

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4741725号
(P4741725)

(45) 発行日 平成23年8月10日 (2011. 8. 10)

(24) 登録日 平成23年5月13日 (2011. 5. 13)

(51) Int. Cl.

F I

CO7H 19/213	(2006. 01)	CO7H 19/213
CO7H 19/11	(2006. 01)	CO7H 19/11
CO7H 19/207	(2006. 01)	CO7H 19/207
A61K 31/665	(2006. 01)	A61K 31/665
A61K 31/675	(2006. 01)	A61K 31/675

請求項の数 15 (全 130 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-534558 (P2000-534558)
(86) (22) 出願日	平成11年3月5日 (1999. 3. 5)
(65) 公表番号	特表2002-505333 (P2002-505333A)
(43) 公表日	平成14年2月19日 (2002. 2. 19)
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/004908
(87) 国際公開番号	W01999/045016
(87) 国際公開日	平成11年9月10日 (1999. 9. 10)
審査請求日	平成18年3月3日 (2006. 3. 3)
(31) 優先権主張番号	60/077, 164
(32) 優先日	平成10年3月6日 (1998. 3. 6)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/077, 165
(32) 優先日	平成10年3月6日 (1998. 3. 6)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500418141 メタベシス・セラピューティクス・イン コーポレーテッド アメリカ合衆国 92121 カリフォル ニア, サン・ディエゴ, タウン・センター ・ドライブ 9390
(74) 代理人	110000394 特許業務法人岡田国際特許事務所
(72) 発明者	エリオン, マーク・ディー アメリカ合衆国 92014 カリフォル ニア, デル・マー, マンゴー・ドライブ 13455

前置審査

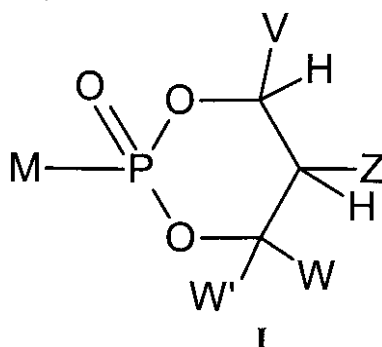
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リン含有化合物のための新規なプロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 I で表される化合物 又は その薬理学的に容認される塩からなる化合物であって、
【化 1】



式中、V は置換されていてもよいアリール基であり、
W および W' は、それぞれ、- H であり、
Z は - H、- OR² および - NHCOR² より成る群から選択され、
R² は R³ または - H であり、
R³ はアルキル、アリール、アラルキル、及びアリサイクリックより成る群から選択され、
M は、- PO₃²⁻ に結合すると生体内で生物学的に活性を有する薬剤であり、

$M - PO_3^{2-}$ は 9 - (2 - ホスホニルメトキシエチル) アデニン (P M E A) であり、

人に投与された後に生体内において人の肝臓ミクロソームによって $M - PO_3^{2-}$ に変換される化合物。

【請求項 2】

Z は - H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

V は、置換されていてもよいフェニル基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

V はピリジルである請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

V は、3 - クロロフェニルであり、Z は H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

V は 3 - ブロモフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

V は 2 , 4 - ジブロモフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

V は 3 , 5 - ジメチルフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

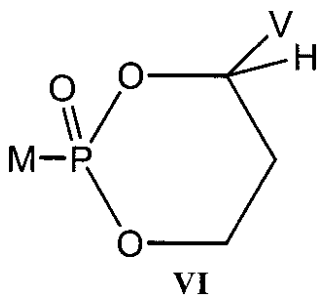
V は 3 - クロロフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 10】

化学式 VI で表される化合物又はその薬理学的に容認される塩からなる化合物であって、

【化 2】



30

V は置換されていてもよいアリール基であり、

M は、 $-PO_3^{2-}$ に結合すると生体内で生物学的に活性を有する薬剤であり、

$M - PO_3^{2-}$ は 9 - (2 - ホスホニルメトキシエチル) アデニン (P M E A) である化合物。

【請求項 11】

ウイルスの感染を予防又は治療するために使用される請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

ウイルスは肝炎ウイルスである請求項 11 に記載の化合物。

40

【請求項 13】

生物学的に活性を有する薬剤に対して耐性を有する患者に投与される請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

肝炎ウイルスは B 型肝炎を引き起こす請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

肝臓線維症を予防又は治療するために使用される請求項 10 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願

50

本出願は、出典明示して本明細書の一部とみなす、共に1998年3月6日に出願された仮出願シリアル番号60/077,164および60/077,165の一部継続出願である。

【0002】

【発明の属する技術分野】

発明の分野

本発明は、その活性形態では、ホスフェート、ホスホネート、またはホスホルアミデート基を有するホスフェート、ホスホネート、およびホスホルアミデート化合物の新規プロドラッグ、その製法、その合成中間体、およびその使用に向けられる。より詳細には、本発明は、置換された環状1,3-プロパニルホスフェート、ホスホネートおよびホスホルアミデートの分野に関する。

10

【0003】

発明の背景

発明の背景の以下の記載は、発明の理解を助けるために提供するが、本発明の先行技術であること認めたり、それを記載するものではない。

遊離リンおよびホスホン酸およびその塩は生理学的pHで高度に荷電しており、従って、貧弱な経口生物学的利用性、貧弱な細胞浸透および限定された組織分布（例えば、CNS）をしばしば呈する。加えて、これらの酸は迅速な腎臓クリアランス、ならびに毒性（例えば、腎臓、胃腸管等）による短い血漿半減期を含めた、薬物としてのその使用を妨げるいくつかの他の特性に通常関連する。（例えば、Antimicrob Agents Chemother 1998年5月; 42(5): 1146-50）。ホスフェートは、それが血漿ならびにほとんどの組織中で安定ではないという点でさらなる制限を有する。というのは、それはホスファターゼ（例えば、アルカリ性ホスファターゼ、ヌクレオチダーゼ）の作用を介して迅速な加水分解を受けるからである。従って、ホスフェートエステルは、しばしば、特に、水不溶性化合物のためのプロドラッグ戦略として使用される。というのは、ホスフェート基は高水溶性を可能とし、それにより、薬物の非経口デリバリーを可能とし、迅速に親薬物に分解されるからである。

20

【0004】

リン-含有化合物のプロドラッグには、主として、限定された経口吸収および貧弱な細胞浸透を改良することが求められてきた。カルボン酸前駆体エステルとは対照的に、単純なアルキルエステルを含めた多くのホスホネートおよびホスフェートエステルはイン・ビボで加水分解しない。最も通常に使用されるプロドラッグクラスはアシルオキシアルキルエステルであり、これはまずFarquharら, J. Pharm. Sci. 72(3): 324(1983)によって1983年にホスフェートおよびホスホネート化合物に適用された。該戦略はエステラーゼによるカルボン酸エステルの切断を可能として、不安定なヒドロキシアルキル中間体を生じ、これは引き続いて破壊されて薬物およびアルデヒドを生じる。ある場合には、この副産物（例えば、ホルムアルデヒド）は毒性であり得る。この戦略はいくつかの薬物の生物学的利用性を増強するのに使用される。例えば、抗ウイルス性ホスホネート9-(2-ホスホニルメトキシエチル)アデニン(PMEA)のビス(ピボイルオキシメチル)プロドラッグはCMV感染の治療に臨床的に研究され、スクアレン合成酵素の阻害剤BMS 187745のビス(ピバロイルオキシメチル)プロドラッグは高コレステロール血症および関連心血管疾患の治療のための臨床評価を受けつつある。市販されている抗高血圧剤、ホシノプリル(fosinopril)は、経口吸収のためにはイソブチリルオキシエチル基の使用を要するホスフィン酸アンジオテンシン変換酵素阻害剤である。

30

40

【0005】

いくつかの他のエステルはリン-含有化合物のプロドラッグとして使用されてきた。例えば、アリールエステル、特にフェニルエステルはリン-含有化合物のデリバリーで有用であると報告されているもう1つのプロドラッグクラスである。DeLambertら, J. Med. Chem. 37: 498(1994)。ホスフェートに対してオルト位にあ

50

るカルボン酸エステルを含有するフェニルエステルもまた記載されている。Khamnei および Torrence, J. Med. Chem.; 39: 4109 - 4115 (1996)。

【0006】

ベンジルエステルは親ホスホン酸を生じると報告されている。いくつかの場合において、オルト - またはパラ - 位での置換基の使用は加水分解を促進することができる。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを持つベンジルアナログは酵素、例えば、エステラーゼ、オキシダーゼ等の作用を介してフェノール性化合物を生じ、これは、今度は、ベンジル性 C - O 結合において切断を受けて、ホスホン酸および潜在的に毒性のキノンメチド中間体を生じる。プロドラッグのこのクラスの例は Mitchell らによって記載されている。J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992); Brook ら WO 91 / 19721。ベンジル性メチレンに結合したカルボン酸エステル - 含有基を含有するさらなる他のベンジル性プロドラッグが記載されている。Glazier ら WO 91 / 19721。

【0007】

また、環状ホスホネートエステルがリン - 含有化合物として記載されている。ある場合においては、これらの化合物は可能性のあるホスフェートまたはホスホネートプロドラッグとして研究されてきた。Hunston ら, J. Med. Chem. 27: 440 - 444 (1984)。これらの環状エステルについてのナンバリングは以下に示す：

【0008】

環状 2', 2' - ジフルオロ - 1', 3' - プロパンエステルは開環モノエステルの迅速な生成で加水分解的に不安定であることが報告されている。Staret ら, J. Med. Chem. 37: 1857 - 1864 (1994)。ara A、ara C およびチオイノシンの環状 3', 5' - ホスフェートエステルが合成されている。Meier ら, J. Med. Chem. 22: 811 - 815 (1979)。これらの化合物は、通常は 1 つの負の電荷を要するホスホジエステラーゼの作用を介して開環される。

【0009】

縮合したアリール環、例えば、シクロサリジェニルエステルを有する環状 1', 3' - プロパニルホスホネートおよびホスフェートエステルが報告されている。Meier ら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 7: 99 - 104 (1997)。これらのプロドラッグは、「2つのカップリングされた工程で設計されたタンデム - 反応に従って生理的な pH で制御された非酵素的メカニズム」によってホスフェートを生じる。戦略は、d4 - T モノホスフェートを CEM 細胞および HIV - 1 および HIV - 2 で感染させたチミジンキナーゼを欠く CEM 細胞にデリバーするのに使用されたとされている。

【0010】

5' - フルオロウリジン (Farquhar ら, J. Med. Chem. 26: 1153 (1983)) および ara - A (Farquhar ら, J. Med. Chem. 28: 1358 (1985)) のモノホスフェートの非置換環状 1', 3' - プロパニルエステルが調製されたが、イン・ビボ活性は示さなかった。加えて、C - 1' においてピバロイルオキシメチルオキシ基で置換された環状 1', 3' - プロパニルエステルが 5 - フルオロ - 2' - デオキシ - ウリジンモノホスフェートの代わりに調製され (5 - dUMP; (Freed ら, Biochem. Pharmacol., 38: 3193 (1989)) ; 他の者によって潜在的に有用なプロドラッグと仮定された (Billier ら, US 5, 157, 027)。細胞において、これらのプロドラッグのアシル基はエステラーゼによる切断を受けて不安定なヒドロキシル中間体を生じ、これは、 β - 脱離反応により遊離ホスフェートおよびアクロレインならびにホルムアルデヒドおよびピバリン酸に分解された。

【0011】

環状ホスホルアミデートは酸化的メカニズムによりイン・ビボ切断されることが知られて

10

20

30

40

50

いる。例えば、シクロホスホルアミドはC - 1 - 酸化を受けてヒドロキシル化中間体を形成し、これは前記した1' - 置換環状1' , 3' - プロパンエステルと同様に、分解してアクロレインおよび対応するホスホルアミデートとなると考えられる。シクロホスホルアミデートもまた5 - F dUMPおよびaraAMP双方の潜在的プロドラッグとして調製され、イン・ピボで中程度の活性を有することが示されている。

【0012】

種々の置換1' , 3' - プロパニル環状ホスホルアミデート（ここに、1' は、窒素原子に対してアルファである炭素を表す）はシクロホスホルアミドアナログとして調製された（Zon, Progress in Med. Chem. 19, 1205 (1982)）。例えば、ミカエル反応を受ける , - 不飽和カルボニルピ - 産物の性質を減少させるために、多数の2' - および3' - 置換プロエステルが調製された。2' - 置換基はメチル、ジメチル、ブromo、トリフルオロメチル、クロロ、ヒドロキシ、およびメトキシを含み、他方、フェニル、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、i - プロピル、およびシクロヘキシルを含めた種々の基が3' - 位で使用された。3' - アリール基を持つアナログは窒素に対してアルファの酸化を受け、従って、マウスL1210アッセイにおいて抗癌活性を呈した。種々の1' - 置換アナログも調製された。一般に、これらの化合物は、最終化合物、例えば、ヒドロペルオキシドおよびチオエーテルを生産することができる1' - 置換アナログとして既に存在することにより酸化工程をバイパスする「予め活性化された」シクロホスホルアミドアナログであるように設計された。酸化ポテンシャルを増強するために、一連の1' - アリールアナログも調製された。1' - ヒドロペルオキシアナログとは対照的に、1' - アリール化合物は標準的な抗癌イン・ピボスクリーニングアッセイ、すなわち、マウスL1210アッセイにおいて活性を示さないか、あるいは非常に貧弱な活性しか示さなかった。活性の欠如はフェニルの立体障害、従って、プロドラッグの限定された酸化に由来すると仮定された。この仮定に対する支持は、シクロホスホルアミドと同様の活性を呈した非環状フェニルケトアナログの優れた活性であった。

【0013】

リン - 含有化合物の環状エステルは化学文献に報告されているが、それらは生物学的系においてプロドラッグとしてテストされていない。これらの環状エステルは以下のものを含む。

[1] Nifant'yevら, Phosphorus, Sulfur Silicon and Related Elements, 113:1 (1996); Wijnbergら, EP - 180276 A1に報告されているリン酸のジおよびトリエステル;

[2] リン(III)酸エステル。Kryuchkovら, Izvy. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim. 6:1244 (1987)。いくつかの化合物はL - ドーパ前駆体の非対称合成で有用であると主張された。Sylvainら, DE3512781 A1;

[3] ホスホルアミデート。Shihら, Bull. Inst. Chem. Acad. Sin., 41:9 (1994); Edmundsonら, J. Chem. Res. Synop., 5:122 (1989); および

[4] ホスホネート。Neidleinら, Heterocycles 35:185 (1993)。

【0014】

多数のリン - 含有化合物が薬理的活性を示すことが知られているが、依然として、前記1あるいはそれ以上の制限のため最適からは程遠い。記載された活性のいくつかは、抗高血圧剤およびNEP24.11の阻害を介して心臓疾患のための治療として有用なホスホン酸、興奮性アミノ酸受容体（例えば、NMDA受容体）に対する結合を介する種々のCNS疾患（発作、癲癇、脳および脊髄外傷等）を治療するのに有用なホスホン酸、骨多孔症を治療するのに有用なビスホスホン酸、脂質降下剤（例えば、スクアレンシンターゼ阻

害剤)として有用なホスホン酸、炎症(例えば、コラゲナーゼ阻害剤)を治療するのに有用なホスホネート、糖尿病、癌および寄生虫およびウイルス感染を治療するのに有用なホスホネートおよびホスフェートを含む。

【0015】

グルコース降下活性で特に有用であることが知られており、従って、糖尿病の治療で有用であると予測されているホスフェートおよびホスホネートは、Gruberの米国特許第5,658,889号によって記載されたフラクトース1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)のAMPサイトに結合する化合物である。リン-含有薬物の他の例は、スクワレンシンターゼ阻害剤を含む(例えば、BMS 188494)。

【0016】

肝炎に対して活性であることが知られている大きなクラスの薬物は、一般に、細胞内部でリン酸化されて生物学的に活性なトリホスフェートを生じるヌクレオシドまたはヌクレオチドアナログである。その例は、ラミブジン(3TC)およびピダラビン(arabA)を含む。各場合において、薬物は、トリホスフェート形態を介してDNAポリメラーゼまたはDNA鎖停止の阻害いずれかをによりウイルス複製に干渉する。ウイルス-感染細胞に対するいくらかの特異性は、ウイルスがコードするキナーゼによってならびにウイルスDNAポリメラーゼの特異的阻害によって薬物の優先的リン酸化により獲得される。それにも拘わらず、ヌクレオシド-ベースの薬物の全ては有意な非肝臓毒性に関連する。例えば、arabAは、多くの患者において、悲惨な苦痛を伴う筋肉痛や感覚神経異常や神経伝達異常を示し、少数の患者で、振せん、構語障害、錯乱または昏睡さえ示す、神経学的毒性(40%)をしばしば生じる。Lokら、J. Antimicrob. Chemotherap. 14:93-99(1984)。

【0017】

また、ホスホン酸は抗ウイルス活性を示す。いくつかの場合において、該化合物は抗ウイルス剤それ自体であり(例えば、ホスホノギ酸phosphonoformic acid)、他方、他の場合においては、それらはジホスフェート、例えば、9-(2-ホスホニルメトキシエチル)アデニン(PMEA、Adefovir)へのリン酸化を要する。しばしば、これらの化合物はウイルスキナーゼと対応するヌクレオシドの貧弱な基質活性により、あるいはヌクレオシドからモノホスフェートへ変換するのに必要とされるウイルスヌクレオシドキナーゼが下降調節されたウイルス抵抗性であるので、増強された活性を呈すると報告されている。しかしながら、モノホスフェートおよびホスホン酸は、その高い電荷のため、および血漿中のモノホスフェート不安定性の場合には、経口投与後にウイルス感染細胞へ送達されるのが困難である。加えて、これらの化合物は、しばしば、ほとんどの場合には高い腎臓クリアランスのため短い半減期を有する(例えば、PMEA、Adefovir)。ある場合には、高い腎臓クリアランスは腎臓毒性に導き得るか、あるいは腎臓機能がしばしばダメにされる糖尿病のごとき病気で主要な制限となろう。

【0018】

肝臓癌は現在の療法では貧弱にしか治療されていない。一般に、肝臓腫瘍は放射線療法に対しては抵抗性であり、化学療法に対しては貧弱にしか応答せず、高度の細胞不均一性によって特徴付けられる。また、肝炎につき記載されているのと同様の化合物は癌で有用である化合物でもある(例えば、2-フルオロアラビノシルアデノシン(F-arabA、フルダラビン)、2',2'-ジフルオロデオキシシチジン(dFdC、ゲムシタピン)および5-フルオロウラシルまたは5-フルオロ-2'-デオキシウリジン)。

【0019】

肝炎および肝臓癌は、用量-制限的肝臓外副作用または化学治療剤の標的組織への貧弱な送達のため現在の療法で依然として貧弱にしか治療されていない。比較的高い器官特異性でもって肝臓へ薬物を送達しようとする努力は、主として、受容体媒介エンドサイトーシス(RME)に関与する戦略に焦点を当ててきた。RME輸送系は正常なマクロファージ、肝臓細胞、繊維芽細胞および網状赤血球に共通である。RMEを介して内部化されたマクロ分子はアシアロ糖蛋白質、LDL、トランスフェリンおよびインスリンを含む。肝臓

10

20

30

40

50

への薬物送達についてのもう1つの戦略はコロイドまたはリポソームを用い、その双方はマクロファージによるファゴサイトーシス（肝臓中のクッパー細胞）および網内皮細胞系（例えば、肝臓、脾臓および骨）の組織への局所化に付される。これらの可能なアプローチのうち、注目のほとんどは、器官特異的送達のための方法として糖蛋白質およびオリゴ等薬物コンジュゲートの使用に焦点を当ててきた。天然脱シアル化糖蛋白質、例えば、アシアロオロソムコイドおよびアシアロフェチン、ネオ糖蛋白質、例えば、マンノシル化およびラクトシル化アルブミン、およびアラビノガラクトタンのごとき多糖が薬物を肝臓に成功して送達するのに使用されてきた。

【0020】

抗ウイルス薬物を含めたいくつかの薬物クラスのコンジュゲートが報告されている。例えば、ラクトサミノ化血清アルブミンにコンジュゲートした *araAMP* は、神経毒の兆候なくして慢性B型肝炎を治療するのに効果的であった。Fiumeら, The Lancet 13 (1988)。薬物の血漿蛋白質へのコンジュゲーションは、非肝臓細胞上のスカベンジャー受容体による摂取、コンジュゲーション条件に対する蛋白質の免疫原性および不安定性、およびイン・ビボ代謝はオリゴ等コンジュゲートを含めたいくつかの制限を有し得るので、努力はオリゴ糖コンジュゲートの使用に焦点を当ててきた。一つのそのようなアプローチはアラビノガラクトタンコンジュゲートを使用する。*araAMP* コンジュゲートは、肝炎ウイルスを担うウッドチャックにおいて良好な活性を有することが報告されている。Entriqueら, Biocon. Chem. 6: 195 - 202 (1995)。

【0021】

【発明が解決しようとする課題】

前記のアプローチにおける制限は、負荷能力、コンジュゲートの製造および特徴付けの複雑性、および受容体下降調節を含む。かくして、リン含有薬物のプロドラッグに対する要望が依然としてある。

【0022】

【課題を解決するための手段】

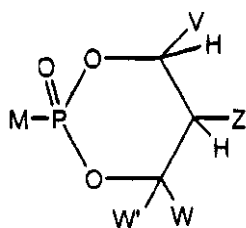
発明の概要

本発明は、ホスフェート、ホスホネート、およびホスホルアミデート化合物の新規なプロドラッグ、その製法、その合成中間体、およびその使用に指向される。1つの態様において、本発明は、経口薬物送達を増強するプロドラッグの使用に指向される。本発明のもう1つの態様は、肝臓および同様の組織および細胞への増強された薬物分布から益する疾患を治療するためのプロドラッグの使用であり、当該疾患には、肝炎、癌、肝臓線維症、マラリア、他のウイルスおよび寄生虫感染、および肝臓が生化学最終産物、例えば、グルコース（糖尿病）、コレステロール、脂肪酸およびトリグリセリド（高脂質血漿）（アテローム硬化症）（肥満症）等の過剰生産の原因となっておりである代謝病を含めた疾患を包含している。もう1つの態様において、プロドラッグを使用して薬物の薬物動態学半減期を延長する。もう1つの態様において、本発明のプロドラッグ方法を用いて、親薬物の持続送達を達成する。もう1つの態様において、プロドラッグを用いて薬物の治療指標を増加させる。本発明のもう1つの態様において、これらのプロドラッグの製法が記載される。さらなる態様はこれらのプロドラッグに対する新規中間体である。もう1つの態様において、プロドラッグは肝臓への診断用イメージング剤の送達で有用である。

【0023】

本発明の1つの態様は、イン・ビトロまたはイン・ビボで対応するホスホン酸またはホスフェートモノエステルに変換される化合物に関し、それは、式I

【化49】



I

10

(式中、Vは - H、アルキル、アラルキル、アリサイクリック、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1 - アルケニル、1 - アルキニル、および - R⁹よりなる群から選択されるか；あるいは

