(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3844654号
(P3844654)
(45)発行日　平成18年11月15日(2006.11.15)　(24)登録日　平成18年8月25日(2006.8.25)

(51)Int.Cl.		F I		
C07H 19/16	(2006.01)	C07H	19/16	
A61K 31/708	(2006.01)	A61K	31/708	
A61P 31/12	(2006.01)	A61P	31/12	
A61P 31/18	(2006.01)	A61P	31/18	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111

請求項の数 7　(全 65 頁)

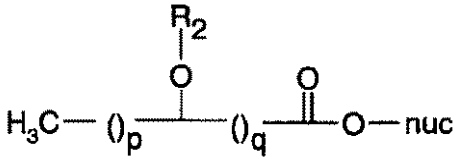
(21)出願番号	特願2000-509711 (P2000-509711)
(86)(22)出願日	平成10年8月14日 (1998.8.14)
(65)公表番号	特表2001-515079 (P2001-515079A)
(43)公表日	平成13年9月18日 (2001.9.18)
(86)国際出願番号	PCT/SE1998/001467
(87)国際公開番号	WO1999/009031
(87)国際公開日	平成11年2月25日 (1999.2.25)
審査請求日	平成13年7月30日 (2001.7.30)
(31)優先権主張番号	9702957-3
(32)優先日	平成9年8月15日 (1997.8.15)
(33)優先権主張国	スウェーデン(SE)
(31)優先権主張番号	9704147-9
(32)優先日	平成9年11月12日 (1997.11.12)
(33)優先権主張国	スウェーデン(SE)

(73)特許権者　592182539
メディヴィル・アクチボラグ
MEDIVIR AKTIEBOLAG
スウェーデン、エス－１４１　４４　フディンゲ、ルーナスティーゲン７番
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100068526
弁理士　田村　恭生
(74)代理人　100076521
弁理士　坪井　有四郎
(72)発明者　シャオ－ション・ジョウ
スウェーデン、エス－１４１　４１フディンゲ、カルケルシュヴェーゲン１２番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】レトロウイルス逆転写酵素およびＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）のＤＮＡポリメラーゼのインヒビターを含む抗ウイルス剤などのヌクレオシドアナログ

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉｇ：
【化３４】



Ig

（式中、Ｏ－ｎｕｃは、２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシンの５’－エステル残基；
R_2 はＬ－イソロイシンまたはバリンのエステル残基；
ｐは０、１または２～２０、ｑは０）で示される化合物または薬理学的に許容しうるその塩。
【請求項２】
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ブチリル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ヘキサノイ

ル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－オクタノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－デカノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ドデカノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ミリストイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－パルミトイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ステアロイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ドコサノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－エイコサノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ブチリル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ヘキサノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－オクタノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－デカノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ドデカノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ミリストイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－パルミトイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ステアロイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ドコサノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－エイコサノイル]グアノシン、
または薬理学的に許容しうるその塩
から選ばれる、請求項１に記載の化合物または薬理学的に許容しうるその塩。

【請求項３】

ｐ_が_０である、請求項１または２_に記載の化合物または薬理学的に許容しうるその塩。

【請求項４】

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]グアノシン；または２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]グアノシンまたは薬理学的に許容しうるその塩であり、その際、該プロピオニル残基がＬ－乳酸残基を構成する、請求項３に記載の化合物または薬理学的に許容しうるその塩。

【請求項５】

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオ

ニル]グアノシンまたは薬理学的に許容しうるその塩であり、その際、該プロピオニル残基がＬ－乳酸残基を構成する、請求項３に記載の化合物または薬理学的に許容しうるその塩。

【請求項６】

請求項１～５のいずれかに記載の化合物を有効成分として含む、ウイルス感染の予防または治療用剤。

【請求項７】

ウイルス感染がＨＢＶまたはレトロウイルスによって引き起こされる、請求項６に記載のウイルス感染の予防または治療用剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

（技術分野）

本発明は、レトロウイルス逆転写酵素およびＢ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）のＤＮＡポリメラーゼのインヒビターを含む抗ウイルス剤などのヌクレオシドアナログの分野に関する。本発明は、好ましい薬理パラメーターを有する新規化合物、その製法、これら化合物を含有する医薬組成物、およびそれを用いたＨＢＶやＨＩＶを含むウイルス性疾患および新生物疾患の抑制方法を提供する。

【０００２】

（背景技術）

国際特許出願第ＷＯ８８／００００５０には、化合物２',３'－ジデオキシ,３'－フルオログアノシン（ＦＬＧ）および３'－フルオロチミジン（ＦＬＴ）を含む一連の３'－フッ素化ヌクレオシドの抗レトロウイルス活性および抗ＨＢＶ活性が記載されている。後者の化合物は抗ＨＩＶ剤として臨床評価を受けており、その抗ウイルス活性および薬動力学は良好であるが、予期しない毒性を示した（Flexnerら、J. Inf. Dis. 170(6) 1394-403 (1994)）。前者の化合物ＦＬＧはインビトロで非常に活性であるが、本発明者らはそのバイオアベイラビリティーが余りにも不良（約４％）であるために該化合物のインビボでの有用性は腹腔内もしくは皮下投与した動物モデルに限られることを見出した。

【０００３】

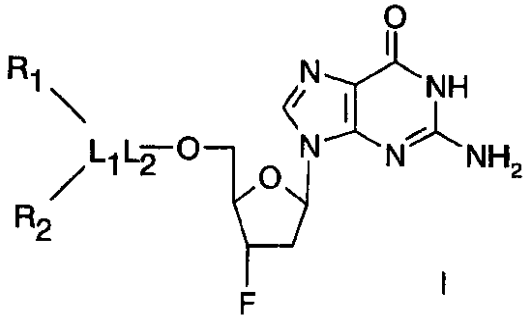
米国特許第４,９６３,６６２号は、一連の３'－フッ素化ヌクレオシドおよび対応三リン酸を包括的に開示しており、特にＦＬＴの５'－Ｏ－パルミトイル誘導体の調製をバイオアベイラビリティーの改善について報告することなく記載している。国際特許出願第ＷＯ９３　１３７７８には、塩基の６位を特にｎ－プロポキシ、シクロブトキシ、シクロプロパニルアミノ、ピペリジノまたはピロリジノで修飾したＦＬＧ誘導体が記載されている。国際特許出願第９３　１４１０３には、グアニンの６位の酸素がアミノ、エーテル、ハロまたはスルホネートで置換されたＦＬＧ誘導体が記載されている。

【０００４】

（発明の開示）

本発明の一つの側面に従い、式Ｉ：

【化３】



Ｉ

（式中、R_1は、ヒドロキシ、アミノまたはカルボキシから選ばれ、これらにはC_4－C_{22}

飽和または不飽和の任意に置換された脂肪酸もしくはアルコール、または脂肪族Ｌ－アミノ酸が任意にエステル結合またはアミド結合により結合している；
R_2は脂肪族Ｌ－アミノ酸の残基；
L_1は３官能性リンカー基；
L_2は存在しないかまたは２官能性リンカー基）で示される化合物および薬理学的に許容しうるその塩が提供される。

【０００５】

本発明はさらに、式Ｉの化合物およびその塩および薬理学的に許容しうる担体または希釈液を含む医薬組成物を提供する。本発明の他の側面は、たとえばレトロウイルスやＨＢＶに罹患した個体に有効量の式Ｉの化合物またはその塩を投与することにより式Ｉの化合物またはその塩をレトロウイルスまたはＨＢＶに接触させることを含む、ＨＢＶおよびレトロウイルス（ＨＩＶなど）の抑制方法を提供する。本発明はさらに、たとえばレトロウイルスやＨＢＶ感染の治療のための医薬の調製における式Ｉの化合物またはその塩の使用にも関する。

【０００６】

ＨＩＶなどのレトロウイルス、またはＨＢＶにより引き起こされる状態の治療において、式Ｉの化合物またはその塩を５０～１５００ｍｇの量で１日に１回、２回または３回、とりわけ１００～７００ｍｇを毎日２回または３回投与するのが好ましい。活性な代謝産物の０．０１～１００μｇ／ｍｌ、とりわけ０．１～５μｇ／ｍｌの血清レベルを達成するのが望ましい。

【０００７】

R_1が脂肪酸残基の場合は、偶数の合計炭素原子数、有利にはデカノイル（C_{10}）、ラウリル（C_{12}）、ミリストイル（C_{14}）、パルミトイル（C_{16}）、ステアロイル（C_{18}）、エイコサノイル（C_{20}）またはベヘノイル（C_{22}）を有するのが好ましい。脂肪酸は、好ましくは合計１０～２２、さらに好ましくは１６～２０、とりわけ１８の炭素原子を有する。脂肪酸は不飽和であってよく、１～３、とりわけ一つの二重結合を有していてよい。不飽和脂肪酸は、好ましくはｎ－３またはｎ－６系列に属する。都合のよい不飽和R_1基は、モノ不飽和酸のミリストオレイン酸、ミリステレイン酸（myristelaidic）、パルミトレイン酸、パルミテレイン酸（palmitelaidic）、ｎ６－オクタデセン酸、オレイン酸、エライジン酸、ガンドン酸（gandoic）、エルカ酸、ブラシジン酸、またはリノール酸、γ－リノレン酸、アラキドン酸およびα－リノレン酸などの多不飽和酸から誘導されるものを含む。しかしながら、脂肪酸としてのR_1は飽和されているのが好ましく、それはこれら化合物が優れた安定性および貯蔵期間を示す傾向があるからである。

【０００８】

脂肪族アルコール残基としてのR_1は、上記脂肪酸の一つに対応するのが好ましい。別の態様として、脂肪族アルコールは、メタノール、エタノールまたはプロパノールなどのより短いアルコールの残基を含んでいてよい。

【０００９】

飽和または不飽和脂肪酸またはアルコールとしてのR_1は、５つまでの同じまたは異なる置換基で任意に置換されていてよく、該置換基はヒドロキシ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル、C_1－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る。

【００１０】

R_2として適当な脂肪族アミノ酸としては、もしもR_1が存在する場合には、Ｌ－アラニン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシンおよび最も好ましくはＬ－バリンが挙げられる。合成を容易にするには、R_2およびR_1がともに脂肪族アミノ酸の残基、好ましくは同じ残基であるのが好ましい。

【００１１】

第一のリンカー基L_1に関しての３官能性なる表現は、該リンカーがそれぞれヒドロキシ

、アミンまたはカルボキシル基から誘導される少なくとも２つの官能基を包含する少なくとも３つの官能基を有することを意味し、該アミンおよびヒドロキシ官能基はR_1およびR_2のカルボキシ官能基とのエステル／アミド結合に利用でき、一方、該リンカー上のカルボキシ官能基はR_2または場合によってR_1の遊離のα－アミン官能基とのアミド結合かまたは脂肪族アルコールとしてのR_1とのエステル結合に利用できる。R_1自体がヒドロキシ、アミンまたはカルボキシ基である場合は（これら３つのうちではヒドロキシ基が現在のところ好ましい）、３官能性リンカー上の該官能基の一つは単純にこのヒドロキシ、アミンまたはカルボキシ基を含む。

【００１２】

３官能性リンカーはさらに、以下にさらに詳細に説明する任意の第二のリンカー基L_2かまたは２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシンなどの母ヌクレオシドの５'位のヒドロキシ基との結合のための第三の官能基を含む。適当な第三の官能基は任意の（もし存在するなら）リンカー基L_2上の共同官能基の性質に依存し、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、スルホニル、ホスホリル、ホスホニル、カルバモイルなどを含んでいてよい。もしもL_2が存在しないなら、この第一リンカーL_1上の第三の官能基は一般にカルボキシル官能基を含み、これはヌクレオシドアナログの５'－Ｏ基とエステル結合することができる。

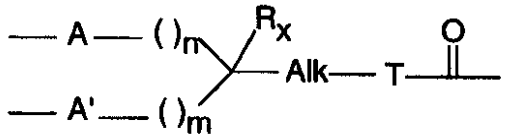
【００１３】

R_1およびR_2と共同する３官能性リンカー上の官能基は、好ましくはヒドロキシル官能基であり、結合はもし存在するならR_1脂肪酸、およびR_2のカルボキシル官能基とのエステル結合である。さらに好ましい態様は、R_1としての遊離のヒドロキシ基、およびR_2のカルボキシ官能基にエステル結合した該リンカー上のヒドロキシル官能基を含む。別の態様は、R_1としての（任意に保護した）カルボキシル基、およびR_2上のカルボキシ官能基にエステル結合した該リンカー上のヒドロキシル官能基を含む。

【００１４】

とりわけヌクレオシドに直接エステル結合するのに有用な３官能性L_1基は、式ＩＩａまたはＩＩｂ：

【化４】



IIa

（式中、ＡおよびＡ'は、リンカー上のヒドロキシとR_1またはR_2上のカルボキシとの間のエステル結合、またはリンカー上のカルボキシと脂肪族アルコールとしてのR_1上のヒドロキシとの間のエステル結合、またはリンカー上のアミンとR_1またはR_2上のカルボキシとの間のアミド結合、またはリンカー上のカルボキシルとR_1またはR_2上のアミンとの間のアミド結合であるか、またはR_1がそれ自体遊離のヒドロキシ、アミノまたはカルボキシである場合にはＡおよびＡ'の一方が上記のとおりであり他方がヒドロキシ、アミノまたはカルボキシである、

ＲｘはＨまたはC_1－C_3アルキル、

Ｔは結合、－Ｏ－または－ＮＨ－；

Ａｌｋは存在しないか、C_1－C_4アルキルまたはC_2－C_4アルケニル（上記と同様に任意に置換されている）；および

ｍおよびｎはそれぞれ独立に０、１または２である）に示すリンカーを含む。

【００１５】

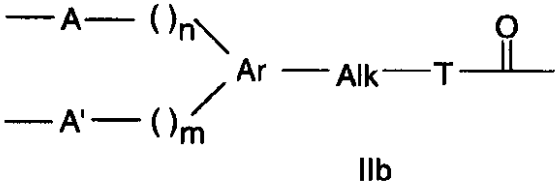
本発明のこの側面の好ましい態様において、R_1およびR_2基はそれぞれ式ＩＩａの左端の

官能性ヒドロキシ基（すなわちＡおよびＡ'）の各１とエステル結合を形成し、一方、右端のカルボニル残基は任意に第二のリンカー基L_2を介してヌクレオシドの５'－Ｏ－基にエステル結合する。

【００１６】

別の態様として、L_1基は式ＩＩｂ：

【化５】



IIb

（式中、Ａｒは５または６環原子を有する、飽和または不飽和の、好ましくは単環炭素環またはヘテロ環；
Ａ、Ａ'、Ｔ、Ａｌｋ、ｍおよびｎは前記と同じ）
のリンカーを含んでいてよい。

【００１７】

式ＩＩｂにおいて、Ａｒは、好ましくはピリジンやとりわけフェニルなどの芳香族基、たとえば、R_1およびR_2基を有するアームがそれぞれリンカーの残りに対してパラとオルト、メタとオルト、ともにオルト、または好ましくはパラとメタ、ともにパラまたはともにメタである芳香族残基である。

【００１８】

式ＩＩａおよびＩＩｂにおいて、ｍ、ｎおよびＡｌｋの下記組み合わせが現在のところ好ましい。

ｍ	ｎ	Ａｌｋ
１	０	メチレン
１	０	エチレン
１	１	不在
１	１	メチレン
１	１	エチレン
１	１	プロピレン
１	２	不在
１	２	メチレン
１	１	エテニレン
１	１	プロペニレン

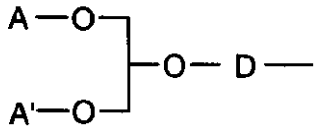
【００１９】

R_1およびR_2は異なる構造を有していてよいので、多くのL_1基、とりわけ式ＩＩａのL_1基はキラルな構造を定めるものであり、本発明はラセミ体としてまたは＞８０％、好ましくは＞９５％エナンシオマー的に純粋な調製物としてのすべてのエナンシオマーを包含する。

【００２０】

３官能性リンカーの特に好ましい基は、式ＩＩｃ：

【化６】



IIc

（式中、Ａは水素、脂肪族Ｌ－アミノ酸エステルのアシル残基または脂肪酸エステルのアシル残基、Ａ'は脂肪族アミノ酸残基のアシル残基、ＤはC_2－C_6飽和または不飽和のジカルボン酸である）
で示されるグリセリン誘導体を含む。式ＩＩｃの３官能性リンカーは、インビボで加水分解または他の仕方で分解されて天然の同一化合物（nature identical compounds）グリセリン、Ｌ－アミノ酸、脂肪酸（存在する場合）およびジカルボン酸を遊離し、これらはいずれも一般に安全に代謝されおよび／または人体より排泄される。ＡおよびＡ'は好ましくはともに脂肪族アミノ酸の残基であり、最も好ましくは同じ残基、とりわけＬ－バリンまたはＬ－イソロイシンの残基である。

【００２１】

式ＩＩｃの誘導体中のジカルボン酸残基がヌクレオシド上の５'ヒドロキシ官能基（または等価物）に直接エステル結合されている場合には、他の分析は３官能性リンカーL_1としてのグリセリン残基および２官能性リンカーL_2としてのジカルボン酸を定めることであろう。

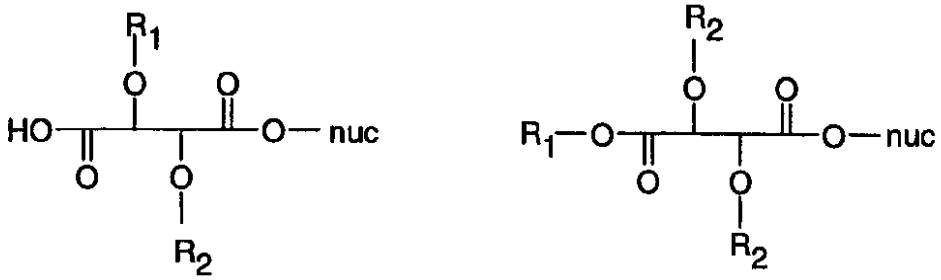
【００２２】

特に好ましいジカルボン酸残基としては、シュウ酸、マロン酸、タルトロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマール酸、リンゴ酸、酒石酸、グルタル酸、グルタコン酸、シトラコン酸、イタコン酸、エチジン－マロン酸、メサコン酸、アジピン酸、アリルマロン酸、プロピリデンマロン酸、ヒドロムコン酸、ピロシンコン酸およびムコン酸などから誘導されるものなどが挙げられる。ジカルボン酸残基は、たとえば上記R_1に関して脂肪酸として列記した置換基で任意に置換されていてよい。ヒドロキシ置換基は、今度は別のＬ－アミノ酸または脂肪酸残基によりエステル化されうる。

【００２３】

上記ジカルボン酸の幾つかは、それ自体、３官能性リンカーを定めうる。たとえば、酒石酸やリンゴ酸などのヒドロキシ置換ジカルボン酸は、本発明の範囲内の多くの立体配置を提供する。酒石酸を例にとると、カルボキシル官能基はヌクレオシドの５'－ヒドロキシル官能基との（任意に２官能性リンカーL_2を介して）エステル結合に利用できる。ヒドロキシ官能基は、R_2およびR_1脂肪酸またはアミノ酸の各カルボキシル官能基とのエステル結合に利用でき、一方、残りのカルボキシ基は遊離であるか、またはたとえばメチルエステルまたはエチルエステルなどの通常の薬理学的に許容しうるエステルで任意に保護することができる。別法として、遊離のカルボキシ官能基の任意の保護自体、R_1脂肪族アルコールとのエステルを含み、一方または両方のヒドロキシル官能基がR_2とエステル結合する：

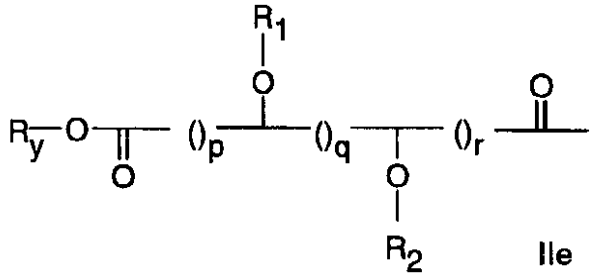
【化７】



【００２４】

上記酒石酸系列の好ましいリンカーは、式ＩＩｅ：

【化８】



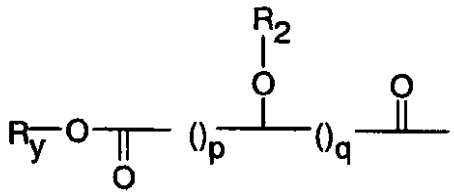
IIe

（式中、R_1およびR_2は前記と同じ、ｐ、ｑおよびｒはそれぞれ独立に０～５、好ましくは０または１、R_yは遊離の酸、R_1エステルまたは、メチル、ベンジル、とりわけエチルエステルなどの通常の薬理学的に許容しうるカルボキシ保護基）およびR_1およびR_2が逆になったその異性体として総括的に示すことができる。

【００２５】

リンゴ酸系列の好ましいリンカーは、式：

【化９】



IIf

（式中、R_y、ｐ、ｑおよびR_2は前記と同じ、好ましくはｐおよびｑは０）を有する。

【００２６】

それゆえ、本発明のこの側面の好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：

５'－Ｏ－[３－メトキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオニル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

５'－Ｏ－[３－ベンジルオキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオニル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

５'－Ｏ－[３－メトキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオニル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

５'－Ｏ－[３－ベンジルオキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオニル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

５'－Ｏ－[４－メトキシカルボニル－２,３－ビス－バリルオキシ－ブチリル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

５'－Ｏ－[４－ベンジルオキシカルボニル－２,３－ビス－バリルオキシ－ブチリル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

５'－Ｏ－[４－メトキシカルボニル－２,３－ビス－イソロイシルオキシ－ブチリル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

５'－Ｏ－[４－ベンジルオキシカルボニル－２,３－ビス－イソロイシルオキシ－ブチリル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン；

とりわけＬ－リンゴ酸およびＬ－酒石酸から誘導されるもの；および末端カルボキシ官能基に対して通常の薬理学的に許容しうるエステルを用いた対応誘導体。

【００２７】

特に好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：

５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオニル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

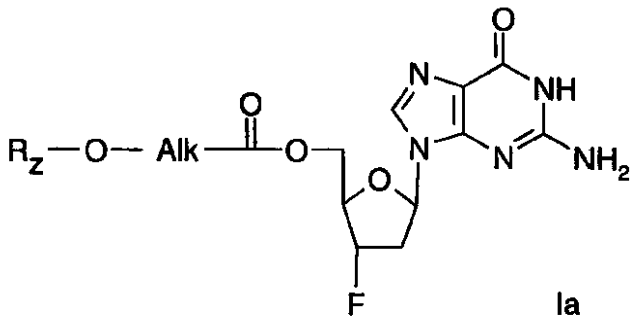
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオニル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、

５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２,３－ビス－バリルオキシ－ブチリル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、
５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２,３－ビス－イソロイシルオキシ－ブチリル]－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン、とりわけＬ－リンゴ酸およびＬ－酒石酸から誘導される異性体。

