.51 (m, 1H), 3.97-4.18 (m, 5H), 4.35 (t, 2H), 6.7 (br s, 2H), 8.1 (br s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.0 (br s, 1H).

20

実施例 1 3

(R) - 2 - アミノ - 9 - [2 - ステアロイルオキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] プリン

本実施例は、基 R_1 の脱酸素化を示すものである。

(a) (R) - 2 - アミノ - 9 - (2 - ステアロイルオキシメチル - 4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) ブチル) - 6 - クロロプリン :

実施例 1 工程 (b) の (R) - 9 - (2 - ステアロイルオキシメチル - 4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) ブチル) グアニン (646 mg、0.9 ミリモルのアセトニトリル中の溶液にテトラメチルアンモニウムクロライド (427 mg、2.7 ミリモル)、N, N - ジエチルアニリン (0.716 ml、4.5 ミリモル) およびオキシ塩化リン (0.417 ml、4.5 ミリモル) を加えた。反応を還流下で保持し、進行を TLC によりモニターした。3 時間後、反応混合物を真空蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解し、ついで冷炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。有機相を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 251 mg。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.76 (1H, H-8), 5.43 (br, 2H, NH_2), 4.45-4.00 (m, 7H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (t 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (9H), 1.25 (m,

28H), 0.96 (d, 3H), 0.87 (m, 6H).

(b) (R) - 2 - アミノ - 9 - (2 - ステアロイルオキシメチル - 4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) ブチル) プリン :

40

メタノール / 酢酸エチル (6 ml、3 : 1 V / V) 中の (R) - 2 - アミノ - 9 - (2 - ステアロイルオキシメチル - 4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) ブチル) - 6 - クロロプリン (240 mg、0.33 ミリモル) の溶液にギ酸アンモニウム (105 mg、1.65 ミリモル) および 10% パラジウム / 炭素 (15 mg) を加えた。反応を還流下で 1 時間保持し、ギ酸アンモニウム (70 mg) を再度加えた。さらに 1 時間後に TLC が反応の完了を示したので、混合物をセライト濾過し、エタノールで十分に洗浄した。濾液を蒸発させ、シリカゲルカラムで精製した。収量 : 193 mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H, H-6), 7.74 (s, 1H, H-8), 5.18 (br, s, 2H, NH_2),

4.45-4.01 (m, 7H), 2.55 (m, 1H), 2.28 (t, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m,

2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 28H), 0.96 (d, 3H), 0.87 (m, 6H).

(c) (R) - 2 - アミノ - 9 - (2 - ステアロイルオキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル) プリン :

(R) - 2 - アミノ - 9 - (2 - ステアロイルオキシメチル - 4 - (N - tert - ブトキシカルボニル - L - バリルオキシ) ブチル) プリン (180 mg, 0.26 ミリモル) を 0 にてトリフルオロ酢酸 (5 mL) で 40 分間処理した。これを、ついで真空蒸発させ、トルエンおよびメタノールで順番に共蒸発させた。残渣を一夜凍結乾燥して所望の生成物 195 mg を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8.78 (s, 1H, H-6), 8.32 (br, 3H), 8.29 (s, 1H, H-8), 4.27

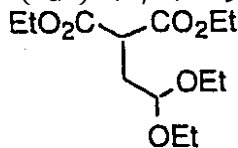
(t, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.98 (t, 2H, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.18 (m, 3H),

1.43 (m, 2H), 1.23 (28H), 0.93 (m, 6H), 0.85 (t, 3H).

実施例 14

(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニンの他の製造法

(a) 4, 4 - ジエトキシ - 2 - エトキシカルボニル酪酸エチルの製造



20

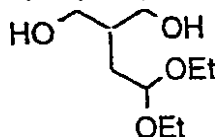
カリウム tert - ブトキシド (141.8 g, 1.11 当量) を乾燥 DMF (1 L) 中に溶解した。マロン酸ジエチル (266 mL, 1.54 当量) を 5 分間かけて加えた。プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (172 mL, 1.14 モル) を 5 分間かけて加えた。混合物を 120 (内部温度) に加熱し、120 にて 5 時間攪拌した。混合物を静置して室温に冷却し、水 (5 L) に注ぎ、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE, 3 x 600 mL) で抽出した。有機溶液を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、蒸留して (0.5 mm, 95 - 140) 所望のジエステル (244 g, 78%) を無色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.19 (t, 6H), 1.28 (t, 6H), 2.22 (dd, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.51 (t,

1H), 3.65 (m, 2H) 4.20 (qd, 4H), 4.54 (t, 1H).

(b) 4, 4 - ジエトキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - ブタノールの製造



LiBH_4 (購入した溶液、THF 中に 2 M, 22.5 mL) と実施例 14 工程 (a) の生成物 (15 mL の THF 中に 5 g, 18.1 ミリモル) とを混合し、60 に温め、60 で 4 時間攪拌した。反応混合物を静置して室温に冷却し、反応容器を冷水浴中に置いた。ついで、トリエタノールアミン (5.97 mL, 1 当量) を、反応混合物の温度が 20 ~ 25 の間に保持されるような速度で加えた。食塩水 (17.5 mL) を気体発生を制御する速度で加え、混合物を室温で 45 分間攪拌した。層を分離し、有機層を食塩水 (2 x 15 mL) で洗浄した。コンバインした食塩水洗浄液を MTBE (メチル tert - ブチルエーテル、3 x 20 mL) で抽出した。コンバインした有機抽出物を蒸発させ、残渣を MTBE (50 mL) 中に溶解し、食塩水 (25 mL) で洗浄した。食塩水層を MTBE (3 x 25 mL) で逆抽出した。コンバインした有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望のジオール (3.36 g, 15.5 ミリモル、97%) を無色油状

40

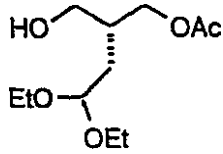
50

物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (t, 6H), 1.73 (dd, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.67 (bs, 2H), 3.52

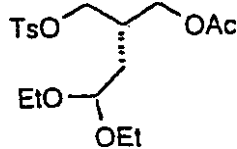
(m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.62 (t, 1H).