VおよびZは一緒になって3 - 5個の原子を介して結合して、リンに結合した酸素からの3つの原子である炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、またはアリーロキシカルボニルオキシで置換された、所望により1個のヘテロ原子を含有する、環状基を形成する；または

VおよびZは一緒になって3 - 5個の原子を介して結合して、リンに結合した酸素に対してベータおよびガンマ位置のアリール基に縮合した、所望により1個のヘテロ原子を含有する、環状基を形成し；または

20

VおよびWは一緒になって3個の炭素原子を介して結合して、6個の炭素原子を含有し、およびリンに結合した酸素からの3つの原子である炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、およびアリーロキシカルボニルオキシよりなる群から選択される1個の置換基で置換された所望により置換されていてもよい環状基を形成し；

WおよびW'は独立して - H、アルキル、アラルキル、アリサイクリック、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1 - アルケニル、1 - アルキニル、および - R⁹よりなる群から選択され；

Zは - CHR²OH、- CHR²OC(O)R³、- CHR²OC(S)R³、- CHR²OC(S)OR³、- CHR²OC(OS)R³、- CHR²OCO²R³、- OR²、- SR²、- CHR²N₃、- CH₂アリール、- CH(アリール)OH、- CH(CH=CR²)OH、- CH(CR²)OH、- R²、- NR²₂、- OCOR³、- OCO₂R³、- SCOR³、- SCO₂R³、- NHCOR²、- NHCO₂R³、- CH₂NHアリール、- (CH₂)_p-OR²、および - (CH₂)_p-SR²よりなる群から選択され；

30

R²はR³または - H；

R³はアルキル、アリール、アラルキルおよびアリサイクリックよりなる群から選択され；および

R⁹はアルキル、アラルキル、およびアリサイクリックよりなる群から選択され；

pは2ないし3の整数；

但し、

40

a) V、Z、WおよびW'全てが - Hではなく；および

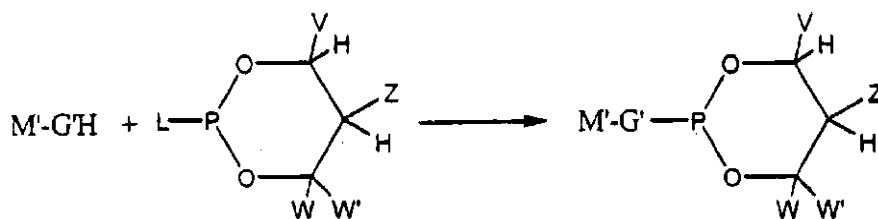
b) Zが - R²である場合、VおよびWのうちの少なくとも1つは - Hまたは - R⁹ではなく；

MはPO₃²⁻、P₂O₆³⁻、またはP₃O₉⁴⁻に結合したイン・ビボで生物学的に活性な基、および炭素、酸素または窒素原子を介して式I中のリンに結合した基から選択される)；化合物、及びその医薬上許容されるプロドラッグおよびその塩である。

【0024】

本発明は、本発明のプロドラッグを製造するいくつかの新規な方法を提供する。

【化50】



$G'=O, NH$ $L=NR^1_2$, ハロゲン

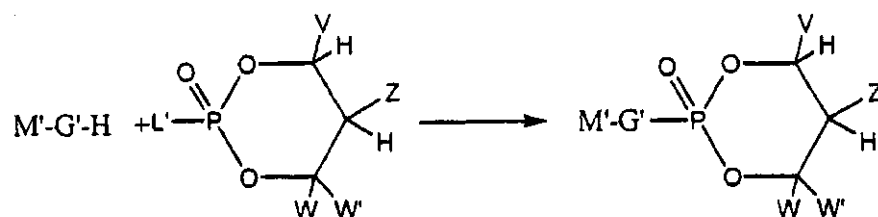
1つの方法は以下の新規な P (III) 試薬の反応に頼る。

【0025】

次いで、得られたホスファイトを環状ホスフェートエステルに酸化する。

第2の方法は新規 P (V) 試薬に頼る。

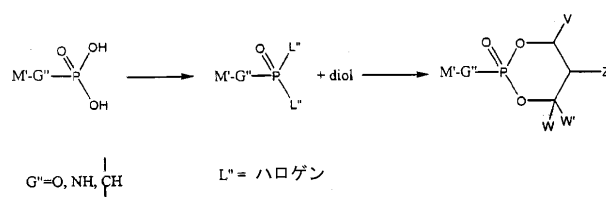
【化51】



$G'=O, NH$ $L'=NR^1_2, -O\text{-アリル}$, ハロゲン

第3の方法はもう1つの新規 P (V) 化合物とチオールとの反応に頼る。

【化52】



【0026】

これらの化合物は非対称中心を有するので、本発明は、これらの化合物のラセミおよびジアステレオマー混合物のみならず、個々の立体異性体に指向される。また、本発明は、酸付加塩を含めた式 I の化合物の医薬上許容されるおよび/または有用な塩を含む。また、本発明は式 I の化合物のプロドラッグを含む。

【0027】

定義

本発明によると、および本明細書で用いるごとく、特記しない限り、以下の用語は以下の意味で定義される。

用語「アリール」とは5 - 14個の環原子および共役パイ電子系を有する少なくとも1つの環を有する芳香族基をいい、炭素環アリール、複素環アリールおよびビアリール基を含み、その全ては所望により置換されていてもよい。適当なアリール基はフェニルおよびフラン - 2, 5 - ジイルを含む。

【0028】

炭素環アリール基は、芳香族環上の環原子が炭素原子である基である。炭素環アリール基

10

20

30

40

50

は単環炭素環アリール基ならびに所望により置換されていてもよいナフチル基のごとき多環または縮合化合物を含む。

【0029】

複素環アリール基は、芳香族環において環原子として1ないし4個のヘテロ原子を有する基であり、環原子の残りは炭素原子である。適当なヘテロ原子は酸素、硫黄、および窒素を含む。適当なヘテロアリール基はフラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-低級アルキルピロリル、ピリジル-N-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾリル等を含み、全て所望により置換されていてもよい。

【0030】

用語「ビアリール (biaryl)」は、縮合環系および他のアリール基で置換されたアリール基双方を含めた1を超える芳香族環を含有するアリール基を表す。かかる基は所望により置換されていてもよい。適当なビアリールはナフチルおよびビフェニルを含む。

用語「アリサイクリック (alicyclic)」は脂肪族および環状化合物の特性を組合せる化合物を意味し、限定されるものではないが、芳香族、シクロアルキルおよび架橋シクロアルキル化合物を含む。環状化合物は複素環を含む。シクロヘキセニルエチルおよびシクロヘキシルエチルは適当なアリサイクリック基である。かかる基は所望により置換されていてもよい。

【0031】

用語「所望により置換された」または「置換された」は、独立して、低級アルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級アリサイクリック、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アリールオキシ、ペルハロアルコキシ、アラルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアラルコキシ、アジド、アミノ、グアニジノ、ハロ、低級アルキルチオ、オキソ、アシルアルキル、カルボキシエステル、カルボキシル、カルボキシアミド、ニトロ、アシルオキシ、アミノアルキル、アルキルアミノアリール、アルキルアリール、アルキルアミノアルキル、アルコシアルール、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ホスホノ、スルホニル、カルボキシアミドアルキルアリール、カルボキシアミドアリール、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルキルアミノアルキルカルボキシ、アミノカルボキシアミドアルキル、シアノ、低級アルコシアルキル、低級ペルハロアルキル、およびアリールアルキルオシアルキルから選択される1ないし4個の置換基によって置換された基を含む。

【0032】

用語「アラルキル」とは、アリール基で置換されたアルキル基をいう。適当なアラルキル基はベンジル、ピコリル等を含み、所望により置換されていてもよい。用語「-アラルキル-」とは、二価基-アリール-アルキレン-をいう。

用語「-アルキルアリール-」とは、「alk」がアルキレン基である基-alk-アリール-をいう。「低級-アルキルアリール-」とは、アルキレンが低級アルキレンであるかかる基をいう。

【0033】

用語「低級」とは、10個までのおよび10個を含む、好ましくは6個までの6個を含む、有利には1ないし4個の炭素原子のごときを、各々、有機基または化合物の関係で定義する。かかる基は直鎖、分岐鎖、または環状であり得る。

用語「アリールアミノ」(a)および「アラルキルアミノ」(b)は、各々、基-NRR'、ここに、各々、(a) Rはアリールであって、R'は、水素、アルキル、アラルキルまたはアリールであり、(b) Rはアラルキルであって、R'は水素またはアラルキル、アリール、アルキルである。

【0034】

用語「アシル」とは、Rがアルキルおよびアリールである-C(O)Rをいう。

用語「カルボキシエステル」とは、Rがアルキル、アリール、アラルキル、およびアリサイクリックである-C(O)ORをいい、その全ては所望により置換されていてもよい。

用語「カルボキシル」とは、-C(O)OHをいう。

用語「オキシ」とは、アルキル基における $=O$ をいう。

用語「アミノ」とは、 NR_2 をいい、 R および R' が独立して水素、アルキル、アリー
ル、アラルキルおよびアリサイクリックよりなる群から選択され、 H を除く全ては所望に
より置換されていてもよく；および R および R' が環状環系を形成することができる。

用語「カルボニルアミノ」および「-カルボニルアミノ-」とは、各々、各 R が独立して
水素またはアルキルである $CONR-$ および $-CONR-$ をいう。

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ をいう。

用語「-オキシアルキルアミノ-」とは、 $-O-alk-NR-$ をいい、ここに、「 alk 」
はアルキレン基であって、 R は H またはアルキルである。

用語「-アルキルアミノアルキルカルボキシ-」とは、 $-alk-NR-C(O)-O-$
をいい、「 alk 」はアルキレン基であって、 R は H または低級アルキルである。

10

【0035】

用語「-アルキルアミノカルボニル」とは、 $-alk-NR-C(O)-$ をいい、「 alk 」
はアルキレン基であって、 R は H または、低級アルキルである。

用語「-オキシアルキル-」とは、「 alk 」がアルキレン基である基 $-O-alk$ をい
う。

用語「-アルキルカルボキシアルキル-」とは、各 alk が独立してアルキレン基である
基 $-alk-C(O)-O-alk-$ をいう。

【0036】

用語「アルキル」とは、直鎖、分岐鎖および環状基を含めた飽和脂肪族基をいう。アルキ
ル基は所望により置換されていてもよい。適当なアルキル基はメチル、イソプロピル、お
よびシクロプロピルを含む。

20

用語「環状アルキル」または「シクロアルキル」とは環状であるアルキル基をいう。適当
な基はノルボルニルおよびシクロプロピルを含む。かかる基は置換されていてもよい。

用語「複素環」および「複素環アルキル」とは、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する
環状基をいう。適当なヘテロ原子は酸素、硫黄および窒素を含む。複素環基は環中で窒素
または炭素原子を介して結合していてもよい。適当な複素環基はピロリジニル、モルホリ
ノ、モルホリノエチルおよびピリジニルを含む。

【0037】

用語「ホスホノ」とは、 R が $-H$ 、アルキル、アリール、アラルキルおよびアリサイク
リックよりなる群から選択される $-PO_3R_2$ をいう。

30

用語「スルフォニル」または「スルホニル」とは R が H 、アルキル、アリール、アラルキ
ル、およびアリサイクリックである $-SO_3R$ をいう。

用語「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素間二重結合を含有する不飽和基をいい、
直鎖、分岐鎖および環状基を含む。アルケニル基は所望により置換されていてもよい。適
当なアルケニル基はアルキルを含む。

用語「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素間三重結合を含有する不飽和基をいい、
直鎖、分岐鎖および環状基を含む。アルキニル基は所望により置換されていてもよい。適
当なアルキニル基はエチニルを含む。

用語「アルキレン」とは、二価直鎖、分岐鎖または環状飽和脂肪族基をいう。

40

【0038】

用語「アシルオキシ」とは、 R が H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ア
ラルキルまたはアリサイクリックであるエステル基 $-O-C(O)R$ をいう。

用語「アミノアルキル-」とは「 alk 」がアルキレン基であって、 R が H 、アルキル、
アリール、アラルキルおよびアリサイクリックから選択される NR_2-alk をいう。

用語「-アルキル(ヒドロキシル)-」とは、アルキル鎖から出る $-OH$ をいう。この用
語が X 基である場合、 $-OH$ はリン原子に対して 位である。

用語「アルキルアミノアルキル-」とは基アルキル $-NR-alk$ をいい、ここに、各「
 alk 」は独立してアルキレンから選択され、 R は低級アルキルである。「低級アルキル
アミノアルキル-」とは、各アルキレン基が低級アルキレンである基をいう。

50

【 0 0 3 9 】

用語「アリールアミノアルキル - 」とは、「a l k」がアルキレン基であって、RがH、アルキル、アリール、アラルキルおよびアリサイクリックである基アリール - N R - a l kをいう。「低級アリールアミノアルキル - 」において、該アルキレン基は低級アルキレンである。

用語「アルキルアミノアリール - 」とは、「アリール」が二価基であって、RがH、アルキル、アラルキルおよびアリサイクリックである基アルキル - N R - アリールをいう。「低級アルキルアミノアリール - 」において、アルキレン基は低級アルキルである。

用語「アルキルオキシアリール - 」とは、アルキルオキシ基で置換されたアリール基をいう。「低級アルキルオキシアリール - 」において、アルキル基は低級アルキルである。

用語「アリールオキシアルキル - 」とはアリールオキシ基で置換されたアルキル基をいう。

10

【 0 0 4 0 】

用語「アラルキルオキシアルキル - 」とは、「a l k」がアルキレン基である基アリール - a l k - O - a l kをいう。「低級アラルキルオキシアルキル - 」とは、アルキレン基が低級アルキレンであるかかる基をいう。

用語「 - アルコキシ - 」または「 - アルキルオキシ - 」とは「a l k」がアルキレン基である基 - a l k - O - をいう。

用語「アルコキシ - 」とは基アルキル - Oをいう。

用語「 - アルコキシアルキル - 」または「 - アルキルオキシアルキル - 」とは、各「a l k」が独立してアルキレン基から選択される基 - a l k - O - a l kをいう。「低級 - アルコキシアルキル - 」において、各アルキレンは低級アルキレンである。

20

【 0 0 4 1 】

用語「アルキルチオ - 」および「 - アルキルチオ - 」とは、各々、「a l k」がアルキレン基である基アルキル - Sおよび - a l k - Sをいう。

用語「 - アルキルチオアルキル」または「 - アルキルチオアルキル - 」とは、各「a l k」が独立してアルキレン基から選択される基 - a l k - S - a l k - をいう。「低級 - アルキルチオアルキル - 」において、各アルキレンは低級アルキレンである。

用語「アミド」または「カルボキシアミド」とは、RおよびR'がH、アルキル、アリール、アラルキルおよびアリサイクリックである $\text{NR}_2 - \text{C}(\text{O})$ および $\text{RC}(\text{O}) - \text{NR}'$ - をいう。該用語は、尿素、 $-\text{NR} - \text{C}(\text{O}) - \text{NR} -$ を含まない。

30

【 0 0 4 2 】

用語「 - アルキルカルボキシアミド - 」または「 - アルキルカルボキシアミノ - 」とは、「a l k」がアルキレン基であって、RがHまたは低級アルキルである基 - a l k - C (O) N (R)をいう。

用語「 - アルキルアミノカルボニル - 」は、「a l k」がアルキレン基であって、RがHまたは低級アルキルである基 - a l k - N R - C (O) - をいう。

用語「アミノカルボキシアミドアルキル - 」とは、Rがアルキル基またはHであって「a l k」がアルキレン基である基 $\text{NR}_2 - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}) - \text{a l k} -$ をいう。「低級アミノカルボキシアミドアルキル - 」とは、「a l k」が低級アルキレンであるかかる基をいう。

40

用語「ヘテロアリールアルキル」とは、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。

用語「 - 1 , 1 - ジハロアルキル - 」とは、1つの位置、従ってハロゲンがリン原子に対して 位であるX基をいう。

【 0 0 4 3 】

用語「ペルハロ」とは、各C - H結合が脂肪族またはアリール基上のC - ハロ結合で置換されている基をいう。適当なペルハロアルキル基は - C F₃および - C F C l₂を含む。

用語「グアニジノ」とは - N R - C (N R) - N R₂ならびに - N = C (N R₂)₂を共にいい、ここに、各R基は独立して - H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールお

50

よびアリサイクリックの群から選択され、-Hを除く全ては所望により置換されていてもよい。

用語「アミジノ」とは、 $-C(NR)-NR_2$ をいい、ここに、各R基は独立して-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびアリサイクリックの群から選択され、-Hを除く全くは所望により、置換されていてもよい。

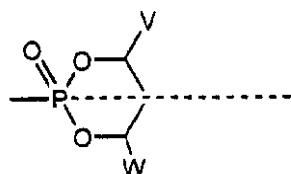
【0044】

用語「医薬上許容される塩」は、式Iの化合物および本発明の化合物の組合せに由来するそのプロドラッグおよび有機または無機酸または塩基の塩を含む。

本明細書で使用される用語「プロドラッグ」とは、生体系に投与されると、生物学的に活性なホスフェート（ホスホネート）化合物を生じ、さらにリン酸化されて、自然の化学反応の結果として、または触媒または代謝反応によって生物学的活性化合物を生じるいずれの化合物もいう。標準的なプロドラッグは、イン・ピボで切断される、薬物に付随した官能基、例えば $HO-$ 、 $HS-HOOC-$ 、 R_2N- に結合した基を用いて形成される。標準的なプロドラッグは、限定されるものではないが、カルボキシレートエステルを含み、ここに該基はアルキル、アリール、アラキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキルであり、ならびにヒドロキシル、チオールおよびアミンのエステルを含み、ここに、結合した該基はアシル基、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ホスフェートまたはスルフェートである。示された基は例示であり、限定されず、当業者であればプロドラッグの他の公知の変形を調製できるであろう。式Iの化合物のかかるプロドラッグは本発明の範囲内にある。プロドラッグはそれ自体生物学的に活性ではないが、むしろ化学的変換を受けて、生物学的に活性であるか、あるいは生物学的に活性な化合物の前駆体である化合物を生じる。生物学的活性化合物は、例えば、抗癌剤、抗ウイルス剤、および診断イメージング剤を含む。

構造：

【化53】



【0045】

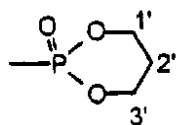
は、 $V=W$ 、 $W'=H$ 、およびVおよびWいずれかが上向きに指すか、双方が下向きに指す場合、リン-酸素二重結合を介して対象に走る面を有する。

用語「二座 (bidentate)」とは、その末端によって同一原子に結合して環状基を形成するアルキル基をいう。例えば、プロピレンイミンは二座プロピレン基を含有する。

【0046】

用語「環状1',3'-プロパンエステル」、「環状1,3-プロパンエステル」、「環状1',3'-プロパニルエステル」、および「環状1,3-プロパニルエステル」とは、以下の：

【化54】

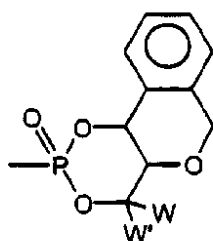


をいう。

【 0 0 4 7 】

フレーズ「VおよびZは一緒になって3 - 5個の原子を介して結合して、リンに結合した酸素に対してベータおよびガンマ位に結合したアリール基に縮合した、所望により1つのヘテロ原子を含有していてもよい環状基を形成する」とは以下のものを含む：

【化55】



【 0 0 4 8 】

用語「ホスファイト（ホスホルアミダイト）」とは、環状形態を含めたOまたはNを介して $-P(OR)(OR')$ に結合した化合物であるホスホルアミダイトおよびホスファイトをいう。

用語「ホスフェート（ホスホネート）」とは、C、OまたはNを介して PO_3^{2-} に結合した化合物をいう。

用語「ホスホネート」とは $-C-PO_3^{2-}$ 、およびその酸をいう。

用語「ホスフェート」とは $-O-PO_3^{2-}$ 、およびその塩をいう。

用語「ホスホルアミデート」とは $-N-PO_3^{2-}$ 、およびその酸をいう。

【 0 0 4 9 】

式II - V中のここで使用される基命名法はホスホネートに結合した基を記載し、ヘテロ芳香族環に結合した基で終わる。例えば、Xがアルキルアミノである場合、以下の構造が意図される：

(ヘテロ芳香族環) - NR - alk - P(O)(OR)₂

同様に、Y、A、B、CおよびD基ならびにヘテロ芳香族環の他の置換基は、該用語がヘテロ芳香族環に結合した基で終わるように記載される。一般に、置換基は、該用語が結合の地点における基で終わるように命名される。

【 0 0 5 0 】

用語「ヌクレオシド」とは、その複素環および炭素環アナログを含めた、糖に結合した、そのアナログを含めた、プリンまたはピリミジンをいう。

用語「肝臓」とは、肝臓および本発明のホスホネートエステルを酸化することが見出されたCYP3A4イソ酵素またはいずれかの他のP450イソ酵素を含有する同様の組織および細胞をいう。実施例Fに基づいて、本発明者らは、式VIおよびVIIのプロドラッグがチトクロームP450イソ酵素CYP3A4によって選択的に酸化されることを見出した。DeWazersら(J. Pharm. Exp. Ther., 253, 387 - 394 (1990))に従うと、CYP3A4は(イムノプロットティングおよび

10

20

30

40

50

酵素測定によって判断して)以下の組織においてヒトで単離される:

組織	肝臓活性の%
肝臓	100
十二指腸	50
空腸	30
回腸	10
結腸	< 5 (見出されたのはP450イソ酵素のみ)
胃	< 5
食道	< 5
腎臓	検出されず

10

かくして、「肝臓」とはより好ましくは肝臓、腎臓、空腸、回腸、結腸、胃、および食道をいう。最も好ましくは、肝臓とは肝臓器官をいう。

【0051】

用語「増強する」とは、特異的特性を増加させるまたは改良することをいう。

用語「肝臓特異性」とは、薬物またはプロドラッグで処理した動物で測定された比率:

[肝臓組織における薬物または薬物代謝産物] /

[薬物または血液またはもう1つの組織中の薬物または薬物代謝産物]

をいう。肝臓で測定された薬物代謝産物は他の組織で測定されたのと同世代代謝産物であってもなくてもよい。例えば、araAおよびaraAのプロドラッグを比較する研究において、該比率は肝臓代謝産物araATPおよび血液代謝産物araHを測定することによって決定された。該比率は特定の時点において組織レベルを測定することによって決定することができ、あるいは3以上の時点で測定された値に基づくAUCを表してもよい。

20

【0052】

用語「増加したまたは増強された肝臓特異性」とは、親化合物で処理した動物に対するプロドラッグで処理した動物における肝臓特異性比率における増加をいう。

用語「増強された経口生物学的利用性」とは、胃腸管からの親薬物またはプロドラッグ(本発明のものではなく)の投与量の吸収の少なくとも50%の増加をいう。より好ましくは、少なくとも100%である。経口生物学的利用性の測定は、通常、全身投与後の測定と比較した、経口投与後の血液、組織または尿中のプロドラッグ、薬物または薬物代謝産物の測定をいう。