【００２８】

本発明の関連する別の側面においてはR_1およびR_2の一方は省かれる。
本発明のこの側面の代表的化合物には、式Ｉａ：

【化１０】



Ia

（式中、Ａｌｋは任意に置換されたC_1－C_4アルキルまたはC_2－C_4アルケニル、R_zは上記R_1およびR_2について定義した脂肪族Ｌ－アミノ酸または脂肪酸のエステル残基である）により示されるものが含まれる。本発明のこの側面のリンカーは、炭酸、グリコール酸、ヒドロキシプロパン酸、ヒドロキシ酪酸、ヒドロキシ吉草酸またはヒドロキシカプロン酸などのα－ヒドロキシωカルボン酸から都合よく調製される。

【００２９】

式Ｉａの代表的化合物としては、以下のものが挙げられる：
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシ)－ペンタノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[６－(Ｌ－バリルオキシ)－ヘキサノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[５－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ペンタノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[６－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ヘキサノイル]グアノシン、
および薬理学的に許容しうるその塩。

【００３０】

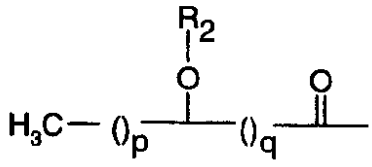
式Ｉａの特に好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[４－(Ｌ－バリルオキシ)－ブチリル]グアノシン；および
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[４－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ブチリル]グアノシンおよび薬理学的に許容しうるその塩。これら化合物において、インビボでの加水分解およびR_2基の除去は反応性の末端ラジカルを遊離させ、該ラジカルは環化し、母ヌクレオシドの有効な遊離を促進する傾向があるであろう。

【００３１】

本発明の関連する別の側面において、脂肪酸残基としてのR_1自体がリンカーとして用いられ、R_2の脂肪族Ｌ－アミノ酸残基が該脂肪酸アルキル鎖上、たとえばβ－炭素上のア

ミノ、ヒドロキシまたはカルボキシ官能基とエステル／アミド結合する。この態様において、R_1の脂肪酸はヌクレオシドの５'－ヒドロキシ（または等価物）官能基上に直接エステル結合し、R_2基は一般にすでに該脂肪酸上にエステル／アミド結合している。別の態様として、官能化脂肪酸（カルボキシ／ヒドロキシ／アミノ官能基は適当に保護されている）をR_2とのカップリングの前にまずヌクレオシドにエステル結合させ、脱保護することができる。この側面の好ましい態様によるリンカーは、式ＩＩｄ：

【化１１】



IId

（式中、R_2は脂肪族Ｌ－アミノ酸の残基、ｐは０、１または２～２０（任意に二重結合を含む）、ｑは０～５、好ましくは０である）を有する。

【００３２】

代表的な化合物としては、以下のものが挙げられる：

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ブチリル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ヘキサノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－オクタノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－デカノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ドデカノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ミリストイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－パルミトイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ステアロイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ドコサノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－エイコサノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ブチリル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ヘキサノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－オクタノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－デカノイル]グアノシン、

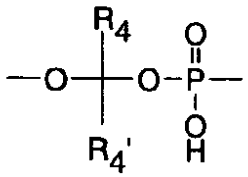
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ドデカノイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ミリストイル]グアノシン、

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－パルミトイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ステアロイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ドコサノイル]グアノシン、
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－エイコサノイル]グアノシン、
および６および９オクタデカノイル誘導体などの対応ｎ－３およびｎ－６モノ不飽和アナログ。

【００３３】
式ＩＩｄにおいて、ｐおよびｑは好ましくは０であり、それゆえ、乳酸誘導体、好ましくはＬ－乳酸誘導体、たとえば
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]グアノシン；および
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]グアノシンおよび
分解産物である乳酸およびアミノ酸はともに生理学的に充分に許容しうるので薬理学的に許容しうるその塩を定める。

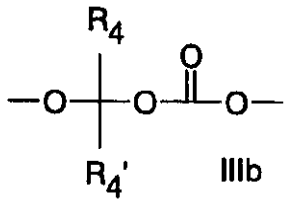
【００３４】
第二のリンカー基L_2に関して２官能性なる表現は、該リンカーが第一のリンカー基L_1とヌクレオシドの５'－Ｏ基との間のスペーサーまたは架橋として機能することを可能にする２つの官能基を有することを意味する。たとえば、任意の基L_2は式ＩＩＩａ：
【化１２】



IIIa

（式中、R_4およびR_4'は水素またはC_1－C_4アルキル）で示されるリンカーを含む。式ＩＩＩａにおいてR_4は好ましくは水素、メチル、エチルまたはイソプロピルであり、R_4'は水素である。式ＩＩＩａのリンカーは、ＦＬＧ母化合物などの多くのヌクレオシドがウイルスポリメラーゼを阻害しうる前にまず細胞酵素によってリン酸化されなければならないので都合がよいものである。本発明の化合物の最初のまたはその後の加水分解はインビボでモノリン酸化ヌクレオシドを遊離し、これは直ちに二リン酸および三リン酸への変換に利用される。

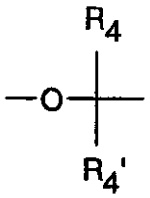
【００３５】
別の態様において、任意の２官能性リンカー基L_2は、式ＩＩＩｂ：
【化１３】



IIIb

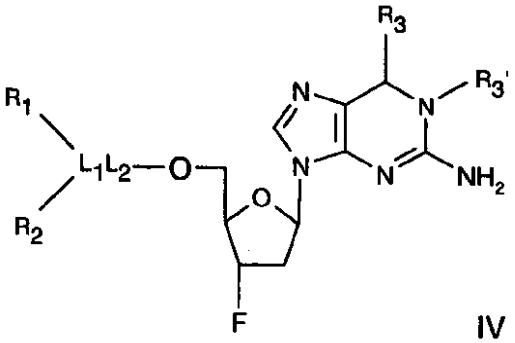
（式中、R_4およびR_4'はそれぞれ独立にC_1－C_4アルキルである）で示される構造を有していてよい。

【００３６】
２官能性リンカーのさらに他の基は、式ＩＩＩｃ：
【化１４】



IIIc

を有する。上記のように、２官能性リンカーの好ましい基は、コハク酸などのα,ω－ジカルボン酸C_2－C_6アルキル誘導体を含み、該誘導体は任意に置換されていてよく（たとえば、脂肪酸としてのR_1について上記で定義した置換基で）、および／またはｎ－３またはｎ－６モノ不飽和などのようにモノ不飽和または多不飽和であってよい。このクラスの好ましい残基は上記に挙げたものである。
【００３７】
上記開示はジカルボン酸L_2基と組み合わせたグリセリンL_1基に専ら集中しているが、広範囲の様々な３官能性リンカーをジカルボン酸L_2基、たとえば、右端のカルボニルを欠く上記式ＩＩａおよびＩＩｂの構造と組み合わせるのに適しているのが評価されるであろう。
【００３８】
本発明はさらに、ＦＬＧグアニン塩基の２位および６位におけるプロドラッグ誘導体などのインビボでＦＬＧを遊離する従来のＦＬＧプロドラッグの$R_1(R_2)L_1L_2$－誘導体を含む二重プロドラッグを包含する。そのような従来のＦＬＧプロドラッグの例としては式ＩＶ：
【化１５】



IV

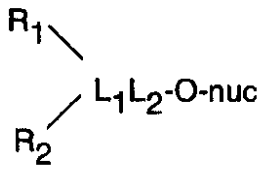
（式中、R_1、R_2、L_1およびL_2は前記と同じ；R_3はＨ、N_3、NH_2またはＯＨまたは薬理学的に許容しうるそのエーテルまたはエステル；R_3'は芳香族結合または水素である）で示される化合物が挙げられる。
【００３９】
R_3のための可能な薬理学的に許容しうるエステルとしては、ステアロイル、オレオイルなどの上記R_1に関して定義した脂肪酸またはアセチルやブチリルなどのより短いエステルが挙げられる。他の可能なエステルとしては、R_2のアミノ酸誘導体または一リン酸などのリン酸のエステルが挙げられる。他のエステルとしては、対応脂肪酸または炭酸アルキルアリール、カルバメートまたはスルホン酸エステルが挙げられる。
【００４０】
R_3に対する適当な薬理学的に許容しうるエーテルとしては、C_1－C_6アルキル、シクロアルキル、ベンジルやメチルピリジルなどのC_6－C_{12}アルカリルが挙げられ、これらのいずれも上記R_1に関して任意に置換されていてよい。都合のよいエーテルとしては、上記ＷＯ９３　１３７７８に記載されたもの、たとえば、ｎ－プロポキシ、シクロブトキシ

、シクロプロパニルアミノ、ピペリジノ、ピロリジノなどが挙げられる。

【００４１】

本発明をモノヒドロキシル化ヌクレオシドＦＬＧに関して記載したが、他のモノヒドロキシル化ヌクレオシドアナログ、とりわけモノヒドロキシル基がヌクレオシドの５'ヒドロキシ官能基に対応するものから対応の誘導体を調製できることが評価されるであろう。それゆえ、本発明の他の側面は、式Ｉｃ：

【化１６】



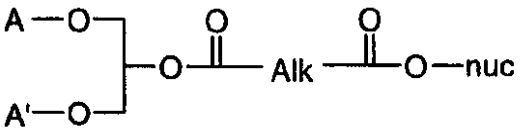
Ic

（式中、R_1、R_2、L_1およびL_2は前記と同じ；－Ｏ－ｎｕｃはモノヒドロキシル含有Ｄ－またはＬ－ヌクレオシドアナログの残基である）で示される化合物を提供する。本発明のこの側面による代表的ヌクレオシドとしては、アシクロビルなどの非環状ヌクレオシドアナログ、およびｄｄＩ（ジダノシン（didanosinc））、ｄｄＣ（ザルシタビン（zalcitabine））、ｄ４Ｔ（スタブジン（stavudine））、ＦＴＣ、ラミブジン（lamivudine）（３ＴＣ）、１５９２Ｕ８９（４－[２－アミノ－６－(シクロプロピルアミノ)－９Ｈ－プリン－９－イル]－２－シクロペンテン－１－メタノール）、ＡＺＴ（ジドブジン（zidovudine））、ＤＡＰＤ（Ｄ－２,６－ジアミノプリンジオキソラン）、Ｆ－ｄｄＡなどの環状ヌクレオシドアナログが挙げられるが、これらはそれぞれヌクレオシドの技術分野でよく知られたものである。多数の一水酸基Ｌ－ヌクレオシドが開発されており、本発明はこれら化合物に対しても有用性を見出すであろう。本発明のこの側面内の化合物は、母化合物の対応適応症、たとえば、アシクロビル誘導体についてはヘルペスウイルス感染、ｄｄＩ、スタブジン、ｄｄＣ、ラミブジン、ＡＺＴおよび１５９２Ｕ８９についてはＨＩＶ、ラミブジン、ＦＴＣについてはＨＢＶにおいて有用性を見出すであろう。

【００４２】

式Ｉｃ内の好ましいサブグループは、式Ｉｃ'：

【化１７】



Ic'

（式中、Ａ、Ａ'、ＡｌｋおよびＯ－ｎｕｃは前記と同じ）で示される一水酸基ヌクレオシドの誘導体を含む。上記式Ｉｃ'は、ＡおよびＡ'がグリセリンの１位および３位から垂れ下がり、L_2はグリセリンの２位から垂れ下がっている化合物を示している。他の異性体では、ＡおよびＡ'が１および２位または２および３位から、L_2が３または２位からそれぞれ垂れ下がっている。

【００４３】

本発明のこの側面内の代表的な化合物としては、以下のものが挙げられる：

４'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]アシクロビル、

４'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]アシクロビル、

４'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニ

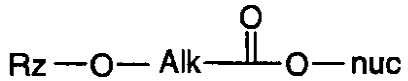
ル)プロピオニル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]アシクロビル、
５'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]－２',３'－ジデオキシイノシン、
５'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]－２',３'－ジデオキシイノシン、
５'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]－２',３'－ジデオキシイノシン、
５'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシ

カルボニル)プロピオニル]－２',３'－ジデオキシイノシン、
５'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]－２',３'－ジデオキシイノシン、
５'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]－２',３'－ジデオキシイノシン、
５'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]－２',３'－ジデオキシイノシン、
５'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]－２',３'－ジデオキシイノシン、
５'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－((２,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－((２－ヒドロキシ－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシ－３－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－((１,３－ビス－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－((１－ヒドロキシル－３－Ｌ－イソロイシルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル)プロピオニル]スタブジン、
４－[２－アミノ－６(シクロプロピルアミノ)－９Ｈ－プリン－９－イル]－２－シクロペンテン－１－メタノールの対応誘導体、および薬理学的に許容しうるその塩。

【００４４】

本発明のこの側面内の化合物の他のサブセットは、式Ｉｄ：

【化１８】



Id

（式中、ＲｚおよびＡｌｋは式Ｉａの定義と同じ、Ｏ－ｎｕｃは前記と同じ）で示される化合物を含む。

【００４５】

式Ｉｄの代表的化合物としては、以下のものが挙げられる：
４'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシ)－ペンタノイル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[６－(Ｌ－バリルオキシ)－ヘキサノイル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[３－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[５－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ペンタノイル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[６－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ヘキサノイル]アシクロビル、
５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシ)－ペンタノイル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[６－(Ｌ－バリルオキシ)－ヘキサノイル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[３－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]ｄｄＩ、

５'－Ｏ－[５－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ペンタノイル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[６－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ヘキサノイル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシ)－ペンタノイル]スタブジン、
５'－Ｏ－[６－(Ｌ－バリルオキシ)－ヘキサノイル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[５－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ペンタノイル]スタブジン、
５'－Ｏ－[６－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ヘキサノイル]スタブジン、
５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシ)－ペンタノイル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[６－(Ｌ－バリルオキシ)－ヘキサノイル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[５－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ペンタノイル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[６－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ヘキサノイル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシ)－ペンタノイル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[６－(Ｌ－バリルオキシ)－ヘキサノイル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[５－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ペンタノイル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[６－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ヘキサノイル]ラミブジン、
４－[２－アミノ－６(シクロプロピルアミノ)－９Ｈ－プリン－９－イル]－２－シクロペンテン－１－メタノールの対応誘導体、および薬理学的に許容しうるその塩。

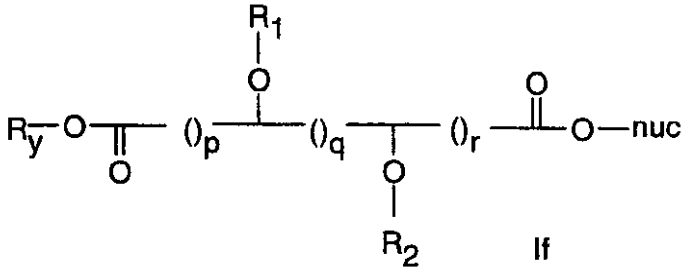
【００４６】

式Ｉｄ内の特に好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：
４'－Ｏ－[４－(Ｌ－バリルオキシ)－ブチリル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[４－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ブチリル]アシクロビル、
５'－Ｏ－[４－(Ｌ－バリルオキシ)－ブチリル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[４－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ブチリル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[４－(Ｌ－バリルオキシ)－ブチリル]スタブジン、
５'－Ｏ－[４－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ブチリル]スタブジン、
５'－Ｏ－[４－(Ｌ－バリルオキシ)－ブチリル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[４－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ブチリル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[４－(Ｌ－バリルオキシ)－ブチリル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[４－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－ブチリル]ラミブジン、
および４－[２－アミノ－６(シクロプロピルアミノ)－９Ｈ－プリン－９－イル]－２－シクロペンテン－１－メタノールの対応誘導体；および薬理学的に許容しうるその塩。これら化合物において、インビボでの加水分解およびR_2基の除去は反応性のラジカルを遊離し、該ラジカルは環化し、母ヌクレオシドの有効な遊離を促進する傾向があるであろう。

【００４７】

同様に、本発明は式Ｉｆ：

【化１９】



If

（式中、R_1、R_2、R_y、ｐ、ｑ、ｒおよびｏ－ｎｕｃは前記と同じ）で示される化合物

をも包含する。

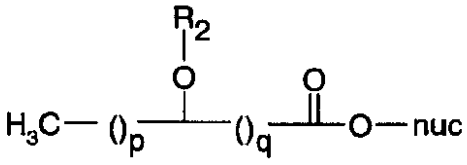
【００４８】

本発明のこの側面の好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオニル]－ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオニル]－ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－バリルオキシ－ブチリル]－ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－イソロイシルオキシ－ブチリル]－ｄｄＩ、
４'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオニル]－アシクロビル、
４'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオニル]－アシクロビル、
４'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－バリルオキシ－ブチリル]－アシクロビル、
４'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－イソロイシルオキシ－ブチリル]－アシクロビル、
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオニル]－ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオニル]－ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－バリルオキシ－ブチリル]－ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－イソロイシルオキシ－ブチリル]－ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオニル]－スタブジン、
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオニル]－スタブジン、
５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－バリルオキシ－ブチリル]－スタブジン、
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオニル]－ラミブジン、
５'－Ｏ－[３－エトキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオニル]－ラミブジン、
５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－バリルオキシ－ブチリル]－ラミブジン、
５'－Ｏ－[４－エトキシカルボニル－２，３－ビス－イソロイシルオキシ－ブチリル]－ラミブジン、
および４－[２－アミノ－６(シクロプロピルアミノ)－９Ｈ－プリン－９－イル]－２－シクロペンテン－１－メタノールの対応リンゴ酸および酒石酸誘導体；および薬理学的に許容しうるその塩。各場合において、Ｌ－酒石酸およびＬ－リンゴ酸誘導体からの異性体が好ましい。

【００４９】

本発明はまた、式Ｉｇ：

【化２０】



Ig

（式中、R_2、ｐ、ｑおよびＯ－ｎｕｃは前記と同じ）で示される化合物をも包含する。
【００５０】
式Ｉｇの好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：
４'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]アシクロビル、
４'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]アシクロビル、
５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]ｄｄＩ、
５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]スタブジン、
５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]ラミブジン、
５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]ＤＡＰＤ、
５'－Ｏ－[２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピオニル]ＤＡＰＤ、
および４－[２－アミノ－６(シクロプロピルアミノ)－９Ｈ－プリン－９－イル]－２－シクロペンテン－１－メタノールの対応誘導体；および薬理学的に許容しうるその塩。そのような化合物の分解産物である乳酸およびアミノ酸はともに生理学的に充分に許容しうる。
【００５１】
本発明の化合物は塩を形成することができ、該塩は本発明の他の側面を構成する。式Ｉの化合物の適当な薬理学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、シュウ酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、フマール酸、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、ラクトビオン酸、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。式Ｉの化合物は、ある場合には水和物として単離できる。
【００５２】
本明細書において使用する「Ｎ－保護基」または「Ｎ－保護」なる語は、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意味する。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、ピバロイル、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、α－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シル基；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－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α,α－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、アリル、Ｆ－ｍｏｃ、ベンゾイル、ピバロイル、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。

【００５３】

ヒドロキシルおよび／またはカルボキシ保護基もまた上記グリーンの文献に広範囲に紹介されており、メチルエーテル、置換メチルエーテル、たとえば、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、ｔ－ブトキシメチル、２－メトキシエトキシメチルなど、シリルエーテル、たとえば、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、トリベンジルシリル、トリフェニルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルなど、置換エチルエーテル、たとえば、１－エトキシメチル、１－メチル－１－メトキシエチル、ｔ－ブチル、アリル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチルなど、アラルキル基、たとえば、トリチル、およびピクシル（９－ヒドロキシ－９－フェニルキサンテン誘導体、とりわけクロライド）などのエーテルを含む。エステルヒドロキシ保護基としては、ギ酸エステル、ベンジルギ酸エステル、クロロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、ピバル酸エステル、アダマンタン酸エステル（adamantoate）、メシト酸エステル、安息香酸エステルなどのエステルが挙げられる。カーボネートヒドロキシ保護基としては、メチルビニル、アリル、シンナミル、ベンジルなどが挙げられる。

【００５４】

抗ウイルスインヒビターおよびＨＢＶインヒビターの通常のプラクティスに従い、１～３またはそれ以上の他の抗ウイルス剤、たとえば、ＨＩＶの場合、ＡＺＴ、ｄｄＩ、ｄｄＣ、ｄ４Ｔ、３ＴＣ、Ｈ２Ｇ、ホスカーネット（foscarnet）、リトナビル（ritonavir）、インジナビル（indinavir）、サキナビル（saquinavir）、ネビラピン（nevirapine）、デラビリジン（delaviridine）、ベルテックス（Vertex）ＶＸ４７８またはアグロン（Agouron）ＡＧ１３４３など、またはＨＢＶの場合、ラミブジン、インターフェロン、ファンシクロビル（famciclovir）などを同時に投与するのが有利である。そのような他の抗ウイルス剤は、通常、それぞれの治療価をおおまかに反映するような相対的な投与量にて投与されるであろう。式Ｉの化合物またはその塩に対して１００：１～１：１００、とりわけ２５：１～１：２５のモル比が、しばしば都合よいであろう。他の抗ウイルス剤の投与は、一般にヘルペス感染の治療を意図する抗ウイルス剤ヌクレオシドでは余り認められないものである。

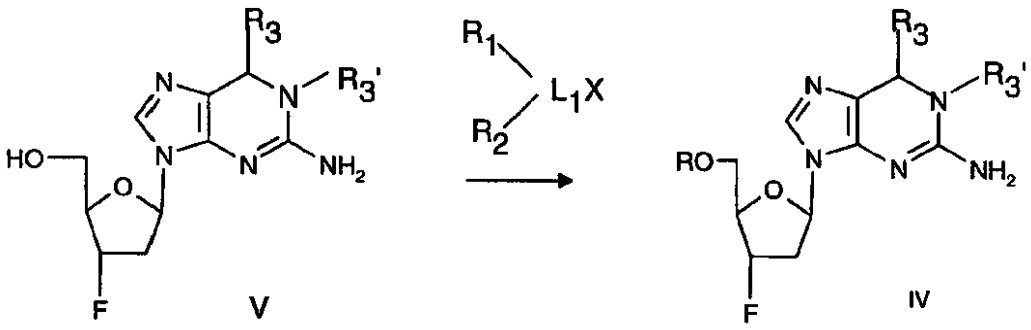
【００５５】

活性成分を単独で投与することが可能である場合には、医薬調合物の一部として用いるのが好ましい。そのような調合物は、１またはそれ以上の許容しうる担体／賦形剤および任意に他の治療成分とともに上記活性成分を含むであろう。担体は、該調合物の他の成分と両立することができ、受容者に有害でないという意味で許容しうるものでなければならない。

【００５６】

該調合物には、直腸経由、鼻経由、局所的（口内および舌下を含む）、膣経由または非経口的（皮下、筋肉内、静脈内および皮内を含む）投与のものが含まれるが、好ましくは該調合物は経口で投与する調合物である。該調合物は、単位投与剤型、たとえば、錠剤や徐放カプセル剤にて都合よく提供でき、調剤の技術分野でよく知られた方法により調製できる。