(c) (2R) - 2 - アセトキシメチル - 4 , 4 - ジエトキシ - ブタノールの製造



10 m l 容の 1 首丸底フラスコ中に実施例 1 4 工程 (b) の生成物 (3 . 8 4 g 、 2 0 ミリモル) を入れ、ついで酢酸ビニル (2 . 6 g 、 3 0 ミリモル) および最後にリパーゼ P S 3 0 (6 9 m L 、 アマノ (Amano) 、 ロンバード、イリノイから購入) を加えた。混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。反応の進行を T L C (2 / 1 ヘキサン - E t O A c ; C e (S O ₄) ₃ で染色し、ホットプレート上で黒焦げにした (charred) ; ジオールの r . f . は 0 . 1 、モノアセテートは 0 . 3 、ビスアセテートは 0 . 7 5 である) により厳密にモニターした。反応混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、5 ミクロンフィルターで濾過した。フィルターを C H ₂ C l ₂ でさらに洗浄した。ついで、濾液を真空濃縮して所望の生成物を得た。

(d) (2 S) - 2 - アセトキシメチル - 4 , 4 - ジエトキシブチルトルエンシルホネートの製造



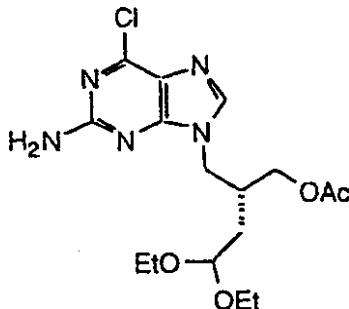
マグネチックスターバーおよび隔壁を備えた 1 0 0 m l 容の 1 首丸底フラスコ中に N ₂ 下にて実施例 1 4 工程 (c) の粗製の生成物 (4 . 6 2 g 、 1 9 ミリモル) 、乾燥 C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) および E t ₃ N (5 . 6 2 m L 、 4 0 ミリモル) を加えた。この溶液にトシルクロライド (4 . 7 6 g 、 2 5 ミリモル) を加えた。得られた混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。H ₂ O (0 . 2 7 g 、 1 5 ミリモル) を加え、4 時間激しく攪拌した。反応混合物を 8 0 m L の E t O A c および 5 0 m L の H ₂ O で希釈し、水性層を分離した。有機層に 7 5 m L の 5 % K H ₂ P O ₄ 水溶液を加えた。層を混合および分離後、水性層を除いた。有機層を 5 0 m L の飽和 N a H C O ₃ 溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、真空濃縮して所望の生成物を 7 . 4 0 g の一定重量とした。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17 (t, 6H); 1.62 (m, 2H); 1.94 (s, 3H); 2.19 (m, 1H); 2.45 (s,

3H); 3.42 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 4.03 (m, 4H); 4.51 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.79 (d,

2H).

(e)



の製造

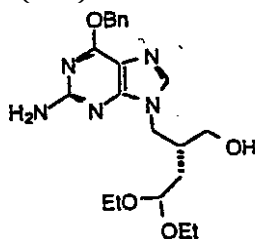
5 0 m L 容の 1 首丸底フラスコ中に実施例 1 4 工程 (d) の生成物 (3 . 8 8 g 、 1 0 ミリモル) 、無水 D M F (2 0 m L) 、2 - アミノ - 4 - クロロ - プリン (2 . 1 2 5 g 、 1 2 . 5 ミリモル) および K ₂ C O ₃ (4 . 8 3 g) を加えた。得られた懸濁液を N ₂ プラ

ンケット (blanket) 下で 40 °C にて 20 時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮して大部分の DMF を除いた。残渣を EtOAc (50 mL) および H₂O (50 mL) で希釈した。反応混合物を分別漏斗に移し、振盪し、水性層を分離した。水性層を EtOAc (25 mL) で抽出した。有機層をコンバインし、5% K₂HPO₄ (75 mL) で洗浄した。有機層を分離し、H₂O (75 mL)、食塩水 (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空濃縮して粗製の生成物 3.95 g を得た。粗製の生成物を 40 mL のメチル - t - ブチルエーテルでスラリー化した。この混合物を 4 °C で一夜攪拌し、混合物を濾過した。濾液を濃縮して 3.35 g の生成物を油状物 (HPLC 分析に基づいて所望の生成物 2.6 g を含有) として得た。

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (m, 6H); 1.69 (2H); 1.79 (s, 1H); 2.03 (s, 3H); 2.52 (m, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.62 (m, 2H); 4.04 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.61 (t, 1H); 5.12 (bs, 2H); 7.81 (s, 1H).

10

(f)



20

(B n = ベンジル)

の製造

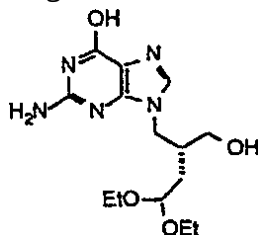
500 mL 容の 1 首丸底フラスコ中にベンジルアルコール (136 mL) を加え、0 °C に冷却し、ついで KO - t - Bu (36 g、321 ミリモル) を少しずつ加えた。温度を 40 °C まで温め、混合物を 20 分間攪拌した。この混合物に、25 mL の無水 THF およびベンジルアルコール (30 mL) 中に溶解した実施例 14 工程 (e) の粗製生成物 (24.7 g、64.2 ミリモル) を 0 °C にて加えた。温度を 2 時間かけてゆっくりと 8 °C に温めた。反応混合物を 500 mL の氷に注ぎ、500 mL の MTBE で抽出した。有機層を 250 mL の食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空濃縮して 193 g の所望の生成物のベンジルアルコール溶液を得た。HPLC 分析は、この溶液が 25.96 g の所望の生成物を含有することを示した。

30

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (m, 6H); 1.55 (2H); 2.18 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 4.25 (m, 2H); 4.63 (t, 1H); 4.90 (bs, 2H); 5.25 (m, 1H); 5.58 (s, 2H); 7.35 (m, 3H); 7.51 (m, 2H); 7.72 (s, 1H).

MS = (M + H)⁺ = 416 (CI).

(g)



40

の製造

100 mL 容の 1 首丸底フラスコ中に、無水 EtOH (20 mL) 中に溶解した実施例 14 工程 (f) の粗製の生成物 (1.30 g、3.13 ミリモル) の実施例 14 工程 (f) の生成物を含有するベンジルアルコール溶液を 9.65 g を加えた。これに 5 mL の無水

50

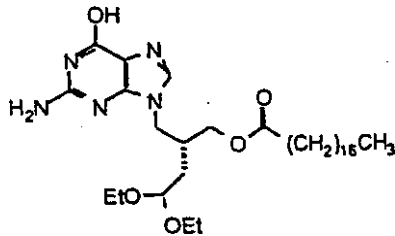
EtOH中でスラリー化した0.45gの10%Pd/Cを加えた。反応フラスコを排気し、H₂のバルーンでH₂を3回加えた。反応フラスコを1気圧H₂で与圧し、反応混合物を一夜攪拌した。反応混合物をケイソウ土のパッドで濾過してPd/Cを除いた。揮発成分を真空下で除いた。残渣を25mLの酢酸イソプロピルと混合し、ついで真空濃縮した。残渣をEtOAc(10mL)で希釈し、所望の生成物でシーディングし(seeded)、加熱還流し、ついでCH₃CN(2mL)およびMTBE(35mL)を加えた。混合物を30分間攪拌した。沈殿を濾過し、所望の生成物を600mgの一定重量まで乾燥させた。

300 MHz ¹H NMR (d6-DMSO) δ 1.16 (m, 6H); 1.45 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.62 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 4.53 (t, 1H); 4.85

10

(t, 1H); 6.55 (bs, 1H); 7.75 (s, 1H). MS = (M + H)⁺ = 416 (CI).