30

【0053】

用語「親薬物」とは、同一の生物学的活性化合物を送達するいずれの化合物もいう。これはエステルのごとき標準的なプロドラッグを含むであろう。また、これはMHの形態の親薬物と考えることができるAZTのごとき薬物を含む。身体中では、AZTはまずAZT- PO_3^{2-} に変換され、次いで、さらにリン酸化されてAZT-三リン酸を形成し、これは生物学的に活性な形態である。MがNまたはOを介して結合する場合、MHからの親薬物のみ適用される。好ましくは、親薬物はM- PO_3^{2-} またはM-Hである。より好ましくはM- PO_3^{2-} である。

【0054】

用語「薬物代謝産物」とは、生物学的活性薬物を含むことができる親薬物からイン・ビボまたはイン・ビトロで生じたいずれの化合物をもいう。

40

用語「薬力学半減期」とは、測定された薬理学的応答の半分の減少が観察される薬物またはプロドラッグの投与後の時間をいう。薬力学的半減期は、半減期が好ましくは少なくとも50%だけ増加する場合に増強される。

用語「薬物動態学半減期」とは、血漿または組織中の薬物濃度の半分の減少が観察される薬物またはプロドラッグ投与後の時間をいう。

【0055】

用語「治療指標」とは、死亡のごとき望まない応答を生じる用量に対して治療的に有益な応答を生じる薬物またはプロドラッグの用量の比率、および毒性、および薬理学的副作用の指標であるマーカーの評価をいう。

50

用語「持続送達」とは、生物学的活性薬物の適切な血中レベルがあって、治療効果を有する時間の増加をいう。

用語「薬物抵抗性をバイパスする」とは、身体中の所望の部位における薬物の生物学的活性形態を生じ維持するのに重要な生化学的経路および細胞活性化による、および別の経路および細胞活性の使用を介してこの抵抗性をバイパスする剤の能力による、薬物（薬物抵抗性）の治療効果の喪失または部分的喪失をいう。

用語「生物学的活性薬物または剤」とは、生物学的効果を生じる化学的存在をいう。かくして、活性薬物または剤は、遊離ホスホネートまたはホスフェートとして生物学的に活性な、またはさらにリン酸化されて生物学的に活性である化合物を含む。それはMHを含まない。

10

用語「治療的に有効な量」とは、病気または疾患を治療するにおいていずれかの有益な効果を有する量をいう。

【 0 0 5 6 】

以下のよく知られた薬物は明細書および請求の範囲で引用される。略語および通常の名称も掲げる。

a r a A ; 9 - b - D - アラビノフラノシルアデニン（ビダラビン）
 A Z T ; 3 ' - アジド - 2 ' , 3 ' - ジデオキシチミジン（ジドブジン）
 d 4 T ; 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 3 ' - デオキシチミジン（スタブジン）
 d d I ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシイノシン（ジアノシン）
 d d A ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシアデノシン
 d d C ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシシチジン（ザルシタピン）
 L - d d C ; L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシシチジン
 L - F d d C ; L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン
 L - d 4 C ; L - 3 ' - デオキシ - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロシチジン
 L - F d 4 C ; L - 3 ' - デオキシ - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 5 - フルオロシチジン
 3 T C ; (-) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 3 ' - チアシチジン（ラミブジン）
 1 - b - D - リボフラノシル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド（リバピリン）
 F L A U ; 1 - (2 - デオキシ - 2 - フルオロ - b - D - アラビノフラノシル) - 5 - ヨードウリジン
 F L A C ; 1 - (2 - デオキシ - 2 - フルオロ - b - D - アラビノフラノシル) - 5 - ヨードシトシン
 B H C G ; (±) - (1 a , 2 b , 3 a) - 9 - [2 , 3 - ビス（ヒドロキシメチル）シクロブチル] グアニン
 2 ' R , 5 ' S (-) - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) オキサチオラン - 5 - イル] シトシン
 (-) - b - L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシシチジン（ザルシタピン）
 (-) - b - L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン
 F M A U ; 2 ' - フルオロ - 5 - メチル - b - L - アラビノ - フラノシルウラシル
 B v a r a U ; 1 - b - D - アラビノフラノシル - E - 5 - (2 - プロモピニル) ウラシル
 E - 5 - (2 - プロモピニル) - 2 ' - デオキシウリジン
 コブカビール
 T F T ; トリフルオロチミジン（トリフルオロチミジン）
 5 - プロピニル - 1 - アラビノシルウラシル（ゾナビール）
 C D G ; 炭素環 2 ' - デオキシグアノシン
 D A P D ; (-) - B - D - 2 , 6 - ジミノプリンジオキサラン
 F D O C ; (-) - B - D - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - ジオキサラン] シトシン
 d 4 C ; 3 ' - デオキシ - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロシチジン

20

30

40

50

D X G ; ジオキソラングアノシン
 F E A U ; 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - 1 - b - D - アラビノフラノシル - 5 - エチルウラシル
 F L G ; 2' , 3' - ジデオキシ - 3' - フルオログアノシン
 F L T ; 3' - デオキシ - 3' - フルオロチミジン
 F T C ; (-) - シス - 5 - フルオロ - 1 - [2 - ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシン
 5 - イル - 炭素環 2' - デオキシグアノシン (B M S 2 0 0 , 4 7 5)
 [1 - (4' - ヒドロキシ - 1' , 2' - ブタンジエニル) シトシン (シタレン)
 オキセタノシン A ; 9 - (2 - デオキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ベータ - D - エリスロ - オキセタノシル) アデニン 10
 オキセタノシン G ; 9 - (2 - デオキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ベータ - D - エリスロ - オキセタノシル) グアニン
 シクロブト A ; (+ / -) - 9 - [(1 ベータ , 2 アルファ , 3 ベータ) - 2 , 3 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1 - シクロブチル] アデニン
 シクロブト G ; (+ / -) - 9 - [(1 ベータ , 2 アルファ , 3 ベータ) - 2 , 3 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1 - シクロブチル] グアニン (ロブカビール)
 5' - フルオロ - 2' - デオキシウリジン
 d F d C ; 2' , 2' - ジフルオロデオキシシチジン (ゲムシタピン)
 a r a C ; アラビノシルシトシン (シタラビン) 20
 プロモデオキシウリジン
 I D U ; 5 - ヨード - 2' - デオキシウリジン (イドクスウリジン)
 C d A ; 2 - クロロデオキシアデノシン (クラドリピン)
 F - a r a - A ; フルオロアラビノシルアデノシン (フルダラビン)
 A C V ; 9 - (2 - ヒドロキシエトキシメチル) グアニン (アシクロビール)
 G C V ; 9 - (1 , 3 - ジヒドロキシ - 2 - プロボキシメチル) グアニン (ガンシクロビール)
 9 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルブタ - 1 - イル) グアニン (ペニシクロビール)
 (R) - 9 - (3 , 4 - ジヒドロキシブチル) グアニン (ブシクロビール) 30
 ホスホノギ酸 (フォスカメット)
 P P A ; ホスホノ酢酸
 P M E A ; 9 - (2 - ホスホニルメトキシエチル) アデニン (アデフォビール)
 P M E D A P ; 9 - (2 - ホスホニルメトキシエチル) - 2 , 6 - ジアミノプリン
 H P M P C ; (S) - 9 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ホスホニルメトキシプロピル) シトシン (シドフォビール)
 H P M P A ; (S) - 9 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ホスホニルメトキシプロピル) アデニン
 F P M P A ; 9 - (3 - フルオロ - 2 - ホスホニルメトキシプロピル) アデニン
 P M P A ; (R) 9 - (2 - ホスホニルメトキシプロピル) アデニン 40
 【 0 0 5 7 】

【発明の実施の形態】

発明の詳細な記載

本発明はこれらの特異的酵素を含有する肝臓および他の組織で多量に見出される p 4 5 0 酵素により化合物を効果的にホスフェート (ホスホネート) に変換する新しい環状 (ホスフェート (ホスホネート)) エステル方法の使用に指向される。この方法は種々の薬物および診断イメージング剤に適用することができる。さらに詳しくは、本発明は、非エステラーゼ媒介加水分解反応を受けてホスフェート、ホスホルアミデート、およびホスフェート (ホスホネート) 含有化合物を生じる高度に荷電したホスフェート、ホスホルアミデート、およびホスホネートのプロドラッグ - エステルの使用に指向される。高度に荷電した

ホスフェート（ホスホネート）含有化合物は容易に胃腸管で吸収されないので、このプロドラッグ方法を用いて、経口投与後に活性化合物の吸収を増強することができる。

【0058】

本発明のもう1つの態様において、このプロドラッグ方法を用いてホスフェート（ホスホネート）含有薬物の薬力学半減期を延長することができる。何故ならば、本発明の環状ホスフェート（ホスホネート）は親薬物を分解する酵素の作用を防止することができるからである。

本発明のもう1つの態様において、このプロドラッグ方法を用いて親薬物の持続された送達を達成することができる。何故ならば、種々の新規プロドラッグは異なる速度にて肝臓でゆっくりと酸化されるからである。

10

【0059】

本発明の新規環状ホスホネート方法を用いて、本発明の環状ホスホネートを酸化する豊富な量の p 4 5 0 イソ酵素を含有する肝臓への特定の薬物またはイメージング剤の分布を増加させて、遊離ホスホネートまたはホスフェートが最終的に生産されるようにすることもできる。従って、このプロドラッグ技術は、肝臓病、および肝臓がグルコース、コレステロール、脂肪酸およびトリグリセリドのごとき生化学最終産物の過剰生産の原因となっている疾患の治療に有用であることが判明するはずである。かかる病気はウイルス寄生虫感染、肝臓癌、肝臓線維症、糖尿病、高脂血症および肥満を含む。加えて、プロドラッグの肝臓特異性は診断剤の肝臓への送達で有用であることが判明するはずである。

【0060】

20

これらの特異的 p 4 5 0 酵素は他の特異的組織および細胞でも見出され、かくして、この方法を用いてこれらの剤のそれらの組織への送達を増加させることができる。

本発明のもう1つの態様において、本発明の環状ホスフェート（ホスホネート）のほとんどは肝臓で代謝されてホスフェート（ホスホネート）薬物を生じ、これは肝臓外組織に分布する薬物またはその代謝産物の量に関連する副作用を有する傾向にある種々の薬物の治療指標を増加させるための本発明のプロドラッグ方法の使用を可能とすることができる。

【0061】

本発明のさらにもう1つの態様において、本発明の環状ホスフェート（ホスホネート）エステルは、標的細胞への減少された送達、輸送体による増大した薬物送り出し、増大した薬物代謝、または活性薬物に対する減少した前駆体代謝によって引き起こされる薬物抵抗性をバイパスすることができる。

30

【0062】

本発明のもう1つの態様において、新規ホスファイトおよびホスホネート中間体が記載される。

もう1つの態様において、環状ホスフェート（ホスホネート）プロドラッグを調製する方法が記載される。

これらの態様は後記で詳細に記載される。

【0063】

経口生物学的利用性の増強

本発明はホスフェート（ホスホネート）のある種の環状 1' - 3' - プロパニルエステルおよび最も好ましくは経口投与を介して治療上有効量の対応するホスフェート（ホスホネート）化合物を好ましくはそれを必要とする動物に送達するこれらのエステルの使用に関する。活性薬物は $M - PO_3^{2-}$ であり得る。別法として、 $M - PO_3^{2-}$ は代わりにキナーゼによるさらなるリン酸化を受けて $M - P_2O_6^{3-}$ および/または $M - P_3O_9^{4-}$ を活性薬物物質を形成する。

40

【0064】

遊離ホスホン酸またはリン酸基を含有する化合物は、一般に、貧弱な (< 2 %) 経口生物学的利用性を呈する。というのは、これらの基は生理学的 pH において高度に荷電しているからである。250 ダルトンより大きい分子量を持つ化合物上の荷電基は細胞膜を横切る受動的拡散ならびに上皮細胞層を横切ったの吸収を妨げる。従って、これらの化合物の

50

中性プロドラッグが研究されてきた。というのは、これらの化合物はより新油性であり、従って、改良された腸透過性を呈するようだからである。多くのプロドラッグギラスが報告されているが、薬物開発に適した特性を呈するものはほとんど見出されていない。

最も普通のプロドラッグクラス、および臨床的候補でほとんど専ら使用されるクラスはアシロキシアルキルエステルである。しかしながら、これらのプロドラッグはしばしば貧弱な水性安定性、貧弱な酸性/塩基性pHおよび胃腸管におけるエステラーゼによる迅速な分解のため経口生物学的利用性で中程度の改良を示すに過ぎない(ShawおよびCundy, Pharm. Res. 10, (補選), S294 (1993))。プロドラッグのもう1つのクラスは、少数の単離された場合に、経口生物学的利用性において良好ないし中程度の改良をしめしたビス-アリールプロドラッグである(例えば、DeLombertら, J. Med. Chem. 37, 498 (1994))。このクラスの化合物での主要な制限は、プロドラッグエステルがしばしば迅速にイン・ビボで一酸に分解されるが、親薬物への変換はゆっくりとしてのみ起こることである(時々、数日にわたる)。

【0065】

本発明のプロドラッグは、親薬物に対して増強された経口生物学的利用性に導く改良された特性を呈する。親環状ホスフェート(ホスホネート)プロドラッグのいくつかの特性は経口生物学的利用性を増強するその能力に寄与できる。まず、プロドラッグは広い範囲のpHを横切って水性溶液中で良好な安定性を呈する。実施例Aにおいては、30.1はpH 3、7および9の100mMリン酸緩衝液溶液中で少なくとも数日間安定であることが見出された。このpH安定性は吸収に先立って口およびGI管において直ぐの加水分解を妨げる。また、pH安定性は生成物の処方の中に益することができる。

第2に、プロドラッグは胃腸管で豊富なエステラーゼおよびホスファターゼに抵抗性である。エステラーゼおよびホスファターゼに対する抵抗性は実施例Bに従ってアッセイすることができる。加えて、実施例Cは30.1、1.1および1.2は新鮮なラット血漿中で見出されるエステラーゼによって分解されなかった。投与された用量のかなりのものがG.I.管中で無傷のままであるので、化合物は遊離ホスホネートよりも荷電が低いままであり、これは、薬物のほとんどが受動的拡散によって吸収でき、血流に入ることを意味する。

最後に、プロドラッグは分子上の他の部位における代謝を制限することができる。例えば、本発明のプロドラッグは、やはりGI管で豊富なアデノシンデアミナーゼによりaraAのプリン塩基の代謝を排除する。実施例Cにおいて、araAの環状1秩|(4-ピリジル)-3'-プロパニルホスフェートエステルプロドラッグはラット血漿で見出されるアデノシンデアミナーゼによる脱アミノ化に感受性ではなかった。該酵素によって正常に脱アミノ化されるaraAのアミンは環状ホスフェート部位によって保護される。分子の他の部位における減少した代謝はより多くの薬物が血流中で循環するのを可能とする。これらの特性の全てが各薬物の各プロドラッグに適用されるのではないが、これらの特性の各々はより多くの薬物がGI管で生き残って吸収で利用できることを可能とすることができる。

【0066】

本発明の新規プロドラッグ戦略は、肝臓で作用する薬物ならびに血管系または肝臓外組織に位置する標的に作用するある種の薬物の経口送達で有用であろう。最高濃度のCYP3A4(新規プロドラッグを活性化する原因である酵素)は肝臓にあるので、生物学的に活性な薬物は他の組織に対して肝臓で高濃度を有する。1つの態様において、肝臓で作用する親薬物が好ましい。

【0067】

しかしながら、ホスフェート(ホスホネート)のいくらかは肝臓における有機アニオン輸送体によって送り出され、血流に入る。血流中の多くのホスフェート(ホスホネート)は腎臓によって素早く取り除かれる。かかる化合物の例はここに記載されるFBPaseおよびPMEAである。かかる化合物は恐らくは肝臓外組織で治療レベルには達しないであ

10

20

30

40

50

ろう。しかしながら、循環に留まることができるいくつかのホスフェート（ホスホネート）およびホスフェートがある。何故ならば、それらは腎臓によって迅速には取り除かれないからである（例えば、NEP阻害剤）。かかる化合物は血液および肝臓外組織で治療有効レベルに到達することができる。かくして、もう1つの態様において、腎臓によって取り除かれないホスフェート（ホスホネート）の肝臓外組織への経口送達が好ましい。かくして、血管系内の標的のごとき遊離リン酸（ホスホン酸）に接近できる部位で作用するかかる親薬物、または間隙スペース中の血液または流体に暴露される細胞膜に位置する酵素または受容体標的が好ましい。本発明のこの態様で適当な標的は、（例えば、静脈注射を介して）非経口投与されたホスホン酸は病気疾患を治療するのに有用であることが予測される薬理学的または生化学的応答を生じる。

10

【0068】

例えば、中性エンドペプチダーゼ24.11（「NEP阻害剤」）を阻害するリン酸（ホスホン酸）はイン・ピボにて心房ナトリウム利尿因子の分解を阻害し、高血圧および鬱血性心不全の治療で有用であり得る感染抗高血圧および利尿効果を生じることが知られている（DeLambertら, J. Med. Chem. 37, 498 (1994)）。阻害剤は貧弱な経口生物学的利用性（<2%）を呈するので、本発明で記載したタイプのプロドラッグは経口生物学的利用性を増強でき、肝臓におけるプロドラッグ切断後にホスホン酸を生じさせることができる。適当な循環薬物レベルが肝臓でのプロドラッグ切断後に期待される。というのは、肝臓はホスホン酸を循環に分泌することが知られているからである。例えば、FBPaseを阻害するホスホン酸は、恐らくは、有機アニオン輸送体によってイン・ピトロで肝臓細胞から送り出される。

20

【0069】

経口生物学的利用性は、経口および静脈内投与後の血漿、肝臓または他の組織または注目する流体における経時的プロドラッグ、薬物および/または代謝産物濃度の曲線下面積を比較することによって計算することができる。実施例Mにおいて、プロドラッグ30.1は経口および静脈内投与後のリン酸化親化合物の肝臓レベル,ara-ATPの分析によって17.4%の経口生物学的利用性を示した。

経口生物学的利用性は、例えば、プロドラッグの経口および静脈内投与後に尿に排出された親化合物の量を比較することによって測定することができる。経口生物学的利用性の下方限界は、静脈内親薬物の投与後に尿に排出された親薬物の量の比較によって見積もることができる。実施例MにおけるFBPase阻害のプロドラッグの分析は、これらの化合物がプロドラッグの広いスペクトルを横切って改良された経口生物学的利用性を呈し、多くが経口生物学的利用性の2.5 - 25倍増加を示すことを示す。

30

好ましくは、経口生物学的利用性は親薬物と比較して少なくとも50%だけ増強される。より好ましくは、経口生物学的利用性は100%だけ増強される。

【0070】

持続送達

イン・ピボで迅速な排除を受ける薬物は、しばしば、かなりの期間にわたって治療上効果的な血液レベルを達成する薬物の多重投与を必要とする。持続放出处方およびデバイスを含めた他の方法も利用することができる。経時的に分解するプロドラッグは持続薬物レベルを達成するための方法を提供することができる。一般に、この特性は公知のホスフェート（ホスホネート）プロドラッグでは可能ではなかった。というのは、それらはイン・ピボで迅速な加水分解を受けるか（例えば、アシルオキシアルキルエステラーゼ）あるいは非常にゆっくりとした変換（例えば、ジアリールプロドラッグ）を受けるからである。

40

本発明の環状ホスフェート（ホスホネート）は、経時的に薬物の定常的放出を提供することによって持続薬物放出を提供することができる。例えば、ほとんどのホスホネートは血液中に存在するホスファターゼの作用を介する全身投与後に数分以内にイン・ピボで脱リン酸化を受ける。同様に、これらのホスフェートのアシルオキシアルキルエステラーゼは迅速なエステラーゼ媒介加水分解を受けてホスフェートとなり、これは次いで迅速に脱リン酸化される。本発明のいくつかのプロドラッグは延長された薬物送達を可能することが

50

できる。というのは、本プロドラッグの多くは肝臓で経時的にゆっくりと酸化されてホスフェート（ホスホネート）となるからである。

【0071】

薬物の持続送達は、経時的に治療上有効な薬物レベルを達成できる速度にてイン・ビボで加水分解される式Ⅰのプロドラッグを選択することによって達成できる。薬物の切断速度は、薬物部位上の置換基、これらの置換基の立体化学および薬物それ自体に依存するp450酸化の速度を含めた種々の因子に依存できる。さらに、持続薬物生産は、酸化後に生じた中間体の排除速度ならびに酸化の主要部位である肝臓へのプロドラッグの速度および生物学的利用性に依存するであろう。所望の特性を持つプロドラッグの同定は、代謝に関与する主要p450酵素の存在下、肝臓ミクロソームの存在下、または肝臓細胞の存在下で薬物生産の速度をモニターするアッセイにおいてプロドラッグをスクリーニングすることによって容易に達成される。これらのアッセイは、各々、実施例G、DおよびE、およびIで説明される。

10

【0072】

本発明のプロドラッグは組み合わせて、例えば、迅速に治療レベルを達成するのに迅速に活性剤を生じる1つのプロドラッグ、および該活性剤をよりゆっくりと経時的に放出するもう1つのプロドラッグを含ませることが考えられる。

切断の異なる速度での薬物の例は実施例Sに示される。この実施例で示されるごとく、薬物放出の速度はプロドラッグ立体化学に依存する。

【0073】

20

改良された薬力学半減期

薬物の薬力学半減期は、持続期間にわたって薬物を生じるその能力およびある場合には薬物のより長い薬力学半減期双方の結果として新規プロドラッグ方法によって延長することができる。両特性は延長期間にわたって維持されるべき治療薬物レベルを個々に可能とすることができ、その結果、薬力学半減期が改良される。薬力学半減期は、親薬物が続く代謝または排泄経路を妨げることによって延長することができる。いくつかの薬物では、本発明のプロドラッグは親薬物が続く代謝または排泄経路を妨げることができ、それにより、動物中に延長された期間存在する。

【0074】

親薬物に関連する代謝経路を妨げるプロドラッグクラスの能力の例はaraAMPプロドラッグ(30.1)によって示される。araAMPと比較して、30.1は、例えば、経口または静脈内投与後に血漿および胃腸管で生産されるaraAの公知の代謝副産物であるara-ヒポキサンチン(「araH」)を示さない(実施例O)。araAMPは、他方、迅速かつほとんど完全にaraHに変換され、これはホスホネートを介するaraAへの最初の脱リン酸化、続いてアデノシンデアミナーゼを介する塩基の脱アミノ化によって生産される。プロドラッグ部位は、実施例BおよびCに示されたごとく、脱リン酸化および脱アミノ化が起こるのを妨げる。