【００５７】
そのような方法には、上記活性成分を担体と混合する工程が含まれる。一般に、調合物は、活性成分を液体担体または微細に破砕した固体担体または両担体と均一かつ充分に混合し、ついで必要なら製品に成型することにより調製する。本発明は、式Ｉの化合物または薬理学的に許容しうるその塩を薬理学的に許容しうる担体またはビヒクルと混合することを含む、医薬組成物の製造方法をも包含する。医薬調合物の調製が医薬賦形剤と塩の形態の活性成分との充分な混合を含むなら、非塩基性、すなわち酸性かまたは中性の賦形剤を用いるのがしばしば好ましい。
【００５８】
本発明における経口投与のための調合物は、それぞれ所定量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤などの個別の単位（discrete units）として；散剤または顆粒剤として；水性液体または非水性液体中の活性成分の液剤または懸濁剤として；または水中油液体エマルジョンまたは油中水液体エマルジョンとして、およびボーラスとして提供できる。
【００５９】
経口投与のための組成物（たとえば、錠剤やカプセル剤）に関しては、適当な担体なる語は、通常の賦形剤、たとえば結合剤（たとえばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ショ糖およびデンプン）；充填剤および担体（たとえば、コーンスターチ、ゼラチン、乳糖、ショ糖、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウムおよびアルギン酸）；および滑沢剤（たとえば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウムおよび他の金属性ステアリン酸塩、ステアリン酸グリセリンエステル、ステアリン酸、シリコーン液、タルクワックス、オイルおよびコロイド状シリカ）などのビヒクルを含有する。ペパーミント、冬緑油、チェリー香料などの香料剤も用いることができる。投与剤型を容易に識別できるように着色剤を添加するのが望ましい。錠剤はまた、当該技術分野でよく知られた方法によりコーティングすることもできる。
【００６０】
錠剤は、任意に１またはそれ以上の補助成分とともに圧縮または成型により製造できる。圧縮錠剤は、適当な機械で粉末や顆粒などの自由流動形態の活性成分を任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性剤または分散剤と混合して圧縮することにより調製できる。成型錠剤は、適当な機械で不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を成型することにより調製できる。錠剤は、任意にコーティングしまたは刻み目を入れることができ、活性成分の緩やかなまたは制御された放出を可能とすべく調合することができる。
【００６１】
経口投与に適した他の調合物としては、着香基剤、通常、ショ糖およびアラビアゴムまたはトラガカントゴム中に活性成分を含むトローチ；ゼラチンやグリセリンなどの不活性基剤、またはショ糖およびアラビアゴム中に活性成分を含むパステル剤；および適当な液体担体中に活性成分を含む口内洗剤が挙げられる。
【００６２】
本発明のさらに他の側面は、ヌクレオシド（ここでは式ＶのＦＬＧにより示す）の典型的には５'ヒドロキシ基におけるアシル化：
【化２１】



（式中、$R_1(R_2)L_1X$（式中、R_1、R_2およびL_1は前記と同じかまたはその保護誘導体である）は、式ＩＩａまたはＩＩｂのカルボン酸誘導体などの活性化酸を表す）を含む、式ＩまたはＩｃの化合物の製造方法を提供する。別の態様として、活性化酸は、式$R_1(R_2)$グリセリン－Ｄ－Ｘ（式中、R_1、R_2およびＤは式ＩＩｃにおける定義と同じ）の化合物または式Ｉａの化合物の場合は活性化Ｒｚ－Ｏ－Ａｌｋ－Ｃ(＝Ｏ)Ｘ誘導体を包含する。後者の場合、リンカーは適当に保護したＤまたはω－ヒドロキシカルボン酸をヌクレオシドにエステル結合させ、末端のカルボキシまたはヒドロキシ官能基を脱保護し、ついで適当に保護したグリセリンまたはその上のＲｚ残基をエステル化することにより順番に構築できる。

【００６３】

アシル化に使用する活性化誘導体としては、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る。代表的な活性化酸誘導体としては、酸クロライド、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－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。他の活性化酸としては、式ＲＸにおいてＸがＯＲ'残基（式中、Ｒは本明細書に定義するR_2、Ｒ'は、たとえば、$COCH_3$、$COCH_2CH_3$または$COCF_3$である）を表すものまたはＸがベンゾトリアゾールであるものが挙げられる。

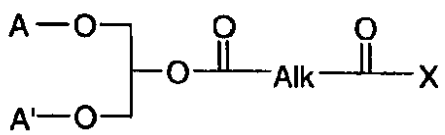
【００６４】

対応する方法は、本発明を他のモノヒドロキシル化ヌクレオシドに適用する場合も適用できる、すなわち、活性化誘導体はアシクロビル、ｄｄＩ、ＦＴＣ、ラミブジン、１５９２Ｕ８９、ＤＡＰＤ、Ｆ－ｄｄＡなどの一水酸基ヌクレオシドの遊離５'ヒドロキシ（または等価物）にエステル結合させることができるであろう。

【００６５】

上記方法に用いた中間体自体、新規な化合物、とりわけ式ＩＩｃ'：

【化２２】



IIc'

（式中、Ａ、Ａ'およびＡｌｋは前記と同じ（ＡおよびＡ'は任意に通常の保護基で保護してよい）、Ｘは遊離の酸または上記活性化酸である）で示される化合物を定める。

【００６６】

式ＩＩｃ'で示される代表的化合物としては、以下のものが挙げられる：

マロン酸２，３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、

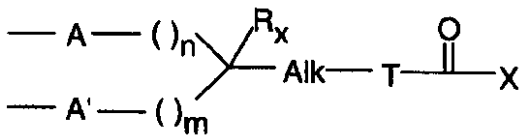
マロン酸２，３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、

マロン酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
マロン酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
マロン酸２，３－ビス－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
マロン酸２，３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
マロン酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
マロン酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
コハク酸２，３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
コハク酸２，３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
コハク酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
コハク酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
コハク酸２，３－ビス－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
コハク酸２，３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
コハク酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
コハク酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
グルタル酸２，３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
グルタル酸２，３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
グルタル酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
グルタル酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル、
グルタル酸２，３－ビス－(Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
グルタル酸２，３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
グルタル酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル
、
グルタル酸２，３－ビス－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)－プロピルエステル、
および上記各化合物の対応酸ハライド、とりわけ、クロライド、酸無水物およびジエステル、たとえば
コハク酸２，３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル，４－メトキシベンジルエステル
コハク酸２，３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル，１，１－ジメチルエチルエステルなど。

【００６７】

中間体のさらに好ましいグループは、式ＩＩａ'：

【化２３】



IIa'

（式中、Ｒｘ、Ａｌｋ、ｍ、ｎおよびＴは前記と同じ、ＡおよびＡ'は該リンカー上のヒドロキシ官能基にエステル結合したＬ'－脂肪族アミノ酸（必要に応じてＮ－保護したもの）のアシル残基であるか、またはＡおよびＡ'の一方が該アシル残基であり他方が遊離のヒドロキシ基である、Ｘは遊離の酸または上記活性化酸を表す）で示されるものを包含する。好ましくはＡおよびＡ'は同じアミノ酸残基である。

【００６８】

他の新規な中間体は、式Ｉａの化合物の遊離または活性化酸前駆体、たとえば、３－Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリルオキシプロパン酸、３－Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリルオキシプロパン酸、３－Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシプロパン酸、３－Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシプロパン酸、３－Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシプロパン酸、３－Ｎ－ＣＢ

Ｚ－Ｌ－イソロイシルオキシプロパン酸、４－Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリルオキシ酪酸、４－Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリルオキシ酪酸、４－Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ酪酸、４－Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ酪酸、３－Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ酪酸、３－Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－イソロイシルオキシ酪酸など、および活性化誘導体、たとえば酸ハライドを包含する。

【００６９】

さらに新規の中間体として、上記式ＩＩｅおよびＩＩｆの化合物の前駆体、とりわけＬ－リンゴ酸やＬ－酒石酸などの「天然の」立体配置から誘導されるものを包含し、たとえば、以下のものが挙げられる：

３－エトキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオン酸
３－エトキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオン酸
４－エトキシカルボニル－２,３－ビス－バリルオキシ－酪酸
４－エトキシカルボニル－２,３－ビス－イソロイシルオキシ－酪酸
３－ベンジルオキシカルボニル－２－バリルオキシ－プロピオン酸
３－ベンジルオキシカルボニル－２－イソロイシルオキシ－プロピオン酸
４－ベンジルオキシカルボニル－２,３－ビス－バリルオキシ－酪酸
４－ベンジルオキシカルボニル－２,３－ビス－イソロイシルオキシ－酪酸など；および酸ハライドなどの対応活性化誘導体。

【００７０】

さらに他の新規な中間体としては、構造ＩＩｄに対応する前駆体、たとえば：２－(Ｌ－バリルオキシ)プロパン酸、２－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)プロパン酸、２－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)プロパン酸、２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)プロパン酸、２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)プロパン酸、２－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)プロパン酸、２－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)プロパン酸、２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－イソロイシルオキシ)プロパン酸、２－(Ｌ－バリルオキシ)酪酸、２－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)酪酸、２－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリルオキシ)酪酸、２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)酪酸、２－(Ｌ－イソロイシルオキシ)酪酸、２－(Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)酪酸、２－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－イソロイシルオキシ)酪酸、２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－イソロイシルオキシ)酪酸など、および酸ハライドなどのその活性化誘導体。

【００７１】

式Ｖなどの３'フルオロヌクレオシドの調製は、HerdiwijnらによりNucleosides and Nucleotides 8(1) 65-96 (1989)（参照のため本明細書中に引用する）において広範に概観されている。他の一水酸基ヌクレオシド、たとえば、アシクロビル、ｄｄＩ（ジダノシン）、ｄｄＣ（ザルシタビン）、ｄ４Ｔ（スタブジン）、ＦＴＣ、ラミブジン（３ＴＣ）、１５９２Ｕ８９（４－[２－アミノ－６－(シクロプロピルアミノ)－９Ｈ－プリン－９－イル]－２－シクロペンテン－１－メタノール）、ＡＺＴ（ジドブジン）、ＤＡＰＤ（Ｄ－２,６－ジアミノプリンジオキソラン）、Ｆ－ｄｄＡなどはよく知られており、文献に広範に記載されている。

【００７２】

$R_1(R_2)L_1L_2X$基の反応性誘導体は、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）またはＯ－(１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル)Ｎ,Ｎ,Ｎ',Ｎ'－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）などの試薬を用いることにより、前以て形成するかまたはその場で生成することができる。酸クロライドなどの酸ハライドを用いる場合には、トリエチルアミン、Ｎ,Ｎ'－ジメチルアニリン、ピリジンまたはジメチルアミノピリジンなどの第三級アミン触媒を反応混合物に加えて遊離したハロゲン化水素酸を結合させることができる。

【００７３】

反応は好ましくはＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルまたはハロゲン化炭化水素、たとえば、ジクロロメタンなどの非反応性溶媒

中で行う。所望なら、適切な過剰量で用いることに注意して上記第三級アミン触媒のいずれかを溶媒として用いることができる。反応温度は一般に０℃～６０℃の間で変化させることができるが、５℃～５０℃の間に保持することが好ましいであろう。１～６０時間の後に反応は通常、実質的に完了するであろう。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）および適当な溶媒系を用いて追跡することができる。一般に、ＴＬＣにより決定されるように反応が完了したら、生成物を有機溶媒で抽出し、クロマトグラフィーおよび／または適当な溶媒系からの再結晶により精製する。

【００７４】

アシル化がヌクレオシド塩基上で起こった副生物はクロマトグラフィーにより分離することができるが、そのようなミスアシル化は反応条件を制御することにより最小にすることができる。これら制御条件は、たとえば、試薬濃度やとりわけアシル化試薬の添加速度を調整したり、温度を下げたり、または溶媒を選択することにより達成することができる。反応はＴＬＣにより追跡して制御条件をモニターすることができる。塩基上の６－オキソ基およびとりわけ２アミノを通常の保護基で保護してミスアシル化を妨害するのが都合がよい。

【００７５】

式ＩＶにおいてR_3が水素である化合物は、式Ｉの対応グアニン化合物（R_2のアミノ酸残基の暴露されたアミノ官能基を任意に通常のＮ－保護基で保護したもの）をハロなどの活性化基で６－活性化することにより調製できる。かくして活性化された６－プリンを引き続き、たとえばパラジウム触媒で還元してプリンとし、脱保護して式ＩＶまたは式Ｖの所望の化合物とする。

【００７６】

R_3がR_1または他のエステルである化合物は、式Ｉまたは式Ｖの対応のヒドロキシ化合物を、R_2および／またはR_3のアミノ酸残基の暴露されたアミン官能基を常法により任意にＮ－保護した後、通常のエステル化（上記エステル化と同様）を行うことにより調製できる。R_3がエーテルである化合物は、上記ＷＯ９３　１３７７８に開示された手順と同様にして、この場合も暴露されたアミン官能基の任意のＮ－保護と組み合わせて調製することができる。R_3がアジドである化合物は、ＷＯ９７　０９０５２の記載に従って調製できる。

【００７７】

式ＩＩｄの中間体は、カルボキシ保護したヒドロキシアルカン酸（典型的には２－ヒドロキシ－１－アルカン酸）を、ＤＭＡＰ／ＤＣＣなどの通常のカップリング試薬またはアミノ酸ハライドと組み合わせて、適当に活性化したＮ－保護Ｒ２誘導体（たとえば、Ｎ－ＣＢＺバリルまたはイソロイシル）でアシル化することにより都合よく調製する。ついで、カルボキシ保護基をたとえば酸加水分解により除去し、得られた中間体を上記のように活性化するかまたは遊離の酸をカップリング試薬とともに用いてヌクレオシドを通常のエステル化条件下でエステル化する。

【００７８】

式Ｉａの化合物はまた、上記段落に記載した方法、すなわち、カルボキシ保護したα－ヒドロキシ,ω－カルボン酸、たとえばグリコール酸、乳酸、ヒドロキシ酪酸などを、適当なＮ－保護R_2誘導体（カップリング試薬と組み合わせた遊離の酸か、またはたとえば対応酸ハライドなどに活性化されたもの）でエステル化することにより都合よく調製される。カルボキシ保護基を除去し、得られた中間体を上記方法を用いてヌクレオシドでエステル化する。

【００７９】

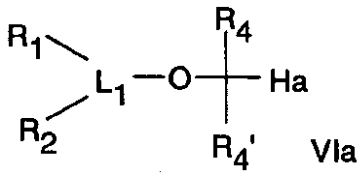
式ＩＩｅまたはＩＩｆの構造を含む化合物は、Ｌ－酒石酸やＬ－リンゴ酸などの各ジカルボン酸の末端カルボキシ基をベンゾイルなどの通常のカルボキシ保護基でカルボキシ保護することにより調製する。ついで、遊離のヒドロキシ基を、通常のエステル化法、たとえば、ＤＭＦ中のＤＭＡＰ＆ＤＣＣにより、適当なＮ－保護R_2アミノ酸、たとえばＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリルまたはＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシルでアシル化する。ベンゾイルカル

ボキシ保護基を除去し、得られた生成物を下記実施例に記載するような通常の条件を用いて一水酸基ヌクレオシドの５'－ヒドロキシ官能基にエステル化する。最後に、遊離のカルボキシ官能基をR_1基またはより好ましくはエチルエステルなどの通常の薬理学的に許容しうるエステルでエステル化する。

【００８０】

リン酸化残基ＩＩＩａを含む化合物は、２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアニン－５－一リン酸を式ＶＩａ：

【化２４】



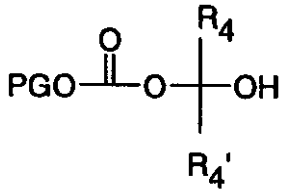
VIa

（式中、Ｈａは塩素、ヨウ素または臭素などのハロゲン）で示される化合物と、米国特許第４３３７２０１、米国特許第５２２７５０６、ＷＯ９４／１３６８２＆ＷＯ９４／１３３２４、Starretら、J.Med.Chem.37 1857-1864 (1994)およびIyerら、Tetrahedron Lett 30 7141-7144 (1989)（参照のため本明細書中に引用する）に記載されたのと同様の条件で反応させることにより調製できる。上記一リン酸は、たとえば上記Herdwynらの記載に従い、ＦＬＧの通常のリン酸化により調製することができる。対応の方法は、他の一水酸基ヌクレオシドの一リン酸エステルにも適用できるであろう。

【００８１】

別法として、このリン酸エステルへのエステル化は、ＦＬＧ－一リン酸と式ＶＩＩ：

【化２５】



VII

（式中、R_4およびR_4'は前記と同じ、ＰＧは上記に記載したような通常のヒドロキシ保護基である）で示される化合物との第一の反応と、それに続く脱保護およびリンカー基L_1（その第三の右端の官能基はヒドロキシ基である）へのエステル化とを含む２工程で行うこともできる。そのようなリンカー基L_1の２つの例が、下記反応式１に記載してある。

【００８２】

任意のリンカーL_2を含む化合物もまた、２工程プロセスにより調製できる。とりわけ、セファロスポリンの技術分野で知られているように、式ＣｌＣ(＝Ｏ)ＯＣ(R_4)(R_4')Ｃｌの化合物をＦＬＧ（塩基上で通常の保護基により任意に保護されている）の５'－ヒドロキシと反応させることができる。ついで、得られたＦＬＧ－５'－Ｃ(＝Ｏ)ＯＣ(R_4)(R_4')クロライドを、第三の官能基がカリウム塩などのカルボキシル保護基を含むR_1およびR_2含有３官能性リンカーと反応させる。

【００８３】

式ＩＩａにおいてｎおよびｍが１であり、Ａｌｋが存在しない３官能性L_1基は、下記反応式１においてステアロイル／Ｌ－バリルの組み合わせで示すように、位置選択的なエステル化によりグリセリンから製造できる。簡単にいえば、R_1およびR_2はグリセリンの１および３位に位置選択的にエステル化され、ついで２位を適当な－Ｔ－Ｃ(＝Ｏ)－基に変換し、ついでこれをフルオロヌクレオシドの５'－位またはL_2（示していない）上の共働官能基にエステル結合させる。別法として、グリセリン誘導体の２位のヒドロキシを、右

端に共働カルボニル官能基を含むＬ$_2$基にエステル化することができる。

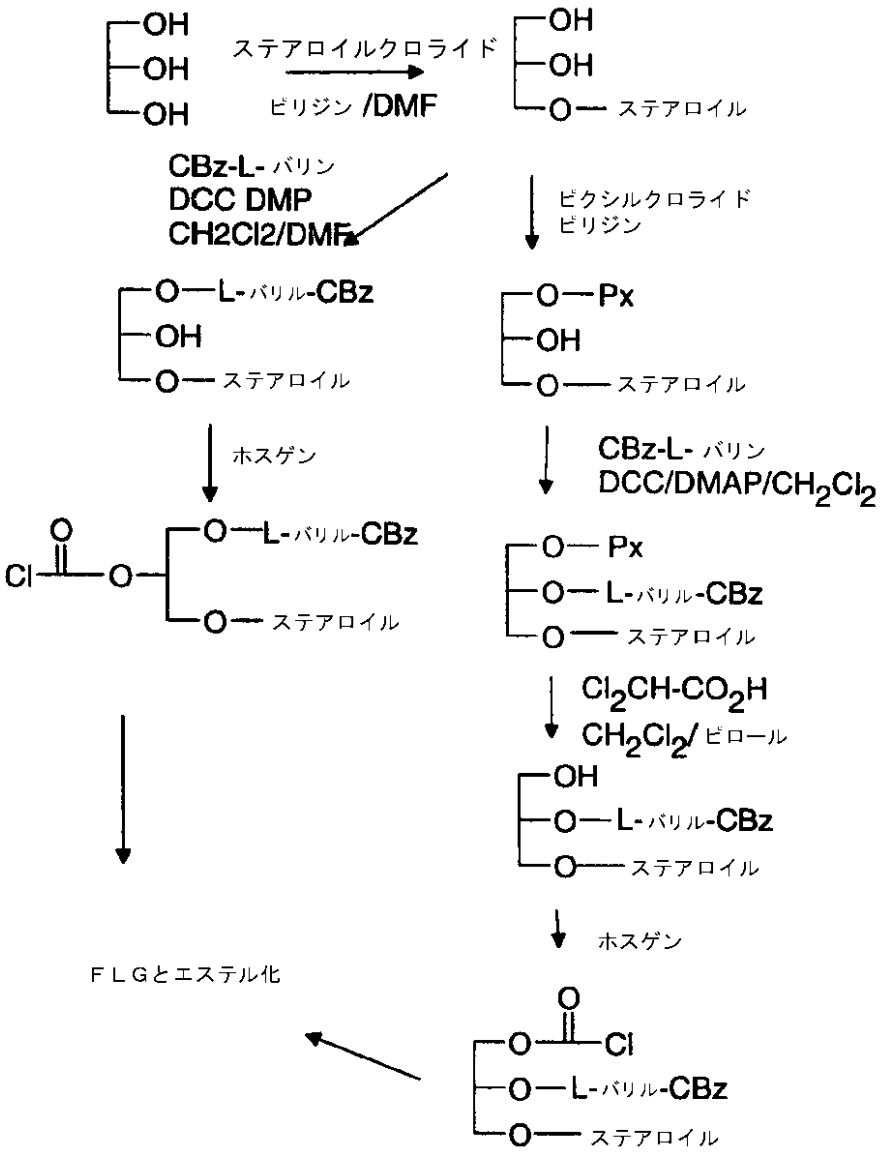
【００８４】

式ＩＩａにおいてｍが１でｎが０であり、ＡｌｋがメチレンであるＬ$_1$基もまた、下記反応式１にも示すように、Ｒ$_1$およびＲ$_2$をグリセリンの１および２位に位置選択的にエステル化し、ついで３位のヒドロキシを適当な－Ｔ－Ｃ(＝Ｏ)－基に変換することによりグリセリンから製造することができる。反応式１の左側の反応系列は、Ｒ$_1$がグリセリンの１位にエステル化され、Ｒ$_2$が２位にエステル化される場合を示す。Ｒ$_1$を２位にエステル化し、Ｒ$_2$を１位にエステル化する対応の配置は、まずグリセリンをＣＢｚ－Ｌ－バリン／ＤＣＣ／ＣＭＡＰ／ＤＭＦで処理し、ついでＲ$_1$の脂肪酸をグリセリンの２位にエステル化する前に３位をピクシルクロライドで保護し、脱保護し、ついで必要なら３位を変換することにより達成することができる。

【００８５】

反応式Ｉ

【化２６】



【００８６】

反応式１はＲ$_1$がステアロイルでＲ$_2$がＬ－バリルである組み合わせを参照して説明してあるが、この基本的な反応式はまた、他のアミノ酸、他の脂肪酸を用いる場合、または通常

の保護基を用いる場合、アミノ酸としてのR_2とヒドロキシとしてのR_1との組み合わせにも適用できることが評価されるであろう。Ｔが－ＮＨ－基を含むリンカーは、同様の位置選択的なエステル化に続いて遊離のヒドロキシルをアミンに変換し、アジドに還元し、ホスゲンと反応させて対応のクロロカルバメートを生成することにより製造することができる。