(h)



の製造

20

25mL容の1首丸底フラスコ中に、実施例14工程(g)の生成物(0.650g、2.0ミリモル)、ピリジン(4mL)およびCH₂Cl₂(2mL)、DMA P(10mg)を加えた。混合物を-5℃に冷却し、CH₂Cl₂(0.5mL)中に溶解したステアロイルクロライド(790mg、2.6ミリモル)を5分間かけて加えた。得られた混合物を-5℃で16時間攪拌した。無水EtOH(0.138g、3.0ミリモル)を加え、混合物をさらに1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残渣にトルエン(30mL)を加え、ついで混合物を真空濃縮した。再びトルエン(30mL)を残渣に加え、ついで混合物を真空濃縮した。残渣に1%KH₂PO₄(25mL)を加え、この混合物をCH₂Cl₂(60mL)で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空濃縮して1.65gの一定重量とした。粗製の生成物を40gのSiO₂上のクロマトグラフィーにかけ、95/5 CH₂Cl₂-EtOHで溶出して所望の生成物367mgを得た。

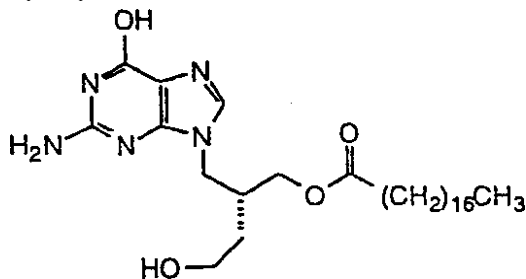
30

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (t, 3H); 1.26 (m, 30H); 1.65 (m, 3H); 2.32

(m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.60 (m, 1H); 6.0 (bs, 2H);

7.53 (s, 1H).

(i)



40

の製造

25mL容の1首丸底フラスコ中に、THF(1.7mL)に溶解した実施例14工程(h)の生成物(0.234g、0.394ミリモル)を加えた。この溶液にH₂O(180mg)中のトリフルオロメタンスルホン酸(0.108g)を加えた。混合物を室温で

50

一夜攪拌した。反応混合物に飽和NaHCO₃溶液(10 mL)、THF(5 mL)、CH₂Cl₂(2 mL)およびNaBH₄(0.10 g)を加えた。この混合物を30分間攪拌した。反応混合物にKH₂PO₄の5%溶液(30 mL)を加えた。この混合物を2×15 mLのCH₂Cl₂で抽出した。有機層をコンバインし、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空濃縮して207 mgの一定重量とした。この物質をEtOAc(8 mL)およびCH₃CN(0.5 mL)から再結晶して所望の生成物173 mgを得た。

300 MHz ¹H NMR (d6-DMSO) δ 0.82 (t, 3H); 1.19 (m, 30H); 1.41 (m, 4H); 2.19

(t, 2H); 2.32 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.9 (m, 4H); 4.49 (m, 1H); 6.4 (bs, 2H); 7.61

(m, 1.5H); 9.55 (m, 0.5H).

10

実施例 15

(R) - 9 - [4 - (N - tert - ブチルオキシカルボニル - L - バリルオキシ) - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニンの他の製造法

(R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ブチル] グアニン (45 g) および THF (950 ml) を 2 L 容フラスコ中でコンバインした。ついで、Boc - L - バリン (3.22 g、0.25 当量) を加え、ついでテトラブチルアンモニウムフルオライド (THF 中に 1 M、89.05 mL) を 10 分間かけて加えた。透明な反応混合物を室温で 2 時間 50 分間攪拌し、反応の進行を TLC (90 / 10 CH₂Cl₂ / MeOH) によりモニターした。

反応混合物に Boc - L - バリン (35.43 g、2.75 当量)、DCC (36.67 g、2.75 当量) および THF (25 ml) 中のジメチルアミノピリジン (1.1 g、0.15 当量) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。DCC を濾去し、CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を 2 リットルの CH₂Cl₂ 中に取り、2 L の 1 / 2 飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水溶液で洗浄した。乾燥および蒸発させると約 100 g の粗製の生成物が得られた。この物質を 3% MeOH / CH₂Cl₂ ~ 5% MeOH / CH₂Cl₂ を用いたシリカクロマトグラフィー (シリカを 6000 ml) により精製して所望の生成物 38.22 mg を得た。

20

実施例 16

(R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニンの他の製造法

30

(a) (R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル) - 4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) ブチル] グアニン

H₂G (450.0 g、1.78 モル) および N,Nジメチルホルムアミド (6.4 kg) をブッチ (Bucchi) エバポレーターに入れ、混合物を温めて固体を溶解した。溶液を 90 未満で真空下にて濃縮乾固した。得られた粉末を、スターラー、添加漏斗および温度プローブを備えた 22 リットル容フラスコに移した。N,N - ジメチルホルムアミド (1.7 kg) を加え、ついでピリジン (3.53 kg) を加えた。得られた懸濁液を窒素下で - 10 に冷却し、t - ブチルククロジフェニルシラン (684 g、2.49 モル) を滴下しながら - 5 ± 5 で攪拌した。得られた混合物を反応が完了するまで (TLC (10 : 1 メチレンクロライド / メタノール) および HPLC (4.6 × 250 mm ゾルボックス (Zorbax) R x C 8 (5 ミクロン) ; 1.5 ml / 分の 60 : 40 アセトニトリル - NH₄OAc 水溶液 (0.05 M) ; 254 nm で UV 検出) によりモニター) - 5 ± 5 で攪拌した。水 (16 kg) を加え、混合物を 30 分間攪拌して生成物を沈殿させ、ついで混合物を 0 で 30 分間冷却した。固体を濾過により単離し、生成物のケーキを冷水で洗浄し、空気で吸引乾燥して粗製の生成物をオフホワイトの固体として得た。粗製の固体をピリジン (3 kg) 中に取り、真空下、60 で濃縮して水を除去した。乾燥固体残渣をメタノール (10 kg) で 60 にて 1 ~ 2 時間スラリー化し、熱い間に濾過した。濾液を真空濃縮し、固体残渣を酢酸イソプロピル (7 kg) とともに 30 分間還流した。混合物を 20 に冷却し、濾過した。濾過ケーキを 50 で真空乾燥して標記化合物を白色固体 (555 g) として得た。

40

50

(b)(R)-9-[2-(ステアロイルオキシメチル)-4-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル]グアニン

実施例16工程(a)の生成物(555g、1.113モル)を50リットル容ブッチエバポレーターに入れた。ピリジン(2.7kg)を滴下して固体を溶解し、混合物を真空下、60で蒸発乾固した。残渣を新鮮なピリジン(2.7kg)中に取り、スターラー、添加漏斗および温度プローブを備えた22リットル容のフラスコに移した。溶液を窒素下で-5に冷却した。メチレンクロライド(1.5kg)中のステアロイルクロライド(440g、1.45モル)の溶液を温度が0以下になるように加えた。4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(15g、0.12モル)を加え、変換が完了するまで(TLC(10:1メチレンクロライド/メタノール)およびHPLC(4.6×250mmゾルボックスR×C8(5ミクロン);1.5ml/分の60:40アセトニトリル-NH₄OAc水溶液(0.05M);254nmでUV検出)によりモニター)混合物を-5~0で2~4時間撹拌した。反応の終了時点でアセトニトリル(8.7kg)を加え、混合物を15分間以上撹拌して生成物を沈殿させた。スラリーを0にて2時間冷却し、固体を濾過により単離し、濾過ケーキをアセトニトリル(2kg)で洗浄した。所望の生成物を白色固体(775g)として得た。