30

【0075】

ホスフェート（ホスホネート）の排泄の通常の経路は腎臓およびアニオン化合物を認識する輸送体を介するものである。ホスホネートおよびホスフェート含有薬物の循環からの完全な排出は、しばしば、薬物投与の数分後に起こる(例えば、PMEA)。本発明のプロドラッグは、肝臓および同様の組織における酸化および加水分解後まで負の電荷を除去することによって薬物の排除を示す。

40

【0076】

PMEA28.4のプロドラッグの結果、肝臓において高いPMEAジホスフェートレベルがもたらされる。さらに、少量の親薬物は腎臓を介して排出される(実施例OおよびQ)。対照的に、PMEA、PMEAのビスPOMプロドラッグの結果、尿中のPMEAが高レベルとなる。かくして、本発明のプロドラッグは腎臓によって排出される量を減少させることによって薬力学半減期を改良することができる。

【0077】

50

薬剤の肝臓および同様の組織への増強された選択的送達

高い選択性をもつての薬物の肝臓への送達は、最小の副作用をもって、肝臓病または異常肝臓特性に関連する病気（例えば、糖尿病、高脂血症）を治療するのに望ましい。比較的高い器官特異性をもって薬物を肝臓に送達する努力は、主として受容体媒介エンドサイトーシス（RME）を含む戦略に焦点を当ててきた。RME輸送系は正常なマクロファージ、肝臓細胞、繊維芽細胞および網状細胞に共通する [Willemanら, Biochem. J. 232, 1-14 (1985)]。RMEを介して内部化されるマクロ分子はアシアロ糖蛋白質、LDL、トランスフェリンおよびインスリンを含む。肝臓への薬物送達のもう1つの戦略はコロイドまたはリポソームを使用し、その双方はマクロファージ（肝臓中のクッパー細胞）によるファゴサイトーシスに付され、網状内皮細胞系（肝臓、脾臓および骨）の組織に局所化する。これらの可能なアプローチのうち、注意のほとんどは器官特異的送達の方法として糖蛋白質およびオリゴ糖薬物コンジュゲートの使用に焦点を当ててきた [Meijer, D. K. F. および van der Sluijs, P. Pharm. Res., 6 105-118 (1989)]。天然の脱シアル化糖蛋白質、例えば、アシアロオロソムコイドおよびアシアロフェトウイン、およびネオ糖蛋白質、例えばマンノシル化およびラクトシル化アルブミン、およびアラビノガラクトタンのごとき多糖類を用いて成功して薬物が肝臓に送達されてきた。

【0078】

抗ウイルス薬物 araAMP を含めたいくつかの薬物クラスのコジュゲートが報告されている。例えば、ラクトサミノ化された血清アルブミンにコンジュゲートされた araA-MP は神経毒性の兆候なくして慢性タイプB型肝炎を治療するのに効果的であった [Fiumeら, The Lancet 13 (1988)]。薬物の血漿蛋白質へのコンジュゲーションは非肝臓細胞上のスカベンジャーによる摂取、免疫原性、コンジュゲーション条件に対する蛋白質の不能、およびイン・ビボ代謝を含めたいくつかの制限を有し得るので、努力はオリゴ等コンジュゲートの使用に焦点を当ててきた。1つの有望なアプローチはアラビノガラクトタンコンジュゲートを使用する。araAMPコンジュゲートは肝炎ウイルスを担うウッドチャックにおいて良好な活性を有すると報告されている [Enriquez, P. M., Jung, C., Josephson, L. Bioconj. Chem. 6, 195-202 (1995)]。前記アプローチにおける制限は、薬物負荷能力、コンジュゲートの製造および特徴付けの複雑性、受容体下降調節等を含む。

【0079】

本発明のプロドラッグはこれらの制限を回避する。というのは、それらは、肝臓豊富酵素に対するその感受性に基づいて肝臓選択的薬物送達を可能とする薬物の単純な低分子量修飾を表すからである。プロドラッグ切断メカニズムは実施例Lに示された研究を介して同定された。実施例Aに示されるごとく、プロドラッグは広いpH範囲を横切って水性溶液に対して安定であり、従って、親薬物を生じる化学的切断プロセスを受けない。加えて、プロドラッグはエステラーゼおよび血液蛋白質に対して安定である（実施例BおよびC）。親薬物とは対照的に、プロドラッグはラット（実施例D）およびヒト（実施例E）からの肝臓ミクロソームの存在下で迅速に切断される。また、薬物は新たに単離されたラット肝臓細胞で生産され、そこで、それは親薬物として（実施例I）または薬物のリン酸化によって生じたさらなる代謝産物として検出される（実施例K）。さらに、親薬物がFBPase阻害剤である場合、薬物の生産は優れた糖新生阻害がもたらされるプロドラッグの能力によって支持される（実施例JおよびW）。

【0080】

切断プロセスに関与する可能な特異的酵素は、公知のチトクロームp450阻害剤の使用を介して評価された（実施例F）。研究は、イソ酵素チトクロームCYP3A4が薬物形成のケトコゾール阻害に基づき原因であることを示す。さらに、CYP3A4の組換え形態はプロドラッグ切断を触媒することが示された（実施例G）。

【0081】

10

20

30

40

50

CYP3A4の組織分布の分析は、それが肝臓で高度に発現されることを示す(Dewaziersら, J. Pharm. Exp. Ther. 253:387(1990))。さらに、プロドラッグの存在下での組織 - ホモジネートの分析は、肝臓ホモジネートのみがプロドラッグを切断することを示す。腎臓、脳、心臓、胃、脾臓、筋肉、肺、および睾丸はプロドラッグの識別できる切断を示さなかった。

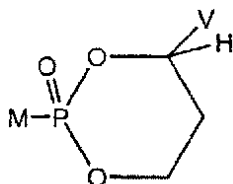
プロドラッグの経口および静脈内投与後に、肝臓特異性の証拠がイン・ビボで示された。araAMP(30.1)のプロドラッグの静脈内投与は、同等用量のaraAまたはaraAMPによって達成されるよりも2 - 5倍大きい生物活性薬物の肝臓レベルを与えた(実施例O)。対照的に、プロドラッグは検出可能な量のaraA副産物araHを生じず、これは、文献に報告されているところによると、araAおよびaraAMP投与双方後に容易に検出された(実施例O)。同様に、プロドラッグ30.1は経口投与後に代謝産物araHの生産なくして高い肝臓レベルを達成した。プロドラッグは肝臓で豊富な酵素によって切断されるので、経口投与は最初の経過効果を介してより高い肝臓特異性さえ可能とし得る。実施例PはPMEA(28.3)およびPMEAのビスPOMと比較したPMEAのプロドラッグ28.4についての肝臓特異性を示す(実施例Q)。これらの化合物の静脈内投与は肝臓における活性代謝産物PMEAジホスフェートの検出に導いた。PMEAおよびビスPOM PME Aとは対照的に、プロドラッグ28.4は血液または尿中で検出可能なPMEAを示さず、これは高い肝臓特異性を支持する(実施例Q)。

【0082】

薬物は後記する式VI - VIIの薬物の投与に続いて肝臓で検出された。

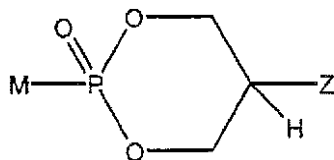
以下の式のプロドラッグが特に好ましい。

【化56】



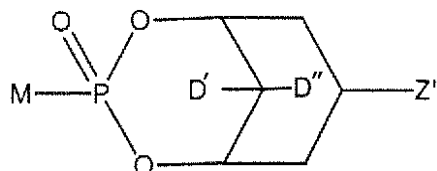
VI

【化57】



VII

【化58】

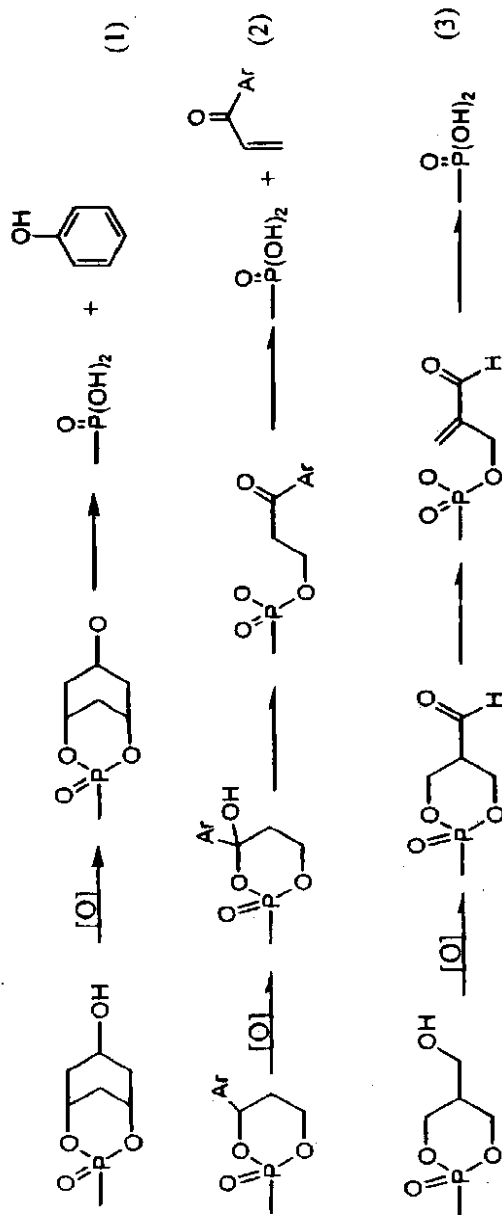


VIII

【0083】

切断のメカニズムは以下のメカニズムによって進行し得る。これらのメカニズムのさらなる証拠は切断の副産物の分析によって示される。式VIのプロドラッグはフェニルピニルケトンを生じ、他方、式VIIのプロドラッグはフェノールを生じることが示された(実施例L)。

【化59】



10

20

30

【 0 0 8 4 】

本発明におけるエステルは前記メカニズムによって制限されないが、一般に、各エステルはミクロソーム酸化に感受性の基または原子を含有し（例えば、アルコール、ベンジルメチンプロトン）、これは今度は中間体を生じ、これはホスフェート（ホスホネート）二酸の - 脱離を介して分解して水性溶液中で親化合物となる。

【 0 0 8 5 】

増加した治療指標

本発明のプロドラッグはある種の薬物の治療指標（「T I」）を有意に増加させることができる。多くの場合、増加したT Iは高い肝臓特異性の結果である。例えば、a r a Aおよびa r a A M Pは有意な全身副作用を生じることが知られており、これらの副作用はa r a A副産物a r a Hの血中レベルに関連している。恐らくは、副作用は、例えば、ヒトにおいて薬物に関連する神経障害を生じる肝臓外組織（例えば、神経）におけるa r a Hおよびa r a Aの毒性の結果である（a r a Aを受容する患者の> 4 0 %）。ラクトサミノ化血清アルブミンにコンジュゲートされたa r a A M Pの投与は末梢副作用なくしてヒトにおいて優れた抗肝炎効果に導いた。ラットにおけるコンジュゲートの研究は、a r a A v s . コンジュゲートで処理した動物におけるa r a A代謝産物についての肝臓 / 血液

40

50

レベル比がほぼ3倍シフトすることを示し、これは、もし同様のシフトがヒトで見出されたら、副作用を排除するのに明らかに十分であった。実施例Oに示すごとく、プロドラッグ30.1はaraAMPとの比較において比率の実質的シフトを示した。

【0086】

いくつかの場合において、肝臓ミクロソームによる切断を受けるホスホルアミデートのプロドラッグが記載されている。しかしながら、これらの薬物は肝臓病で使われず、最初の酸化後に肝臓から拡散して出て行き、次いで、他の組織および細胞でゆっくりとした塩基触媒排除を受けて生物学的に活性な剤を生じると考えられる。本発明で記載されるプロドラッグは、特に排除工程を除いた酸化が速く、従って、肝臓で主として起こるように仕立てることができる。例えば、肝臓での酸化後であって - 排除反応前のシクロホスファミドはヒドロキシル化合物および開環されたアルデヒドの混合物として存在する。後者の化合物のみがホスホン酸およびアクロレインに変換される。該変換はアルデヒドから水和物への高い特性のため遅く、再環化を受け、またはさらなる酸化を受ける。事実、アルデヒドは溶液中で少量成分としてのみ存在する (< 5%)。式VI-VIIのプロドラッグは容易には環化しない。というのは、カルボニル産物は式VIIにおいてZ = CH₂ORの場合を除いてケトンである。ケトンは大きくは水和せず (< 2%)、それはアルデヒドに関連した同一代謝を受けない。

10

【0087】

腎臓毒性はホスホン酸に関連した共通の毒性である。該毒性は負に荷電した薬物の、例えば有機アニオン輸送体を介する例えば管状細胞への輸送に由来し、基底外側の輸送体を介する細胞の外側への同等に効果的な薬物の輸送がなければ、これは次いで薬物を高濃度に蓄積させる。多くの例が腎臓毒性ホスホン酸、例えば、PMEAおよびHPMPAの文献で報告されている。PMEAの新規プロドラッグは、同様の肝臓薬物レベルを達成した用量にてPMEAまたはビスPOM - PME Aいずれかに対して尿中の少量のPMEAのみを示した(実施例OおよびQ)。

20

【0088】

ホスホン酸薬物に関連するもう1つの普通の毒性はいくつかの場合にGI腐食を介する胃腸管毒性である。本発明のプロドラッグは、GI毒性、特に経口投与後にGI管への薬物の直接的作用によって生じた毒性を減少させることができる。というのは、最大割合のホスホネートは、肝臓における吸収および切断まで明らかにされない。

30

ひどい毒性がほとんど全ての抗癌剤と関連付けられている。一次または二次肝臓癌の治療の間にこれらの毒性を減少させようとする努力において、薬物は時々直接門動脈に投与された(例えば、5-FUおよび5-FdUMP)。本発明におけるプロドラッグの高い特異性は、全身副作用が新規プロドラッグアプローチによって最小化されるであろうことを示唆する。

【0089】

非突然変異誘発プロドラッグ

本発明のプロドラッグは最初の酸化、続いての - 脱離反応を含む仮定されたメカニズムによって生じる。ある場合には、例えば、式VIおよび式VIIのある種のプロドラッグ、反応の副産物は、 - 不飽和カルボニル化合物、例えば、プロドラッグについてのビニルフェニルケトンである(ここに、V = Ph、Z、WおよびW' = Hである)。ミカエル付加を通じて求核試薬と反応する化合物はある種の毒性(例えば、アクロレインは膀胱毒性を生じる)および突然変異誘発活性に至り得る。これらの活性が式VIの化合物の使用を制限する程度は毒性および示された病気のひどさの程度に依存する。

40

【0090】

非毒性および非突然変異誘発副産物を生じるプロドラッグは慢性病(例えば、糖尿病)の治療のために特に好ましい。しばしば、化合物の突然変異誘発特性を予測するのは困難である。例えば、培養されたL5179Yマウスリンパ腫細胞における増加した染色体異常およびミクロ核頻度によって示されるごとく、多数のアクリレートが陽性突然変異誘発応答を生じることが示されている(Dearfieldら, Mutagenesis 4

50

, 381-393 (1989))。しかしながら、他のアクリレートはこのテスト (J. Tox., Envir. Health, 34, 279-296 (1991)) ならびにエイムステストで陰性およびヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (hgp rt) 遺伝子座において新しく誘導された突然変異を測定する CHO アッセイで陰性である (Mutagenesis 6, 77-85 (1991))。フェニルビニルケトン は培養中のラット胚で催奇形活性を欠き、これはそれが突然変異誘発性ではなくまた高度に毒性でもないことを示唆する (Teratology 39, 31-37 (1989))。

【0091】

突然変異誘発および毒性は高度に予測できる特性ではないので、式 I の非突然変異誘発プロドラッグおよびその関連副産物は、よく知られたイン・ビトロおよびイン・ビボアッセイを行うことによって容易に同定することができる。例えば、化合物はエイムステスト、Kl. pneumoniae における変動テスト、S. typhimurium での順方向突然変異誘発アッセイ、Saccharomyces cerevisiae, または Saccharomyces cerevisiae における D3 組換え原性アッセイのごとき非哺乳動物細胞テストでテストした。また、化合物はマウスリンパ腫細胞アッセイ (L5178Y マウスリンパ腫細胞の TK+/-ヘテロ接合性)、チャイニーズハムスター卵巣アッセイ (例えば、CHO/HGPRT アッセイ)、およびラット肝臓細胞系 (例えば、RL1 または RL4) のごとき哺乳動物細胞アッセイでテストすることができる。これらのアッセイの各々は、これらのプロドラッグで特に重要であり得るアクチベーター (例えば、肝臓ミクロソーム) の存在下で行うことができる。肝臓ミクロソームの存在下でこれらのアッセイを行うことによって、例えば、プロドラッグはフェノールまたはビニルケトンのごとき産物を生じる。副産物の突然変異誘発は直接的にまたはプロドラッグとして測定され、ここに、結果を親薬物単独と比較する。肝臓細胞系におけるアッセイは本発明の好ましい態様である。というのは、これらの細胞は、ミカエル受容体によって引き起こされた障害から細胞を保護できる高いグルタチオンレベル、ならびに化合物を解毒するのに使用される細胞内酵素のより大きなレベルを有するからである。例えば、肝臓はいくつかの副産物ではカルボニルの還元をもたらすレダクターゼを含有する。

【0092】

細胞増殖、コロニーサイズ、遺伝子突然変異、ミクロ核形成、細胞分裂誘発性染色体喪失、非スケジュール DNA 合成、DNA 伸長、DNA 破壊、形態学的形質転換、および相対的細胞分裂活性を含めた種々の目的ポイントがモニターされる。

【0093】

化合物の突然変異誘発性および発癌性を評価するイン・ビボアッセイも公知である。例えば、非哺乳動物イン・ビボアッセイはショウジョウバエ性連鎖劣性致死アッセイである。哺乳動物イン・ビボアッセイの例はラット骨髓細胞発生、ラット胚アッセイ、ならびに動物奇形学アッセイおよび発癌性アッセイを含む。

【0094】

抵抗性バイパス

延長された処理後の薬物抵抗性は肝炎を治療するのに使用される抗癌薬物および抗ウイルス薬物を見出すための共通の知見である。薬物抵抗性についてのメカニズムは多くの場合に同定されており、癌への減少した薬物輸送、増大した薬物送り出し、増大した薬物代謝および減少した活性薬物への前駆体変換を含む。これらの病気を治療するのに使用される薬物の多くは対応するトリホスフェートに変換され、これは今度は DNA 鎖ターミネーター、DNA ポリメラーゼの阻害剤または逆転写酵素の阻害剤として作用する。ある場合には、薬物抵抗性はヌクレオシドーリン酸の合成を担う酵素 (例えば、チミジンキナーゼまたは 5-フルオロ-2'-デオキシUMP の生合成経路における酵素のごときキナーゼ) の活性の減少に由来する。プロドラッグの投与は異なる経路によりモノホスフェートを生じ、親薬物に対する抵抗性を引き起こす経路を回避する。かくして、本発明のプロドラッグは親薬物に対する細胞抵抗性において治療効果を達成することができる。

【 0 0 9 5 】

親薬物のタイプ

種々の種類の親薬物は本発明のプロドラッグ方法から益することができる。リン酸化されて生物学的に活性な薬物となる形態MHの親薬物は本発明のプロドラッグ方法での使用によく適している。リン酸化を介して生物学的に活性となる形態MHの多くのよく知られた親薬物がある。例えば、抗腫瘍および抗ウイルスヌクレオシドがリン酸化を介して活性化するのはよく知られている。これらの化合物は *a r a A*、*A Z T*、*d 4 T*、*d d l*、*d d A*、*d d C*、*L - d d C*、*L - F d d C*、*L - d 4 C*、*L - F d 4 C*、*3 T C*、リバピリン、ペンシクロビル、5 - フルオロ - 2 秩|デオキシウリジン、*F I A U*、*F I A C*、*B H C G*、*2 ' R*、*5 ' S (-) - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) オキサチオラン - 5 - イル] シトシン*、*(-) - b - L - 2 ' - 3 ' - ジデオキシシチジン*、*(-) - b - L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン*、*F M A U*、*B v a r a U*、*E - 5 - (2 - プロモビニル) - 2 ' - デオキシウリジン*、コブカビル、*T F T*、5 - プロビニル - 1 - アラビノシルウラシル、*C D G*、*D A P D*、*F D O C*、*d 4 C*、*D X G*、*F E A U*、*F L G*、*F L T*、*F T C*、5 - イル - カルボキシリック - 2 ' - デオキシグアノシン、シタレン、オキセタノシンA、オキセタノシンG、シクロブトA、シクロブトG、フルオロデオキシウリジン、*d F d C*、*a r a C*、プロモデオキシウリジン、*I D U*、*C d A*、*F - a r a A*、5 - *F d U M P*、コホルミシン、2 ' - デオキシホルミシン、*P M E A*、*P M E D A P*、*H P M P C*、*H P M P A*、*F P M P A*、および *P M P A* を含む。

10

【 0 0 9 6 】

好ましい抗ウイルス薬物は以下のものを含む。

a r a A ; 9 - *b - D - アラビノフラノシルアデニン (ビダラジン)* ;
A Z T ; 3 ' - アジド - 2 ' , 3 ' - ジデオキシチミジン (ジドブジン) ;
d 4 T ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 3 ' - デオキシチミジン (スタブジン) ;
d d A ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシアデノシン ;
d d C ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシシチジン (ザルシタピン) ;
3 T C ; (-) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 3 ' - チアシチジン (ラミブジン) ;
 1 - *b - D - リボフラノシル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド (リバプリン)* ;
P M E A ; 9 - (2 - ホスホニルメトキシメチル) アデニン (アデフォビル) ;
H P M P A ; (*S*) - 9 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ホスホニルメトキシプロピル) アデニン ;
A C V ; 9 - (2 - ヒドロキシエトキシメチル) グアニン (アシクロビル) ;
 9 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルブタ - 1 - イル) グアニン (ペニシクロビル) ;
 5 - イル - カルボキシリック 2 ' - デオキシグアノシン (*B M S 2 0 0 , 4 7 5*) ; および
 ホスホノギ酸 (フォスカメット) 。

20

30

【 0 0 9 7 】

より好ましい抗ウイルス薬物は以下のものを含む :

a r a A ; 9 - *b - D - アラビノフラノシルアデニン (ビダラジン)* ;
A Z T ; 3 ' - アジド - 2 ' , 3 ' - ジデオキシチミジン (ジドブジン) ;
d 4 T ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 3 ' - デオキシチミジン (スタブジン) ;
3 T C ; (-) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 3 ' - チアシチジン (ラミブジン) ;
 1 - *b - D - リボフラノシル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド (リバプリン)* ;
P M E A ; 9 - (2 - ホスホニルメトキシメチル) アデニン (アデフォビル) ;
A C V ; 9 - (2 - ヒドロキシエトキシメチル) グアニン (アシクロビル) ;
 9 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルブタ - 1 - イル) グアニン (ペニシクロビル) ; および