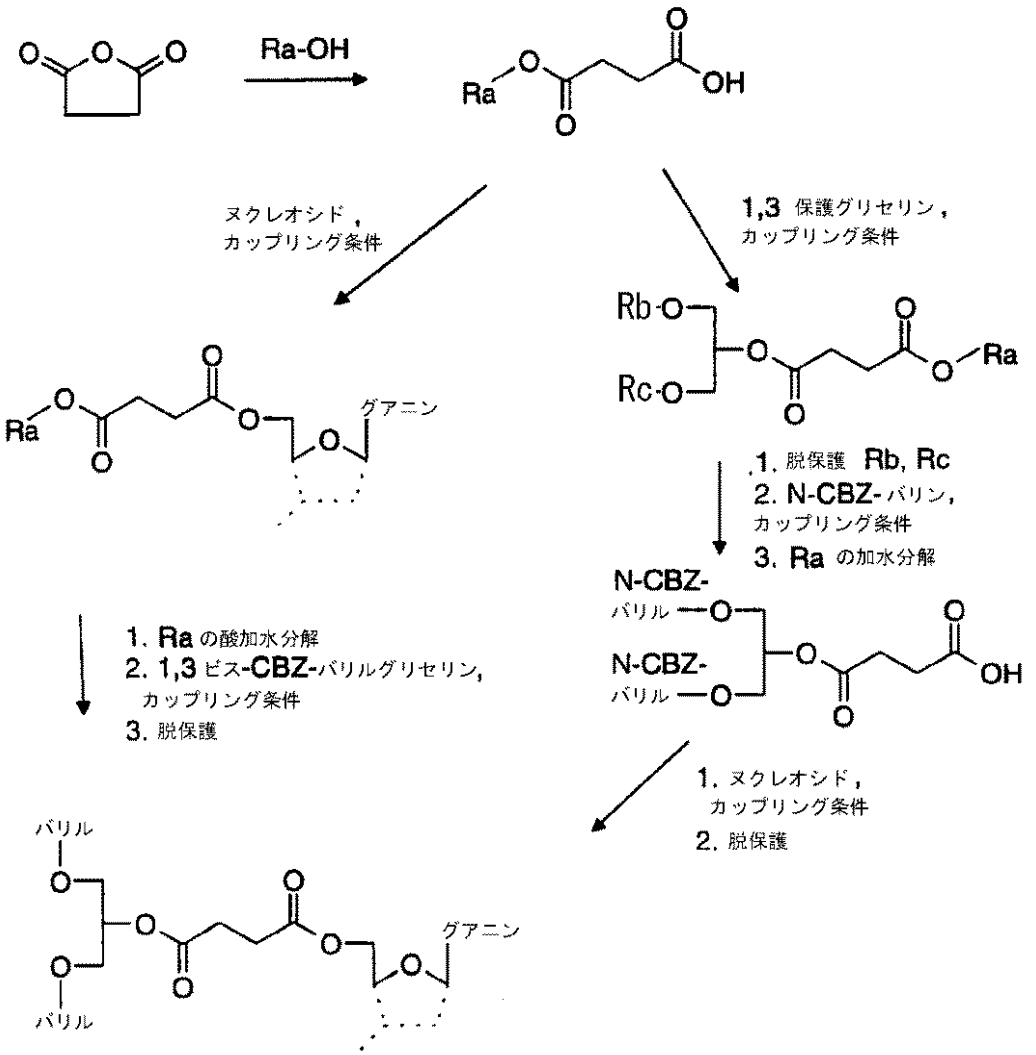
【００８７】

反応式１の変形は、式ＩＩｃのリンカーの製造を可能にする。この変形においては、上記に示すホスゲン工程を無水コハク酸などの活性化ジカルボン酸との反応に置きかえる。この結果、グリセリントリエステル（（任意に保護した）R_1エステル、保護したR_2エステルおよびジカルボン酸のエステルを含む）が得られ、ついでジカルボン酸上の遊離のカルボキシを活性化し、ヌクレオシドに常法によりエステル化する。別法として、式ＩＩｃのリンカーはヌクレオシド上にその場で構築することができる。この態様では、ジカルボン酸を適当に保護したグリセリン誘導体にエステル化する。ついで、このスクシニルモノエステルをヌクレオシドの５'－ヒドロキシ官能基にエステル化させる。最後に、グリセリン残基上の１または両方の保護基をＬ－アミノ酸エステルと置換し、さらに、もし存在するなら残りの保護基を脂肪酸エステルと置換するかまたは除去して遊離のヒドロキシ基を残す。これは反応式ＩＡに示す。反応式ＩＡは、ヌクレオシドがアシクロビル（ＦＬＧは影にて示す）であり、ジカルボン酸がスクシニルであり、R_1およびR_2がともにＣＢＺ－保護バリルである例で説明しているが、もちろん式Ｉｃの他の態様にも適用できるであろう。各場合においてカップリング条件はカップリング試薬ＤＭＡＰ，ＤＣＣなどの標準的なエステル化、または関連カルボキシ官能基の酸クロライドなどの活性化誘導体への変換を意味し、または活性化コハク酸残基はまた無水物を含んでいてよい。

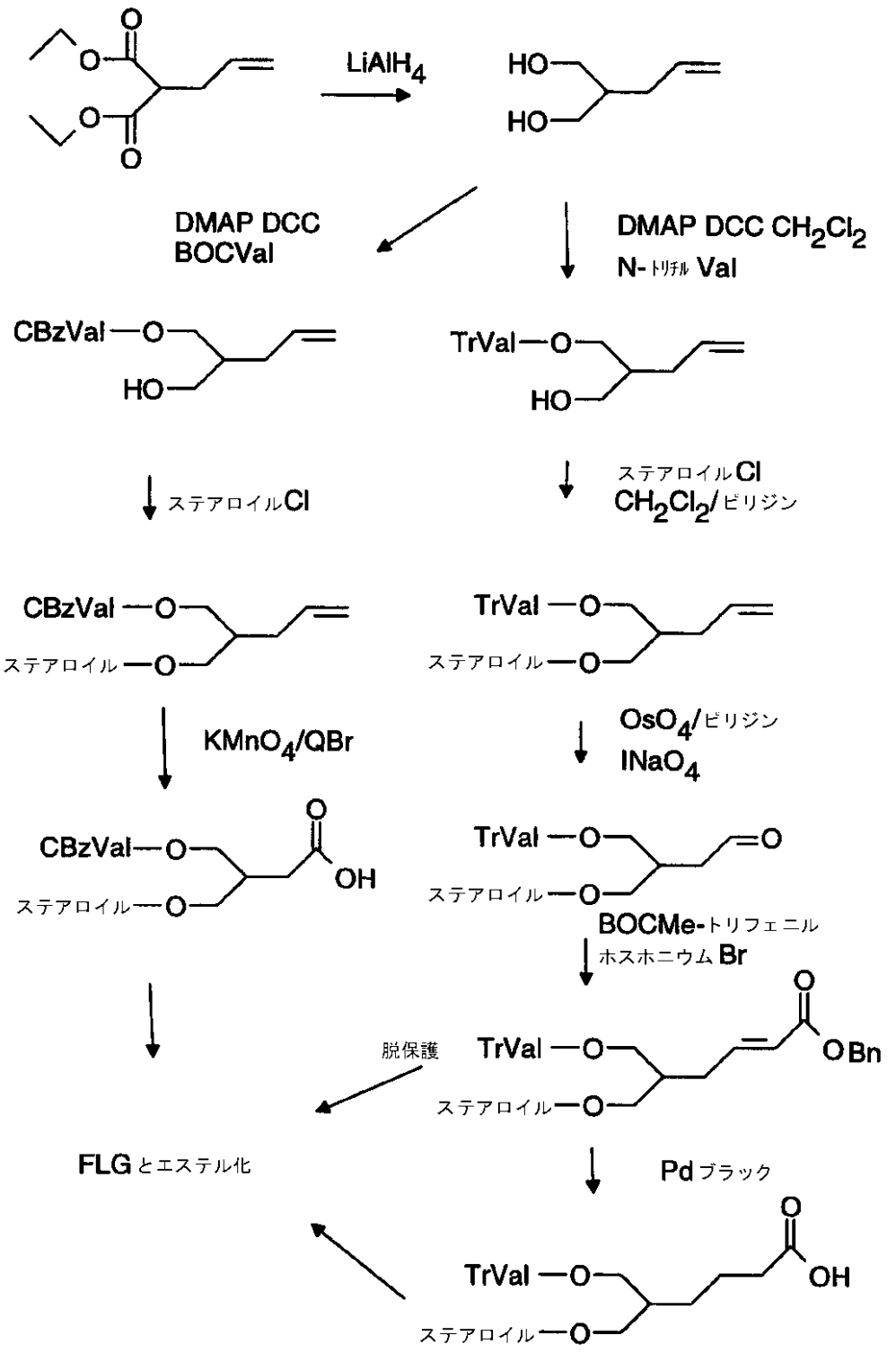
【００８８】

反応式ＩＡ

【化２７】



【００８９】
反応式ＩＡの変形において、無水コハク酸をヌクレオシドと直接反応させて、最初の保護および脱保護工程を省くことができる。さらに別法として、一般にヌクレオシドへのカップリングを意図するヒドロキシ官能基の保護と組み合わせてグリセリン残基を１または複数のＮ－保護アミノ酸残基で位置選択的にエステル化し、ついで該ヒドロキシを脱保護し、ヌクレオシドにカップリングさせる。
【００９０】
反応式ＩＩ
【化２８】



【００９１】

ｍおよびｎが１であり、Ａｌｋがアルキレンまたはアルケニレンであり、Ｔが結合であるリンカーは、上記反応式ＩＩに示すようにして製造できる。ｍ、ｎおよびＡｌｋの他の変更および式ＩＩａの３官能性リンカー基中の種々の官能基は、対応する出発物質、たとえば、１,２,４－トリヒドロキシブタン（ＣＡ登録番号３９６８－００－６）、３,４－ジヒドロキシブタン酸（１５１８－６１－２＆２２３２９－７４－４）、(Ｓ)－３,４－ジヒドロキシブタン酸（５１２６７－４４－８）、(Ｒ)－３,４－ジヒドロキシブタン酸（１５８８００－７６－１）、１,２,５－ペンタントリオール（５１０６４－７３－４＆１

４６９７－４６－２）、(Ｓ)－１,２,５－ペンタントリオール（１３９４２－７３－９）、(Ｒ)－１,２,５－ペンタントリオール（１７１３３５－７０－９）、４,５－ジヒドロキシペンタン酸（６６６７９－２９－６＆１２９７２５－１４－０）、１,３,５－ペンタントリオール（４３２８－９４－３）および３－(２－ヒドロキシエチル)－１,５－ペンタンジオール（５３３７８－７５－９）を用いて上記と同様に製造することができる。これら各出発物質の調製は、各登録番号の表示に記載されている。Ohsawaら、Chem. Pharm. Bull. 41(11) 1906-1909 (1993)およびTeraoら、Chem. Pharm. Bull. 39(3) 823-825 (1991)には、リパーゼＰについて３官能性リンカー基の立体化学の制御が記載されている。

【００９２】

R_2およびもし存在するならR_1のアミノ酸誘導体は、別法として、国際特許出願ＷＯ９４／２９３１１（その内容を参照のため本明細書中に引用する）に記載された２－オキサ－４－アザ－シクロアルカン－１,３－ジオン法を用いてリンカー基にエステル化することができる。

【００９３】

R_1および／またはR_2のカルボキシ官能基のリンカー誘導体上のアミン基への結合は、一般に通常のＮ－保護基によるα－アミンの保護と組み合わせて通常のペプチド化学により進行する。リンカー上のカルボキシ官能基とR_2のα－アミン基との間のアミド結合の形成もまた、一般にα－カルボキシ官能基の保護と組み合わせて通常のペプチド化学により進行する。脂肪族アルコールとしてのR_1のリンカー上のカルボキシ官能基へのエステル結合も同様に進行するが、脂肪族としての上記R_1のエステル結合とは逆である。

【００９４】

つぎに本発明の様々な側面を下記実施例および添付の図面を参照して例示により記載する。

実施例１

２－(ステアロイルオキシメチル)－２－(Ｎ－(フルオレニルメトキシカルボニル)－Ｌ－バリルオキシメチル)－プロピオン酸

水（５０ｍｌ）中の２,２－ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸（２８.１６ｇ、２１０ミリモル）の溶液に水酸化カリウム（１１.７８ｇ、２１０ミリモル）を加えた。５分後、溶液を真空蒸発させ、残渣を乾燥ＤＭＦとともに３回共蒸発した。ついで、残渣をＤＭＦ（５００ｍｌ）中に溶解し、この溶液にベンジルブロマイド（３.５７ｍｌ、３０ｍｌ）を加えた。３０分間攪拌した後、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、ジクロロメタンで抽出した。有機相を回収し、ついで炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。ついで、真空蒸発させて２,２－ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸ベンジル（４.３７ｇ）を得た。

【数１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.35 (s, 5H), 5.20 (d, 2H), 3.91-3.71 (m, 4H), 1.10 (s, 3H).

【００９５】

ピリジン（５８ｍｌ）中の２,２－ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸ベンジル（４.３７ｇ、１９.５ミリモル）の溶液に、ジクロロメタン中のステアロイルクロライド（４.１３ｇ、１３.６ミリモル）を４０分間かけて滴下した。ついで、反応液を１６時間保持し、ついで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。有機相を回収し、真空蒸発させた。生成物の２－(ヒドロキシメチル)－２－(ステアロイルオキシメチル)プロピオン酸ベンジル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（１.９７ｇ）。

【数２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.34 (s, 5H), 5.17 (d, 2H), 4.28 (dd, 2H) 3.69 (dd, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.57 (m, 2H, 1.25 (s, 28H, 1.22 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).

【００９６】
２－(ヒドロキシメチル)－２－(ステアロイルオキシメチル)プロピオン酸ベンジル（１．８６ｇ、３．８ミリモル）をピリジン（３０ｍｌ）中に溶解した。この溶液に、トルエンスルホン酸（７３ｍｇ、０．３９ミリモル）、Ｎ－フルオレニルメトキシカルボニル－Ｌ－バリン（３．９４ｇ、１１．６ミリモル）、およびＤＣＣ（３．５８ｇ、１７．４ミリモル）を加えた。反応液を４℃で１６時間保持し、ついでセライト濾過した。濾液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。有機相を回収し、真空蒸発させた。生成物の２－(Ｎ－フルオレニルメトキシカルボニル)－Ｌ－バリルオキシメチル)－２－(ステアロイルオキシメチル)プロピオン酸ベンジル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：２．３８ｇ。
【数３】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.78-7.25 (m, 13H), 5.29 (m, 1H), 5.15 (d, 2H), 4.38 - 4.23 (m, 7H), 2.19 (t, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (m, 31H), 0.94 - 0.83 (m, 9H).

【００９７】
ＴＨＦ／メタノール（１６ｍｌ／８ｍｌ）の混合溶媒中の２－(Ｎ－フルオレニルメトキシカルボニル)－Ｌ－バリルオキシメチル)－２－(ステアロイルオキシメチル)プロピオン酸ベンジル（１．８６ｇ、３．８ミリモル）の溶液に、ギ酸アンモニウム（３７６ｍｇ、６ミリモル）、ギ酸（１．８７ｍｌ）、およびパラジウムブラック（４０ｍｇ）を加えた。反応液を室温にて１６時間保持し、ついでセライト濾過した。蒸発させた後、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：１．０５ｇ。
【００９８】
実施例２
１－Ｏ－ステアロイル－２－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)グリセリン
（ａ）１－Ｏ－ステアロイルグリセリンの調製
ＤＭＦ（３００ｍｌ）中に溶解したグリセリン（３０ｇ、３２６ミリモル）およびピリジン（２５ｍｌ）の混合物に、ＤＭＦ（１００ｍｌ）中に溶解したステアロイルクロライド（１０ｇ、３３ミリモル）を滴下した。添加が完了するまで混合物を氷浴上で冷却し、添加が完了した時点で反応液をN_2雰囲気下に一夜保持した。１５時間後、CH_2CL_2（３００ｍｌ）および飽和$NaHCO_3$（水性）を加えた。相を分離し、有機相を水（５０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒およびピリジンを真空蒸発させた。粗製の生成物をシリカカラム上でクロマトグラフィーにかけ（CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ、２０：１）、再結晶させて（CH_2Cl_2－エーテル）約７ｇを得た。
【００９９】
（ｂ）ピクシルクロライドの調製
ベンゼン（１００ｍｌ）中の９－ヒドロキシ－９－フェニルキサンテン（２０ｇ、７２ミリモル）の磁気攪拌した懸濁液にアセチルクロライド（１５０ｍｌ、２．１ミリモル）を加える。均一な深紅色の溶液が得られる。この溶液を２０℃で３０分間攪拌する。揮発成分を減圧下で除去する。エタノールに注意深く添加することにより過剰のＡｃＣｌを中和する。残渣をトルエン（２×３０ｍｌ）ついでシクロヘキサン（２×３０ｍｌ）とともに共蒸発させて結晶性の残渣を得、これを気密下に貯蔵する。ピクシルクロライドはまた、Aldrichより入手可能である。
【０１００】
（ｃ）１－Ｏ－ステアロイル,３－Ｏ－ピクシルグリセリンの調製
上記（ａ）の生成物（２．２８ｇ）およびピリジン（２５ｍｌ）を混合し、溶解するまで

加熱した。氷浴上で冷却した後、工程（ｂ）からのピクシルクロライド（１.９２ｇ）を加えた。混合物を攪拌下でアルゴン雰囲気下、氷浴中で１時間半保持し、ついで室温で１.５時間保持した。ピリジンを真空下で蒸発させ、残渣をCH_2Cl_2（７０ｍｌ）中に溶解し、０.５Ｍクエン酸で洗浄して残留ピリジンを除去した。残渣をNa_2SO_4で乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィーにかけて（エーテル－ヘキサン１：３）ＴＬＣでR_fが約０.２の１.２５ｇの純粋な生成物を得た。

【０１０１】

（ｄ）１－Ｏ－ステアロイル,２－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル),３－Ｏ－ピクシルグリセリンの調製

工程（ｃ）の生成物（２３７ｍｇ、０.３９ミリモル）、ＣＢＺ－Ｌ－バリン（１１６ｍｇ、０.４６ミリモル）、ＤＣＣ（９６ｍｇ、０.４６ミリモル）およびＤＭＡＰ（４.７ｍｇ、０.０４ミリモル）をCH_2Cl_2（４ｍｌ）中に溶解した。混合物を攪拌下、窒素雰囲気下で一夜保持した。１８時間後、混合物をガラスフィルターで濾過し、シリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけて（エーテル－ヘキサン１：４）ＴＬＣで０.２のR_fにて２３０ｍｇを得た。

【０１０２】

（ｅ）１－Ｏ－ステアロイル－２－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)グリセリンの調製

実施例３工程（ｄ）に記載した方法による選択的脱保護により工程（ｄ）の生成物のピクシル基を除去して表記化合物を得た。

【数４】

^{1}H-NMR (CDCl3): δ 7.35 (m, 5H), 5.3-4.9 (m, 4H), 4.35-4.25 (m, 3H), 3.8-3.6 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.02-0.86 (m, 9H).

【０１０３】

実施例３

１－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)－２－Ｏ－ステアロイルグリセリン

（ａ）１－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)グリセリンの調製

ＣＢＺ－Ｌ－バリン（４.３５ｇ、１７.３ミリモル）を、ジシクロヘキシルカルボジイミド（４.２９ｇ、２０.８ミリモル）および４－ジメチルアミノピリジン（０.２１２ｇ）とともに室温にて５倍過剰量のグリセリン（８ｍｌ、８６.９ミリモル）に加えた。一夜攪拌した後、懸濁液を濾過し、濾液からＤＭＦを真空除去した。残渣をCH_2Cl_2に再溶解し、飽和$NaHCO_3$、食塩水および水で順番に洗浄し、ついで乾燥させた。粗製の生成物を溶離液として４／１ ＥｔＯＡｃ－ヘキサンを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけて２.４６５ｇを得た。R_f（４／１ ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）０.１７、（２０／１ CH_2Cl_2－メタノール）０.１２。

【０１０４】

（ｂ）１－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)－３－Ｏ－ピクシルグリセリンの調製　工程（ａ）の生成物（０.６７２ｇ、２０.１ミリモル）を窒素下で乾燥ピリジン（３.５ｍｌ）に溶解した。９－クロロ－９－フェニルキサンテン（ピクシルクロライド、０.６５ｇ、２２.０ミリモル、１.１当量－上記と同様にして調製）を加え、混合物を室温にて１.５時間攪拌した。ＭｅＯＨ（１.５ｍｌ）を加え、混合物を１０ｍｌ Et_2Oと１０ｍｌ飽和$NaHCO_3$間に分配した。水性相をさらにエーテルで抽出した。有機層をコンバインし、乾燥し、トルエンで数回濃縮して白色固体を得た。粗製の生成物を３／１ヘキサン－ＥｔＯＡｃを溶離液として用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけて０.６８１ｇを得た。別法として、ピクシル基はまた、ＰｘＯＨおよび酢酸を用いてGaffneyら、Tetrahedron Lett. 1977, 38, 2539-2542に記載された手順により付加することができる。

【０１０５】

（ｃ）１－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)－２－Ｏ－ステアロイル－３－Ｏ－ピクシルグリセリンの調製

１１ｍｌのピリジン中の工程（ｂ）の生成物（０．６５８ｇ、１．１３ミリモル）の溶液に１５ｍｌのCH_2Cl_2中のステアロイルクロライド（４９６ｍｌ、１．３当量）をN_2下、撹拌しながら氷浴中にて加えた。１５分後、混合物を室温にて一夜撹拌した。混合物を２０ｍｌのEt_2Oで希釈し、１０ｍｌの飽和$NaHCO_3$で洗浄した。水性層をさらにEt_2Oで抽出した。有機層をコンバインし、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、トルエンで数回濃縮した。粗製の生成物（１．３７ｇ）を６／１ヘキサン－ＥｔＯＡｃを用いた１３０ｇシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけた。５００ｍｌの最初の画分を取り、ついで１００ｍｌ画分を取った。所望の物質は画分２～５に溶出され、０７４８ｇを得た。

【０１０６】

（ｄ）１－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)－２－Ｏ－ステアロイルグリセリンの調製

工程（ｃ）の生成物（０．７４８ｇ、．８７２ミリモル）を３５ｍｌのCH_2Cl_2中に溶解して０．０２５Ｍとした溶液に、ピロール（１６．５モル当量）およびジクロロ酢酸（５．５モル当量）を室温にて加えた。５分後にＴＬＣは反応の完了を示した。混合物を３００ｍｌのCH_2Cl_2で希釈し、３０ｍｌの飽和$NaHCO_3$で洗浄した。水性層をさらにCH_2Cl_2で抽出した。有機相をコンバインし、食塩水（３０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗製の生成物を２／１ヘキサン－ＥｔＯＡｃ（０．３％酢酸を使用）を溶離液として用いたシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけてR_f（２／１ヘキサン－ＥｔＯＡｃ）０．２１にて０．３６３ｇを得た。

【数５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 0.86-0.99 (m, 9H), 1.25 (s, 28H), 1.61 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 3.74 (br s, 2H), 4.28-4.44 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.22 (d, 1H), 7.36 (m, 5H)

【０１０７】

実施例４

１－Ｏ－ステアロイル－３－Ｏ－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)グリセリン

実施例２工程（ａ）の生成物（２．８６ｇ、７．９９ミリモル）、ＤＣＣ（０．９ｇ、４．３６ミリモル）、４－(Ｎ,Ｎ－ジメチル)アミノピリジン（ＤＭＡＰ）（０．０４８ｍｇ、０．３９ミリモル）およびＮ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（１ｇ、３．９８ミリモル）をCH_2Cl_2（６０ｍｌ）およびＤＭＦ（６ｍｌ）中に溶解した。反応液を周囲温にて１８時間放置し、ついで濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をCH_2Cl_2（１００ｍｌ）に溶解し、濾過した。粗製の標記化合物をクロマトグラフィー［SiO_2、エーテル／ヘキサン（１：２）］により精製して１．３ｇの所望の生成物を得た。未反応の１－ステアロイルグリセリンはCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出することにより回収できる。

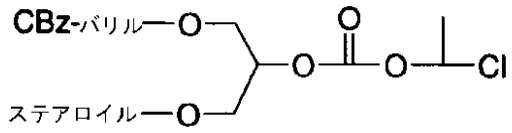
【数６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 5.25 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30-4.05 (m, 6H), 2.65 (d, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (s, 28H), 1.00-0.84 (m, 9H).