10

(c)(R)-9-[4-ヒドロキシ-2-(ステアロイルオキシメチル)ブチル]グアニン

テトラヒドロフラン(10kg)中の実施例16工程(b)の生成物(765g、0.29モル)の溶液をリアクター中で調製した。テトラヒドロフラン中のテトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオライドの溶液(1M溶液を1.7kg、1.7モル)を加え、得られた透明な溶液を20±5で4時間撹拌した。水(32kg)を加え、得られたスラリーを1時間撹拌し、ついで0に30分間冷却した。沈殿を濾過により単離し、濾過ケーキを水(10kg)およびアセトニトリル(5kg)で順番に洗浄した。真空下、25で乾燥した後、702gの粗製の生成物を得た。粗製の生成物を還流THF(4.2kg)および水(160g)中に溶解し、ついで40に冷却し、メチレンクロライド(14.5kg)で処理した。混合物を25±5に1時間冷却し、ついで5±5に1時間冷却して沈殿を完了した。わずかにオフホワイトの粉末を濾過により単離し、真空下、40で乾燥させて所望の生成物(416g)を得た。

20

(d)(R)-9-[4-(N-Cbz-L-パリルオキシ)-2-(ステアロイルオキシメチル)ブチル]グアニン

THF(750ml)中のN-Cbz-L-パリン(169g、0.67モル)の溶液を、メカニカルスターラー、温度計および添加漏斗を備えた2リットル容フラスコ中に調製した。THF(250ml)中のジシクロヘキシルカルボジイミド(69.3g、0.34モル)の溶液を5分間かけて加え、得られたスラリーを20±5で2時間撹拌した。スラリーを濾過し、濾過ケーキをTHF(300ml)で洗浄した。濾液および洗浄液をスターラーおよび温度計を備えた3リットル容フラスコに入れた。実施例16工程(c)の生成物(116g、0.22モル)を固体として加え、THF(250ml)で濯いだ。4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(2.73g、0.022モル)を加え、白色スラリーを20±5で撹拌した。15分以内に固体はすべて溶解し、反応は1時間以内に完了した(HPLCにより決定:4.6×250mmゾルボックスR×C8カラム;1ml/分の85:15アセトニトリル-0.2%HCLO₄水溶液;254nmでUV検出;出発物質は4.1分で溶出し、生成物は5.9分で溶出)。水(5ml)を加えて反応を停止させ、溶液を真空濃縮して薄黄色の半固体を得た。これをメタノール(1.5リットル)中に取り、30分間加熱還流した。溶液を25に冷却し、沈殿を濾過により除去した。濾液を真空濃縮して粘性の薄黄色の油状物を得た。アセトニトリル(1L)を加え、得られた白色懸濁液を20±5で90分間撹拌した。粗製の固体生成物を濾過により単離し、アセトニトリル(2×100ml)で洗浄し、一夜空気乾燥して所望の生成物をワックス状の粘着性固体(122g)として得た。これをさらに酢酸エチル(500ml)から結晶化し、30で真空乾燥することによって精製して所望の生成物を白色の

30

40

50

ワックス状固体 (1 0 4 g) として得た。

(e) (R) - 9 - [4 - (L - パリルオキシ) - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン

温 (4 0) エタノール (2 . 3 L) 中の実施例 1 6 工程 (d) の生成物 (7 7 g) の溶液を、5 % P d - C (1 5 . 4 g) とともに水素化リアクターに入れた。混合物を 4 0 p s i の水素圧下、4 0 で 4 時間激しく攪拌し、排気し、さらに 4 ~ 1 0 時間水素化した。触媒を濾去し、濾液を真空濃縮して白色固体を得た。これをエタノール (3 8 5 m l) とともに 2 5 で 1 時間攪拌し、ついで 0 に冷却し、濾過した。濾過ケーキを空気乾燥し、ついで 3 5 で真空下で乾燥して標記化合物を白色粉末 (4 6 g) として得た。

実施例 1 7

(R) - 9 - [2 - (L - パリルオキシ) - 4 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル]
グアニン

(a) (R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (ステアロイルオキシ) ブチル] グアニン

H 2 G (5 0 6 m g ; 2 . 0 ミリモル) を乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (4 0 m l) 中にピリジン (4 0 0 m g ; 5 . 0 6 ミリモル) および 4 - ジメチルアミノピリジン (6 0 m g ; 0 . 4 9 ミリモル) とともに溶解した。ステアロイルクロライド (1 5 0 0 m g ; 4 . 9 5 ミリモル) を加え、混合物を室温に一夜保った。溶媒のほとんどを真空蒸発させ、残渣を 7 0 m l の酢酸エチルおよび 7 0 m l の水とともに攪拌し、固体を濾去し、酢酸エチルおよび水で洗浄し、乾燥して 6 8 0 m g の粗製生成物を得た。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール 1 5 : 1) により純粋な標記化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, 3H); 1.25 (s, 28H); 1.51 (qui, 2H); 1.62 (m, 2H);

2.06 (m, 1H); 2.23 (t, 2H); 3.34 (d, 2H); 3.96 (ABX, 2H); 4.07 (dd, 2H); 6.30 (br s, 2H); 7.62 (s, 1H); 10.45 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 13.8 (C18); 22.0 (C17); 24.4 (C3); 27.7 (C3'); 28.4-28.8

(C4-6, C15); 28.9 (C7-14); 31.2 (C16); 33.5 (C2); 38.0 (C2'); 44.0 (C1'); 60.6/61.8

(C4', C2"); 116.5 (guaC5); 137.7 (guaC7); 151.4 (guaC4); 153.5 (guaC2); 156.7

(guaC6); 172.7 (COO).

(b) (R) - 9 - [2 - (N - B o c - L - パリルオキシメチル) - 4 - (ステアロイルオキシ) ブチル] グアニン

ジクロロメタン (2 0 m l) 中の N - B o c - L - パリン (5 2 8 m g ; 2 . 1 ミリモル) および N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (2 5 0 m g ; 1 . 2 1 ミリモル) の混合物を室温で一晩攪拌し、ジシクロヘキシル尿素を濾去し、少量のジクロロメタンで抽出し、濾液を真空蒸発させて小容量とした。(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (ステアロイルオキシ) ブチル] グアニン (3 4 0 m g ; 0 . 6 5 4 ミリモル)、4 - ジメチルアミノピリジン (2 5 m g ; 0 . 2 0 5 ミリモル) および乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) を加え、混合物を N₂ 下、5 0 で 4 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させて小容量とした。シリカゲル、ついで酸化アルミニウム上のカラムクロマトグラフィー (溶出液として酢酸エチル : メタノール : 水 1 5 : 2 : 1) により 1 8 5 m g (3 9 %) の純粋な標記化合物を白色固体として得た。

10

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ (CHCl_3) δ : 0.85-1.0 (m, 9H) 18- CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 1.25 (s, 28H) 4-17- CH_2 ; 1.44 (s, 9H) t-Bu; 1.60 (qui, 2H) 3- CH_2 ; 1.74 (qua, 2H) 3'- CH_2 ; 2.14 (m, 1H) 2'-CH; 2.29 (t, 2H) 2- CH_2 ; 2.41 (m, 1H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 4.1-4.3 (m, 6H) C1'- CH_2 , C2''- CH_2 , C4- CH_2 ; 5.4 (d, 1H) αCH ; 6.6 (br s, 2H) guaNH_2 ; 7.73 (s, 1H) guaH_8 ; 12.4 (br s).