40

50

5 - イル - カルボキシリック 2' - デオキシグアノシン (BMS 200, 475)。

【0098】

好ましい抗癌剤は以下のものを含む：

dFdC；2'，2 - ジフルオロデオキシシチジン（ゲンシタピン）；

araC；アラビノシルシトシン（シタラピン）；

F - ara - A；2 - フルオロアラビノシルアデニン（フルダラピン）；および

CdA；2 - クロロデオキシアデニン（クラドリピン）。

【0099】

ホスホン酸 ($C - PO_3^{2-}$) 部位を含有する薬物は有利に本発明で使用される適当な親薬物でもある。これらの薬物は $MP O_3^{2-}$ 、 $MP_2 O_6^{3-}$ 、または $MP_3 O_9^{4-}$ いずれの形態で 10
活性である。このプロドラッグ送達戦略にも適したホスホン酸は、例えば、抗高血圧剤、抗癌剤または抗炎症剤として有用なプロテアーゼ阻害剤を含む。新規なプロテアーゼ方法は NEP 阻害剤に適用することができる (De Lambert ら, J. Med. Chem. 37: 498 (1994))、ACE 阻害剤、エンドセリン変換酵素阻害剤、腫瘍転移に 20
関与するメタロプロテアーゼのプリンヌクレオシドホスファターゼ阻害剤、およびコラゲナーゼの阻害剤を含む (Bird ら, J. Med. Chem. 37, 158 - 169 (1994))。さらに、発作、頭部外傷、疼痛、および癲癇を含めた種々の疾患を治療するのに有用な NMDA アンタゴニストとして有用なホスホン酸。プロドラッグ戦略から益することができる他のホスホン酸は、スクアレニンターゼを阻害すると Squibb により、免疫変調剤であると Hoechst により、抗鬱剤であると Merck により、プリンヌクレオシドホスホリアーゼの阻害を開始免疫抑制剤であると Ciba - Geigy および Marison Merrel Dow により報告されているホスホン酸、Bristol - Myers Squibb, Gilead による抗ウイルス剤 (例えば、HIV) である。ある種の抗生物質は適当な、特に D - アラニンラセマーゼ阻害剤およびホスホマイシンおよび関連アナログののとき抗生物質であろう。

【0100】

以下の化合物およびそのアナログは、本発明のプロドラッグ方法で使用する 30
ことができる：

NEP 阻害剤

De Lombaert ら, J. Med. Chem. 1994 2月18日; 37 (4): 498 - 511 による (S) - 3 - [N - [2 - [(ホスホノメチル)アミノ] - 3 - (4 - ビフェニル)プロピオン]アミノ]プロピオン酸 30

【0101】

コラゲナーゼ阻害剤

Bird ら, J. Med. Chem. 1994 1月7日; 37 (1): 158 - 69 による N, [N - ((R) - 1 - ホスホノプロピル - ((S) - ロイシル) - (S) - フェニルアラニン N - メチルアミド 40

【0102】

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

Hirayama ら, Int. J. Pept. Protein Res. 1991 7月; 38 (1): 20 - 4 による (IR) - 1 - (N - (N - アセチル - L - イソロイシル) - L - チロシル)アミノ - 2 - (4 - ヒドロキフェニル)エチル 1 - ホスホン酸 40

【0103】

エンドセリン阻害剤

De Lombaert ら, Biochem Biophys Res Commun 1994 10月14日; 204 (1): 407 - 12 による CGS 26303

Wallace ら, J. Med. Chem. 1998 4月23日; 41 (9): 1513 - 23 による (S, S) - 3 - シクロヘキシル - 2 - [[5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - [(ホスホノメチル)アミノ]ペンタ - 4 - イノイル]アミノ] 50

プロピオン酸

(S, S) - 2 - [[5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - [(ホスホノメチル) アミノ] ペンタ - 4 - イノイル] アミノ] - 4 - メチルペンタン酸

(S, S) - 2 - [[5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - [(ホスホノメチル) アミノ] ペンタ - 4 - イノイル] + + + アミノ] - 4 - メチルペンタン酸

【 0 1 0 4 】

NMDA / AMPA アнтаゴニスト

Bioorg Med Chem Lett 1999 1月18日; 9(2): 249 - 54に記載されているN - ホスホノアルキル - 5 - アミノメチルキノキサリン - 2, 3 - ジオン

10

Bespalovら, Eur J Pharmacol. 1998年6月26日; 35(3): 299 - 305による3 - (2 - カルボキシピペラジン - 4 - イル) - 1 - プロペニル - 1 - ホスホン酸

[2 - (8, 9 - ジオキソ - 2, 6 - ジアザビシクロ [5.2.0] ノナ - 1 (7) - エン - 2 - イル) - エチル] ホスホン酸

D, L - (E) - 2 - アミノ - 4 - [3 H] - プロピル - 5 - ホスホノ - 3 - ペンタン酸

Desosら, J. Med. Chem. 1996年1月5日; 39(1); 197 - 206による6, 7 - ジクロロ - 2 (1 H) - オキソキノリン - 3 - ホスホン酸

シス - 4 - (ホスホノメチル) ピペリジン - 2 - カルボン酸 (CGS 19755)

【 0 1 0 5 】

20

プリンヌクレオシドホスファターゼ阻害剤

[7 - (2 - アミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1, 1 - ジフルオロヘプチル] ホスホン酸および

[4 - (5 - アミノ - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - オキソ - 3 H - , 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - d] - ピリミジン - 3 - イル) ブチル] ホスホン酸

Kellyら, J. Med. Chem. 1995年3月17日; 38(6): 1005 - 14による[[[5 - (2 - アミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 9 H - プリン - 9 - イル) ペンチル] ホスフィニコ] メチル] ホスホン酸

Weibelら, Biochem. Pharmacol. 1994年7月19日; 48(2): 245 - 52による(2 - [2 - [(2 - アミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 9 H - プリン - 9 -

30

イル) メチル] - フェニル] エテニル) ホスホン酸

Guidaら, J. Med. Chem. 1994年4月15日; 37(8): 1109 - 14による9 - (3, 3 - ジメチル - 5 - ホスホノペンチル) グアニン

【 0 1 0 6 】

アラニンラセマーゼ阻害剤

Vo-Quangら, J. Med. Chem. 1986年4月; 29(4): 579 - 81によるDL - (1 - アミノ - 2 - プロペニル) ホフホン酸

【 0 1 0 7 】

スクアレンシンターゼ阻害剤

Aminら, Arzneimittelforschung 1996年8月; 46(8): 759 - 62による1 - ヒドロキシー - 3 - (メチルペンチルアミノ) - ピロリジン - 1, 1 - ビスホフホン酸

40

BMS 188494はDicksonら, J. Med. Chem. 1996年2月2日; 39(3); 661 - 4によるBMS 187745のPOMプロドラッグである。

【 0 1 0 8 】

癌の治療

本発明におけるプロドラッグ戦略は癌療法で有利に使用されるいくつかの特徴を含む。公知の抗癌薬物の多くはモノホスフェートおよび多くの場合トリホスフェートへのリン酸化を受けるヌクレオシドである。プロドラッグ戦略は肝臓癌の治療で効果的であり得る。なぜならば、該薬物は肝臓で豊富な酵素によって切断され、血液に存在する薬物はかなり少

50

なく、従って、他の組織に対する分布を介して副作用を生じる可能性があるものでより大きなＴＩがもたらされると示唆されるからである。これらの薬物では、プロドラッグ切断後に生じたモノホスフェートは迅速にトリホスフェートに変換され、それは今度はＤＮＡ鎖停止、ＤＮＡポリメラーゼ阻害等を引き起こす。また、プロドラッグの戦略は、モノホスフェートの生産、送り出しおよび代謝に関与するメカニズムを含めたいくつかのよく知られた抵抗性メカニズムのバイパスを可能とする。該戦略に対して特異的に利用できる好ましい薬物候補の例は、例えば、 $dFdC$ 、 $araC$ 、 $F-araA$ 、および CdA を含む。

いくつかのプロドラッグは細胞中でのモノホスフェートのいくつかの蓄積をもたらすことができる。ある種のモノホスフェート、例えば、チミジレートシンターゼの優れた阻害剤であるモノホスフェートは癌の治療で有用である。いくつかのＴＳ阻害剤は肝臓癌を治療するのに中程度に効果的であると報告されている。例えば、 $5-FU$ および $5-FdUMP$ は効果的である。しかしながら、これらの薬物は、薬物抵抗性およびひどい副作用によって悩まされている。後者を回避するために、 $5-FU$ アナログはしばしば門動脈を介して送達されて最高な可能な肝臓レベルを達成する。また、薬物抵抗性は非常に共通している。従って、 $5-FdUMP$ および関連アナログはプロドラッグ戦略のための適当な標的である。

【 0 1 0 9 】

ウイルス感染の治療

肝臓に感染し、肝臓障害を引き起こすウイルス、例えば、肝炎ウイルス株を治療するのに有用な薬物は、効率、副作用および抵抗性の点で抗癌ヌクレオシド薬物と同様の特性を示す。 $araA$ 、 AZT 、 $d4T$ 、 ddI 、 ddA 、 ddC 、 $L-ddC$ 、 $L-FddC$ 、 $L-d4C$ 、 $L-Fd4C$ 、 $3TC$ 、リバビリン、ペンシクロビル、 $5-フルオロ2'-デオキシウリジン$ 、 $FIAU$ 、 $FIAc$ 、 $BHCG$ 、 $2'R$ 、 $5'S(-)-1-[2-(ヒドロキシメチル)オキサチオラン-5-イル]$ シトシン、 $(-)-b-L-2'$ 、 $3'-ジデオキシシチジン$ 、 $(-)-b-L-2'$ 、 $3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジン$ 、 $FMAU$ 、 $BvarAU$ 、 $E-5-(2-プロモビニル)-2'-デオキシウリジン$ 、コブカビル、 TFT 、 $5-プロピニル-1-アラビノシルウラシル$ 、 CDG 、 $DAPD$ 、 $FDOC$ 、 $d4C$ 、 DXG 、 $FEAU$ 、 FLG 、 FLT 、 FTC 、 $5-イル-炭素環2'-デオキシグアノシン$ 、シタレン、オキセタノシン A 、オキセタノシン G 、シクロブト A 、シクロブト G 、フルオロデオキシウリジン、 $dFdC$ 、 $araC$ 、プロモデオキシウリジン、 IDU 、 CdA 、 $F-araA$ 、 $5-FdUMP$ 、コフォルマイシン、 $2'-デオキシコフォルマイシン$ 、 $PMEA$ 、 $PMEDAP$ 、 $HPMPC$ 、 $HPMPA$ 、 $FPMPPA$ および $PMPA$ のごとき薬物のプロドラッグは、従って、肝炎を治療するのに有用であろう。いくつかの場合において、薬物はすでに肝炎に対して標的化される（例えば、 $araA$ 、 $3TC$ 、 $FIAU$ 、 $BMS200,975$ ）。これらの化合物のプロドラッグは効率を増強させ、治療指標を増大させ、薬力学半減期を改良しおよび/または薬物抵抗性をバイパスし得る。肝炎以外のウイルス感染を治療するのに使用される他の剤のプロドラッグは、本発明のプロドラッグの投与によって有用とすることができる。というのは該抵抗性はモノホスフェートの到達であるからである（例えば、 HSV ）。しばしば、それらは、全てのウイルスまたは哺乳動物細胞に存在するということではないウイルスキナーゼによるモノホスフェートによるリン酸化を要する。モノホスフェートは哺乳動物キナーゼによって生物学的に活性なトリホスフェートに変換される。従って、プロドラッグのこの一群を用いるモノホスフェートの送達は、他のウイルス感染を治療するのに通常使用される薬物による肝炎の治療を可能とする。

【 0 1 1 0 】

以下の抗ウイルス薬物が好ましい：

$araA$ ； $9-b-D-アラビノフラノシルアデニン$ （ビダラビン）；
 AZT ； $3'-アジド-2'$ 、 $3'-ジデオキシチミジン$ （ジドブジン）；
 $d4T$ ； $2'$ 、 $3'-ジデヒドロ-3'-デオキシチミジン$ （スタブジン）；

ddA ; 2' 3' - ジデオキシアデノシン ;
 ddC ; 2' 3' - ジデオキシシチジン (ザルシバタピン) ;
 3TC ; (-) - 2' , 3' - ジデオキシ - 3' - チアシチジン (ラミブジン) ;
 1 - b - D - リボフラノシル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド (リバ
 ピリン) ;
 PMEA ; 9 - (2 - ホスフォニルメトキシエチル) アデニン (アデフォビール) ;
 HPMPA ; (S) - 9 - (3 - ヒドロキシー 2 - ホスフォニルメトキシプロピル) アデ
 ニン ;
 ACV ; 9 - (2 - ヒドロキシエトキシメチル) グアニン (アシクロビール) ;
 9 - (4 - ヒドロキシー 3 - ヒドロキシメチルブター 1 - イル) グアニン (ペンシクロビ
 ール) ;
 5 - イル - 炭素環 2 - デオキシグアノシン (BMS 200 , 475) ; および ホスフォ
 ノギ酸 (ホスカルネット) 。

10

【 0 1 1 1 】

より好ましいものは以下の抗ウイルス薬物である。

araA ; 9 - b - D - アラビノフラノシルアデニン (ビダラビン) ;
 AZT ; 3' - アジド - 2' , 3' - ジデオキシチミジン (ジドブジン) ;
 d4T ; 2' , 3' - ジデヒドロ - 3' - デオキシチミジン (スタブジン) ;
 3TC ; (-) - 2' , 3' - ジデオキシ - 3' - チアシチジン (ラミブジン) ;
 1 - b - D - リボフラノシル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシアミド (リバ
 ピリン) ;
 PMEA ; 9 - (2 - ホスフォニルメトキシエチル) アデニン (アデフォビール) ;
 ACV ; 9 - (2 - ヒドロキシエトキシメチル) グアニン (アシクロビール) ;
 9 - (4 - ヒドロキシー 3 - ヒドロキシメチルブター 1 - イル) グアニン (ペンシクロビ
 ール) ; および
 5 - イル - 炭素環 2' - デオキシグアノシン (BMS 200 , 475)

20

【 0 1 1 2 】

糖尿病の治療

酵素フラクトース 1 , 6 - ビスホスファターゼ (FBPAse) の阻害および FBPAse
 活性を使用する経路を通じるフラックス、すなわち、糖新生で有用な種々のホスホン
 酸が記載されている。糖新生の阻害の結果、糖尿病動物において降下する有意な血液グル
 コースがもたらされる。他のホスホン酸に関しては、これらの化合物は貧弱な経口生物
 学的利用性であり、短い血漿半減期を呈する。以下の構造クラスからの化合物のプロドラ
 ッグはチトクローム p 450 CYP3A4、ラットおよびヒト肝臓ミクロソーム、ラッ
 ト肝臓細胞によって切断される。プロドラッグは増強された経口生物学的利用性および良
 好な肝臓薬物レベルを呈する。

30

【 0 1 1 3 】

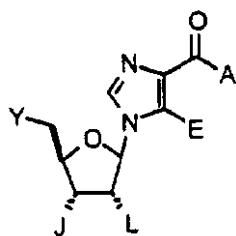
ホスフェートおよびホスフォネート化合物は FBPAse 活性の阻害剤となることができ
 、好ましくはヒト肝臓酵素につき約 10 μM の IC50 であり、あるいはそれらは病気
 または疾患、例えば、ウイルス感染、癌、高脂血症、肝臓線維症、およびマラリアのごと
 き寄生虫感染を予防または治療するのに有用であるような生物学的活性を持つ他の化合物
 である。エステルは本発明の化合物の経口生物学的利用性を増加させ、好ましくは、5 %
 を超える経口生物学的利用性を達成する。

40

【 0 1 1 4 】

イン・ビボグルコース降下活性を呈し、対応する 5' - モノホスフェートとして FBPA
 se の AMP 部位に結合する化合物は式 A

【 化 6 0 】

**A**

10

(式中、Yはヒドロキシ、アシルオキシまたはアルコシカルボニルオキシであり；Eは水素、アルキル、アミノまたはハロゲンよりなる群から選択され；LおよびJは独立して、水素、ヒドロキシ、アシルオキシよりなる群から選択され、あるいは一緒になる場合、少なくとも1個の酸素を含有する低級環状環を形成し；Aはアミノおよび低級アルキルアミノよりなる群から選択される)

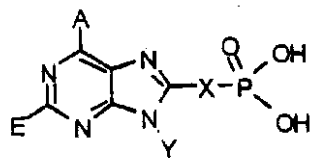
によって表される化合物およびその医薬上許容される塩である。

【0115】

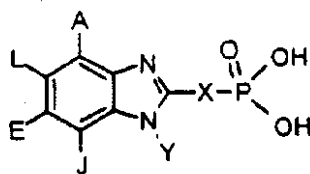
プリン、ベンズイミダゾール、インドールまたはイミダゾピリジンを含むホスフォネートはFBPaseのAMP部位に結合し、糖尿病動物モデルにおいてグルコースを低下させる。WO98/39344、WO98/39343およびWO98/39342。これらの化合物は式B-Dによって表される。これらの化合物のプロドラッグは経口送達における潜在的な使用が考えられる。

20

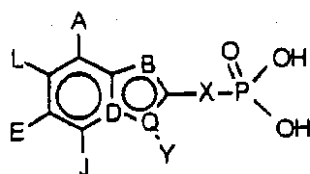
【化61】

**B**

30

**C**

40

**D**

【0116】

本発明で開示されるエステルは、実施例Iに記載された手法を用いる肝臓細胞での細胞内薬物代謝産物の測定によって、および $M - PO_3^{2-}$ がFBPase阻害剤である場合にラ

50

ット肝臓細胞によるグルコース生産の阻害によって示されるごとく、細胞および組織、特に肝臓細胞および肝臓において親ホスフェート（ホスホネート）に変換される（実施例 J）。

【0117】

高脂血症の治療

ホスホン酸は動物において抗高脂血症効果を生じることが知られている。抗高脂血症活性はスクアレンシンターゼの阻害に関係する。該薬物は貧弱な経口生物学的利用性を呈する。例えば、BMS 188494 は齧歯類において < 2 % 経口生物学的利用性を呈した。ビス POM ジエステルは中程度の改良を提供した。1 - ヒドロキシ - 3 - (メチルペンチルアミノ) - プロピリデン - 1, 1 - ビスホスホン酸および BMS 187745 は本発明で

10

【0118】

肝臓線維症の治療

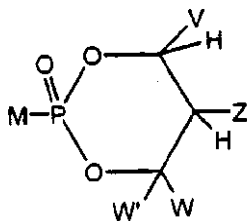
本発明で記載されたプロドラッグ戦略に適した種々の化合物が肝臓線維症を治療するのに有用であると報告されている。例えば、コラゲナーゼを阻害する N, [N - (CR) - 1 - ホスホプロピル (1 - (S) - レンシル] - (S) - フェニルアラニン N - メチルアミドが記載された (Bird ら、J. Med. Chem. 37: 158 - 169 (1994))。

【0119】

好ましい化合物

本発明の化合物は式 I :

【化 6 2】



20

30

(式中、V は - H、アルキル、アラルキル、アリサイクリック、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1 - アルケニル、1 - アルキニル、および - R⁹ よりなる群から選択されるか；あるいは

V および Z は一緒になって 3 - 5 個の原子を介して結合して、リンに結合した酸素からの 3 つの原子である炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、またはアリールオキシカルボニルオキシで置換された、所望により 1 個のヘテロ原子を含有する、環状基を形成する；または

V および Z は一緒になって 3 - 5 個の原子を介して結合して、リンに結合した酸素に対してベータおよびガンマ位置のアリール基に縮合した、所望により 1 個のヘテロ原子を含有する、環状基を形成し；または

40

V および W は一緒になって 3 個の炭素原子を介して結合して、6 個の炭素原子を含有し、およびリンに結合した酸素からの 3 つの原子である炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、およびアリールオキシカルボニルオキシよりなる群から選択される 1 個の置換基で置換された所望により置換されていてもよい環状基を形成し；

W および W' は独立して - H、アルキル、アラルキル、アリサイクリック、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1 - アルケニル、1 - アルキニル、および - R⁹ よりなる群から選択され；

Z は - CHR²OH、- CHR²OC(O)R³、- CHR²OC(S)R³、- CHR²OC(S)OR³、- CHR²OC(O)SR³、- CHR²OCO₂R³、- OR²、- SR²、-

50

CHR^2N_3 、 $-\text{CH}_2$ アリール、 $-\text{CH}$ (アリール) OH 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}-\text{CR}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SCOR}^3$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 、および $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ よりなる群から選択され；

R^2 は R^3 または $-\text{H}$ ；

R^3 はアルキル、アリール、アラルキルおよびアリサイクリックよりなる群から選択され；および

R^9 はアルキル、アラルキル、およびアリサイクリックよりなる群から選択され；

p は2ないし3の整数；

但し、

a) V 、 Z 、 W および W' は全てが $-\text{H}$ ではなく；および

b) Z が $-\text{R}^2$ である場合、 V および W のうちの少なくとも1つは $-\text{H}$ または $-\text{R}^9$ ではなく；

M は PO_3^{2-} 、 $\text{P}_2\text{O}_6^{3-}$ 、または $\text{P}_3\text{O}_9^{4-}$ に結合したイン・ビボで生物学的に活性な基、および炭素、酸素または窒素原子を介して式I中のリンに結合した基から選択される)によって表されるある種のホスフェート、ホスホネートおよびホスホルアミデート($\text{M}-\text{PO}_3^{2-}$)またはその医薬上許容されるプロドラッグおよび塩の置換された6-員環状1,3-プロパンジエステルプロドラッグである。

【0120】

該組成物、使用の方法、およびプロドラッグプラス効果の主張において、以下の化合物が好ましい。

一般に、式Iの好ましい置換基 V 、 Z 、 W および W' はそれらが以下の特性のうちの1以上を呈するように選択される：

(1) この反応は律速段階であるように見え、従って、薬物脱離プロセスと競合するに違いないので酸化反応を増強させる；

(2) 該プロドラッグは水性溶液中、および他の非-P450酵素の存在下で安定である；

(3) 両方の特性は経口生物学的利用性ならびに細胞透過性を制限できるので該プロドラッグは荷電しないかまたは高分子量のものである；

(4) 以下の特性の1以上を介して最初の酸化後に $-\text{脱離反応を促進する}$ ；

a) 開環後再度環化しない；

b) 限定された共有結合水和を受ける；

c) プロトン抽出を助けることによって $-\text{脱離を促進する}$ ；

d) ヒドロキシル化生成物に対する安定な付加物、例えば、チオールを形成する付加反応または開環後に生じたカルボニルへの求核性付加を妨げる；および

e) 反応中間体(例えば、開環したケトン)の代謝を制限する；

(5) 以下の特性の1以上を持つ非毒性副産物に至る：

a) 非突然変異誘発性；

b) 貧弱なミカエル受容体；

c) 二重結合分極を減少させる電子供与基；

d) $-\text{炭素への求核付加を立体的にブロックするW基}$ ；

e) 再互変異性(エノール-ケト)または加水分解(例えば、エナミン)いずれかを介する脱離反応後に二重結合を脱離する Z基 ；

f) 二重結合へのミカエル付加を介して安定な環を形成する Z基 で；および

g) 以下の特性の1以上によって副産物の解毒を増強する基：

(I) 肝臓に制限する；および

(II) 解毒反応(例えば、ケトン還元)に感受性とする；

(6) 薬理的に活性な産物を生成できる。

【0121】

適当なアルキル基は1ないし約20個の炭素原子を有する基を含む。適当なアリール基は

10

20

30

40

50

1 ないし約 20 個の炭素原子を有する基を含む。適当なアラルキル基は 2 ないし約 21 個の炭素原子を有する基を含む。適当なアシルオキシ基は 1 ないし約 20 個の炭素原子を有する基を含む。適当なアルキレン基は 1 ないし約 20 個の炭素原子を有する基を含む。適当なアリサイクリック基は 3 ないし約 20 個の炭素原子を有する基を含む。適当なヘテロアリール基は 1 ないし約 20 個の炭素原子および、好ましくは、独立して、窒素、酸素、リンおよび硫黄から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を有する基を含む。適当なヘテロ非環基は 2 ないし約 20 個の炭素原子および、好ましくは独立して、窒素、酸素、リンおよび硫黄から選択される 1 ないし 5 個のヘテロ原子を有する基を含む。