【０１０８】

実施例５

【化２９】



乾燥CH_2Cl_2（５ｍｌ）中のクロロギ酸１－クロロエチル（１．８９ｇ、１３．２ミリモル）の氷冷溶液に、CH_2Cl_2（２０ｍｌ）中の実施例４の化合物を加え、ついで乾燥ピリジン（１．２ｍｌ、２９．６ミリモル）を加えた。反応混合物を、ＴＬＣ（エーテル／ヘキサン、１：２）が出発物質の消耗を示すまでアルゴン雰囲気下で冷却しながら攪拌した。１．５時間後、混合物を水（３×５ｍｌ）、飽和$NaHCO_3$（５ｍｌ）で洗浄し、乾燥した（Na_2SO_4）。クロマトグラフィー［SiO_2（エーテル－ヘキサン（１：２））］により精製して標記化合物（４．０ｇ）を得た。

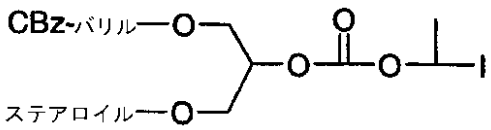
【数７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.36-7.32 (m, 5H), 6.40 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (m, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (br s, 28H), 0.97 (m, 3H), 0.86 (m, 6H).

【０１０９】

実施例６

【化３０】



乾燥アセトニトリル（４７ｍｌ）中の実施例５の化合物（３．４ｇ、４．８７ミリモル）の溶液にヨウ化ナトリウム（３．６５ｇ、２４．３ミリモル）を加えた。得られた溶液を、ＮＭＲが出発物質の消耗を示すまでアルゴン雰囲気下で還流した。４．５時間後、エーテル（５０ｍｌ）を加え、混合物を濾過した。溶媒を蒸発により除去し、粗製の生成物をエーテル（５０ｍｌ）中に溶解した。このエーテル溶液を水（２×１０ｍｌ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、減圧下で蒸発させた。クロマトグラフィー［SiO_2、エーテル－ヘキサン（１：２）］により精製して標記化合物（２．１５ｇ）を得た。

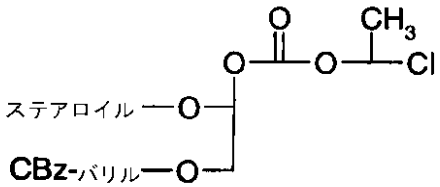
【数８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ7.37 (m, 5H), 6.75 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.3 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25 (s, 28H), 0.95 (m, 9H).

【０１１０】

実施例７

【化３１】

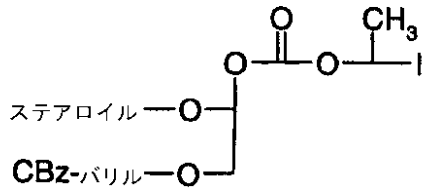


２．２ｍＬの乾燥ジクロロメタン中の実施例３の化合物（８１０ｍｇ、１．３７ミリモル）の溶液をアルゴン下で攪拌しながら氷浴中で冷却した。クロロギ酸１－クロロエチル（２９８μＬ、２．７４ミリモル）を加え、ついで２．５ｍＬのジクロロメタン中のピリジン（６６５μＬ、８．２２ミリモル）を滴下した。２．５時間後、混合物を２５ｍＬのジクロロメタンで希釈し、１０ｍＬの水および１０ｍＬの食塩水で順番に洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、トルエンで数回濃縮して黄色の油状物を得た。４０／１ジク

ロロメタン－ジエチルエーテルを用いたシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を油状物（９６ｍｇ、定量的な収量）として得た。
【数９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 0.85-0.98 (m, 9H), 1.25 (s, 28H), 1.60 (m, 2H), 1.83 (d, 3H, J = 5.8 Hz), 2.17 (m, 1H), 2.31 (t, 2H), 4.19-4.48 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 5.22 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.38-6.43 (m, 1H), 7.36 (m, 5H).

【０１１１】
実施例８
【化３２】



アセトニトリル（２７ｍＬ）中の実施例７の化合物（１．８９６ｇ、２．７１ミリモル）およびヨウ化ナトリウム（１．８０ｇ、１２．０ミリモル）の溶液を窒素下、８０℃にて還流した。４．５時間後、反応混合物を１００ｍＬの１／１ヘキサン－ジエチルエーテルで希釈し、２５ｍＬの水で洗浄した。水性相をさらに溶媒（２５ｍＬ）で抽出した。有機相をコンバインし、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）および食塩水（２５ｍＬ）で順番に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。８０／１のジクロロメタン－メタノールを溶離液として用いたシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、１０％の実施例７の化合物とともに９０％の標記化合物を含有する油状物（１．４５ｇ）を得た。
【数１０】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 0.85-0.99 (m, 9H), 1.25 (s, 28H), 1.60 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.23 (d, 3H, J = 6 Hz), 2.31 (t, 2H), 4.16-4.49 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.20-5.29 (m, 2H), 6.69-6.79 (m, 1H), 7.36 (m, 5H).

【０１１２】
実施例９
４－ベンジルオキシ－２－（Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル）－１－ステアロイルオキシブタン
（ａ）２－(２－ベンジルオキシエチル)マロン酸ジエチルの合成
５０ｍｌのエタノール中の新たに調製したナトリウム（０．９５ｇ、４１．４ミリモル）の溶液に１０ｍｌのエタノール中のマロン酸ジエチル（６．４ｇ、４０ミリモル）の溶液を加え、混合物を１５分間攪拌した。ついで、２－ベンジルオキシ－１－ヨードエタン（１１．５ｇ、４１．３５ミリモル）の溶液を滴下した。混合物を４時間還流し、ついで真空蒸発させた。１００ｍｌの水を加え、混合物を各５０ｍｌのジエチルエーテルで３回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発させ、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：８．６ｇ。
【数１１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1.26 (m, 6H) 2.26 (m , 2H) 3.54 (m, 3H) 4.16 (m, 4H) 4.57 (s, 2H) 7.32 (m, 5H)

【０１１３】
（ｂ）４－ベンジルオキシ－２－ヒドロキシメチル－ブタノール－１の合成
１００ｍｌのジエチルエーテル中の水素化リチウムアルミニウム（３．０ｇ、８０ミリモル）の攪拌懸濁液に、２０ｍｌのジエチルエーテル中の２－(２－ベンジルオキシエチル)マロン酸ジエチル（８．５ｇ、２８．８ミリモル）の溶液を約１５℃にて滴下した。この混合物を２時間還流した。約４ｍｌの水を冷却しながら滴下した。混合物を濾過し、ジオキサンで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、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：３．４ｇ
【数１２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1.60 (m, 2H) 1.82 (m, 1H) 3.00 (m, 2H) 3.56 (t , 2H) 3.69 (m, 4H) 4.50 (s, 2H) 7.32 (m, 5H)

【０１１４】
（ｃ）４－ベンジルオキシ－２－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－ブタノール－１の合成
５０ｍｌのジクロロメタン中のＮ－トリチル－Ｌ－バリン（４．６６ｇ、１３ミリモル）および４－ベンジルオキシ－２－ヒドロキシメチル－ブタノール－１（３．３ｇ、１５．６ミリモル）の溶液にＤＣＣ（３．０ｇ、１４．５ミリモル）およびＤＭＡＰ（０．１８ｇ、１．４５ミリモル）を加え、混合物を３日間攪拌した。混合物を５℃に冷却し、ウレタンを濾過した。溶液を減圧下で蒸発させ、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：２．５ｇ
【数１３】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1.00 (m, 6H) 1.55 (m, 4H) 1.72 (m, 1H) 2.18 (m, 1H) 2.70 (m, 1H) 3.27 (m, 2H) 3.43 (m, 3H) 4.50 (s, 2H) 7.26 (m, 20H)

【０１１５】
（ｄ）４－ベンジルオキシ－２－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－１－ステアロイルオキシブタンの合成
５０ｍｌのジクロロメタン中の４－ベンジルオキシ－２－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－ブタノール－１（２．４ｇ、４．３５ミリモル）の溶液にピリジン（１．７２ｇ、２１．７ミリモル）を加えた。この溶液を１０℃に冷却し、１０ｍｌのジクロロメタン中のステアロイルクロライド（２．６４ｇ、８．７ミリモル）の溶液を１０℃と１５℃の間で滴下した。混合物を室温にて一夜攪拌した。１００ｍｌの５％炭酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物を３０分間攪拌した。有機相を分離し、水性相をジクロロメタンで２回抽出した。コンバインした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。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た。
収量：３．０ｇ
【数１４】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.98 (m, 9H) 1.26 (m, 28H) 1.54 (m, 2H) 1.94 (m, 1H) 2.25 (m, 2H) 3.23 (m, 2H) 3.44 (m, 2H) 3.58 (m, 1H) 3.91 (m, 2H) 4.10 (m, 1H) 4.47 (s, 2H) 7.28 (m, 20H)

【０１１６】
実施例１０
５－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－６－ステアロイルオキシヘキサン酸
（ａ）２－アリル１,３－プロパンジオールの調製
無水エーテル（１００ｍｌ）中のアリルマロン酸ジエチル（２０ｍｌ、１０１ミリモル）を水素化リチウムアルミニウム（９.６ｇ、２５３ミリモル）の攪拌溶液に０℃にて滴下した。この反応液を室温に温め、５時間保持した。０℃に冷却し、水（１２ｍｌ）を注意深く滴下した。３０分間攪拌した後、混合物をセライト濾過し、エタノール（２×５００ｍｌ）で洗浄した。溶液を真空下で乾燥させて９.５ｇの生成物を得た。
【数１５】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 5.78 m, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.06 (t, 2H), 1.87 (m, 1H).

【０１１７】
（ｂ）１－Ｏ－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリル)－２－アリル－１,３－プロパンジオールの調製
ジクロロメタン（１２０ｍｌ）中のＮ－トリチル－Ｌ－バリン（５.５ｇ、１５.２ミリモル）、２－アリル－１,３－プロパンジオール（４.４ｇ、３８ミリモル）、Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノピリジン（１８３ｍｇ、１.５ミリモル）の溶液にＤＣＣ（３.５ｇ、１６.７ミリモル）を加えた。反応液を還流下で一夜保持した。セライト濾過した後、有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより４.６ｇの中間体１－Ｏ－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリル)－２－アリル－１,３－プロパンジオールを得た。
【０１１８】
（ｃ）１－Ｏ－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリル)－２－アリル－３－ステアロイル－１,３－プロパンジオールの調製
０℃のジクロロメタン（４０ｍｌ）およびピリジン（３.２ｍｌ、４０ミリモル）中の１－Ｏ－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリル)－２－アリル－１,３－プロパンジオール（１.８３ｇ、４ミリモル）の溶液に、ジクロロメタン中のステアロイルクロライド（３.６２ｇ、１２ミリモル）を滴下した。この溶液を室温に温め、３時間保持した。ついで、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥した。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た。１.９ｇ。
【数１６】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.30 (m, 15 H), 5.70 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.3 (m, 28H), 0.98 (dd, 6H), 0.91 (t, 3H).

【０１１９】
（ｄ）３－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブチルアルデヒドの調製
１－Ｏ－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリル)－２－アリル－３－ステアロイル－１,３－プロパンジオール（５８０ｍｇ、０.８ミリモル）をジオキサン（５ｍｌ）に溶解した。この溶液に四酸化オスミウム（２０ｍｇ、０.０８ミリモル）およびピリジン（０.０５ｍｌ、０.６４ミリモル）を加えた。水（３.５ｍｌ）中の過ヨウ素酸ナトリウムの溶液を反応混合

物に加えた。反応液を一夜保持し、ついで０℃に冷却した。亜硫酸水素ナトリウムの水溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、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：２５０ｍｇ。

【数１７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9.68 (s, 1H), 7.25 (m, 15 H), 3.92 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.34 (m, 7 H), 1.58 (m, 2H), 1.53 (m, 28 H), 0.96 (dd, 6H), 0.86 (t, 3H).

【０１２０】

（ｅ）３－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシヘキセン－２－酸ベンジルの調製

ジクロロメタン中の３－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブチルアルデヒド（１５．８ｇ、２１．８ミリモル）の溶液に、(ベンジルオキシカルボニルメチル)トリフェニルホスホニウムブロマイド（１０．７ｇ、２１．８ミリモル）およびトリエチルアミン（２．２１ｇ、２１．８ミリモル）を加えた。反応液を室温にて一夜保持し、混合物を蒸発させた。残渣にジエチルエーテル（２００ｍｌ）を加え、４℃で２時間保持した。ついで、濾過し、濾液を蒸発させ、生成物を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：１０ｇ。

【数１８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.30 (m, 20 H), 6.89 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.19 (d, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.29 (, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.23 (m, 5H), 1.93 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.32 (m, 28 H), 0.95 (dd, 6H), 0.89 (t, 3 H).

【０１２１】

（ｆ）３－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシヘキサン酸の調製

メタノール（３ｍｌ）および酢酸エチル（１ｍｌ）中の３－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシヘキセン－２－酸ベンジル（７０ｍｇ、０．０８ミリモル）の溶液に、炭酸水素ナトリウム（１０ｍｇ）およびパラジウムブラック（２０ｍｇ）を加えた。反応液を大気圧の水素下に２時間保持した。混合物を濾過し、蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解し、ＥＤＴＡ水溶液および冷却した２％クエン酸水溶液で順番に洗浄した。有機相を蒸発させて６１ｍｇの生成物を得た。

【数１９】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.30 (m, 15 H), 3.93 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.30 (dt, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.30 (m, 28 H), 0.95 (dd, 6 H), 0.87 (t, 3 H).

【０１２２】

実施例１１

３－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－酪酸

（ａ）１－Ｏ－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリル)－２－アリリル－１，３－プロパンジオールの調製

ジクロロメタン中の２－アリル－１，３－プロパンジオール（４．６ｇ、４０ミリモル）およびＮ－ベンジルオキシカルボニルバリン（５．０２ｇ、２０ミリモル）の溶液に、ジメチルアミノピリジン（２４４ｍｇ、２ミリモル）、およびＤＣＣ（４．５ｇ、２２ミリモル）を加えた。２時間後、混合物をセライト濾過し、蒸発させ、生成物である１－Ｏ－(

Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリル)－２－アリリル－１,３－プロパンジオールを単離して５.０１ｇを得た。

【数２０】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.36 (m, 5H), 5.78 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (d, 2H), 4.22 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 0.94 (dd, 6 H).

【０１２３】

（ｂ）１－Ｏ－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリル)－２－アリリル－３－Ｏ－ステアロイル－１,３－プロパンジオールの調製

氷浴中のジクロロメタン（７０ｍｌ）およびピリジン（６.１ｍｌ、７６ミリモル）中の１－Ｏ－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリル)－２－アリリル－１,３－プロパンジオール（４.４６ｇ、１２.７ミリモル）の溶液にステアロイルクロライド（７.８ｇ、２６ミリモル）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間保持した。ついで、炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、有機相を乾燥させ、生成物の１－Ｏ－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリル)－２－アリリル－３－Ｏ－ステアロイル－１,３－プロパンジオール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。６.７ｇ。

【数２１】

1H-NMR ($CDCl_3$): 7.34 (m, 5H), 5.77 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.11 (s , 2H), 5.08 (d, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.10 (m, 4 H), 2.29 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.62 (m, 3 H), 1.25 (m, 28H), 0.90 (m, 9 H).

【０１２４】

（ｃ）３－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－酪酸の調製

過マンガン酸カリウム（７５６ｍｇ、４.８ミリモル）を水（７.５ｍｌ）中に溶解した。この溶液を激しく攪拌しながら１０分間保持した。ベンゼン（５ｍｌ）中の１－Ｏ－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリル)－２－アリリル－３－Ｏ－ステアロイル－１,３－プロパンジオール（１ｇ、１.６ミリモル）およびテトラブチルアンモニウムブロマイド（７７ｍｇ、０.２４ミリモル）の溶液を加えた。このスラリーを１.５時間攪拌し、ジクロロメタンを加えた。このスラリーに混合物が脱色されるまで亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。有機相を酢酸で酸性にし、水洗した。蒸発後、生成物である３－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－酪酸（３９０ｍｇ）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。

【数２２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.33 (m, 5H), 5.38 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.14 (m, 5 H); 2.60 (m, 1H), 2.45 (m, 2 H), 2.29 (t, 2 H), 2.18 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.25 (m, 28 H), 0.90 (m, 9 H).

【０１２５】

実施例１２

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシメチル)－６－ステアロイルオキシヘキサノイル]グアノシン

（ａ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[５－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－６－ステアロイルオキシヘキサノイル]グアノシンの調製

ＤＭＦ（３ｍｌ）中の５－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－６－ステアロイルオキシヘキサン酸（４６２ｍｇ、０.６ミリモル）および２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（３４０ｍｇ、１.２５ミリモル）の溶液に、ジメチルアミノピリジン

（７ｍｇ、０.０６ミリモル）およびＤＣＣ（１３６ｍｇ、０.６６ミリモル）を加えた。反応液を室温にて一夜保持し、ついで４０℃にて２時間保持した。反応混合物をセライト濾過し、ジクロロメタン中に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。生成物の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[５－(Ｎ－トリチル－Ｌ－バリルオキシメチル)－６－ステアロイルオキシヘキサノイル]グアノシン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（９３ｍｇ）。

【数２３】

^{1}H-NMR (DMSO δ-6): 7.88 (s, 1H), 7.29 (m, 15 H), 6.52 (s, 2H), 6.17 (dd, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 2 H), 3.82 (m, 2H), 3.50 - 2.60 (m, 5 H), 2.30 (m, 4 H), 2.10 (m, 1 H), 1.70 (m, 1H), 1.50 (m, 4 H), 1.22 (m, 28 H), 0.85 (m, 9 H).

【０１２６】

（ｂ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシメチル)－６－ステアロイルオキシヘキサノイル]グアノシンの調製

工程（ａ）の化合物（９０ｍｇ、０.０８８ミリモル）を８０％酢酸（５ｍｌ）で室温にて３０分間処理することによりＮ－脱保護した。これを蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して７２ｍｇの標記化合物を得た。

【数２４】

^{1}H-NMR (DMSO δ-6): 7.88 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.18 (dd, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.27 (dt, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 3.98 (m, 4H), 3.17 - 2.55 (m, 4 H), 2.29 (m, 4 H), 1.95 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.50 (m, 4H), 1.21 (m, 28 H), 0.84 (m, 9 H).

【０１２７】

実施例１３

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシブタノイル]グアノシン

（ａ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシブタノイル]グアノシンの調製

ＤＭＦ（２ｍｌ）中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（１１３ｍｇ、０.４２ミリモル）および３－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ酪酸（１４０ｍｇ、０.２１ミリモル）の溶液に、ジメチルアミノピリジン（３ｍｇ、０.０２ミリモル）およびＤＣＣ（５２ｍｇ、０.２５ミリモル）を加えた。２日後、ジクロロメタン（１０ｍｌ）および数滴の酢酸を加え、有機相をセライト濾過した。濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、生成物の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブタノイル]グアノシンをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離して５１ｍｇを得た。

【数２５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.79 (d, 1H), 7.26 (m, 5 H), 6.38 (s, 2H), 6.23 (t, 1H), 5.44 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.50-4.10 (m, 8H), 3.15-2.40 (m, 5 H), 2.30 (t, 2 H), 2.14 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.24 (m, 28H), 0.87 (m, 9 H).

【０１２８】

（ｂ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブタノイル]グアノシンの調製
工程（ａ）の生成物（７６ｍｇ、０.０８４ミリモル）を、メタノール（３ｍｌ）、酢酸エチル（０.５ｍｌ）および酢酸（０.０１ｍｌ）の混合溶媒に溶解した。この溶液にパラジウムブラック（１０ｍｇ）を加えた。２時間後、さらに１０ｍｇのパラジウムブラックを加えた。３時間後、混合物を濾過し、蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解し、ＥＤＴＡ水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ、トルエンとともに共蒸発させて標記化合物を酢酸塩として得た。収量：６５ｍｇ。
【数２６】

^{1}H-NMR (DMSO δ-6 + D_2O): 7.87 (s, 1H), 5.16 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H), 4.24 (m, 3H), 4.01 (m, 4H), 3.10-2.60 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.24 (t, 2 H), 1.70 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 28H), 0.82 (m, 9H).

【０１２９】
実施例１４
クロロギ酸３－[１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)－２－ステアロイル]プロピル
１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)－２－ステアロイル)グリセリン（３００ｍｇ、０.５ミリモル）をトルエン中の２０％ホスゲン（１５ｍｌ）中に溶解した。１８時間後、溶液を蒸発させ、残渣をトルエンとともに数回共蒸発させて標記生成物を定量的収率で得た。この生成物は、標準法、たとえば１０：１ＤＭＦ／ピリジン溶液中、０℃にて３～２４時間反応させ、$NaHCO_3$ 溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出することにより、標的ヌクレオシドと炭酸エステルを形成する。アミノ酸を、たとえば、メタノール、酢酸エチル、酢酸溶液中のパラジウムブラックで脱保護して［１－(Ｌ－バリル)－２－ステアロイル－３－プロピルオキシカルボニル]－Ｏ－ヌクレオシドを得る。
【数２７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.40 (m, 5H), 5.28 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 2.17 (m, 1 H), 1.56 (m, 2H), 1.30 (m, 28 H), 0.95 (m, 9H).