$^{13}\text{C NMR}$ (CHCl_3) δ : 13.9 (C18); 17.5/18.9 (2 Val CH_3); 22.4 (C17); 24.7 (C3); 28.1 (C3'); 28.9-29.3 (C4-6, C15); 29.4 (C7-14); 30.7 (Val βC); 31.7 (C16); 34.0 (C2); 35.9 (C2'); 43.9 (C1'); 58.7 (Val αC); 61.4/63.6 (C4', C2''); 79.9 (CMe₃); 116.4 (guaC5); 137.9 (guaC7); 151.7 (guaC4); 153.7 (guaC2); 155.7 (CONH); 158.8 (guaC6); 172.1 (CHCOO); 173.5 (CH₂COO).

(c) (R) - 9 - [2 - (L - バリルオキシメチル) - 4 - (ステアロイルオキシ) プチル] グアニン

(R) - 9 - [2 - (N - Boc - L - バリルオキシメチル) - 4 - (ステアロイルオキシ) プチル] グアニン (180 mg ; 0.25 ミリモル) に冷トリフルオロ酢酸 (2.0 g) を加え、溶液を室温で1時間保持し、蒸発して小容量とし、白色の無定形粉末が得られるまでジオキササンで繰り返し凍結乾燥させた。トリフルオロ酢酸塩として得られた標記化合物の収量は定量的なものであった。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.87 (t, 3H) 18- CH_3 , 0.98 (dd, 6H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 1.25 (s, 28H) 4-17- CH_2 ; 1.50 (qui, 2H) 3- CH_2 ; 1.68 (qua, 2H) 3'- CH_2 ; 2.19 (m, 1H) 2'-CH; 2.26 (t, 2H) 2- CH_2 ; 2.40 (m, 1H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 3.9-4.25 (m, 7H) C1'- CH_2 , C2''- CH_2 , C4- CH_2 , αCH ; 6.5 (br s, 2H) guaNH_2 ; 7.79 (s, 1H) guaH_8 ; 8.37 (br s, 3H) NH_3^+ ; 10.73 (br s, 1H) guaNH .

$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 14.2 (C18); 17.9/18.3 (2 Val CH_3); 22.3 (C17); 24.6 (C3); 27.7 (C3'); 28.7-29.1 (C4-6, C15); 29.2 (C7-14); 29.5 (Val βC); 31.5 (C16); 33.7 (C2); 35.0 (C2'); 44.1 (C1'); 57.6 (Val αC); 61.6/65.2 (C4', C2''); 116.1 (guaC5); 116.3 (qua, J 290Hz, CF_3); 137.9 (guaC7); 151.5 (guaC4); 154.0 (guaC2); 156.7 (guaC6); 158.3 (qua, J 15Hz, CF_3COO); 169.1 (CHCOO); 173.1 (CH₂COO).

実施例 18

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (ステアロイルオキシ) プチル] グアニンの他の製造法

H 2 G (7.60 g、30 ミリモル) を乾燥 DMF (200 ml) 中で加熱溶解した。溶液を濾過して固体不純物を除去し、20 に冷却し (H 2 G は結晶化する)、ピリジン (9.0 g、114 ミリモル)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.46 g、3.75 ミリモル) を添加しつつステアロイルクロライド (20.0 g、66 ミリモル) をゆっくりと加える間、この温度で攪拌した。攪拌を室温で一晩続けた。ついで、溶媒のほとんどを真空留去し、残渣を 200 ml の酢酸エチルおよび 200 ml の水とともに攪拌し、固体

10

20

30

40

50

を濾去し、酢酸エチルおよび水で洗浄し、乾燥させて粗製の生成物を得た。再結晶の代わりとして、粗製の生成物を100 mlの酢酸エチル：メタノール：水（15：2：1）とともにほぼ沸騰するまでしばらく加熱し、懸濁液を30 にゆっくりと冷却し、濾過して溶液中の2 " 異性体（2 " 異性体はより低い温度で結晶化する）のほとんどを得た。抽出手順をもう1回繰り返して真空乾燥した後に、ほとんど異性体を含まない生成物6.57 g（42%）を得た。

実施例19

結晶性（R）-9-[2-ステアロイルオキシメチル]-4-（L-バリルオキシ）ブチル]グアニンの製造

実施例16工程（c）の生成物（20.07 g、32.5ミリモル）を無水エタノール（400 ml）中に加熱溶解し、濾過し、エタノール（117.5 ml）でさらに希釈した。この溶液に水（HPLCグレード、103.5 ml）を加え、混合物を35~40 に冷却した。混合物を冷却した後、水（HPLCグレード、931.5 ml）を十分に攪拌しながら一定速度で16時間かけて加えた。すべての水を加えた後、攪拌を室温で4時間続けた。得られた沈殿を紙で濾過し、室温で真空下にて乾燥させて標記化合物を白色の自由流動性の（free flowing）結晶性粉末（19.43 g、97%）として得た（融点169~170）。

10

実施例20

9-R-（4-ヒドロキシ-2-（L-バリルオキシメチル）ブチル）グアニン

（a）DMF（30 ml）中の9-R-（4-（tert-ブチルジフェニルシリルオキシ）-2-（ヒドロキシメチル）ブチル）グアニン（695 mg、1.5ミリモル）の溶液に、N-Boc-L-バリン（488 mg、2.25ミリモル）、4-ジメチルアミノピリジン（30 mg、0.25ミリモル）およびDCC（556 mg、2.7ミリモル）を加えた。16時間後、反応液にN-Boc-L-バリン（244 mg）およびDCC（278 mg）を再度加え、さらに5時間保持した。反応混合物をセライト濾過し、炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、ついでジクロロメタンで抽出した。有機相を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して950 mgのN-保護モノアミノアシル誘導体を得た。

20

（b）上記中間体（520 mg、0.78ミリモル）をTHF（15 ml）中に溶解した。溶液にピリジン中のフッ化水素（70%/30%、0.34 ml）を加えた。2日後、溶液を蒸発させ、トルエンと共蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して311 mgの保護モノアミノアシル化合物を得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.41(s, 1H), 7.59 (1H), 6.26 (br s, 2H), 4.32 (t,

1H), 3.95 (m, 5H), 3.46 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.45 (m, 2H),

1.39 (s, 9H), 0.90 (d, 6H).

（c）工程（b）の生成物（95 mg、0.21ミリモル）をトリフルオロ酢酸（4 ml）とジクロロメタン（6 ml）との混合物で1時間処理した。溶液を蒸発させ、凍結乾燥して125 mgの脱保護モノアミノアシル生成物を得た。

¹H-NMR (D₂O): δ 8.88 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.96 (d, 1H), 3.68 (m, 2H),

40

2.63 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.00 (m, 6H).