【0122】

1 つの好ましい態様において、M は酸素原子を介して式 I 中のリンに付着する。好ましくは、M はヌクレオシドである。好ましくは、M はリボフラノシルまたはアラビノフラノシル基上の第一級ヒドロキシル基にある酸素を介して付着する。もう 1 つの態様において、M が非環糖上のヒドロキシル中の酸素を介して付着する場合、かかる MH は A C V、G C V、9 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルブタ - 1 - イル) グアニン、または (R) - 9 - (3, 4 - ジヒドロキシブチル) グアニンである場合に好ましいのが好ましい。

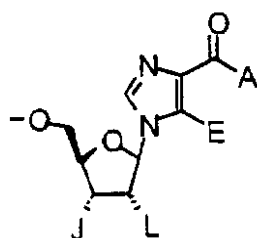
【0123】

一般に、M が酸素を介して付着する場合、該酸素は第一級ヒドロキシ基にあるのが好ましい。かかる例において、MH は a r a A、A Z T、d 4 T、d d I、d d A、d d C、L - d d C、L - F d d C、L - d 4 C、L - F d 4 C、3 T C、リバビリン、ペンシクロピール、5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン、F I A U、F I A C、B H C G、2' R、5' S (-) - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) オキサチオラン 5 - イル] シトシン、(-) - b - L - 2'、3' - ジデオキシシチジン、(-) - b - L - 2'、3' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン、F M A U、B v a r e U、E - 5 - (2 - プロモビニル) - 2' - デオキシウリジン、コブカピール、T F T、5 - プロビニル - 1 - アラビノシルウラシル、C D G、D A P D、F D O C、d 4 C、D X G、F E A U、F L G、F L T、F T C、5 - イル - 炭素環 2' - デオキシグアノシン、シタレン、オキセタノシン A、オキセタノシン G、シクロブト A、シクロブト G、フルオロデオキシウリジン、d F d C、a r a C、プロモデオキシウリジン、I D U、C d A、F - a r a A、5 - F d U M P、コフォルマイシン、または 2' - デオキシコフォルマイシンであるのが好ましい。

【0124】

酸素を介して付着した M を持つ化合物のもう 1 つの好ましい群は式 I I：

【化 6 3】



II

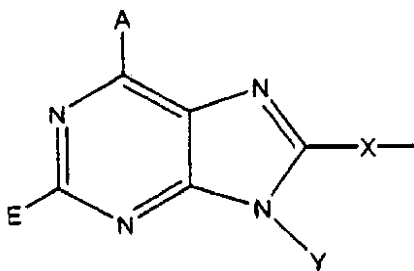
(式中、E はアルキル、アミノまたはハロゲンよりなる群から選択され；
L および J は独立して水素、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシよりなる群から選択されて、あるいは一緒になって少なくとも 1 個の酸素を含有する低級環状環を形成し；および
A はアミノおよび低級アルキルアミノよりなる群から選択される)
の化合物またはその医薬上許容される塩としての M である。
もう 1 つの態様において、M が炭素原子を介して式 I 中のリンに付着した式 I の化合物が

好ましい。かかる化合物において、好ましくは $M - PO_3^{2-}$ はホスホノギ酸またはホスホノ酢酸である。

【0125】

M が炭素原子を介して付着した化合物では、M が式 I I I :

【化64】



10

(式中、A は $-NR^8_2NHSO_2R^3$ 、 $-OR^5-SR^5$ ハロゲン、低級アルキル、 $-CON(R^4)_2$ 、グアニジン、アミジン、 $-H$ およびベルハロアルキルよりなる群より選択され E は $-H$ 、ハロゲン、低級アルキルチオ、低級ベルハロアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、 $-CN$ および $-NR^7_2$ よりなる群から選択され；

20

X はアルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(ホスホネート)、アルキル(スルホネート)、アリール、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アリサイクリック、1,1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アラルキルおよびアルキルアリールよりなる群から選択され、全ては所望により置換されていても良く；あるいは Y と一緒になって環状アルキル、複素環およびアリールを含めた環状基を形成し；

Y は $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリサイクリック、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2_2$ 、および $-OR^3$ よりなる群から選択され、H を除く全ては所望により置換されていても良く；あるいは X と一緒になってアリール、環状アルキル、および複素環を含めた環状基を形成し；

30

R^4 は独立して $-H$ 、低級アルキル、低級アリサイクリック、低級アラルキルおよび低級アリールよりなる群から選択され；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級アリサイクリックよりなる群から選択され；

R^6 は独立して $-H$ および低級アルキルよりなる群より選択され；

R^7 は独立して $-H$ 、低級アルキル、低級アリサイクリック、低級アラルキル、低級アリールおよび $-C(O)R^{10}$ よりなる群より選択され；

R^8 は独立して $-H$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級アリサイクリック、 $-C(O)R^{10}$ よりなる群より選択されるか、あるいは一緒になってそれらは二座アルキルを形成し；

40

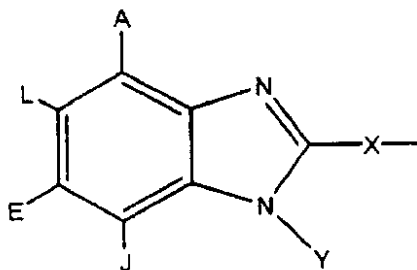
R^{10} は $-H$ 、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級ベルハロアルキルよりなる群から選択され；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ よりなる群から選択される) の化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグおよび塩であるのが好ましい。

【0126】

M が炭素原子を介して付着した化合物については、M が式 I V :

【化65】



(式中、A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、ペルハロアシル、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、C1-C5アルキル、C2-C5アルケニル、C2-C5アルキニル、および低級アリサイクリックよりなる群から選択されるが、AおよびLは一緒になって環状基を形成し、あるいはLおよびEは一緒になって環状基を形成し、あるいはEおよびJはアリール、環状アルキルおよび複素環を含む環状基を形成し；

Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、ペルハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ペルハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリサイクリック、アリールおよびアラルキルよりなる群から選択されるか、あるいはYと一緒にアリアル、環状アルキルおよび複素環アルキルを含めた環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリサイクリック、アラルキルおよびアルキルアリールよりなる群より選択され、全ては所望により置換されていても良く；あるいはYと一緒にアリアル、環状アルキル、および複素環を含めた環状基を形成し、

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリサイクリック、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NR}^2_2$ および $-\text{OR}^3$ よりなる群から選択され、 $-\text{H}$ を除く全ては所望により置換されていても良く；あるいはXと一緒にアリアル、環状アルキル、および複素環を含めた環状基を形成し；

R^4 は独立して $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アリサイクリック、低級アラルキルおよび低級アリールよりなる群から選択され；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級アリサイクリックよりなる群から選択され；

R^6 は独立して $-\text{H}$ および低級アルキルよりなる群から選択され；

R^7 は独立して $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アリサイクリック、低級アラルキル、低級アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ よりなる群から選択され；

R^8 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級アリサイクリック、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ よりなる群から選択されるか、あるいは一緒になってそれらは二座アルキルを形成し；

R^{10} は $-\text{H}$ 、低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、低級アリール、および低級ペルハロアルキルよりなる群から選択され；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ および $-\text{OR}^3$ よりなる群から選択され；但し、

a) Xがアルキルまたはアルケンである場合、Aは $-\text{NR}^8_2$ であり；

b) アルキル部位がホスホンエステルおよび酸で置換されている場合、Xはアルキルアミ

ンおよびアルキルアミノアルキルではなく；および

c) A、L、E、J、YおよびXは一緒になって0 - 2の環状基を形成できる)

またはその医薬上許容されるプロドラッグおよび塩であるのが好ましい。

【0127】

好ましいA、LおよびE基は - H、 $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ、アルキルアミノカルボニル、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、低級ペルハロアルキルおよびC1 - C5アルキルを含むか、あるいはEおよびJは一緒になって環状基を形成する。かかる環状基は芳香族、環状アルキルまたは複素環アルキルであって良く、所望により置換されていても良い。適当な芳香族基はチアゾリジンを含む。特に好ましいA、LおよびE基は $-NR^8_2$ 、 $-H$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級ペルハロアルキルおよび低級アルキルである。

10

好ましいA基は $-NR^8_2$ 、 $-H$ 、ハロゲン、低級ペルハロアルキル、および低級アルキルを含む。

【0128】

好ましいLおよびE基は - H、低級アルコキシ、低級アルキルおよびハロゲンを含む。好ましいJ基は - H、ハロゲン、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、 $-NR^8_2$ 、低級 R^8_2N -アルキル、低級ハロアルキル、低級ペルハロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アリール、複素環、およびアリサイクリックを含むか、あるいはYと一緒に形成する。かかる環状基は芳香族、環状アルキルまたは複素環であって良く、所望により置換されていても良い。特に好ましいJ基は - H、ハロゲン、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、 $-NR^8_2$ 、低級 R^8_2N -アルキル、低級ハロアルキル、低級アルケニル、アリサイクリックおよびアリールを含む。特に好ましいものはアリサイクリックおよび低級アルキルである。

20

【0129】

好ましいX基はアルキル、アルキニル、アリール、アルコキシアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、1,1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキル(OH)およびアルキル(スルホネート)を含む。特に好ましいものはヘテロアリール、アルキルアミノカルボニル、1,1-ジハロアルキル、アルキル(スルホネート)およびアルコキシアルキルを含む。また、特に好ましいものはヘテロアリール、アルキルアミノカルボニルおよびアルコキシアルキルである。特に好ましいものはメチルアミノカルボニル、メトキシメチルおよびフラニルである。

30

【0130】

1つの好ましい態様において、Xはホスホン酸またはエステルで置換されていない。もう1つの好ましい態様において、Xがホスホン酸またはエステルで置換されている場合、Aは $-N(R^8)_2$ であって、Yは - Hではない。もう1つの好ましい態様において、Xがアリールまたはアルキルアリールである場合、これらの基は6-員芳香族環を通じて1,4結合していない。

好ましいY基は - H、アルキル、アラルキル、アリール、およびアリサイクリックを含み、 $-H$ を除く全ては所望により置換されていても良い。特に好ましいものは低級アルキルおよびアリサイクリックである。

40

好ましい R^4 および R^7 基は - Hおよび低級アルキルを含む。

【0131】

1つの好ましい態様において、A、LおよびEは独立して - H、低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級ペルハロアルキルおよび $-NR^8_2$ であり；Xはアリール、アルコキシアルキル、アルキル、アルキルチオ、1,1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(スルホネート)、アルキルアミノカルボニルおよびアルキルカルボニルアミノであり；各 R^4 および R^7 は独立して - Hおよび低級アルキルである。特に好ましいものはA、LおよびEが独立して - H、低級アルキル、ハロゲンおよび $-NR^8_2$ であり；Jが - H、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 R^8_2N -アルキル、低級アルキル、低級アリール、複素環およびアリサイクリック

50

であるか、あるいはYと一緒に環状基を形成し；およびXはヘテロアリール、アルキルアミノカルボニル、1, 1 - ジハロアルキルおよびアルコキシアルキルであるか化合物である。特に好ましいのはAが - H、- NH₂、- Fおよび - CH₃であり、Lが - H、- F、- OCH₃、- Clおよび - CH₃であり、Eが - Hおよび - Clであり、Jが - H、ハロ、C1 - C5ヒドロキシアルキル、C1 - C5ハロアルキル、C1 - C5 R⁸₂N - アルキル、C1 - C5アリサイクリック、およびC1 - C5アルキルであり、Xは - CH₂OCH₂ - および2, 5 - フラニルであり、Yが低級アルキルであるか化合物である。最も好ましいものは以下のかかる化合物およびその塩、およびプロドラッグおよびその塩である。

1) Aは - NH₂であり、Lは - Fであり、Eは - Hであり、Jは - Hであり、YはイソブチルであってXは2, 5 - フラニルである；

2) A、LおよびJは - Hであり、Eは - Clであり、Yはイソブチルであって、Xは2, 5 - フラニルである；

3) Aは - NH₂であり、Lは - Fであり、EおよびJは - Hであり、YはシクロプロピルメチルであってXは2, 5 - フラニルである；

4) Aは - NH₂であり、Lは - Fであり、Eは - Hであり、Jはエチルであり、Yはイソブチルであって、Xは2, 5 - フラニルである；

5) Aは - CH₃であり、Lは - Clであり、EおよびJは - Hであり、Yはイソブチルであって、Xは2, 5 - フラニルである；

6) Aは - NH₂であり、Lは - Fであり、Eは - Hであり、Jは - Clであり、Yはイソブチルであって、Xは2, 5 - フラニルである；

7) Aは - NH₂であり、Lは - Fであり、Eは - Hであり、Jは - Brであり、Yはイソブチルであって、Xは - CH₂OCH₂ - である；および

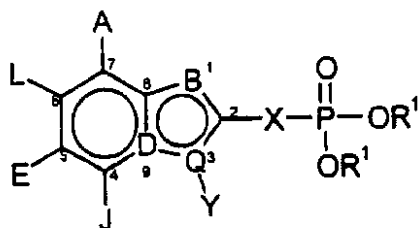
8) A、L、EおよびJは - CH₃であり、Yはシクロプロピルメチルであって、Xは2, 5 - フラニルである。

また、特に好ましいものは、Aは - NH₂であり、Lが - Fであり、Eが - Hであり、Jがプロモプロピル、プロモブチル、クロロブチル、シクロプロピル、ヒドロキシプロピル、またはN, N - ジメチルアミノプロピルであって、Xが2, 5 - フラニルである化合物である。

【0132】

式Vのインドールおよび9 - アザインドールがもう1つの好ましい態様である；

【化66】



ここに、Bは - NH -、- N = および - CH = よりなる群から選択され；

Dは - C = および - N - であり；

Qは - C = および - N - よりなる群から選択され、但し、Bが - NH - であ

る場合、Qは - C = であって、Dは - C = であり、Bが - CH = である場合、Q

は - N - であってDは - C = であり、Bが - N = である場合、

Dは - N - であってQは - C = である；

A、EおよびLは $-NR^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、ハロ、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-NH SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4_2$ 、 $-CN$ 、スルホキシド、ペルハロアシル、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、 $C1-C5$ アルキル、 $C2-C5$ アルケニル、 $C2-C5$ アルキニルおよび低級アリサイクリックよりなる群から選択されるか、あるいはAおよびLは一緒になって環状基を形成するか、あるいはLおよびEは一緒になって環状基を形成し、あるいはEおよびJは一緒になってアリール、環状アルキルおよび複素環を含めた環状基を形成し；

Jは $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、ハロ、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-CN$ 、スルホニル、スルホキシド、ペルハロアルキル、ヒドロキシアアルキル、ペルハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリサイクリック、アリールおよびアラリキルよりなる群から選択されるか、あるいはYと一緒にアリアル、環状アルキルおよび複素環アルキルを含めた環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、 $1,1$ -ジハロアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシアアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリサイクリック、およびアルキルアリールよりなる群から選択され、全ては所望により置換されていても良く；あるいはYと一緒にアリアル、環状アルキルおよび複素環を含めた環状基を形成し；

Yは $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリサイクリック、アラルキル、アリールオキシアアルキル、アルコキシアアルキル、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^8_2$ および $-OR^3$ よりなる群から選択され、 H を除く全ては所望により置換されていても良く；あるいはXと一緒にアリアル、環状アルキル、および複素環を含めた環状基を形成する。

【0133】

好ましいA、LおよびE基は $-H$ 、 $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-OR^7$ 、アルキルアミノカルボニル、 $-SR^7$ 、低級ペルハロアルキルおよび $C1-C5$ アルキルを含むか、あるいはEおよびJは一緒になって環状基を形成する。かかる環状基は芳香族または環状アルキルであって良く、所望により置換されていても良い。適当な芳香族基はチアゾールを含む。特に好ましいA、LおよびE基は $-NR^8_2$ 、 $-H$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級ペルハロアルキルおよび低級アルキルである。

好ましいAは $-NR^8_2$ 、低級アルキル、 $-H$ 、ハロゲンおよび低級ペルハロアルキルを含む。

好ましいLおよびE基は $-H$ 、低級アルコキシ、低級アルキルおよびハロゲンを含む。

好ましいJ基は $-H$ 、ハロゲン、低級アルキル、低級ヒドロキシアアルキル、 $-NR^8_2$ 、低級 R^8_2N -アルキル、低級ハロアルキル、低級ペルハロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アリール、複素環およびアリサイクリックを含むか、Yと一緒に環状基を形成する。かかる環状基は芳香族または環状アルキルであってよく、所望により置換されていても良い。特に好ましいJ基は $-H$ 、ハロゲン、低級アルキル、低級ヒドロキシアアルキル、 $-NR^8_2$ 、低級 R^8_2N -アルキル、低級ハロアルキル、低級アルケニル、アリサイクリックおよびアリールである。

【0134】

好ましいX基はアルキル、アルキニル、アルコキシアアルキル、アルキルチオ、アリール、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、 $1,1$ -ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキル(OH)およびアルキル(スルホネート)を含む。特に好ましいものは $1,1$ -ジハロアルキル、アルキル(スルホネート)、アルキルアミノカルボニル、アルコキシアアルキルおよびヘテロアリールである。特に好ましいかかる化合物はヘテロアリール、アルキルアミノカルボニルおよびアルコキシアアルキルである。最も好ましいものはメチルアミノカルボニル、メトキシメチルおよびフラニルである。

1つの好ましい態様において、Xは(C² - C³アルキル)アミノカルボニルではない。

【0135】

1つの好ましい態様において、Xがホスホン酸またはエステルで置換されたアルキルおよびアルケンである場合、Aは-N(R⁸)₂であって、Yは-Hではない。もう1つの好ましい態様において、Xはホスホン酸またはエステルで置換されていない。

好ましいY基は-H、アルキル、アリール、アラルキルおよびアリサイクリックを含み、-Hを除く全ては所望により置換されていても良い。特に好ましいY基は低級アルキルおよびアリサイクリックを含む。好ましいR⁴およびR⁷基は-Hおよび低級アルキルを含む。

【0136】

10

1つの好ましい態様において、BはNHであり、Dは-C=であり、Qは-C=である。もう1つの好ましい態様において、Bは-N=であり、

Dは-N-であり、Qは-Cである。

【0137】

もう1つの好ましい態様において、A、LおよびEは独立して-NR⁸₂、低級アルキル、低級ペルハロアルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、-OHまたは-Hであり、Xはアリール、アルコキシアルキル、アルキル、アルキルチオ、1,1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(スルホネート)、アルキルアミノカルボニルおよびアルキルカルボニルアミノであり、各R⁴およびR⁷は独立して-Hまたは低級アルキルである。特に好ましいものはA、LおよびEが独立して-H、低級アルキル、ハロゲンおよび-NR⁸₂であり；Jは-H、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-R⁸₂N-アルキル、低級アルキル、低級アリール、複素環およびアリサイクリックであるか、あるいはYと一緒に環状基を形成し；Xはヘテロアリール、アルキルアミノカルボニル、1,1-ジハロアルキルおよびアルコキシアルキルであるか化合物である。特に好ましいものはAが-H、-NH₂、-Fまたは-CH₃であり、Lが-H、-F、-OCH₃または-CH₃であり、Eは-Hまたは-Clであり、Jが-H、ハロ、C¹-C⁵ヒドロキシアルキル、C¹-C⁵ハロアルキル、C¹-C⁵R⁸₂N-アルキル、C¹-C⁵アリサイクリックまたはC¹-C⁵アルキルであり、Xが-CH₂OCH₂-または2,5-フラニンであり；およびYが低級アルキルであるか化合物である。好ましいものはBがNHであり、

20

30

Dが-C=であり、

Qが-C=であるかまたはBが-N=であり、Dが-N-であり、およびQが-C=であるか化合物である。

最も好ましいものは、

1) Aが-NH₂であり、Lが-Fであり、Eが-Hであり、Jが-Hであり、Yがイソブチルであり、Xが2,5-フラニルである；

40

2) Aが-NH₂であり、Lが-Fであり、Eが-Hであり、Jが-Clであり、Yがイソブチルであり、Xが2,5-フラニルである；

3) Aが-Hであり、Lが-Hであり、Eが-Clであり、Jが-Hであり、

Bが-NHであり、Dが-C=であり、Qが-C=であり、Yがイソブチルである；および

4) Aが-CH₃であり、Lが-Hであり、Eが-Hであり、Jが-Hであり

、Bが-N=であり、Dが-N-でありQが-C=であり、Yがイソブチルである化合物である。

50

特に好ましいものは R^1 が $-CH_2OC(O)-C(CH_3)_3$ であるかか化合物である。

【0138】

もう1つの特に好ましいものはA、L、およびEが-H、低級アルキル、ハロゲン、または $-NR^8_2$ であり、Jが-H、ハロゲン、低級アルキル、低級アリール、複素環、またはアリサイクリックであるか、あるいはYと一緒に環状基を形成し、Xがヘテロアリール、アルキルアミノカルボニルまたはアルコキシアルキルであるかか化合物である。Mが炭素原子を介して付着する化合物については、MHがPMEA、PMEDAP、HPMPC、HPMPA、FMPAおよびPMPAよりなる群から選択される場合が好ましい。

【0139】

もう1つの好ましい態様において、 $MP_3O_9^{2-}$ 、 $MP_2O_6^{3-}$ 、または $MP_3O_9^{4-}$ は肝臓の病気または肝臓が生化学的最終産物の過剰生産の原因である代謝病の治療で有用である。好ましくは、肝臓のかかる病気は肝炎、癌、線維症、マラリア、胆石、および慢性胆石症よりなる群から選択される。MH、 $MP_3O_9^{2-}$ 、 $MP_2O_6^{3-}$ または $MP_3O_9^{4-}$ が抗ウイルスまたは抗癌剤であるかか病気を治療する場合がより好ましい。好ましくは、 $MP_3O_9^{2-}$ 、 $MP_2O_6^{3-}$ 、または $MP_3O_9^{4-}$ が糖尿病、アテローム硬化症および肥満症で有用である代謝病の治療の場合である。