【０１３０】
実施例１５
５－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－４－ステアロイルオキシ－ペンタン酸
（ａ）４,５－ジヒドロキシ－２－ペンテン酸ベンジル
１００ｍｌの１,２－エポキシブタン中のＤＬ－グリセリンアルデヒド（４.５ｇ、５０ミリモル）および(ベンジルオキシカルボニルメチル)－トリフェニル－ホスホニウムブロマイド（２４.５７ｇ、５０ミリモル）の混合物を一夜還流した。この混合物を真空蒸発させ、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：８ｇ＝７１％
【数２８】

^{1}H - NMR ($CDCl_3$) 2.50 (s, 1H) 2.96 (s, 1H) 3.54 (m, 1H) 3.70 (m, 1H) 4.38 (m, 1H) 5.12 (s, 2H) 6.14 (m,1H) 6.90 (m, 1H) 7.30 (m, 5H)

【０１３１】
（ｂ）５－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－４－ヒドロキシ－２－ペンテン酸ベンジル
１００ｍｌのジクロロメタン中の４,５－ジヒドロキシ－２－ペンテン酸ベンジル（４.４ｇ、２０ミリモル）、Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリン（５.８ｇ、１７ミリモル）およびＤＭＡＰ（０.２１ｇ、１.７ミリモル）の混合物を約１０℃に冷却した。２５ｍｌのジクロロ

メタン中のＤＣＣ（４．２ｇ、２０ミリモル）の溶液を同温度で滴下し、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を５℃に冷却し、ウレタンを濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、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：６．６ｇ＝７１％
【数２９】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.91 (m, 6H) 2.12 (m, 1H) 4.38 (m, 5H) 5.14 (s, 2H) 5.24 (m, 1H) 6.20 (m, 1H) 6.92 (m, 1H) 7.30 (m, 13H)

【０１３２】
（ｃ）５－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－４－ステアロイルオキシ－２－ペンテン酸ベンジル
１００ｍｌのジクロロメタン中の５－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－４－ヒドロキシ－２－ペンテン酸ベンジル（６．５ｇ、１２ミリモル）およびピリジン（２．０ｇ、２５ミリモル）の溶液に、１０℃にて２５ｍｌのジクロロメタン中のステアロイルクロライド（４．５５ｇ、１５ミリモル）の溶液を滴下した。混合物を一夜攪拌した。１００ｍｌの５％炭酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物を３０分間攪拌した。有機相を分離し、水性相をジクロロメタンで２回抽出した。コンバインした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。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た。収量：７．８ｇ＝８０％。
【数３０】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 9H) 1.25 (m, 28H) 1.58 (m, 2H) 2.14 (m, 1H) 2.32 (m, 2H) 4.22 (m, 5H) 5.19 (s, 2H) 5.25 (m, 1H) 6.12 (m, 1H) 6.85 (m, 1H) 7.35 (m, 13H).

【０１３３】
（ｄ）５－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－４－ステアロイルオキシ－ペンタン酸
５０ｍｌの酢酸エチル中の５－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－４－ステアロイルオキシ－２－ペンテン酸ベンジル（３．８ｇ、４．６９ミリモル）の溶液を、常圧にて１０％パラジウム／炭素（０．５ｇ）で５時間、室温にて水素化した。触媒を濾過し、酢酸エチルおよび１，４－ジオキサンで洗浄した。この溶液を減圧下で蒸発させた。収量：３．３ｇ＝９９％
【数３１】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.92 (m, 9H) 1.25 (m, 28H) 1.54 (m, 2H) 1.98 (m, 2H) 2.18 (m, 1H) 2.28 (m, 2H) 2.41 (m, 2H) 4,32 (m, 5H) 5.13 (m, 1H) 5.33 (m,1H) 7.50 (m, 8H)

【０１３４】
実施例１６
３－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシプロピオン酸
（ａ）２，３－ジヒドロキシプロピオン酸ベンジル
２５ｍｌのＤＭＦ中のＤ，Ｌ－グリセリン酸カルシウム塩二水和物（２．９ｇ、１０ミリモル）およびベンジルブロマイド（３．８ｇ、２２ミリモル）の混合物を６０℃にて一夜攪拌した。この混合物を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した。
収量：４ｇ＝１００％
【数３２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 3.26 (s, 1H) 3.90 (m, 2H) 4.32 (m, 1H) 5.25 (s, 2H) 7.28 (m, 5H)

【０１３５】
（ｂ）３－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ヒドロキシプロピオン酸ベンジル
８０ｍｌのジクロロメタン中の２,３－ジヒドロキシプロピオン酸ベンジル（４.０ｇ、２０ミリモル）、Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリン（５.４ｇ、１６ミリモル）およびＤＭＡＰ（０.２ｇ、１.６ミリモル）の溶液を約１０℃に冷却した。２５ｍｌのジクロロメタン中のＤＣＣ（４.１２ｇ、２０ミリモル）の溶液を同温度で滴下し、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を５℃に冷却し、ウレタンを濾過した。溶液を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した。収量：４.７ｇ＝４５％
【数３３】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 6H) 2.05 (m,1H) 4.40 (m, 6H) 5.23 (m, 3H) 7.50 (m, 13H)

【０１３６】
（ｃ）３－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシプロピオン酸ベンジル
８０ｍｌのジクロロメタン中の３－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ヒドロキシプロピオン酸ベンジル（４.６ｇ、８.８９ミリモル）およびピリジン（１.４１ｇ、１７.８ミリモル）の攪拌溶液に、２０ｍｌのジクロロメタン中のステアロイルクロライド（３.６４ｇ、１２ミリモル）の溶液を滴下し、混合物を室温にて一夜攪拌した。１００ｍｌの５％炭酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物を３０分間攪拌した。有機相を分離し、水性相をジクロロメタンで２回抽出した。コンバインした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した。収量：６.１ｇ＝８７％。
【数３４】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 9H) 1.26 (m, 28H) 1.56 (m, 2H) 2.06 (m, 1H) 2.34 (m, 2H) 4.36 (m, 6H) 5.19 (s, 2H) 5.32 (m, 1H) 7.50 (m, 13H)

【０１３７】
（ｄ）３－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシプロピオン酸
２０ｍｌの酢酸エチル中の３－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシプロピオン酸ベンジル（０.７８ｇ、１ミリモル）の溶液を、常圧にて１０％パラジウム／炭素（０.２ｇ）で３時間、室温にて水素化した。触媒を濾過し、酢酸エチルおよび１,４－ジオキサンで洗浄した。この溶液を減圧下で蒸発させた。収量：０.６３ｇ＝９０％
【数３５】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 9H) 1.24 (m, 28H) 1.40 (m, 2H) 2.12 (m, 3H) 4.30 (m, 5H) 5.16 (m,1H) 5.60 (m,1H) 7.40 (m, 8H)

【０１３８】
実施例１７
１－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリルオキシメチル)－２－ステアロイルオキシエトキシカルボニルクロライド
ジクロロメタン（５ｍｌ）中の１－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリル)－３－

ステアロイルグリセリン；１－(Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－バリルオキシ)－３－ステアロイルオキシ－２－プロパノール；調製例４；（６６０ｍｇ；１．１２ミリモル）およびトリエチルアミン（２００ｍｇ；２．０ミリモル）の溶液に、炭酸ビス(トリクロロメチル)（１６０ｍｇ；０．５４ミリモル）を室温にて攪拌しながら加えた。１時間後、ｎ－ヘキサン（１０ｍｌ）を加え、沈殿したトリエチルアミン塩酸塩をシリカゲルの短いカラムで濾去し、生成物をさらにｎ－ヘキサンで溶出し、溶媒を真空蒸発させて６５０ｍｇ（８９％）の標記化合物を得た。

【数３６】

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 62.975 MHz): δ 172.8 (stear-COO); 171.2 (Val-COO); 155.9 (CONH); 154.1 (COCl); 136.0 (Ph-C1-Val); 128.1-127.7 (Ph); 67.2 (CHOH); 66.7 (Ph CH_2); 63.1 (ValCOOCH_2); 61.8 (stear-COOCH_2); 58.7 (Val-αC); 33.7 (stear-C2); 31.6 (stear-C16); 31.0 (Val-βC); 29.3-28.8 (stear-C4-15); 24.5 (stear-C3); 18.6 and 17.1 (Val 2 CH_3); 13.8 (stear-C18).

【０１３９】

実施例１８

クロロギ酸３－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシブチル

（ａ）３－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブタノール

１０℃の２５ｍｌのメタノール中の４－ステアロイルオキシ－３－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチルブチルアルデヒド（ＣＢｚ保護バリンを用いて調製例６工程（ｄ）と同様にして調製）（２．０ｇ、３．２ミリモル）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（０．６ｇ、１６ミリモル）を少しずつ加えた。混合物を３０分間攪拌し、ついで酢酸で酸性にした。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで３回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。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た。収量：１．５ｇ＝７５％

【数３７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 9H) 1.25 (m, 28H) 1.52 (m, 4H) 2.24 (m, 3H) 3.68 (m, 2H) 4.12 (m, 4H) 4.24 (m, 1H) 5.08 (s , 2H) 5.22 (m, 1H) 7.36 (m, 5H)

【０１４０】

（ｂ）クロロギ酸３－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシブチル

トルエン中のホスゲンの２０％溶液（２０ｍｌ）中の工程（ａ）の中間体の溶液を一夜攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させて標記化合物を得た。収量：１．５ｇ＝９７％。

【数３８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 9H) 1.28 (m, 28H) 1.58 (m, 2H) 1.72 (m, 2H) 2.15 (m, 1H) 2.31 (m, 2H) 4.08 - 4.42 (m, 5H) 5.10 (s, 2H) 5.22 (m, 1H) 7.36 (m, 5H)

【０１４１】

実施例１９

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[１－(Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシ－３－プロピルオキシカルボニル]グアノシン

（ａ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシ－３－プロピルオキシカルボニル]グアノシンの合成

ＤＭＦ（１０ｍｌ）およびピリジン（１ｍｌ）中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ

－グアノシン（２７０ｍｇ、１ミリモル）の溶液に、クロロギ酸３－{１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)－２－ステアロイル}プロピル（６１９ｍｇ、０．５ミリモル）を０℃にて加えた。３時間後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を真空乾燥させ、２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシ－３－プロピルオキシカルボニル]グアノシン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（１９５ｍｇ）。

【数３９】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.69 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.50 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 4.35 (m, 7H), 2.60 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.20 (m, 1 H), 1.58 (m, 2H), 1.23 (m, 28 H), 0.92 (m, 9H).

【０１４２】

（ｂ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[１－(Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシ－３－プロピルオキシカルボニル]グアノシンの合成

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシ－３－プロピルオキシカルボニル]グアノシン（１９０ｍｇ）をメタノール（６ｍｌ）、酢酸エチル（２ｍｌ）および酢酸（１ｍｌ）の混合溶媒に溶解した。この溶液にパラジウムブラック（３０ｍｇ）を加え、反応混合物を水素下に２時間保持した。ついで濾過し、濾液を蒸発させ、標記化合物をシリカゲルカラムにより単離した。１１０ｍｇ。

【数４０】

^{1}H-NMR (DMSO-δ6): 7.86 (ds, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.17 (dd, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.25 (m, 7H), 2.70 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.22 (m, 28 H), 0.84 (m, 9H).

【０１４３】

実施例２０

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシ)－４－ステアロイルオキシ－ペンタノイル]グアノシン

３０ｍｌのＤＭＦ中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（０．２７ｇ、１ミリモル）および５－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－４－ステアロイルオキシペンタン酸（０．９４ｇ、１．３ミリモル）の溶液に、ＤＭＡＰ（１６ｍｇ、０．１３ミリモル）、ＨＯＢＴ（０．１７６ｇ、１．３ミリモル）およびＤＣＣ（０．２４８ｇ、１．２ミリモル）を加えた。混合物を室温にて３日間攪拌した。４ｇのシリカゲルを加え、混合物を真空蒸発させた。生成物の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[５－(ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－４－ステアロイルオキシ－ペンタノイル]グアノシンをシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した。収量：０．４５ｇ。

【数４１】

^{1}H-NMR (DMSOδ-6) 0.88 (m, 9H) 1.20 (m, 28H) 1.45 (m, 2H) 1.78 (m, 2H) 2.18 (m, 2H) 2.36 (m, 1H) 2.62 (m, 2H) 3.88 (m, 1H) 4.22 (m, 6H) 4.92 (m,1H) 5,45(m, 1H) 6.19 (m, 1H) 6.52 (s, 2H) 7.26 - 7.88 (m, 8H)

上記保護中間体を上記と同様にして脱保護して標記化合物を得る。

【０１４４】

実施例２１

2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－O－[3－(N－FMOC－L－バリルオキシ)－2－ステアロイルオキシプロパノイル]グアノシン

5mlの乾燥ジエチルエーテル中の3－(N－FMOC－L－バリルオキシ)－2－ステアロイルオキシプロパン酸（0.61g、0.88ミリモル）の攪拌混合物に、1滴のDMFおよび塩化チオニル（0.52g、4.4ミリモル）を加えた。混合物を2時間還流し、ついで減圧下で蒸発させた。生成物を乾燥ジクロロメタン中に溶解し、20mlのDMF中の2',3'－ジデオキシ－3'－フルオログアノシン（0.215g、0.8ミリモル）およびピリジン（0.35g、4.4ミリモル）の溶液に加えた。この溶液を一夜攪拌した。2gのシリカゲルを加え、混合物を真空蒸発させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した。収量：0.19g＝25%。

【数42】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 9H) 1.25 (m, 28H) 1.62 (m, 2H) 2.12(m, 1H) 2.38 (m, 2H) 2.58 (m, 2H) 4.12- 4.76 (m , 6H) 5.32 (m, 2H) 6.12 (m, 1H) 6.26 (m, 1H) 6.44 (m, 1H) 7.12-7.78 (m, 8H).

【0145】

実施例22

コハク酸1－(N－CBz－L－バリル)－3－ステアロイル－2－プロピルモノエステル

1－(N－CBz－L－バリル)－3－ステアロイル－グリセリン（886mg、1.5ミリモル）および無水コハク酸（450mg、4.5ミリモル）をDMF（15ml）とピリジン（1ml）との混合溶媒に溶解した。反応液を室温にて3時間保持し、ついで60℃にて5時間保持した。反応混合物を酢酸と水との溶液中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水洗し、蒸発させ、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て900mgを得た。

【数43】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.43 (m, 5H), 5.27 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.21 (m, 5H), 2.54 (m, 4H), 2.29 (t, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.25 (m, 28 H), 0.90 (m, 9H).

【0146】

実施例23

2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－O－{3－[1－(L－バリルオキシ)－3－ステアロイルオキシ－2－プロピルオキシカルボニル]－プロパノイル}グアノシン

DMF（15ml）中の2',3'－ジデオキシ－3'－フルオログアノシン（351mg、1.3ミリモル）およびコハク酸1－(N－CBz－L－バリルオキシ)－3－ステアロイル－2－プロピルモノエステル（900mg、1.3ミリモル）の溶液に、ジメチルアミノピリジン（24mg、0.2ミリモル）、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（175mg、1.3ミリモル）、DCC（321mg、1.56ミリモル）を加えた。48時間後、反応混合物を濾過した。濾液を炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。生成物の2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－O－{3－[1－(N－CBZ－L－バリルオキシ)－3－ステアロイルグリセロールオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシン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。780mg。

【数44】

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 7.89 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.50 (s, 2H), 6.17 (dd, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.22 (m, 7H), 3.32 (s, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.21 (m, 28 H), 0.84 (m, 9H).

【0147】

メタノール（１０ｍｌ）、酢酸エチル（３ｍｌ）および酢酸（２ｍｌ）の混合溶媒中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－３－ステアロイルグリセロールオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシン（４６０ｍｇ、０.５ミリモル）の溶液に、パラジウムブラック（５０ｍｇ）を加えた。水素雰囲気下で２時間反応させた後、混合物を濾過し、濾液を乾燥させた。標記化合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。３６０ｍｇ。

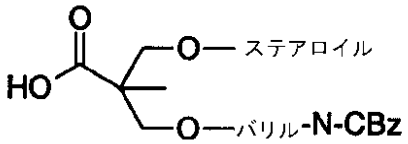
【数４５】

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 7.89 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.16 (dd, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.28 (m, 7H), 2.90 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.22 (m, 28 H), 0.85 (m, 9H).

【０１４８】

実施例２４

【化３３】



CH_2Cl_2（１００ｍｌ）中のステアロイルクロライド（１２.１ｇ、４０ミリモル、１.０当量）の溶液を、ピリジン（４００ｍｌ）中の２,２－ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸（２６.８ｇ、２００ミリモル、５.０当量）の溶液に室温にてゆっくりと（１時間）加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌し、その後、真空濃縮した（１００ｍｌ）。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（４００ｍｌ）でゆっくりと処理し、その後、CH_2Cl_2（３×３００ｍｌ）で抽出した。有機層をコンバインし、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空濃縮した。粗製の物質を１９／１～４／１ CH_2Cl_2－ＭｅＯＨを溶離液として用いたシリカゲル（５００ｇ）上のクロマトグラフィーにかけてモノステアロイルエステル、R_f（９／１ CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ）０.３３を得た。１２.５ｇ（７８％）。

【０１４９】

CH_2Cl_2（８００ｍｌ）中のＮ－Ｃｂｚ－Ｌ－バリン（１８.８５ｇ、７５ミリモル、２.４当量）およびＤＭＡＰ（８５５ｍｇ、７ミリモル、０.２２当量）の溶液を０℃に冷却し、ＤＣＣ（１４.４ｇ、７０ミリモル、２.２当量）で処理した。反応混合物を室温にて３０分間攪拌し、その後、$CHCl_3$（２００ｍｌ、エタノール不含）中の上記モノステアロイルエステル（１２.５ｇ、３１.２ミリモル、１当量）の溶液でゆっくりと（１時間）処理した。一夜攪拌した後、懸濁液を濾過し、濾液を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空濃縮した。粗製の物質を１９／１～４／１ CH_2Cl_2－ＭｅＯＨを溶離液として用いたシリカゲル（５００ｇ）上のクロマトグラフィーにかけて上記ジエステル、R_f（９／１ CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ）０.４６を得た。１３.８ｇ（７０％）。

【数４６】

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.3 (m, 5H, ArH), 5.32 (d, 1H, CH), 5.10 (s, 2H, CH_2Ph), 4.33-4.18 (m, 4H, CH_2), 2.28 (t, 2H, CH_2), 2.22-2.05 (m, 1H, CH), 1.65-1.50 (m, 2H, CH_2) 1.35-1.15 (m, 31H), 1.00-0.82 (m, 9H, Me).

【０１５０】

実施例２５

2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－Ｏ－[5－(Ｌ－バリルオキシ)－4－ステアロイルオキシ－ペンタノイル]グアノシン

（ａ）2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－Ｏ－[5－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－4－ステアロイルオキシ－ペンタノイル]グアノシンの合成

2',3'－ジデオキシ－3'－フルオログアノシン（２６９ｍｇ、１.０ミリモル）、5－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－4－ステアロイルオキシ－ペンタン酸（９４０ｍｇ、１.３ミリモル）、ＤＭＡＰ（１６ｍｇ、０.１３ミリモル）およびＨＯＢＴ（１７６ｍｇ、１.３ミリモル）の混合物をＤＭＦで2回共蒸発させ、約３０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（２４８ｍｇ、１.２ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル（５０ｍｌ）を加え、有機相を５％酢酸で2回、５％炭酸水素ナトリウムで、ついで水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：４５０ｍｇ。

【数４７】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.88 (m , 9H) 1.22 (m, 28H) 1.45 (m, 2H) 1.83 (m, 2H) 2.21 (m, 2H) 2.37 (m, 1H) 3.90 (m, 1H) 5.36-5.58 (m, 1H) 6.18 (m, 1H) 6.50 (s, 2H) 7.28-7.91 (m, 10H)

【０１５１】

（ｂ）2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－Ｏ－[5－(Ｌ－バリルオキシ)－4－ステアロイルオキシ－ペンタノイル]グアノシンの合成

５ｍｌのＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンおよび５ｍｌのＤＭＦ中の2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－Ｏ－[5－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)－4－ステアロイルオキシ－ペンタノイル]グアノシン（３００ｍｇ、０.３０８ミリモル）の混合物を室温にて3日間攪拌した。酢酸（５ｍｌ）を加え、混合物を減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより酢酸塩として単離した。収量：９０ｍｇ。

【数４８】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.88 (m, 9H) 1.24 (m, 28H) 1.55 (m, 2H) 1.91 (m, 2H) 2.31 (m, 2H) 2.44 (m, 1H) 2.56-3.08 (m, 2H) 3.15 (m, 1H) 4.00-4.49 (m, 5H) 5.08 (m, 1H) 5.40-5.62 (m, 1H) 6.24 (m, 1H) 6.54 (s, 2H) 7.96 (s, 1H)

【０１５２】

実施例２６

2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－Ｏ－[3－(Ｌ－バリルオキシ)－2－ステアロイルオキシ－プロパノイル]グアノシン

（ａ）2',3'－ジデオキシ－3'－フルオロ－5'－Ｏ－[3－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－2－ステアロイルオキシ－プロパノイル]グアノシンの合成

2',3'－ジデオキシ－3'－フルオログアノシン（４０４ｍｇ、１.５ミリモル）、3－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－2－ステアロイルオキシ－プロパン酸（１.０６ｇ、１.７５ミリモル）、ＤＭＡＰ（２４ｍｇ、０.２ミリモル）およびＨＯＢＴ（２６４ｍｇ、１.８２ミリモル）の混合物をＤＭＦで2回共蒸発させ、約３０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（３７２ｍｇ、１.８ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル（５０ｍｌ）を加え、有機相を５％酢酸で2回、５％炭酸水素ナトリウムで、ついで水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：０.７３ｇ。

【数４９】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.82 (m,9H) 1.22 (m, 28H) 1.48 (m, 2H) 2.31 (m, 2H) 2.50-3.00 (m, 2H) 3.91 (m, 1H) 4.18-4.52 (m, 5H) 5.00 (s, 2H) 5.30-5.61 (m, 2H) 6.16 (m, 1H) 6.50 (s, 2H) 7.32 (m, 5H) 7.71 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 10.18 (s, 1H)

【０１５３】
（ｂ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシ－プロパノイル]グアノシンの合成
酢酸エチル（２５ｍｌ）、メタノール（５ｍｌ）および酢酸（５ｍｌ）中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－ステアロイルオキシ－プロパノイル]グアノシン（３５０ｍｇ、０.４ミリモル）の溶液を、常圧にてパラジウムブラック（３００ｍｇ）で３時間水素化した。触媒を濾過し、酢酸エチルおよびメタノールで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより酢酸塩として単離した。収量：１２０ｍｇ。
【数５０】
^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.84 (m, 9H) 1.22 (m, 28H) 1.50 (m, 2H) 2.32 (m, 2H) 2.50-3.00 (m, 2H) 3.07 (m, 1H) 4.21-4.59 (m, 5H) 5.38-5.59 (m, 2H) 6.17 (m, 1H) 6.0 (s, 2H) 7.90 (s, 1H)

【０１５４】
実施例２７
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３,３－ビス(Ｌ－バリルオキシメチル)－プロピオン酸]グアノシン
（ａ）４,４－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－ブト－１－エンの合成
１２０ｍｌのジクロロメタン中の２－アリル－１,３－プロパンジオール（２.３２ｇ、２０ミリモル）、Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（１０.０６ｇ、４０ミリモル）およびＤＭＡＰ（０.４８８ｇ、４ミリモル）の溶液にＤＣＣ（９.０８ｇ、４４ミリモル）を少しずつ加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を５℃に冷却し、ウレタンを濾過した。濾液を蒸発させ、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：９.０ｇ。
【数５１】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.89 (m, 12H) 5.11 (s, 2H) 5.73 (m, 1H)

【０１５５】
（ｂ）３,３－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－プロピオン酸の合成
１２０ｍｌのベンゼン中の４,４－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－ブト－１－エン（１４.６ｇ、２５ミリモル）およびテトラブチルアンモニウムブロマイド（１.３ｇ、４ミリモル）の冷溶液に１００ｍｌの水を加えた。強攪拌下、過マンガン酸カリウム（１５.８ｇ、１００ミリモル）を少しずつ加え、混合物を１５℃～２０℃で２時間攪拌した。このスラリーに混合物が脱色されるまで亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物を２Ｎ塩酸で酸性にし、酢酸エチルで４回抽出した。有機相を水で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：７.５ｇ。
【数５２】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.89 (m, 12H) 2.05 (m, 2H) 2.46 (m, 2H) 2.62 (m, 1H) 4.20 (m, 6H) 5.11 (s, 4H) 5.30 (m, 2H) 7.35 (m, 10H)