実施例21

（R）-9-（2-ヒドロキシメチル-4-（L-イソロイシルオキシ）ブチル）グアニン

（a）DMF（250 ml）中の（R）-9-（2-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシブチル）グアニン（2.53 g、10ミリモル）の溶液に、N-Boc-L-イソロイシン（2.77 g、12ミリモル）、4-ジメチルアミノピリジン（61 mg、0.6ミリモル）およびDCC（3.7 g、18ミリモル）を加えた。0 で16時間反応後、N-Boc-L-イソロイシン（1.3 g）およびDCC（1.8 g）を再度加え、反応液を

50

室温で一晩保持した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して1.25gのN-保護モノアミノアシル中間体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.75

(t, 1H), 4.15 - 3.80 (m, 5H), 3.25 (m, 2H) 2.05 (m, 1H), 1.80-1.05 (m, 14H),

0.88 (m, 6H).

(b) 工程 (a) の中間体 (100mg、0.21ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (3mL) で0にて30分間処理した。溶液を蒸発させ、凍結乾燥して標記脱保護モノアミノアシル生成物を定量的収量で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.72 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.90 (d, 1H), 3.42

(m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.15 (m, H), 0.77 (d, 3H), 0.71

(t, 3H).

実施例 2 2

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

実施例 1 工程 (a) の生成物を実施例 1 工程 (c) と同様にしてトリフルオロ酢酸で脱保護した。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): δ 1.04 (dd, 6H), 1.55-1.88 (m, 2H), 2.21 (m, 2H),

3.48 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 6.9 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H),

8.5 (br s, 3H), 11.1 (br s, 1H).

実施例 2 3

(R) - 9 - [2 - (L - バリルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

(a) (R) - 9 - [4 - (N - Boc - L - バリルオキシ) - 2 - (N - Boc - L - バリルオキシメチル) ブチル] グアニン

それぞれ2.7当量、0.28当量および3.2当量のN - Boc - バリン、DMA PおよびDC Cを用いて実施例 1 工程 (a) に記載の技術を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CHCl_3) δ : 0.95 (m, 12H), 1.42 (br s, 18H), 1.8 (m, 2H), 2.14

(m, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.0-4.4 (m, 8H), 6.5 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H).

(b) (R) - 9 - [4 - (L - バリルオキシ) - 2 - (L - バリルオキシメチル) ブチル] グアニン

実施例 2 3 工程 (a) の中間体を実施例 1 工程 (c) と同様にして脱保護することにより標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, D_2O) δ : 1.0 (m, 12H), 1.89 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.62 (m,

1H), 4.02 (dd, 2H), 4.38 (m, 6H), 4.89 (br s, ca. 10H), 8.98 (s, 1H).

実施例 2 4

(R) - 9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (ステアロイルオキシメチル) ブチル] グアニン

実施例 7 の工程 (a) ~ (c) に従って標記化合物を調製する。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): δ 10.52 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.50 (t,

1H), 3.93 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.23 (t, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.22 (s,

28H), 0.89 (t, 3H)

実施例 2 5

(R) - 9 - [2 - ヒドロキシメチル - 4 - (ステアロイルオキシ) ブチル] グアニン

実施例 1 7 工程 (a) の手順により標記化合物を調製する。

10

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.86 (t, 3H); 1.25 (s, 28H); 1.51 (qui, 2H); 1.62 (m, 2H);
2.06 (m, 1H); 2.23 (t, 2H); 3.34 (d, 2H); 3.96 (ABX, 2H); 4.07 (dd, 2H); 6.30
(br s, 2H); 7.62 (s, 1H); 10.45 (s, 1H).

実施例 26

(R)-9-[2-ステアロイルオキシメチル]-4-(L-バリルオキシ)ブチル]グアニンの他の製造法

(a) (R)-9-[4-N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリルオキシ]2-(ヒドロキシメチル)ブチル]グアニン

乾燥 H₂G (252 mg, 1ミリモル)、4-ジメチルアミノピリジン (122 mg, 1ミリモル) および N-Cbz-L-バリン p-ニトロフェニルエステル (408 mg, 1.1ミリモル) を乾燥ジメチルホルムアミド (16 ml) 中に溶解した。23 で 30 時間攪拌した後、有機溶媒を除去し、残渣を注意深くクロマトグラフィー (シリカ、2%~7%メタノール/メチレンクロライド) にかけて所望の生成物を白色固体 (151 mg, 31%) として得た。

10

(b) (R)-9-[4-N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリルオキシ]2-(ステアロイルオキシメチル)ブチル]グアニン

乾燥メチレンクロライド (2 ml) 中のステアロイルクロライド (394 mg, 1.3ミリモル) の溶液を、乾燥ピリジン (5 ml) 中の工程 (a) の生成物 (243 mg, 1ミリモル) および 4-ジメチルアミノピリジン (20 mg) の溶液に、窒素下、-5 にてゆっくりと滴下した。この温度で反応混合物を 12 時間攪拌した。メタノール (5 ml) を加え、反応液を 1 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣をアセトニトリルでトリチュレートし、クロマトグラフィー (シリカ、0~5%メタノール/メチレンクロライド) にかけて所望の生成物 (542 mg, 72%) を得た。

20

(c) (R)-9-[2-ステアロイルオキシメチル]-4-(L-バリルオキシ)ブチル]グアニン

工程 (b) の生成物 (490 mg, 1ミリモル) をメタノール (30 ml) 中に溶解し、5% Pd/C (100 mg) を加えた。水素を充填したバルーンを反応容器の上部に置いた。23 で 6 時間後、TLC は出発物質の不在を示した。反応混合物を 0.45 ミクロンのナイロン膜で濾過して触媒を除去し、溶媒を除いて所望の生成物を白色固体 (350 mg, 99%) として得た。このものは実施例 16 で得たものと同であった (スペクトルおよび分析データ)。

30

実施例 27

(R)-9-(4-ヒドロキシ-2-(L-バリルオキシメチル)ブチル)グアニンの他の製造法

実施例 23 工程 (b) の (R)-9-(4-(L-バリルオキシ)-2-(L-バリルオキシメチル)ブチル)グアニン (100 mg, 0.126ミリモル) を 0.1 N NaOH 水溶液 (6.3 ml, 0.63ミリモル) 中に室温にて溶解した。定期的にアリコートを取り、0.5 N トリフルオロ酢酸で中和した。アリコートを蒸発させ、HPLC により分析して反応の進行をモニターした。4 時間後、溶液に 0.5 N トリフルオロ酢酸溶液 (1.26 ml, 0.63ミリモル) を加え、反応混合物を蒸発させた。所望の生成物を HPLC (YMC, 50 x 4.6 mm, 勾配 0.1% TFA + 0~50% 0.1% TFA (アセトニトリル中)、20 分間、254 nm にて UV 検出) により精製した (収率: 13.6%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 8.81 (s, 1H), 4.36 (m, 4H), 4.01 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.64 (m,

1H), 2.25 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.03 (dd, 6H).

実施例 28

(R)-9-(2-ヒドロキシメチル-4-(L-バリルオキシ)ブチル)グアニンの他の

50

の製造法

実施例 27 の反応溶液を HPLC 分離して標記化合物を 29.2% の収率で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.38 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 4.23 (m, 2H),

4.06 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.8 -1.40 (m, 2H), 0.95 (dd,

6H).