【0140】

もう1つの態様において、生化学最終産物がグルコース、コレステロール、脂肪酸、およびトリグリセリドよりなる群から選択される場合が好ましい。より好ましいのは、MHまたは $MP_3O_9^{2-}$ がAMP活性化蛋白質キナーゼアクチベーターである場合である。

もう1つの具体例において、 $M-PO_3^{2-}$ がヒト肝臓FBPaseを抑制する化合物である場合である。かかるFBPase抑制剤が10 μ M未満のIC₅₀でもってヒト肝臓FBPaseを抑制する場合がより好ましい。より好ましいものはMが基T-Xであり、ここに、

Tがベンズイミダゾール、インドール、プリン、および9-アザインドールよりなる群から選択され、その全部は少なくとも1つの置換基を含有し；

Xは、各々、該T基の2、2、8および2位に付着し；および

Xはアルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ヒドロキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル(スルホネート)、アリール、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アリサイクリック、1,1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アラルキル、およびアルキルアリールよりなる群から選択され、全ては所望により置換されていてもよいかかるFBPase抑制剤である。

【0141】

式Iの化合物において、好ましくは、Vはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールよりなる群から選択され；

あるいはVおよびZと一緒に3-5個の原子を介して結合して、リンに付着した酸素に対してベータおよびガンマ位で付着したアリール基に縮合した、所望により1個のヘテロ原子を含有していてもよい環状基を形成し、あるいはVおよびWと一緒に3個の炭素原子に結合して、ヒドロキシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシおよびアリールオキシカルボニルオキシよりなる群から選択された置換基でモノ置換された6個の炭素原子およびリンに付着した酸素からの3個の原子を含有する環状基を形成する。より好ましいものは、Vがアリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールよりなる群から選択される場合が好ましい。特に好ましいのは、Vがフェニル、または置換フェニルである場合である。Vは3-プロモフェニルであり、特に好ましい置換基フェニルである。

また、Vがヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールよりなる群から選択される場合が特に好ましい。

最も好ましいのは、かかるヘテロアリールが4-ピリジルである場合である。

【0142】

また、VおよびZが一緒になって3-5個の原子を介して、リンに付着した酸素に対してベータおよびガンマ位にあるアリール基に縮合した、所望により1個のヘテロ原子を含有していてもよい環状基を形成することが好ましい。かかる化合物において、好ましくは、該アリール基は所望により置換されていてもよい置換単環アリール基であり、Zおよびアリール基のガンマ位の間の結合はO、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 OCH_2 または CH_2O よりなる群から選択される。

【0143】

もう1つの態様において、VおよびWが3個の炭素原子を介して結合して、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオカルボニルオキシ、およびアリールオキシカルボニルオキシよりなる群から選択される1個の置換基でモノ置換された6個の炭素原子およびリンに付着した酸素からの3個の原子を含有する所望により置換されていてもよい環状基を形成する。かかる化合物において、VおよびWが $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$ よりなる群から選択される環状基を形成する方がより好ましい。

もう1つの好ましいV基は1-アルケンである。p450酵素による酸化はベンジルおよびアリル炭素で起こることが知られている。

1つの態様において、好ましい基は $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}^2\text{OCOR}^3$ および $-\text{CH}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ を含む。

【0144】

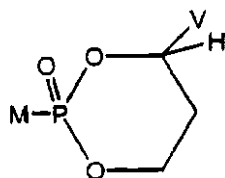
もう1つの態様において、好ましいZ基は $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{CHR}^2\text{N}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{OCOR}^2$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SCOR}^3$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 、および $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ を含む。より好ましいZ基は $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{OCOR}^2$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 、および $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ を含む。より好ましいZ基は $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OCOR}^2$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ および $-\text{NHCOR}^2$ を含む。

好ましいWおよびW'基はH、 R^3 、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換アリールを含む。好ましくは、WおよびW'は同一の基である。より好ましいものはWおよびW'がHである場合である。

【0145】

1つの態様において、式V Iのプロドラッグが好ましい。

【化67】



ここに、Vはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換アリール、1-アルケニル、および1-アルキニルよりなる群から選択される。より好ましい式V IのV基はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールである。特に好ましいアリールおよび置換アリール基はフェニルおよび置換フェニルを含む。特に好ましいヘテロアリール基は単環置換および非置換ヘテロアリール基を含む。特に好ましいものはピリジルおよび3-プロモピリジルである。

【0146】

もう1つの態様において、式V I Iのプロドラッグが好ましい。

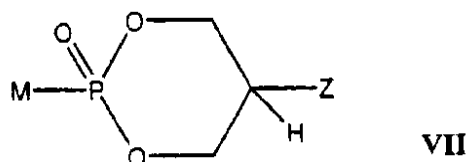
【化68】

10

20

30

40



ここに、Zは $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{HCR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^2$ 、および $-\text{CH}_2$ アリールよりなる群から選択される。より好ましい基は $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、および $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ を含む。

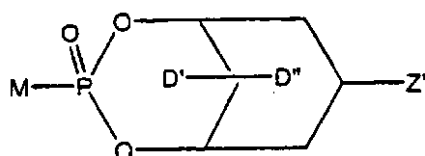
10

また、好ましいものは、Mが炭素または酸素原子を介してリンに付着した場合の式VIIの化合物である。

【0147】

もう1つの態様において、式VIIIのプロドラッグが好ましい：

【化69】



20

ここに、Z'は $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、および $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ よりなる群から選択される。

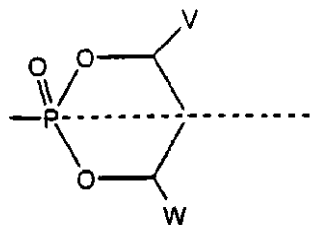
D'およびD''は独立して $-\text{H}$ 、アルキル、 OR^2 、 $-\text{OH}$ 、および $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ よりなる群から選択され；但し、D'およびD''のうち少なくとも1つは $-\text{H}$ である。

【0148】

1つの好ましい具体例において、W'およびZは $-\text{H}$ であり、WおよびVは、ホスホネートプロドラッグ部位：

30

【化70】



が対象平面を有するように、共に同一アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである。

40

【0149】

もう1つの好ましい具体例において、WおよびW'は $-\text{H}$ であり、Vはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールよりなる群から選択され、Zは $-\text{H}$ 、 OR^2 、および $-\text{NHCO}\text{R}^2$ よりなる群から選択される。より好ましいものは、Zが $-\text{H}$ であるかかる化合物である。好ましくは、かかる化合物は酸素を介して付着したMを有する。最も好ましいものは酸素が第一級ヒドロキシル基にあるかかる化合物である。

また、より好ましいものはVがフェニルまたは置換フェニルである化合物である。最も好ましいものは該酸素が第一級ヒドロキシル基にあるものである。

【0150】

50

好ましくは、かかる化合物は酸素を介して付着したMを有する。

また、より好ましいものは、Vが少なくとも1個の窒素原子を含有する所望により置換されていてもよい単環ヘテロアリールである化合物である。好ましくは、かかる化合物は酸素を介して付着したMを有する。最も好ましいものは該酸素が第一級ヒドロキシル基にあるものである。特に好ましいものはVが4-ピリジルであるかかる化合物である。これらの化合物において、MHがaraA、AZT、d4T、ddI、ddA、ddC、L-ddC、L-FddC、L-d4C、L-Fd4C、3TC、リバビリン、ペンシクビール、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、FIAU、FIAC、BHCG、2'R、5'S(-)-1-[2-(ヒドロキシメチル)オキサチオラン-5-イル]シトシン、(-)-b-L-2',3'-ジデオキシシチジン、(-)-b-L-2',3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジン、FMAU、BravaU、E-5-(2-プロモビニル)-2'-デオキシウリジン、クブカビール、TFT、5-プロピラル-1-アラビノシルウラシル、CDG、DAPD、FDOC、d4C、DXG、FEAU、FLG、FLT、FTC、5-イル-炭素環2'-デオキシグアノシン、シタレン、オキセタノシンA、オキセタノシンG、シクロブトA、シクロブトG、フルオロデオキシウリジン、dFdC、araC、プロモデオキシウリジン、IDU、CdA、F-ara-A、5-FdUMP、コフォルマイシン、および2'-デオキシコフォルマイシンよりなる群から選択される場合が好ましい。特に好ましいものはVがフェニルおよび4-ピリジルよりなる群から選択され、MHがりバビリン、AZT、ペンシクビール、araA、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、ddI、ddA、ddC、およびF-araAよりなる群から選択されるかかる化合物である。

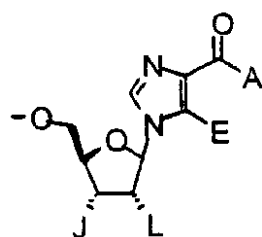
【0151】

また、好ましいのは、MHがACV、GCV、9-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルブタ-1-イル)グアノシン、および(R)-9-(3,4-ジドロキシブチル)グアニンよりなる群から選択される場合である。

W'およびWがHであり、Vがアリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであって、ZがH、OR²、または-NHCOR²である場合、Mが炭素原子を介してリンに付着しているのも好ましい。好ましいものは、MPO₃²⁻がホスホノギ酸、およびホスホノ酢酸よりなる群から選択されるかかる化合物である。また、好ましいものはMHがPMEA、PMEDAP、HPMPC、HPMPA、FMPA、およびPMPAよりなる群から選択されるものである。

これらの化合物において、Mが：

【化71】



II

(式中、Eはアルキル、アミノまたはハロゲンよりなる群から選択され；

LおよびJは独立して水素、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシよりなる群から選択され、あるいは一緒になる場合、少なくとも1個の酸素を含有する低級環状環を形成し；

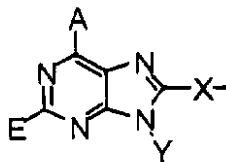
Aはアミノおよび低級アルキルアミノよりなる群から選択される)

およびその医薬上許容されるプロドラッグおよび塩よりなる群から選択される。

【0152】

もう1つの好ましい具体例において、これらの化合物では、Mは：

【化 7 2】



III

(式中、Aは $-\text{NR}^8_2$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、ハロゲン、低級アルキル、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{H}$ およびペンハロアルキルよりなる群から選択され；

10

Eは $-\text{H}$ 、ハロゲン、低級アルキルチオ、低級ペンハロアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、 $-\text{CN}$ および $-\text{NR}^7_2$ よりなる群から選択され；

Xはアルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(ホスホネート)、アルキル(スルホネート)、アリール、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アリサイクリック、1, 1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アラルキル、およびアルキルアリールよりなる群から選択され、全ては所望により置換されていてもよく；あるいはYと一緒になって環状アルキル、複素環、およびアリールを含めた環状基を形成し；

20

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリサイクリック、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、および $-\text{OR}^3$ よりなる群から選択され、Hを除く全ては所望により置換されていてもよく；あるいは、Xと一緒にってアリール、環状アルキル、および複素環を含めた環状基を形成し；

R^4 は独立して $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アリサイクリック、低級アラルキル、および低級アリールよりなる群から選択され；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキル、および低級アリサイクリックよりなる群から選択され；

30

R^6 は独立して $-\text{H}$ 、および低級アルキルよりなる群から選択され；

R^7 は独立して $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アリサイクリック、低級アラルキル、低級アリール、および $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ よりなる群から選択され；

R^8 は独立して $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級アリサイクリック、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ よりなる群から選択され、あるいは一緒になってそれらは二座アルキルを形成し；

R^{10} は $-\text{H}$ 、低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、低級アリール、および低級ペルハロアルキルよりなる群から選択され；

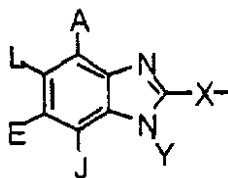
R^{11} はアルキル、アリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ および $-\text{OR}^3$ よりなる群から選択される) およびこの医薬上許容されるプロドラッグおよび塩よりなる群から選択される。

40

【0153】

もう1つの好ましい具体例において、これらの化合物では、Mは式IV：

【化 7 3】



IV

(式中、A、EおよびLは -NR⁸₂、-NO₂、-H、-OR⁷、-SR⁷、-C(O)NR⁴₂、ハロ、-OCR¹¹、-SO₂R³、グアニジン、アミジン、-NH₂SO₂R⁵、-SO₂NR⁴₂、-CN、スルホキシド、ペルハロアシル、ペルハロアルキル、ペルハロアルコキシ、C1-C5アルキル、C2-C5アルケニル、C2-C5アルキニル、および低級アリサイクリックよりなる群から選択され、あるいは一緒になってAおよびLは環状基を形成し、あるいは一緒になってLおよびEは環状基を形成し、あるいは一緒になってEおよびJはアリール、環状アルキル、および複素環を含めた環状基を形成し；

Jは -NR⁸₂、-NO₂、-H、-OR⁷、-SR⁷、-C(O)NR⁴₂、ハロ、-C(O)R¹¹、-CN、スルホニル、スルホキシド、ペルハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ペルハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アリサイクリック、アリール、およびアラールキルよりなる群から選択され、あるいはYと一緒に、アリール、環状アルキルおよび複素環アルキルを含めた環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシ)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノアルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリサイクリック、アラールキル、およびアルキルアリールよりなる群から選択され、全ては所望により置換されていてもよく；あるいはYと一緒に、アリール、環状アルキル、および複素環を含めた環状基を形成し；

Yは -H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリサイクリック、アラールキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、-C(O)R³、-S(O)₂R³、-C(O)-OR³、-CONHR³、-NR²₂、および-OR³よりなる群から選択され、Hを除く全ては所望により置換されていてもよく；あるいは、Xと一緒に、アリール、環状アルキル、および複素環を含めた環状基を形成し；

R⁴は独立して -H、低級アルキル、低級アリサイクリック、低級アラールキル、および低級アリールよりなる群から選択され；

R⁵は低級アルキル、低級アリール、低級アラールキル、および低級アリサイクリックよりなる群から選択され；

R⁶は独立して -H、および低級アルキルよりなる群から選択され；

R⁷は独立して -H、低級アルキル、低級アリサイクリック、低級アラールキル、低級アリール、および -C(O)R¹⁰よりなる群から選択され；

R⁸は独立して -H、低級アルキル、低級アラールキル、低級アリール、低級アリサイクリック、-C(O)R¹⁰よりなる群から選択され、あるいは一緒になってそれらは二座アルキルを形成し；

R¹⁰は -H、低級アルキル、-NH₂、低級アリール、および低級ペルハロアルキルよりなる群から選択され；

R¹¹はアルキル、アリール、-OH、-NH₂および-OR³よりなる群から選択され、但し、

a) Xがアルキルまたはアルケンである場合、Aは -NR⁸₂であり；

b) アルキル部位がホスホンエステルおよび酸で置換されている場合、Xはアルキルアミンおよびアルキルアミノアルキルではなく；

c) A、L、E、J、YおよびXは一緒になって0 - 2個の環状基を形成する)
 およびこの医薬上許容されるプロドラッグおよび塩よりなる群から選択される。

【0154】

好ましくは、経口生物学的利用性は少なくとも5%である。より好ましくは、経口生物学的利用性は少なくとも10%である。

好ましいA基は -NR⁸₂、低級アルキル、低級ペルハロアルキル、低級アルコキシ、およびハロゲンを含む。特に好ましいものは -NR⁸₂、およびハロゲンである。特に好ましいものは -NR⁸₂である。最も好ましいものは -NH₂である。

好ましいE基は -H、ハロゲン、低級ペルハロアルキル、-CN、低級アルキル、低級アルコキシ、および低級アルキルチオを含む。特に好ましいE基は -H、-SMe、-Et、および -Clを含む。特に好ましいものは -Hおよび -SCH₃である。

10

好ましいX基はアルキルアミノ、アルキル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、アリール、1,1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、ヘテロアリール、アルキルカルボニルアミノ、およびアルキルアミノカルボニルを含む。特に好ましいものはハロゲン、ホスホネート、-CO₂H、-SO₃Hおよび -OHから選択される1ないし3個の置換基で置換されたアルキルである。特に好ましいものはアルキルアミノカルボニル、アルコキシアルキル、およびヘテロアリールである。好ましいアルコキシアルキル基はメトキシメチルである。好ましいヘテロアリール基は所望により置換されていてもよいフラニルを含む。

好ましいY基はアラルキル、アリサイクリック、アルキル、およびアリールを含み、全ては所望により置換されていてもよい。特に好ましいものは低級アルキルである。特に好ましいY基は(2-ナフチル)メチル、シクロヘキシルエチル、フェニルエチル、ノニル、シロヘキシルプロピル、エチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルフェニル、(2-メチル)プロピル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロペンチル、(1-イミダゾリル)プロピル、2-エトキシベンジル、1-ヒドロキシ-2,2,2-ジメチルプロピル、1-クロロ-2,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルブチル、2-(スピロ-3',3'-ジメチルクロヘキサ-4-エニル)プロピル、および1-メチルネオペンチルを含む。特に好ましいものはネオペンチルおよびイソブチルである。

20

好ましいR⁴およびR⁷基は -H、および低級アルキルである。特に好ましいものは -Hおよびメチルである。

30

【0155】

もう1つの態様において、Aは -NR⁸₂またはハロゲンであり、Eは -H、ハロゲン、-CN、低級アルキル、低級ペルハロアルキル、低級アルコキシ、または低級アルキルチオであり、Xはアルキルアミノ、アルキル、アルコキシアルキル、アルキニル、1,1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキル(OH)、アルキル(スルホネート)、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルチオ、アリール、またはヘテロアリールであり、R⁴およびR⁷は -Hまたは低級アルキルである。特に好ましいものはYがアラルキル、アリール、アリサイクリックまたはアルキルであるかかる化合物である。

【0156】

もう1つの好ましい態様において、Aは -NR⁸₂であり、Eは -H、Clまたはメチルチオであり、Xは所望により置換されていてもよいフラニルまたはアルコキシアルキルである。特に好ましいものはAが -NH₂であり、Xが2,5-フラニルまたはメトキシメチルであり、Yは低級アルキルである。最も好ましいものはEがHであり、Xが2,5-フラニルであり、Yがネオペンチルであるかかる化合物、Eが -SCH₃であり、Xが2,5-フラニルであり、Yがイソブチルであるかかる化合物、およびEが -Hであり、Xが2,5-フラニルであり、Yが1-(3-クロロ-2,2-ジメチル)プロピルであるかかる化合物である。

40

【0157】

1つの態様において、式VIの化合物は好ましくはH、アルキル、アリサイクリック、ヒ

50

ドロキシ、アルコキシ、



OCR、OCOR、アミノ、またはNHCORである基Z

を有する。好ましいものは、Zが副産物、ビニルアリアルケトンがミカエル反応を受ける特性を減少させるかかる基である。好ましいZ基は、ミカエル付加を受ける、 α -不飽和カルボニル化合物の特性を減少させる公知の戦略であるビニル基に電子を供与する基である。例えば、アクリルアミド上の同様の位置のメチル基の結果突然変異誘発活性はもたらされず、他方、不飽和ビニルアナログは高度に突然変異誘発である。他の基、例えば、 $Z = \text{OR}$ 、 NHAc 等は同様に働くことができる。他の基はミカエル付加、特に、 $Z = \text{OH}$ 、 OR' 、 NH_2 のごとき二重結合全部の除去の結果となり、これが迅速に脱離反応の後に再互変異性化を受けることとなる基を妨げることができる。ある種のWおよびW'基はこの役割で有利である。というのは、該基は α -炭素への付加反応を妨げ、あるいは生成物を脱安定化させるからである。もう1つの好ましいZ基は、脱離反応後に α -不飽和二重結合、すなわち、 $(\text{CH}_2)_p - \text{SH}$ または $(\text{CH}_2)_n \text{OH}$ （ここに、pは2または3）を付加することができる求核基を含有するものである。

【0158】

p450酸化は芳香族基を担うリンまたは炭素原子いずれかにおいて立体化学に感受性であり得る。本発明のプロドラッグはリンの回りに2個の異性形態を有する。好ましいものは酸化および脱離反応双方を可能とする立体化学である。好ましいものはシス立体化学である。対照的に、反応は基Mに非感受性である。というのは、切断は種々のホスホネート、ホスフェートおよびホスホルアミデートで起こったからである。従って、基Mは式Iの化合物の一部として対応する $\text{M} - \text{PO}_3^{2-}$ への変換を介するイン・ビボでの生物学的活性化合物の生成を可能とする。リンに付着したM中の原子はO、CまたはNであり得る。活性薬物は $\text{M} - \text{PO}_3^{2-}$ または、糖尿病、肝炎、肝臓癌、肝臓線維症、マラリアおよび肝臓がグリコース（糖尿病）、コレステロール、脂肪酸およびトリグリセリド（アテローム硬化症）のごとき生化学最終産物の過剰生産の原因である代謝病を含めた、肝臓が標的器官である病気の治療で有用であるトリホスフェートのとき $\text{M} - \text{PO}_3^{2-}$ の代謝産物であり得る。さらに、 $\text{M} - \text{PO}_3^{2-}$ は標的が肝臓の外側にあるがホスフェート（ホスホネート）に接近可能である病気を治療するのに有用であり得る。

【0159】

好ましいM基は、Mがヌクレオシドであり、ホスフェートがヒドロキシ、好ましくは糖または糖-アナログ上の第一級ヒドロキシルに付着した基である。特に好ましいM基はaraA、AZT、d4T、ddI、ddA、ddC、L-ddC、L-FddC、L-d4C、L-Fd4C、3TC、リバビリン、ペンシクロビル、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、FIAU、FIAC、BHCG、2'R、5'S(-)-1-[2-(ヒドロキシメチル)オキサチオラン-5-イル]シトシン、(-)-b-L-2',3'-ジデオキシシチジン、(-)-b-L-2',3'-ジデオキシ-5-フルオロシチジン、FMAU、BvaraU、E-5-(2-プロモビニル)-2'-デオキシウリジン、コブカビル、TFT、5-プロピニル-1-アラビノシルウラシル、CDG、DAPD、PDOC、d4C、DXG、FEAU、FLG、FLT、FTC、5-イル-炭素環2'-デオキシギアノシン、シアレン、オキセタノシンA、オキセタノシンG、シクロプトA、シクロプトG、フルオロデオキシウリジン、dFdC、araC、プロモデオキシウリジン、IDU、CdA、F-araA、5-FdUMP、コフォルマインシ、2'-デオキシコフォルマインシ、PMEA、PMEDAP、HPMPC、HPMPA、FMPA、およびPMPAを含む。他の好ましいM基は糖尿病、ウイルス感染、肝臓線維症（例えば、Birdら、J. Med. Chem. 37, 158-169 (1994)に報告されているコラゲナーゼ抑制剤）、寄生虫感染、メタロプロテアーゼ抑制に応答性の病気（例えば、高血圧、肝臓癌）、および高脂血症を治療するのに有用なホスホン酸を含む。