【０１５６】

（ｃ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３,３－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－プロピオニル]グアノシンの合成
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（１.３５ｇ、５ミリモル）、３,３－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピオン酸（３.６ｇ、６ミリモル）、ＤＭＡＰ（０.０６１ｇ、０.５ミリモル）およびＨＯＢＴ（０.８１ｇ、６ミリモル）の混合物をＤＭＦで２回共蒸発させ、約１２０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（１.２４ｇ、６ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル（２００ｍｌ）を加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：２.７ｇ。

【数５３】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.88 (m, 12H) 2.00(m, 2H) 2.50-3.00 (m, 2H) 3.90-4.43 (m, 10H) 5.08 (s, 4H) 5.32-5.59 (m, 1H) 6.17 (m, 1H) 6.50 (s, 2H) 7.28 (m, 10H) 7.72 (m, 2H) 7.90 (s, 1H)

【０１５７】
（ｄ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３,３－ビス(Ｌ－バリルオキシメチル)－プロピオン酸]グアノシンの合成
８０ｍｌの酢酸エチル、２０ｍｌのメタノールおよび２０ｍｌの酢酸中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３,３－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニル]グアノシン（２.６ｇ、３.１ミリモル）の溶液を、常圧にてパラジウムブラック（０.３ｇ）で２時間水素化した。触媒を濾過し、酢酸エチルおよびメタノールで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりビス酢酸塩として単離した。収量：１.２ｇ。

【数５４】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.90 (m, 12H) 1.78 (m, 2H) 2.50-3.00 (m, 2H) 3.09 (m, 2H) 4.02-4.45 (m, 8H) 5.34-5.59 (m, 1H) 6.17 (m, 1H) 6.62 (s, 2H) 7.88 (s, 1H)

【０１５８】
実施例２８
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブトキシカルボニル]グアノシン
（ａ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブトキシカルボニル]グアノシンの合成
無水ＤＭＦ中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（２６９ｍｇ、１.０ミリモル）の溶液に、ピリジン（１９８ｍｇ、２.５ミリモル）および５ｍｌのジクロロメタン中の３－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブトキシカルボニルクロライド（７５０ｍｇ、１.１ミリモル）の溶液を加えた。混合物を室温にて３日間攪拌した。溶液を減圧下で蒸発させ、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：１２０ｍｇ。

【数５５】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.88 (m 9H) 1.24 (m, 28H) 5.08 (s, 2H) 6.24 (m, 1H) 8.00 (s, 1H)

【０１５９】
（ｂ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｌ－バリルオキシメチル)

－４－ステアロイルオキシ－ブトキシカルボニル]グアノシンの合成
１５ｍｌの酢酸エチル、２ｍｌのメタノールおよび２ｍｌの酢酸中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシメチル)－４－ステアロイルオキシ－ブトキシカルボニル]グアノシンの混合物を、常圧下、パラジウムブラック（４０ｍｇ）で２時間水素化した。触媒を濾過し、酢酸エチルおよびメタノールで洗浄した。溶液を蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより酢酸塩として単離した。収量：７８ｍｇ。
【数５６】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.87 (m, 9H) 1.22 (m, 28H) 1.48 (m, 2H) 1.68 (m, 2H) 2.12 (m, 1H) 2.26 (m, 2H) 2.50-3.00 (m, 2H) 4.00-4.42 (m, 10H) 5.34-5.58 (m, 1H) 6.18 (m, 1H) 6.52 (s, 2H) 7.82 (s, 1H)

【０１６０】
実施例２９
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)ステアロイル]グアノシン
（ａ）２－ヒドロキシステアリン酸ベンジルの合成
２０ｍｌの乾燥ＤＭＦ中のＤＬ－２－ヒドロキシステアリン酸（３.０ｇ、１０ミリモル）の攪拌溶液にカリウムtert－ブトキシド（１.２３ｇ、１１ミリモル）を加え、混合物を６０℃で１時間攪拌した。ベンジルブロマイド（２.１４ｇ、１２.５ミリモル）を加え、混合物を８０℃で６時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、１００ｍｌの酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、水で４回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。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た。収量：３.３ｇ。
【数５７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 3H) 1.26 (m, 28H) 1.62 (m, 2H) 4.20 (m, 1H) 5.20 (s, 2H) 7.36 (m, 5H)

【０１６１】
（ｂ）２－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)ステアリン酸ベンジルの合成
８０ｍｌのジクロロメタン中の２－ヒドロキシステアリン酸ベンジル（３.２ｇ、８.２ミリモル）、Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリン（３.４ｇ、１０ミリモル）およびＤＭＡＰ（０.１２ｇ、１ミリモル）の溶液にＤＣＣ（２.５ｇ、１２ミリモル）の溶液を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を５℃に冷却し、ウレタンを濾過した。濾液を蒸発させ、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：４.５ｇ。
【数５８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.90 (m, 6H) 1.26 (m, 6H) 1.82 (m, 2H) 2.16 (m, 1H) 4.21 (m, 1H) 4.36 (m, 2H) 5.10 (m, 1H) 5.18 (s, 2H) 5.28 (m, 1H) 7.20 - 7.80 (m, 13H)

【０１６２】
（ｃ）２－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)ステアリン酸の合成
５０ｍｌの酢酸エチル中の２－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)ステアリン酸ベンジル（４.４ｇ、６.２ミリモル）の溶液を、常圧にて１０％パラジウム／炭素（０.５ｇ）で２時間水素化した。触媒を濾過し、酢酸エチルおよび１,４－ジオキサンで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させ、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：３.４ｇ。
【数５９】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 6H) 1.26 (m, 28H) 1.82 (m, 2H) 2.28 (m, 1H) 4.20 (m, 1H) 4.40 (m, 2H) 5.00 (m, 1H) 5.41 (m, 1H) 7.26 - 7.82 (m, 8H)

【０１６３】
（ｄ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)ステアロイル]グアノシンの合成
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（４０４ｍｇ、１.５ミリモル）、２－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)ステアリン酸（１.２４ｇ、２ミリモル）、ＤＭＡＰ（２４ｍｇ、０.２ミリモル）およびＨＯＢＴ（２６４ｍｇ、１.９５ミリモル）の混合物をＤＭＦで２回共蒸発させ、約３０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（３７２ｍｇ、１.８ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル（５０ｍｌ）を加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムでおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより酢酸塩として単離した。収量：１.２ｇ。

【数６０】
^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.80-0.90 (m, 9H) 1.22 (m, 28H) 2.12 (m, 1H) 2.50-3.00 (m, 2H) 3.98 (m,1H) 4.96 (m, 1H) 6.17 (m, 1H) 6.50 (s, 2H) 7.32-7.95 (m, 10H)

【０１６４】
（ｅ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－ステアロイル]グアノシンの合成
１５ｍｌのＤＭＦ中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｎ－ＦＭＯＣ－Ｌ－バリルオキシ)ステアロイル]グアノシン（８００ｍｇ、０.８９ミリモル）の溶液にＤＢＵ（１.３５ｇ、８.９ミリモル）を加え、混合物を室温にて５分間攪拌した。酢酸（２ｍｌ）を加え、混合物を減圧下で蒸発させた。水（２０ｍｌ）を加え、混合物をジクロロメタンで３回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：１６５ｍｇ。
【数６１】
^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.87 (m, 9H) 1.22 (m, 28H) 1.70 (m, 2H) 1.88 (m, 1H) 2.50-3.00 (m, 2H) 3.20 (m, 1H) 4.32 (m, 3H) 4.94 (m, 1H) 5.32-5.54 (m, 1H) 6.14 (m, 1H) 6.49 (s , 2H) 7.89 (s, 1H)

【０１６５】
実施例３０
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－３－[１,３－ビス(Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニルプロパノイル]グアノシン
（ａ）コハク酸１,３－ジベンジルオキシ－２－プロピルモノエステルの合成
１,３－ジベンジルオキシプロパン－２－オール（６.８ｇ、２５ミリモル）および無水コハク酸（７.５ｇ、７５ミリモル）およびＤＭＡＰ（１２.２ｇ、１００ミリモル）の溶液を６０℃で１時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、２Ｎ ＨＣｌで酸性にし、酢酸エチルで２回抽出した。コンバインした有機相を水で３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：７.８ｇ。
【０１６６】
（ｂ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(１,３－ジベンジルオキシ－２－プロピルオキシカルボニル)－プロパノイル]グアノシンの合成

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（１.６１ｇ、６ミリモル）、ＨＯＢＴ（０.９７２ｇ、７.２ミリモル）、ＤＭＡＰ（７３.３ｍｇ、０.６ミリモル）およびコハク酸１,３－ジベンジルオキシ－２－プロピルモノエステル（２.６８ｇ、７.２ミリモル）の混合物をＤＭＦで２回共蒸発させ、約１５０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（１.５５ｇ、７.５ミリモル）を加え、混合物を室温にて７２時間攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル（２００ｍｌ）を加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：３.３ｇ。

【０１６７】

（ｃ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(１,３－ジヒドロキシ－２－プロピルオキシカルボニル)プロパノイル]グアノシンの合成

５０ｍｌの酢酸エチル、５０ｍｌのメタノールおよび１０ｍｌの酢酸中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(１,３－ジベンジルオキシ－２－プロピルオキシカルボニル)プロパノイル]グアノシン（３.２ｇ、５.１３ミリモル）の溶液を、４０ｐｓｉにてパラジウムブラック（０.６ｇ）で一夜水素化した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させ、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：１.６４ｇ。

【０１６８】

（ｄ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１,３－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシンの合成

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(１,３－ジヒドロキシ－２－プロピルオキシカルボニル)プロパノイル]グアノシン（１.９３ｇ、２.９３ミリモル）、Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（１.７６ｇ、７ミリモル）、ＨＯＢＴ（０.９５ｇ、７ミリモル）およびＤＭＡＰ（８５.５ｍｇ、０.７ミリモル）の混合物をＤＭＦで２回共蒸発させ、約６０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（１.５５ｇ、７.５ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を６０℃で４時間温め、ついで約１０℃に冷却した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル（１５０ｍｌ）を加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：１.６ｇ。

【０１６９】

（ｅ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１,３－ビス(Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシンの合成

８０ｍｌの酢酸エチル、２０ｍｌのメタノールおよび２０ｍｌの酢酸中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１,３－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシン（１.６ｇ、１.７５ミリモル）の溶液を、室温および常圧にてパラジウムブラック（０.３ｇ）で２時間水素化した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより二酢酸塩として単離した。収量：１.０２ｇ。

【数６２】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.84 (m, 12H) 1.85(m, 2H) 2.58 (m, 4H) 2.60-3.10 (m, 2H) 3.11 (m, 2H) 3.61-4.39 (m, 7H) 5.19 (m, 1H) 5.35-5.56 (m, 1H) 6.16 (m, 1H) 6.62 (s, 2H) 7.89 (s,1H)

【０１７０】

実施例３１

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１－(Ｌ－バリルオキシ)－３－ヒドロキシ－２－プロピルオキシカルボニル]－プロパノイル}グアノシン

（ａ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－３－ヒドロキシ－２－プロピルオキシカルボニル]－プロパノイル}グアノシンの合成
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[３－(１,３－ジヒドロキシ－２－プロピルオキシカルボニル)－プロパノイル]グアノシン（１.３ｇ、２.９３ミリモル）、Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（１.００ｇ、４ミリモル）、ＨＯＢＴ（０.５４ｇ、４ミリモル）およびＤＭＡＰ（４８.８ｍｇ、０.４ミリモル）の混合物をＤＭＦで２回共蒸発させ、約６０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（０.９１ｇ、４.４ミリモル）を加え、混合物を室温にて７２時間攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル（１５０ｍｌ）を加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：０.９９ｇ。

【０１７１】

（ｂ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１－(Ｌ－バリルオキシ)－３－ヒドロキシ－２－プロピルオキシカルボニル]－プロパノイル}グアノシンの合成
３０ｍｌの酢酸エチル、１５ｍｌのメタノールおよび１５ｍｌの酢酸中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－３－ヒドロキシ－２－プロピルオキシカルボニル]－プロパノイル}グアノシン（０.８２ｇ、１.２１ミリモル）の溶液を、室温および常圧にてパラジウムブラック（０.１５ｇ）で２時間水素化した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより二酢酸塩として単離した。収量：０.５ｇ。

【数６３】

^{1}H.NMR (DMSO d-6) 0.84 (m, 6H) 1.86 (m, 1H) 2.58 (m, 4H) 2.63-3.02 (m, 2H) 3.10-4.38 (m, 9H) 5.34-5.55 (m, 1H) 6.16 (m, 1H) 6.56 (s, 2H) 7.90 (s, 1H)

【０１７２】

実施例３２

５'－Ｌ－バリル－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン

ＤＭＦ（２０ｍｌ）中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（８１０ｍｇ、３ミリモル）および４－ジメチルアミノピリジン（７３ｍｇ、０.６ミリモル）、Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（１.５ｇ、６ミリモル）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（８１０ｍｇ、６ミリモル）の溶液にＤＣＣ（１.３６ｇ、６.６ミリモル）を加えた。７２時間後、反応混合物を濾過し、真空濃縮した。５'－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリル)－２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン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（１.１５ｇ）。

【０１７３】

この中間体（５０３ｍｇ、１ミリモル）を酢酸エチル（１０ｍｌ）、メタノール（２０ｍｌ）および酢酸（２ｍｌ）の混合溶媒に溶解した。混合物にパラジウムブラック（１００ｍｇ）を加え、反応混合物を水素下、大気圧にて３時間保持した。濾過および濃縮後、標記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（３７０ｍｇ）。

【数６４】

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 7.94 (s, 1H), 6.52 (s, 2 H), 6.17 (dd, 1H), 5.47 (dd, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.15 (d, 1 H), 3.01-2.62 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.82 (dd, 6 H).

【０１７４】

実施例３３

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロピオニ

ル]グアノシン
（ａ）２－ヒドロキシプロピオン酸４－メトキシベンジルの合成
１００ｍｌの乾燥ＤＭＦ中のＤＬ－２－ヒドロキシプロピオン酸（９．０ｇ、１００ミリモル）の攪拌溶液にカリウムtert－ブトキシド（１２．３４ｇ、１１０ミリモル）を加え、混合物を６０℃で１時間攪拌した。４－メトキシベンジルクロライド（１８．８ｇ、１２０ミリモル）を加え、混合物を６０℃で８時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、２５０ｍｌの酢酸エチルを加えた。有機相を水で４回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。収量：１６．８ｇ。
【数６５】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1.40 (m, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.26 (m, 1H) 5.14 (s, 2H) 6.90 (d, 2H) 7,28 (d, 2H)

【０１７５】
（ｂ）２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)プロピオン酸４－メトキシベンジルの合成
１００ｍｌのジクロロメタン中の２－ヒドロキシプロピオン酸４－メトキシベンジル（４．２ｇ、２０ミリモル）、Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（５．０２ｇ、２０ミリモル）およびＤＭＡＰ（０．２４ｇ、２ミリモル）の溶液にＤＣＣ（４．５４ｇ、２２ミリモル）の溶液を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を５℃に冷却し、ウレタンを濾過した。濾液を蒸発させ、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：７．９ｇ。
【数６６】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.88 (m, 6H) 1.50 (m, 3H) 2.26 (m, 1H) 3.81 (s, 3H) 4.34 (m, 1H) 5.04-5.30 (m, 6H) 6.88 (d, 2H) 7.26 (m, 7H)

【０１７６】
（ｃ）２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)プロピオン酸の合成
ジクロロメタン（１００ｍｌ）中の２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)プロピオン酸４－メトキシベンジル（７．８ｇ、１７．５ミリモル）の溶液にトリフルオロ酢酸（１０ｍｌ）を加え、溶液を室温にて１時間攪拌した。溶液を減圧下で蒸発させ、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：５．０ｇ。
【数６７】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.94 (m, 6H) 1.56 (d, 3H) 2.30 (m, 1H) 4.42 (m, 1H) 5.12-5.30 (m, 4H) 7.28 (m, 5H)

【０１７７】
（ｄ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)プロピオニル]グアノシンの合成
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（４０４ｍｇ、１．５ミリモル）、２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)プロピオン酸（０．５８２ｇ、１．８ミリモル）、ＤＭＡＰ（２２ｍｇ、０．１８ミリモル）およびＨＯＢＴ（２４３ｍｇ、１．８ミリモル）の混合物をＤＭＦで２回共蒸発させ、約３０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（４１２ｍｇ、２．０ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。１００ｍｌの酢酸エチルを加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムでおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：０．７２ｇ。
【数６８】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.92 (m, 6H) 1.40 (d, 3H) 2.10 (m, 1H) 2.50-3.06 (m, 2H) 4.03 (m, 1H) 4.20-4.44 (m, 3H) 5.04 (s, 2H) 5.12 (m, 1H) 5.44-5.58 (m, 1H) 6.18 (t, 1H) 6.52 (s, 2H) 7.36 (m, 5H) 7.70 (d, 2H) 7.92 (s , 1H)

【０１７８】
（ｅ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｌ－バリルオキシ)－プロパノイル]グアノシンの合成
２０ｍｌの酢酸エチル、１０ｍｌのメタノールおよび１０ｍｌの酢酸中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－[２－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロパノイル]グアノシン（０.６ｇ、１.０４ミリモル）の溶液を、室温および常圧にてパラジウムブラック（０.１ｇ）で２時間水素化した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させて標記化合物を酢酸塩として得た。収量：０.５ｇ。
【数６９】
^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.88 (m, 6H) 1.40 (d, 3H) 1.92 (m, 4H) 2.52-3.04 (m, 2H) 3.18 (m, 1H) 4.18-4.42 (m, 3H) 5.06 (m, 1H) 5.32-5.58 (m, 2H) 6.18 (m, 1H) 6.52 (s, 2H) 7.90 (s, 1H)

【０１７９】
実施例３４
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－３－[２,３－ビス(Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル]プロパノイルグアノシン
（ａ）コハク酸４－メトキシベンジルモノエステルの合成
１,４－ジオキサン（３００ｍｌ）中の無水コハク酸（７５ｇ、７５０ミリモル）および４－メトキシベンジルアルコール（６９.１ｇ、５００ミリモル）の混合物にピリジン（７９.１ｇ、１０００ミリモル）を加え、混合物を８０℃で５時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、６００ｍｌの酢酸エチルおよび６０ｍｌの酢酸を加えた。有機相を水で３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。生成物をトルエンから再結晶させた。収量：１０４ｇ。
【数７０】
^{1}H-NMR (DMSO d-6) 2.48 (m, 4H) 3,72 (s, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.90 (d, 2H) 7.28 (d, 2H)

【０１８０】
（ｂ）コハク酸２,３－ジヒドロキシ－プロピルエステル,４－メトキシベンジルエステルの合成
ＤＭＦ（２００ｍｌ）中のグリセリン（２３.０ｇ、２５０ミリモル）、コハク酸４－メトキシベンジルモノエステル（５.９６ｇ、２５ミリモル）およびＤＭＡＰ（０.３６ｇ、３ミリモル）の溶液にＤＣＣ（６.２ｇ、３０ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、１５０ｍｌのジクロロメタンを加えた。混合物を濾過し、溶液を水で２回洗浄した。水相をジクロロメタンで２回抽出し、コンバインした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を減圧下で蒸発させ、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：３.０ｇ。
【数７１】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 2.65 (m, 4H) 3.61 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 3.90 (m, 1H) 4.18 (m, 2H) 5.05 (s, 2H) 6.89 (d, 2H) 7.26 (d, 2H)

【０１８１】
（ｃ）コハク酸２,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステル,４－メトキシベンジルエステルの合成
ジクロロメタン（６０ｍｌ）中のコハク酸２,３－ジヒドロキシ－プロピルエステル,４－メトキシベンジルエステル（２.９ｇ、９.２８ミリモル）、Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（５.０３ｇ、２０ミリモル）およびＤＭＡＰ（０.２４４ｇ、２ミリモル）の攪拌溶液にＤＣＣ（４.５ｇ、２２ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下にて蒸発させた。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：２.５ｇ。
【数７２】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.90 (m, 12H) 2,16 (m, 2H) 2.62 (m, 4H) 3.80 (s, 3H) 4.32 (m, 4H) 5.05-5.52 (m, 9H) 6.89 (d, 2H) 7.30 (m, 12H)

【０１８２】
（ｄ）コハク酸２,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－プロピルエステルの合成
ジクロロメタン（２５ｍｌ）中の上記中間体（２.３ｇ、２.９５ミリモル）の溶液にトリフルオロ酢酸（２.５ｍｌ）を加え、溶液を室温で２時間攪拌した。溶液を減圧下で蒸発させ、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：１.８ｇ。
【数７３】
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.92 (m, 12H) 2.12 (m, 2H) 2.64 (m, 4H) 4.32 (m, 4H) 5.10 (s, 4H) 5.22-5.50 (m, 3H) 7.34 (m, 10H)

【０１８３】
（ｅ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[２,３－ビス(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシンの合成
２',３'ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（０.５３８ｇ、２ミリモル）、ＨＯＢＴ（０.３２７ｇ、２.４２ミリモル）、ＤＭＡＰ（２９.３ｍｇ、０.２４ミリモル）およびコハク酸２,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルエステル（１.６ｇ、２.４２ミリモル）の混合物をＤＭＦで２回共蒸発させ、約５０ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（０.５３６ｇ、２.６ミリモル）を加え、混合物を室温にて７２時間攪拌した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。１００ｍｌの酢酸エチルを加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムでおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：０.６５ｇ。
【数７４】
^{1}H-NMR (DMSO-d6) 0.88 (m, 12H) 2.08 (m, 2H) 2.58-3.04 (m, 6H) 3.92 (m, 2H) 4.10-4.46 (m, 7H) 5.00 (s, 4H) 5.22 (m, 1H) 5.32-5.56 (m, 1H) 6.17 (m, 1H) 6.50 (s, 2H) 7.32 (m, 10H) 7.70 (d, 2H) 7.92 (s, 1H)

【０１８４】
（ｆ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[２,３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－１－プロピルオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシンの合成
２０ｍｌの酢酸エチル、１０ｍｌのメタノールおよび１０ｍｌの酢酸中の上記中間体（０.５７ｇ、０.６２６ミリモル）の溶液を、室温および常圧にてパラジウムブラック（０.１ｇ）で２時間水素化した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させ、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。生成物をジクロロ

メタン中に溶解し、エーテル（１．１ｍｌ）中の１Ｍ塩酸を加えた。混合物を減圧下に蒸発させ、真空乾燥させて標記化合物を二塩酸塩として得た。収量：０．３７ｇ。

【数７５】

^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.92 (m, 12H) 2.12 (m, 2H) 2.58-3.04 (m, 6H) 3.75 (m, 2H) 4.16-4.50 (m, 7H) 5.19-5.60 (m, 2H) 6.18 (m, 1H) 6.76 (s, 2H) 7.92 (s, 1H)

【０１８５】

実施例３５

２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－３－[１,３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]プロパノイルグアノシン二塩酸塩