実施例 29

(R) - 9 - [2 - ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グ
アニン塩酸塩

実施例 16 工程 (d) の生成物 (360 mg、0.479 ミリモル) をメタノール (10 ml) と酢酸エチル (10 ml) との混合物中に溶解した。溶液に 10% Pd/C (100 mg) および 1 N HCl (520 μl) を加えた。反応混合物を 1 気圧 H₂、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液から溶媒を蒸発させて所望の生成物を結晶性固体 (300 mg) として得た。

10

製剤実施例 A

錠剤の調合

下記成分を 0.15 mm ふるいでスクリーニングし、乾燥混合する。

10 g (R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

40 g 乳糖

20

49 g 結晶セルロース

1 g ステアリン酸マグネシウム

打錠機を用いて混合物を圧錠し、250 mg の活性成分を含有する錠剤とする。

製剤実施例 B

腸溶錠剤

製剤実施例 A の錠剤に、下記成分を含有する溶液をタブレットコーター (tabletcoater) 中でスプレーコーティングする。

120 g エチルセルロース

30 g プロピレングリコール

10 g ソルビタンモノオレエート

30

1000 ml まで 蒸留水

製剤実施例 C

除放製剤

50 g (R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

12 g ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトセル K15)

4.5 g 乳糖

を乾燥混合し、ポビドンの水性ペーストで顆粒化する。ステアリン酸マグネシウム (0.5 g) を加え、混合物を打錠機で圧錠して 500 mg の活性成分を含有する 13 mm 直径の錠剤とする。

40

製剤実施例 D

ソフトカプセル

250 g (R) - 9 - [2 - (ステアロイルオキシメチル) - 4 - (L - バリルオキシ) ブチル] グアニン

100 g レシチン

100 g ラッカセイ油

本発明の化合物をレシチンおよびラッカセイ油中に分散させ、ソフトゼラチンカプセル中に充填する。

生物学的実施例 1

ラットにおけるバイオアベイラビリティ試験

50

本発明の化合物のバイオアベイラビリティをラットモデルにおいて親化合物であるH2Gおよび他のH2G誘導体と比較した。本発明の化合物および比較化合物を複数の(multiples of)3匹の個々に体重を計った動物に経口(カテーテルにより胃中へ)で投与して、被験化合物成分の溶解度に依存して水性(実施例4、5、比較例1~3、5、8)ビヒクル、落花生油(比較例4、9、10)ビヒクルまたはプロピレングリコール(実施例1~3、6~12、17、比較例6、7)ビヒクル中に溶解したプロドラッグ0.1ミリモル/kgを与えた。投与後5時間~投与後約17時間、動物を絶食し、メタボリックケージ中に維持した。投与後24時間の間、採尿し、分析のときまで凍結させた。尿中のH2Gをステーレ

(Stähle)

およびエーベルグ

(Öberg)、

Antimicrob Agents Chemother. 36 No 2、339~342(1992)のHPLC/UVアッセイを以下のように改変して用いて分析した: 解凍後の試料を蒸留水H₂O中で1:100に希釈し、3000rpmで10分間遠心分離してアミコンフィルターで濾過する。2つの30μl試料をHPLCカラム(ゾルボックスSB-C18; 75x4.6mm; 3.5ミクロン; 移動相0.05M NH₄PO₄、3~4%メタノール、pH3.3~3.5; 0.5ml/分; 254mm、MeOH4%でpH3.33のときのH2Gの保持時間、~12.5分)上でクロマトグラフィーにかける。バイオアベイラビリティは、少なくとも3匹の動物で平均した各動物から回収したH2G測定値として計算し、それぞれリングル緩衝液ビヒクル中の0.1ミリモル/kg H2Gで頸静脈内注射した4匹の個々に体重を測定したラットの一群から回収した平均24時間尿H2Gのパーセントとして表し、上記のようにして分析した。

比較例1(H2G)は実施例1~12の製造に用いたのと同じバッチからのものであった。比較例2(モノVal-H2G)および比較例3(ジVal-H2G)の調製は実施例20および実施例23に示してある。比較例4(ジステアロイルH2G)は、実施例1の工程(b)に匹敵するエステル化条件での非保護H2Gのジエステル化により調製した。比較例5および8(Val/AcH2G)は、無水酢酸および関連モノバリンH2Gを用いて実施例4と同様にして調製した。比較例6(Ala/ステアロイルH2G)は、工程4においてN-t-Boc-L-アラニンを用いて実施例6と同様にして調製した。比較例7(Gly/デカノイル)は、N-t-Boc-L-グリシンで調製した工程(a)中間体を用いて実施例5と同様にして調製した。比較例9および10の調製は、それぞれ実施例24および25に示す。その結果を次頁の表2に示す。

10

20

30

表 2

化合物	R ₁	R ₂	バイオアベイラビリティ
比較例 1	水素	水素	8%
比較例 2	バリル	水素	29%
比較例 3	バリル	バリル	36%
実施例 1	バリル	ステアロイル	56%
比較例 4	ステアロイル	ステアロイル	1%
実施例 2	バリル	ミリストイル	57%
実施例 3	バリル	オレオイル	51%
実施例 4	バリル	ブチリル	45%
比較例 5	バリル	アセチル	11%
実施例 5	バリル	デカノイル	48%
実施例 6	バリル	ドコサノイル	48%
実施例 7	イソロイシル	ステアロイル	53%
実施例 8	イソロイシル	デカノイル	57%
実施例 9	イソロイシル	ミリストイル	49%
実施例 10	バリル	4-アセチルブチリル	52%
実施例 11	バリル	ドデカノイル	46%
実施例 12	バリル	パルミトイル	58%
実施例 17	ステアロイル	バリル	52%
比較例 6	アラニル	ステアロイル	23%
比較例 7	グリシル	デカノイル	25%
比較例 8	アセチル	バリル	7%
比較例 9	水素	ステアロイル	12%
比較例 10	ステアロイル	水素	7%

本発明の化合物と比較例の化合物とのバイオアベイラビリティの比較は、R₁/R₂での脂肪酸とR₁/R₂でのアミノ酸との特別の組み合わせが対応するジアミノ酸エステルまたはジ脂肪酸エステルに比べて有意に大きなバイオアベイラビリティをもたらすことを示している。たとえば、このモデルにおいて、実施例 1 の化合物は比較例 3 の対応ジバリンエステルに比べて 55% 良好なバイオアベイラビリティを示す。実施例 4 の化合物は対応ジバリンエステルに比べて 25% 良好なバイオアベイラビリティを示す。

10

20

30

40

50

さらに、たとえば比較例 5、6 および 7 の結果から、本発明の特定の脂肪酸のみが特定のアミノ酸との組み合わせで薬動力学パラメータにおけるこれら劇的で予測できない増大をもたらすことも明らかである。

生物学の実施例 2

ラットにおける血漿濃度

血漿濃度アッセイを雄のスプラーグドローリー由来ラットで行った。投与に先立ち、動物を一夜絶食させたが水分は自由にとらせた。評価すべき各化合物をプロピレングリコール中で 10 mg H₂G / ml に対応する濃度にて溶液 / 懸濁液として調製し、室温にて 8 時間振盪した。ラット群 (各群少なくとも 4 匹のラット) に各化合物の 10 mg / kg (1 ml / kg) 経口投与量を与えた; この投与量を胃管栄養法 (gavage) により投与した。投与後の選択した時点 (投与後 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間、6 時間、9 時間、12 時間、15 時間および 24 時間) でヘパリン処理血液試料 (0.4 ml / 試料) を各動物の尾静脈から得た。血液試料を直ちに氷浴中で冷却した。採取から 2 時間以内に血漿を遠心分離により赤血球から分離し、分析のときまで凍結させた。目的成分を血漿タンパク質からアセトニトリル沈殿を用いて分離した。凍結乾燥および再構成後、蛍光検出を用いる逆相 HPLC により血漿濃度を測定した。H₂G および他の被験化合物の経口取り込みを、経口投与から得られる曲線下 H₂G 面積を別の群のラットに投与した H₂G の 10 mg / kg 静脈内投与から得られるものと比較することによって決定した。その結果を上記表 1 B に示す。

生物学の実施例 3

サルにおけるバイオアベイラビリティ

実施例 1 および比較例 3 の化合物 (上記生物学の実施例 1 を参照) をカニクイザルに胃管栄養法により経口で投与した。これら溶液は、以下のものを含んでいた:

実施例 1 6.0 ml のプロピレングリコール中に 150 mg を溶解、25 mg / kg または 0.0295 ミリモル / kg に対応。

比較例 3 7.0 ml の水中に 164 mg を溶解、23.4 mg / kg または 0.0295 ミリモル / kg に対応。

血液試料を 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、10 時間および 24 時間で採取した。血漿を 2500 rpm で遠心分離により分離し、分析までに凍結乾燥する前に 54 で 20 分間不活化した。血漿 H₂G レベルを上記実施例 30 の HPLC / UV アッセイによりモニターした。

図 1 は血漿 H₂G 回収を時間の関数として示す。単一の動物試験から統計的に有意な結論を引き出すことはできないが、本発明の化合物を与えた動物は他の H₂G プロドラッグを与えた動物に比べて若干より速やかで若干より大きな H₂G への暴露を経験したように思われる。

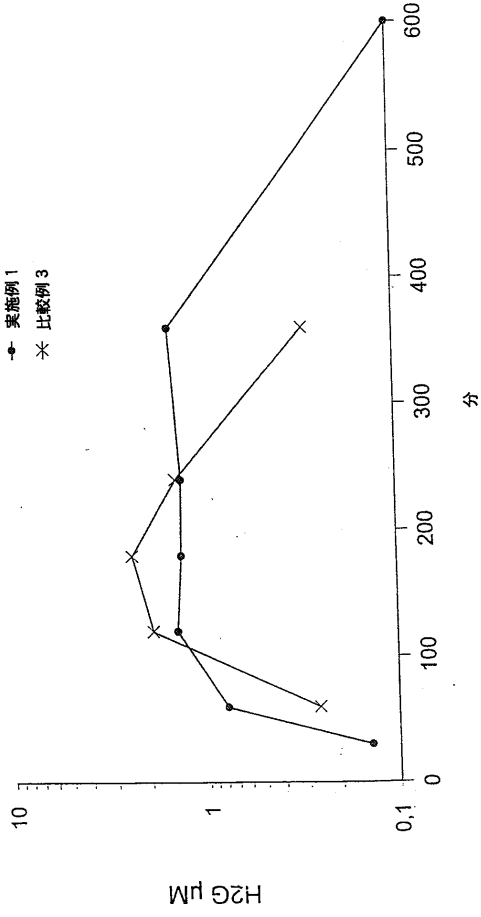
生物学の実施例 4

抗ウイルス活性

単純ヘルペスウイルス - 1 (HSV - 1) 感染マウスは、インビボでの抗ウイルス剤の効能を決定するための動物モデルとして用いることができる。LD₅₀ の 1000 倍の HSV - 1 を腹腔内接種したマウスに、現在市場に出回っている抗ヘルペス剤であるアシクロビルを含む製剤 (滅菌水ビヒクル中の 2% プロピレングリコール中に 21 および 83 mg / kg、毎日 3 回、経口) かまたは実施例 29 の化合物 (滅菌水ビヒクル中の 2% プロピレングリコール中に 21 および 83 mg / kg、毎日 3 回、経口) のいずれかを接種 5 時間後から開始して 5 日間連続で投与した。動物の存命を毎日評価した。その結果を図 2 に示すが、図 2 は生存率を時間に対して作図したものである。図の説明において、本発明の化合物は実施例 29 と、アシクロビルは ACV と表示してある。生存した HSV - 1 感染マウスのパーセントは、本発明の化合物を所定量投与した場合に等価量のアシクロビルを投与した場合に比べて有意に大きくなった。

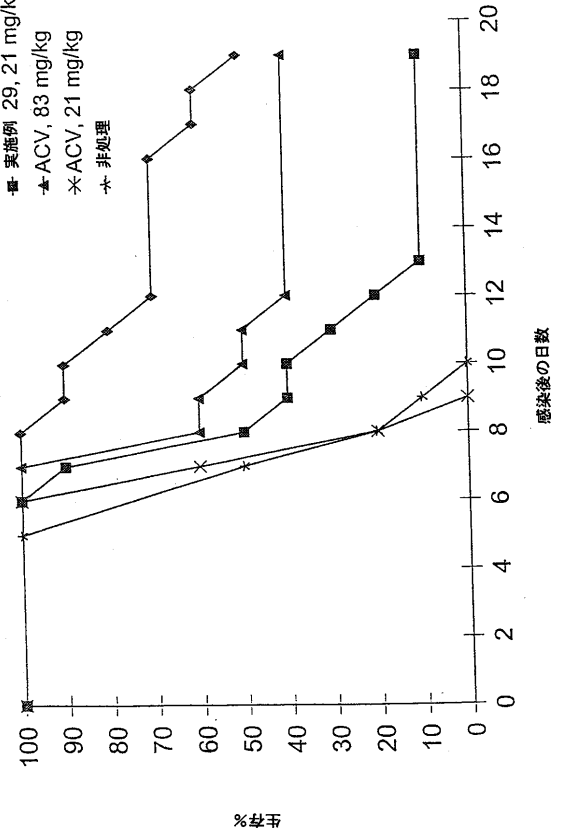
【 図 1 】

Figure 1



【 図 2 】

Figure 2



フロントページの続き

- (72)発明者 ジョウ, シャオ ション
スウェーデン、エス 1 4 1 4 1 フディング、カルケルシュヴェーゲン 1 2 番
- (72)発明者 リンドボリィ, ビェルン
スウェーデン、エス 6 4 0 5 0 ビェルンルンダ、ウルスタボリィ
- (72)発明者 ヨハンソン, ニルス・ゲンナー
スウェーデン、エス 1 5 0 2 3 エンヘルナ、ベーヴェルスティゲン 1 9 番

審査官 新留 素子

- (56)参考文献 特表平 0 3 - 5 0 4 2 4 3 (J P , A)
特開平 0 7 - 1 8 8 2 3 1 (J P , A)
国際公開第 9 4 / 0 2 4 1 3 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D473/18
A61K 31/522
A61P 31/18
A61P 31/22
C07D473/32
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)