（ａ）コハク酸１,３－ジブロモ－２－プロピルエステル,４－メトキシベンジルエステルの合成

ジクロロメタン（４００ｍｌ）中の１,３－ジブロモプロパン－２－オール（２１．８ｇ、１００ミリモル）、コハク酸４－メトキシベンジルモノエステル（２８．６ｇ、１２０ミリモル）およびＤＭＡＰ（１．２２ｇ、１０ミリモル）の溶液にＤＣＣ（２４．８ｇ、１２０ミリモル）を約１０℃にて少しずつ加えた。混合物を室温にて一夜攪拌し、約５℃に冷却した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。６００ｍｌの酢酸エチルを加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムでおよび水で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：３４．８ｇ。

【数７６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 2.69 (m, 4H) 3.57 (m, 4H) 3.81 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 5.14 (m, 1H) 6,88 (d, 2H) 7.26 (d, 2H)

【０１８６】

（ｂ）コハク酸１,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルエステル,４－メトキシベンジルエステルの合成

乾燥ＤＭＦ（３００ｍｌ）中のＮ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（５８．５ｇ、２３２．８ミリモル）の溶液にカリウムtert－ブトキシド（２４．６８ｇ、２２０ミリモル）を加え、混合物を室温にて１時間攪拌した。乾燥ＤＭＦ（５０ｍｌ）中のコハク酸１,３－ジブロモ－２－プロピルエステル,４－メトキシベンジルエステル（３４ｇ、７７．６ミリモル）の溶液を加え、混合物を６０℃にて１８時間攪拌した。臭化カリウムを濾過し、溶液を減圧下にて蒸発させた。６００ｍｌの酢酸エチルを加え、有機相を５％炭酸水素ナトリウムで２回および水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：４５ｇ。

【数７７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.90 (m, 12H) 2.16 (m, 2H) 2.61 (m, 4H) 3.80 (s, 3H) 4.12-4.42 (m, 6H) 5.02 (s, 2H) 5.10 (s, 4H) 5.43 (m, 3H) 6.88 (d, 2H) 7.32 (m, 12H)

【０１８７】

（ｃ）コハク酸１,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルエステルの合成

ジクロロメタン（５００ｍｌ）中の上記中間体（４４．５ｇ、５７．１ミリモル）の冷溶液にトリフルオロ酢酸（５０ｍｌ）を５℃～１０℃にて加え、溶液を１０℃にて２時間攪拌した。溶液を減圧下で蒸発させ、トルエンで２回共蒸発させた。４００ｍｌのエタノールを加え、混合物を４０℃にて３０分間攪拌した。混合物を冷却し、副生物を濾過した。溶液を減圧下で蒸発させ、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：３３ｇ。
【数７８】
^{1}H-NMR (DMSO-d6) 0.88 (m, 12H) 2.04 (m, 2H) 2.46 (m, 4H) 3.94-4.40 (m, 6H)
5.02 (s, 4H) 5.18 (m, 1H) 7.32 (m, 10H) 7,74 (d , 2H)

【０１８８】
（ｄ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシンの合成
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシン（１７.８ｇ、６６ミリモル）、ＨＯＢＴ（１０.６４ｇ、７８.８ミリモル）、コハク酸１,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルエステル（５２ｇ、７８.８ミリモル）およびＤＭＡＰ（０.９６ｇ、７.８８ミリモル）の混合物をＤＭＦで２回共蒸発させ、約５００ｍｌに減少させた。ＤＣＣ（１７.３ｇ、８４ミリモル）を加え、混合物を室温にて一夜攪拌した。混合物を６０℃に６時間温め、ついで約１０℃に冷却した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。１２００ｍｌの酢酸エチルを加え、有機相を５％酢酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムでおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：４２ｇ。
【数７９】
^{1}H-NMR (DMSO-d6) 0.90 (m, 12H) 2.02 (m, 2H) 2.5-3.02 (m, 6H) 3.94 (m, 2H)
4.22 (m, 7H) 5.02 (s, 4H) 5.18 (m, 1H) 5.22-5.50 (m, 1H) 6.16 (m, 1H) 6.50 (s, 2H)
7.32 (m, 10H) 7.72 (d, 2H) 7.92 (s, 1H)

【０１８９】
（ｅ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１,３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]－プロパノイル}グアノシン二塩酸塩の合成
７５ｍｌの酢酸エチルおよび７５ｍｌのメタノール中の２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－{３－[１,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]プロパノイル}グアノシン（５.０、５.９ミリモル）の溶液を、室温および常圧にて活性炭１０％Ｐｄ上のパラジウム（１ｇ）で１時間水素化した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させた。生成物を冷却しながらジクロロメタン中に溶解し、エーテル（６ｍｌ）中の１Ｍ塩酸の溶液を加えた。混合物を減圧下に蒸発させた。収量：３.５ｇ。
【数８０】
^{1}H-NMR (DMSO d-6) 0.94 (m, 12H) 2.18 (m, 2H) 2.5-3.04 (m, 6H) 4.20-4.54
(m, 7H) 5.24 (m, 1H) 5.34-5.64 (m, 1H) 6.22 (m, 1H) 6.92 (s, 2H) 8.30 (s, 1H) 8.62
(s, 6H)

【０１９０】
実施例３６
２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－３－[１,３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]プロパノイルグアノシンの他の合成法
（ａ）コハク酸１,３－ジブロモ－２－プロピルエステル,１,１－ジメチルエチルエステルの合成
ジクロロメタン（１８０ｍｌ）中の１,３－ジブロモプロパン－２－オール（１０.９ｇ、５０ミリモル）、コハク酸１,１－ジメチルエチルエステル（J. Org. Chem. 59 (1994) 4864）（１０.４５ｇ、６０ミリモル）およびＤＭＡＰ（０.６１ｇ、５ミリモル）の溶液

にＤＣＣ（１２.４ｇ、６０ミリモル）を約１０℃にて少しずつ加えた。混合物を室温にて一夜攪拌し、約５℃に冷却した。混合物を濾過し、溶液を減圧下で蒸発させた。２５０ｍｌの酢酸エチルを加え、有機相を５％クエン酸で２回、５％炭酸水素ナトリウムでおよび水で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。生成物を真空蒸留した（ｂｐ 0,5 １３５～１４０℃）。収量：１６.８ｇ。

【数８１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H) 2.58 (m, 4H) 3.61 (m, 4H) 5.12 (m, 1H)

【０１９１】

（ｂ）コハク酸１,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルエステル,１,１－ジメチルエチルエステルの合成

乾燥ＤＭＦ（１００ｍｌ）中のＮ－ＣＢＺ－Ｌ－バリン（１８.８５ｇ、７５ミリモル）の溶液にカリウムtert－ブトキシド（７.８５ｇ、７０ミリモル）を加え、混合物を室温にて１時間攪拌した。乾燥ＤＭＦ（２０ｍｌ）中のコハク酸１,３－ジブロモ－２－プロピルエステル,１,１－ジメチルエチルエステル（９.３５ｇ、２５ミリモル）の溶液を加え、混合物を６０℃にて１８時間攪拌した。臭化カリウムを濾過し、溶液を減圧下にて蒸発させた。３００ｍｌの酢酸エチルを加え、有機相を５％炭酸水素ナトリウムで２回および水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。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：１４ｇ。

【数８２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 0.90 (m, 12H) 1.42 (s, 9H) 2.14 (m, 2H) 2.52 (m, 4H) 4.32 (m, 6H) 5.10 (s, 4H) 5.32 (m, 3H) 7.26 (m, 10H)

【０１９２】

（ｃ）コハク酸１,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルモノエステルの合成

ジクロロメタン（１００ｍｌ）中のコハク酸１,３－ビス－(Ｎ－ＣＢＺ－Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルエステル,１,１－ジメチルエチルエステル（１３ｇ、１８.１８ミリモル）の冷溶液にトリフルオロ酢酸（２０ｍｌ）を加え、溶液を室温にて６時間攪拌した。溶液を減圧下で蒸発させた。２００ｍｌの酢酸エチルを加え、有機相を５％炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した。溶液を減圧下で蒸発させた。収量：１１.７ｇ。

【数８３】

^{1}H-NMR (DMSO-d6) 0.88 (m, 12H) 2.04 (m, 2H) 2.46 (m, 4H) 3.94-4.40 (m, 6H) 5.02 (s, 4H) 5.18 (m, 1H) 7.32 (m, 10H) 7.74 (d, 2H)

【０１９３】

（ｄ）２',３'－ジデオキシ－３'－フルオロ－５'－Ｏ－３－[１,３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニル]プロパノイルグアノシン

工程（ｃ）の中間体を実施例３４工程（ｄ）に示すようにＦＬＧにエステル化し、バリル残基上のＮ－保護基を実施例３４工程（ｅ）または実施例２９工程（ｅ）などの通常の方法により除去した。

【０１９４】

生物学的実施例１

<u>薬動力学</u>

経口投与した本発明のプロドラッグがインビボでＦＬＧを遊離することの確証は、ヌクレオシドアナログの薬動力学パラメーターを評価するための有用なモデルとして認識されているラットモデルで得られる。経口組成物をプロピレングリコールを含む医薬ビヒクル中

、または実施例２６や実施例３４の化合物などのような一層可溶性の化合物の場合は水中にて、２匹の絶食動物に０．１ミリモル／ｋｇに対応する投与量にて投与する。比較のため、１群のラットには０．０１ミリモル／ｋｇの代謝産物２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシンを静脈内投与する。ついで、代謝産物の血清レベルを、投与後の０．５時間から１２時間に（ＦＬＧに関しては５分～６時間）個々の動物から所定間隔で採取した血清にてモニターする。

【０１９５】

代謝産物をStahleら、１９９５ J. Pharm. Biomed. Anal. 13, 369-376と同様の仕方で２５４ｎｍでのＵＶ検出を有するＨＰＬＣにより分析する。ＨＰＬＣシステムは、１．２％２－プロパノール溶媒でｐＨ４．５に緩衝した０．０５Ｍリン酸二水素アンモニウム緩衝液かまたは２％アセトニトリル溶媒でｐＨ７．０に緩衝した３０ｍＭリン酸二水素ナトリウム緩衝液に基づくことができる。カラムは、７μｍＣ１８ガードカラムを有する１００×２．１ｍｍＢＡＳ Ｃ１８ ５μｍ粒径かまたはＺｏｒｂａｘ ＳＢ－ＣＮ Ｃ１８ １５０×４．６ｍｍ,５μｍカラムであってよい。本発明の化合物のタンパク質結合は代謝産物がそうであるように無視できるものであり、AmiconまたはMicrocon 30フィルターによる限外濾過が血清試料には有用である。有利なことに、主要なピークをさらにカラムクロマトグラフィーに供して低分子量血清成分からのＦＬＧの分離を一層手助けることとする。経口値との比較のためのＡＵＣ値を得るため、静脈内レベルに１０の因子を乗ずる。絶対的な経口バイオアベイラビリティーを$^{0-\infty}$ＡＵＣ$_{静脈内}$と$^{0-\infty}$ＡＵＣ$_{経口}$との比として決定する。

【０１９６】

【表１】

	6h 絶対 バイオアベイラビリティー%	12h 絶対 バイオアベイラビリティー%
FLG		9%**
実施例 22	39%	>80%*
実施例 13	37%	
実施例 12	29%	
実施例 25	81.5 %	
実施例 28	47.5%	
実施例 24	60.5%	
実施例 26		67.5%
実施例 29	51%	

* 評定値　** 文献値

【０１９７】

それゆえ、本発明の化合物は、代謝産物である２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシンに比べて有意に高い経口バイオアベイラビリティーを提供する。特に、本発明の化合物は、直ちにピークに達するようにではなく比較的徐放的な仕方で血中に放出される。このことは、活性代謝産物の有効量が多くの時間血中で利用できることを意味し、毎日１回の投与量をアシストするものである。さらに、徐放性は、一層迅速な放出速度の化合物においてみられる急性毒性の問題を回避するものである。

【０１９８】

ラットはヌクレオシドアナログのヒトバイオアベイラビリティーを予測するための良好な

モデルとして認識されてはいるが、本発明の化合物の種依存的なバイオアベイラビリティーが、水中の０．０５ミリモル／ｋｇ（３８ｍｇ／ｋｇ）の化合物を経口で投与したまたは水中の０．００５ミリモル／ｋｇ（１．３５ｍｇ／ｋｇ）の代謝産物を静脈内投与した≡１１．５ｋｇの雄および雌ビーグル犬で確認された。血漿の回収および分析は上記。

雄イヌ　１２時間絶対バイオアベイラビリティー　５１％

雌イヌ　１２時間絶対バイオアベイラビリティー　７４％

【０１９９】

生物学的実施例２

抗ウイルス活性－レトロウイルス

生物学的実施例１の方法によっても示されるように、本発明の化合物はインビボで代謝産物である２',３'－ジデオキシ－３'－フルオログアノシンを遊離する。それゆえ、この代謝産物の抗ウイルス活性のインビトロ測定は、本発明の化合物の事実上の活性を反映するであろう。

【０２００】

ＭＴ４細胞を用いたKoshidaらのAntimicrob. Agents Chemother. 33 778-780, 1989のＸＴＴ染料取り込みアッセイにおいて、上記生物学的実施例１において測定した代謝産物は、レトロウイルスに対して以下のインビトロ活性を示した。

【０２０１】

【表２】

HIVまたはレトロウィルス株	IC_{50}*
$HIV\text{-}1_{IIIB}$	1 μg/ml
$HIV\text{-}1^{2441}$ AZT^r	1 μg/ml
$HIV\text{-}1_{IIIB}$ $TIBO^r$	1 μg/ml
$HIV\text{-}1^{29/9}$	0.7 μg/ml
$HIV\text{-}2_{SBL6669}$	2 μg/ml
SIV_{SM}	1 μg/ml

＊ウイルス増加の５０％抑制を誘発する代謝産物の濃度

【０２０２】

それゆえ、本発明の化合物の投与がレトロウイルスＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２およびＳＩＶに対して強力な抗ウイルス活性を誘発することが明らかであろう。また、ＨＩＶ－1^{2441}ＡＺＴ^{r}およびＨＩＶ－1_{IIIB}ＴＩＢＯ^{r}の結果から、本発明の化合物の抗ウイルス活性は、ヌクレオシドアナログＡＺＴや非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターＴＩＢＯなどの他のＨＩＶ剤に対して耐性を示すに至ったＨＩＶ株に対して交差耐性を示さないことに注意すべきである。

【０２０３】

生物学的実施例３

抗ウイルス活性－ＨＢＶ

アヒルにおけるアヒルＢ型肝炎ウイルス（ＤＨＢＶ）に対する抗ウイルス活性は、ヒトにおけるインビボでのＢ型肝炎活性を確認するための動物モデルとして認められたものである。生物学的実施例２において測定したインビボ代謝産物の活性を、Sherkerら（1986）Gastroenterology 91, pp818-824に記載されたＤＨＢＶモデルでアッセイした。その結果を図１および図２に示す。要するに、４頭の対照アヒルをリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）で処理し、４頭のアヒルを５ｍｇ／ｋｇ／日の活性代謝産物で処理した。アヒルは、ＤＨＢＶを接種したときには２日齢であり、処理を開始したときには１８日齢であった。代謝産物およびＰＢＳ（対照）を、１日に午前８時と午後４時の２回、１０日間腹腔内投与した

。処理を３３日間続け、動物を処理終了後の５週間追跡した。

【０２０４】

処理の効能を、放射性プローブを用いた血清でのＤＨＢＶ ＤＮＡのドットブロットハイブリダイゼーションにより追跡し、ＤＨＢＶの量をハイブリダイズした放射能の量として測定した。図１は、処理の前、処理の間、および処理の後の異なる時点での血清中のＤＨＢＶ ＤＮＡの量をプロットしたものである。

【０２０５】

図１から明らかなように、ＰＢＳ（対照、実線）で処理している間には血清中のＤＨＢＶの量に減少は認められない。生物学的実施例２で測定した代謝産物を投与した動物（破線）では、処理の最初の１０日間の間に血清中のＤＨＢＶの量に劇的な減少が認められ、その後、処理の残りの部分についてはＤＨＢＶ ＤＮＡのレベルは５ｍｇ／ｋｇ／日の投与量で検出限界を下回っていた。３０および３ｍｇ／ｋｇ／日の投与量および先天的に感染させたアヒル（示していない）での繰返し実験もまた、血清ＤＨＢＶ ＤＮＡの検出閾値以下への劇的低下という同様の結果を与えた。０．３ｍｇ／ｋｇ／日という非常に低い投与量でも、代謝産物はインビボでＤＨＢＶのかなりの抑制を引き起こした。処理の終了後、図１に示すようにウイルスは血清中に再び現れた。従来の抗ウイルス剤で短期間処理した後のＨＢＶの再出現は、慢性Ｂ型肝炎感染したヒトおよび動物の両者において以前から観察されている。

【０２０６】

図２から明らかなように、アヒルの体重は対照（ＰＢＳ処理）動物と同様に増加した。処理期間の間の約２７０ｇから約８００ｇへの体重の増加は余りにも大きいので、毒性作用は、もし起こるとすれば、成長速度の変化として容易に可視化できるに違いない。３０ｍｇ／ｋｇ／日のより高い投与量を与えたアヒルでも同様の成長曲線が観察された。それゆえ、この代謝産物は明らかに非毒性である。それゆえ、上記実施例２で確立されたように、本発明の化合物がインビボで加水分解されて、この代謝産物と、性質が同一でそれゆえ容易に代謝される脂肪酸とを与えるときに、長期の毒性問題は本発明の化合物の投与からは予期されないと推論することができる。経口で投与したときの本発明の化合物の急性（短期）毒性の不在は、上記生物学的実施例２において確立されている。

【０２０７】

調合実施例１

錠剤調合

下記成分を０．１５ｍｍシーブでスクリーニングし、乾燥混合する。

１０ｇ　２’,３’－ジデオキシ－３’－フルオロ－５’－Ｏ－３－[１,３－ビス－(Ｌ－バリルオキシ)－２－プロピルオキシカルボニルプロパノイル]グアノシン

４０ｇ　乳糖

４９ｇ　結晶セルロース

１ｇ　ステアリン酸マグネシウム

打錠機を用いて上記混合物を打錠して、活性成分を２５０ｍｇ含有する錠剤とする。

【０２０８】

調合実施例２

腸溶コーティング錠剤

調合実施例１の錠剤を、下記成分を含有する溶液を用いてタブレットコーター中でスプレーコーティングする。

１２０ｇ　エチルセルロース

３０ｇ　プロピレングリコール

１０ｇ　ソルビタンモノオレエート

蒸留水１０００ｍｌまで

【０２０９】

調合実施例３

制御放出調合物

５０ｇ　２’,３’－ジデオキシ－３’－フルオロ－５’－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシメチル)－６－ステアロイルオキシヘキサノイル]グアノシン

１２ｇ　ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocell K15)

４.５ｇ　乳糖

上記成分を乾燥混合し、ポビドンの水性ペーストを用いて顆粒化した。ステアリン酸マグネシウム（０.５ｇ）を加え、混合物を打錠機で打錠して５００ｍｇの活性成分を含有する直径１３ｍｍの錠剤とする。

【０２１０】

調合実施例４

ソフトカプセル

２５０ｇ　２’,３’－ジデオキシ－３’－フルオロ－５’－Ｏ－[５－(Ｌ－バリルオキシメチル)－６－ステアロイルオキシヘキサノイル]グアノシン

１００ｇ　レシチン

１００ｇ　ラッカセイ油

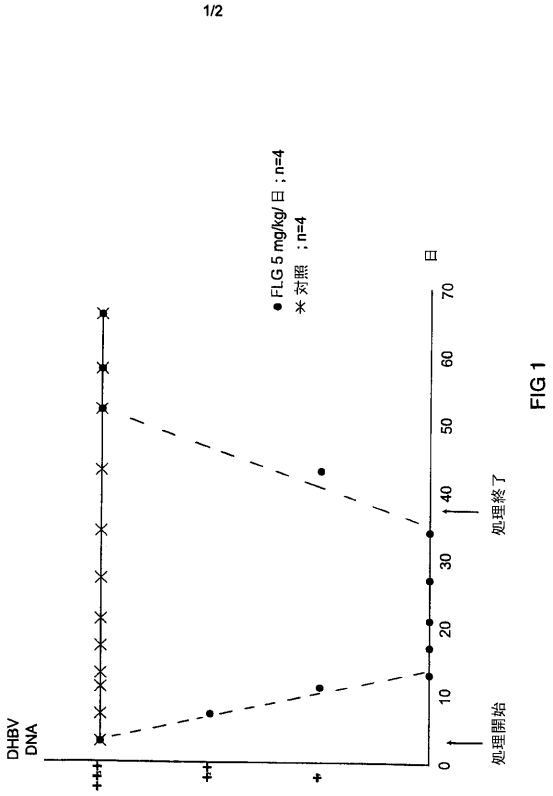
本発明の化合物をレシチンおよびラッカセイ油中に分散し、ソフトゼラチンカプセルに充填する。

【図面の簡単な説明】

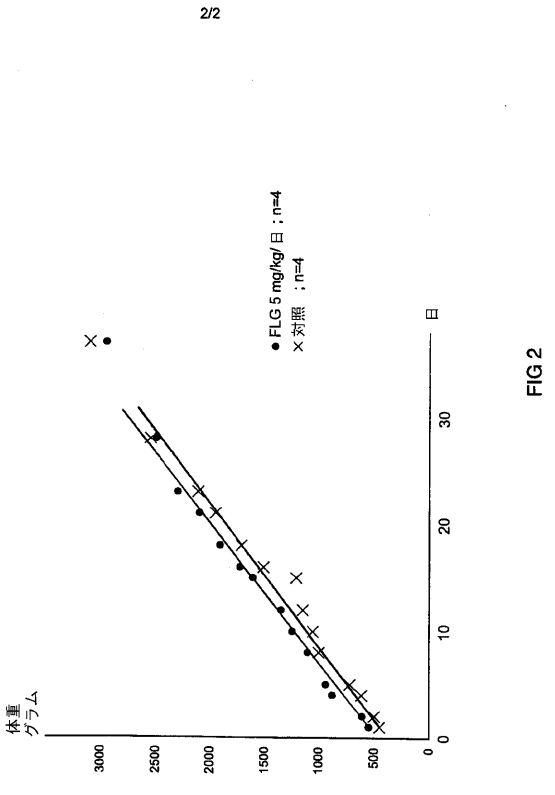
【図１】　生物学的実施例３に記載されているように、処置したおよび未処置のＤＨＢＶ感染アヒルにおける血清ウイルス－ＤＮＡレベルを時間の関数として示す。

【図２】　生物学的実施例３に記載されているように、処置したＤＨＢＶ感染アヒルにおける体重増加を時間の関数として示す。

【図１】



【図２】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 9800452-6
(32)優先日 平成10年2月13日(1998.2.13)
(33)優先権主張国 スウェーデン(SE)

(72)発明者 ニルスーグンナー・ヨハンソン
スウェーデン、エス－１５０ ２３エンヘルナ、ベーヴェルスティゲン１９番
(72)発明者 ホルスト・ヴェーリング
スウェーデン、エス－１２７ ６１シャルホルメン、テンペルリダレヴェーゲン３番

審査官 關 政立

(56)参考文献 国際公開第９７／２７１９４（WO，Ａ１）
国際公開第９４／２４１３４（WO，Ａ１）
欧州特許出願公開第６９４５４７（ＥＰ，Ａ２）
米国特許第４９５７９２４（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07H 19/16
A61K 31/708
CA(STN)
REGISTRY(STN)