10

20

30

40

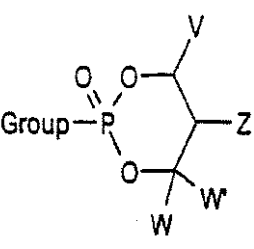
50

式ⅤⅠⅠⅠの好ましい化合物は、脱離反応を介して対応する $M - PO_3^{2-}$ へ分解する不安定な中間体を生じる酸化反応を受けることができる Z' 基を利用する。特に好ましい Z' 基はOHである。基DおよびD'は好ましくは水素、アルキル、ヒドロキシル、および $-OR^2$ 、 $-O-C(=O)-OR^3$ であるが、DおよびD'の少なくとも1つはHでなければならない。

【0160】

以下のプロドラッグ部位が好ましい。

【表1】

			
V	Z	W	W'
3-フラニル	H	H	H
3-チエニル	H	H	H
3-ピリジル	H	H	H
2-ピリミジル	H	H	H
4-ピリミジル	H	H	H
2-チアゾリル	H	H	H
5-チアゾリル	H	H	H
4-オキサゾリル	H	H	H
5-オキサゾリル	H	H	H
2-ピラジニル	H	H	H
2-トリアジニル	H	H	H
2-ピロリル	H	H	H
3-ピロリル	H	H	H

【表 2】

V	Z	W	W'
2-イミダゾリル	H	H	H
4-イミダゾリル	H	H	H
3-イソチアゾリル	H	H	H
4-イソチアゾリル	H	H	H
5-チアゾリル	H	H	H
3-イソオキサゾリル	H	H	H
4-イソオキサゾリル	H	H	H
4-トリアゾリル	H	H	H
3-ピリダジニル	H	H	H
4-ピリダジニル	H	H	H
2-キノニル	H	H	H
2-インドリル	H	H	H
3-インドリル	H	H	H
4-インドリル	H	H	H
2-ベンゾフラニル	H	H	H
3-ベンゾフラニル	H	H	H

10

20

30

40

【表 3】

V	Z	W	W'
2-ベンゾイミダゾリル	H	H	H
2-ベンゾチアゾリル	H	H	H
2-フリニル	H	H	H
2-キノニル	H	H	H
2-フロモフェニル	H	H	H
3-フロモフェニル	H	H	H
4-フロモフェニル	H	H	H
3-クロロフェニル	H	H	H
2-メチルフェニル	H	H	H
3-メチルフェニル	H	H	H
4-メチルフェニル	H	H	H
2-アセトキシフェニル	H	H	H
3-アセトキシフェニル	H	H	H
4-アセトキシフェニル	H	H	H
2-カルボメトキシフェニル	H	H	H
3-カルボメトキシフェニル	H	H	H

【表4】

V	Z	W	W'
4-カルボ [°] メトキシフェニル	H	H	H
2-ジ [°] メチルアミノカルボ [°] ニルフェニル	H	H	H
3-ジ [°] メチルアミノカルボ [°] ニルフェニル	H	H	H
4-ジ [°] メチルアミノカルボ [°] ニルフェニル	H	H	H
2, 4-ジ [°] フ [°] ロモフェニル	H	H	H
3, 5-ジ [°] フ [°] ロモフェニル	H	H	H
2-メトキシ-3-フ [°] ロモフェニル	H	H	H
3-フ [°] ロモ-4-アセトキシフェニル	H	H	H
2-メチル-3-フ [°] ロモフェニル	H	H	H
2-フ [°] ロモ-4-ヒ [°] リジ [°] ル	H	H	H
3-フ [°] ロモ-4-ヒ [°] リジ [°] ル	H	H	H
2-メチル-4-ヒ [°] リジ [°] ル	H	H	H
3-メチル-4-ヒ [°] リジ [°] ル	H	H	H
2-カルボ [°] メトキシ-4-ヒ [°] リジ [°] ル	H	H	H
3-カルボ [°] メトキシ-4-ヒ [°] リジ [°] ル	H	H	H
4-フ [°] ロモ-2-ヒ [°] リジ [°] ル	H	H	H

10

20

30

40

【表 5】

V	Z	W	W'
6-フ°ロモ-2-ヒ°リジ°ル	H	H	H
2,6-シ°フ°ロモ-4-ヒ°リジ°ル	H	H	H
2-メチル-6-フ°ロモ-4-ヒ°リジ°ル	H	H	H
フェニル	ジ°メチルアミノ	H	H
フェニル	メトキシ	H	H
フェニル	2-ヒト°ロキシエチル	H	H
フェニル	2-メチルチオエチル	H	H
フェニル	ヒト°ロキシ	H	H
フェニル	アセトキシ	H	H
フェニル	メチル	H	H
4-ヒ°リジ°ル	ジ°メチルアミノ	H	H
4-ヒ°リジ°ル	メトキシ	H	H
4-ヒ°リジ°ル	2-ヒト°ロキシエチル	H	H
4-ヒ°リジ°ル	2-メチルチオエチル	H	H
4-ヒ°リジ°ル	ヒト°ロキシ	H	H
4-ヒ°リジ°ル	アセトキシ	H	H

10

20

30

40

【表6】

V	Z	W	W'
4-ヒ ^o リジ ^o ル	メチル	H	H
3-フ ^o ロモフェニル	ジ ^o メチルアミノ	H	H
3-フ ^o ロモフェニル	メトキシ	H	H
3-フ ^o ロモフェニル	2-ヒト ^o ロキシエチル	H	H
3-フ ^o ロモフェニル	2-メチルチオエチル	H	H
3-フ ^o ロモフェニル	ヒト ^o ロキシ	H	H
3-フ ^o ロモフェニル	アセトキシ	H	H
3-フ ^o ロモフェニル	メチル	H	H
2-チアゾ ^o リル	ジ ^o メチルアミノ	H	H
2-チアゾ ^o リル	メトキシ	H	H
2-チアゾ ^o リル	2-ヒト ^o ロキシエチル	H	H
2-チアゾ ^o リル	2-メチルチオエチル	H	H
2-チアゾ ^o リル	ヒト ^o ロキシ	H	H
2-チアゾ ^o リル	アセトキシ	H	H
2-チアゾ ^o リル	メチル	H	H
2-オキサゾ ^o リル	ジ ^o メチルアミノ	H	H

10

20

30

40

【表 7】

V	Z	W	W'
2-オキサゾ ^o リル	メトキシ	H	H
2-オキサゾ ^o リル	2-ヒト ^o ロキシエチル	H	H
2-オキサゾ ^o リル	2-メチルチオエチル	H	H
2-オキサゾ ^o リル	ヒト ^o ロキシ	H	H
2-オキサゾ ^o リル	アセトキシ	H	H
2-オキサゾ ^o リル	メチル	H	H
フェニル	H	フェニル	H
2-ヒ ^o リジ ^o ル	H	2-ヒ ^o リジ ^o ル	H
4-ヒ ^o リジ ^o ル	H	4-ヒ ^o リジ ^o ル	H
4-オキサゾ ^o リル	H	4-オキサゾ ^o リル	H
4-チアゾ ^o リル	H	4-チアゾ ^o リル	H
3-フ ^o ロモフェニル	H	3-フ ^o ロモフェニル	H
フェニル	H	メチル	H
2-ヒ ^o リジ ^o ル	H	メチル	H
4-ヒ ^o リジ ^o ル	H	メチル	H
4-オキサゾ ^o リル	H	メチル	H

10

20

30

40

【表 8】

Y	Z	W	W'
4-チアゾ [*] リル	H	メチル	H
3-ブ [*] ロモフェニル	H	メチル	H
フェニル	H	メチル	メチル
2-ヒ [*] リジ [*] ル	H	メチル	メチル
4-ヒ [*] リジ [*] ル	H	メチル	メチル
4-オキサゾ [*] リル	H	メチル	メチル
4-チアゾ [*] リル	H	メチル	メチル
3-ブ [*] ロモフェニル	H	メチル	メチル
H	チオメチルカルボ [*] ニル オキシメチルレニル	H	H
H	メチルチオカルボ [*] ニル オキシメチレニル	H	H
H	セ-ブ [*] チルカルボ [*] ニル オキシメチレニル	H	H
H	メチルチオ	H	H
H	メチルスルホノ	H	H
H	メチルカルボ [*] ニルチオ	H	H
H	メトキシカルボ [*] ニルチオ	H	H
H	アジ [*] ド [*] メチレニル	H	H

10

20

30

40

【表 9】

V	Z	W	W'
H	フェニルアミノメチレニル	H	H
H	フェニルメチルアミノメチレニル	H	H
H	4-メトキシベンジール	H	H
H	3-カルボメトキシベンジール	H	H
H	4-ヒドロキシベンジール	H	H
H	2-ヒドロキシベンジール	H	H
H	4-チアゾールメチレニル	H	H
H	4-オキサゾールメチレニル	H	H
H	1 (ヒドロキシ) アリル	H	H
H	1 (ヒドロキシ) フロラルギル	H	H
H	1' (ヒドロキシ) ベンジール	H	H
H	1' (ヒドロキシ) ヒドロキシベンジール	H	H
V''フェニル-2-オキソ''2**		H	H
V''CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(OH)''Z**		H	H
**示された変数の間で 形成された環についての 付加の部位			

【 0 1 6 1 】

式 I の化合物の合成

本発明に含まれる化合物の合成は、I) プロドラッグの合成、II) 置換された 1, 3 - ジオールの合成、および III) FBTase 抑制剤の合成を含む。

I) プロドラッグの合成

プロドラッグの調製についての以下の手法は、全てのホスフェート - 、ホスホネート - およびホスホルアミデート - 含有薬物に適用される本発明のプロドラッグを調製するのに使用される一般的手法を示す。プロドラッグは薬物の合成の異なる段階で導入することがで

10

20

30

40

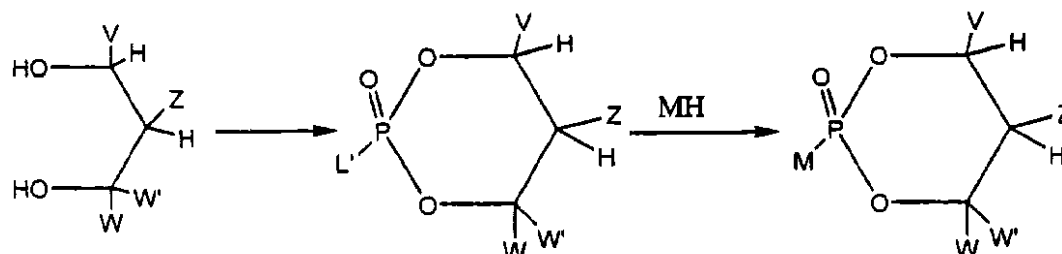
50

きる。最もしばしば、種々の反応条件に対するこれらの基の一般的感度のため、それらは後記の段階で作成される。リン中心に単一の異性体を含有する光学的に純粋なプロドラッグはカラムクロマトグラフィーおよび/または結晶化の組合せによって、またはキラル活性化ホスフェート（ホスホネート）中間体のエナンチオ選択的合成によってジアステレオマーの分離により作成することができる。

プロドラッグの調製は、さらに、1) 活性化P(V)中間体を介する合成、2) 活性化P(III)中間体を介する合成、3) ホスフェート（ホスホネート）二酸を介する合成、および4) 雑多な方法に組織される。

【0162】

【化74】



【0163】

I. 1 活性化P(V)中間体を介する合成

I. 1 a 活性化P(V)中間体の合成

一般に、ホスフェート（ホスホネート）エステルの合成は、アミンまたはアルコールMHを対応する活性化ホスホネート前駆体とカップリングすることによって達成され、例えば、ヌクレオシドの5'-ヒドロキシ上へのクロロホスホネート(L' = クロロ)付加はヌクレオシドホスフェートモノエステルの調製のためのよく知られた方法である。活性化前駆体はいくつかのよく知られた公知の方法によって調製することができる。プロドラッグの合成で有用なクロロホスホネートは置換された1,3-プロパンジオールから調製される(Wissnerら, J. Med. Chem., 1992, 35, 1650)。クロロホスホネートは、置換されたジオールと三塩化リンとの反応によって得られる対応するクロロホスホランの酸化によって作成される(Andersonら, J. Org. Chem., 1984, 49, 1304)。別法として、クロロホスホネート剤は置換された1,3-ジオールを酸塩化リンで処理することによって作成される(Patoisら, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990, 1577)。クロロホスホネート種は、クロロホスホランまたはホスホルアミデート中間体から作成することができる、対応する環状ホスファイトからイン・サイチュにて生成させることができる(Silverburgら, Tetrahedron Lett, 1996, 37, 771)。ピロホスフェートまたはリン酸から調製されるホスホロフルオリデート中間体は環状プロドラッグの調製において前駆体として作用することができる(Watanabeら, Tetrahedron Lett, 1988, 29, 5763)。

また、ホスホルアミデート(L' = NRR')はホスフェートエステルの合成用のよく知られた中間体である。モノアルキルまたはジアルキルホスホルアミデート(Watanabeら, Chem. Pharm. Bull, 1990, 38, 562)、トリアゾロホスホルアミデート(Yamakageら, Tetrahedron, 1989, 45, 5459)およびピロリジノホスホルアミデート(Nakayamaら, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 6936)はホスフェートエステルの調製で使用する公知の中間体のいくつかである。もう1つの効果的なリン酸化手法は2-オキサゾロンの環状クロロホスホネートアダクトの金属触媒付加である。この中間体は第二級ヒドロキシル基の存在下での第一級ヒドロキシ基のリン酸化において高い選択性がある(Nagamatsuら, Tetrahedron Lett, 1988, 29, 5763)。

1987, 28, 2375)。これらの剤は、クロロホスホネートとアミンとの反応によって、あるいは対応するホスホルアミダイトの形成、続いての酸化によって得られる。

【0164】

1.1b キラル活性化ホスフェート（ホスホネート）の合成

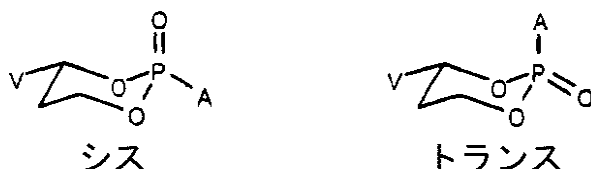
例えば、商業的に入手可能なホスホロジクロリデート $R-OP(O)Cl_2$ （ここに、 R は遊離基、好ましくはニトロまたはクロロのごとき電子吸引基で置換されたアリール）でのエナンチオマー的に純粋な置換されたジオールのリン酸化は、カラムクロマトグラフィーおよび/または結晶化の組合せによって分離することができる2つのジアステレオマー中間体を生じる。かかる方法はキラルクロロホスホネートを調製するのに利用することができる。キラルホスホルアミデート中間体はキラル補助剤としての光学的に純粋なアミンの利用によって得ることができる。このタイプの中間体は立体特異的置換を受けることが知られている（Nakayamaら, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 6936）。リン原子の相対的配置は ^{31}P NMRスペクトルの比較によって容易にけつていされる。エカトリアルホスホリルオキシ部位（トランス異性体）の化学シフトは常にアクシャル異性体（シス異性体）のものよりもより高磁場である（Verkadaら, J. Org. Chem., 1977, 42, 1549）。

10

【0165】

【化75】

20



【0166】

1.1c 活性化されたホスホネートを用いるプロドラッグの合成

活性化ホスホネートとアルコールまたはアミン（MH）とのカップリングは有機塩基の存在下で達成される。いずれかのセクションに記載されたごとく合成されたクロロホスホネートはピリジンまたはN-メチルイミダゾールのごとき塩基の存在下でアルコールと反応する。いくつかの場合、リン酸化はクロロからのヨードホスホネートのイン・サイチュ生成によって増強される（Stombergら, Nucleosides & Nucleotides, 1987, 5:815）。ホスホフルオリデート中間体は環状プロドラッグを得るために CSF または $n-BuLi$ のごとき塩基の存在下でのリン酸化反応に使用されてきた（Watanabeら, Tetrahedron Lett., 1988, 29, 5763）。ホスホルアミデート中間体は弱酸（例えば、テトラゾール）および酸化剤（例えば、m-クロロ過安息香酸またはt-ブチルヒドロペルオキシド）の存在下で（Watanabeら, Chem. Pharm. Bull., 1990, 38, 562）、あるいは遷移金属触媒によって（Nagamatsuら, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 2375）によってカップリングすることが知られている。

30

40

【0167】

式II-IVにおけるスペーサー基Xがアリール基であるホスホネートプロドラッグエステルは、文献によく記載された方法を用いて芳香族環のリウチム化（Gschwend, org. react. 1979, 26, 1; Durst, Comprehensive Carbanion Chemistry, 第5巻, Elsevier, New York, 1984）、続いてのクロロホスホネート環状1',3'-プロパニルエステルの添加によって調製することができる。

【0168】

50

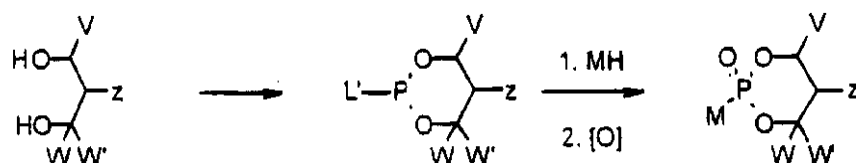
酸の存在下でのホスホルアミデート中間体と薬物のヒドロキシルの光学的に純粋なジエステレオマーとの反応は直接的 $S_N2(P)$ 反応により光学的に純粋なホスホネートプロドラッグを生じる (Nakayama ら, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 6936)。別法として、光学的に純粋なホスホネート前駆体とフルオリド源、好ましくはフッ化セシウムまたはフッ化テラトブチルアンモニウムとの反応はヒドロキシルと反応するより反応性のホスホフルオリデートを生じ、これはリン原子の立体配置の総じての保持によって光学的に純粋なプロドラッグを生じる (Ogilvie ら, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 1277)。キラルホスホネートプロドラッグはホスホネートの分割 (Pogatchnik ら, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 3495) によって、あるいはキラリ

10

【0169】

I. 2 ホスファイト中間体を介した合成

【化76】



20

【0170】

I. 2a 活性化 P (III) 中間体の合成

ヒドロキシおよびアミノ基のリン酸化はリン酸化剤の環状 1', 3'-プロパニルエステルを用いて達成され、ここに、該剤は P (III) 酸化状態にある。1つの好ましいリン酸化剤はクロロホスホランである ($L' = \text{クロロ}$)。環状クロロホスホランは三塩化リンと置換 1, 3-ジオールとの反応によって温和な条件下で調製される (Wissner ら, J. Med. Chem., 1992, 35, 1650)。別法として、ホスホルアミデートはリン酸化剤として使用することができる (Beaucage ら, Tetrahedron, 1993, 49, 6123)。適当に置換されたホスホルアミデートは環状クロロホスホランと N, N-ジアルキルアミンとの反応によって (Perich ら, Aust. J. Chem., 1990, 43, 1623, Perich ら, Synthesis, 1988, 2, 142)、または商業的に入手可能なジアルキルアミノホスホクロリデートと置換されたプロピル-1, 3-ジオールとの反応によって調製することができる。

30

【0171】

I. 2b キラル活性化 P (III) 中間体の合成

非対称ジオールが使用される場合、環状ホスファイトはキラル異性体の混合物を形成すると予測される。光学的に純粋なジオールを使用する場合、2つの安定なジエステレオマーとリン原子上のアクシャおよびエカトリアルルの遊離基 ($NR R'$) とのクロマトグラフィー的に分離可能な混合物が予測される。純粋なジエステレオマーは通常はクロマトグラフィー分離によって得ることができる。

40

【0172】

I. 2c 活性化されたホスファイトを用いるプロドラッグの合成

クロロホスホランを用いて、有機塩基 (例えば、トリエチルアミン、ピリジン) の存在下でヌクレオシド上でアルコールをリン酸化する。別法として、該ホスファイトは該ヌクレオシドをテトラゾールまたはベンズイミダゾリウムトリフレートのごときカップリングプロモーターの存在下でホスホルアミデートとのカップリングによって得ることができる (Hayakawa ら, J. Org. Chem., 1996, 61, 7996)

50

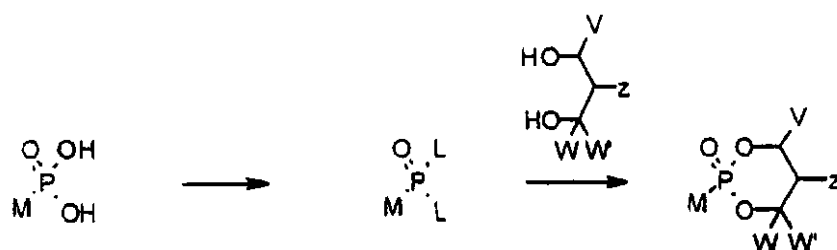
)。ホスファイトジステレオマーはカラムクロマトグラフィーまたは結晶化によって分離することができる (Wangら, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 3797; Bentrigeら, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 3981)。アルコールとクロロホスホランまたはホスホロアミダイトとの縮合は $SN2(P)$ 反応であるので、生成物は逆転した立体配置を有すると予測される。これは環状ホスファイトの立体選択的合成を可能とする。

得られたホスファイトは引き続いて分子状酸素または t -ブチルヒドロペルオキシドのごとき酸化剤を用いて対応するホスフェートプロドラッグまで酸化される (Meierら, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7, 1577)。光学的に純粋なホスファイトの酸化は立体選択的に光学的に活性なプロドラッグを提供すると予測される (Mikolajczykら, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2132; Cullis, P.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1510; Verfurthら, *Chem., Ber.*, 1991, 129, 1627)。

【0173】

1.3 ホスホン酸を介するホスホネートプロドラッグの合成

【化77】



式Iのプロドラッグは対応するホスホロジクロリデートおよびアルコールの反応によって合成される (Khamneiら, *J. Med. Chem.*, 1996, 39: 4109)。例えば、(ピリジン、トリエチルアミン等のごとき)塩基の存在下でのホスホロジクロリデートと置換1,3-ジオールとの反応は式Iの化合物を生じる。

かかる反応性ジクロリデート中間体は対応する酸および塩素化剤、例えば、塩化チオニル (Starrettら, *J. Med. Chem.*, 1994, 1857)、塩化オキサリル (Stowellら, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31: 3261)、および五塩化リン (Quastら, *Synthesis*, 1974, 490) から調製することができる。別法として、これらのジクロロホスホネートはジシリルエステル (Bhongleら, *Synth. Commun.*, 1987, 17: 1071) およびジアルキルエステル (Stillら, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24: 4405; Patoisら, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1993, 130: 485) から生成させることができる。

【0174】

1.4 雑多反応

ホスフェート (ホスホネート) プロドラッグは Mitsunobu 反応による遊離酸 (Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1: Campbell, J. *Org. Chem.*, 1992, 52: 6331)、および限定されるものではないがカルボジイミド (Alexanderら, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1994, 59: 1853; Casaraら, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2: 145; Ohashiら, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29: 1189)、およびベンゾトリアゾリルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム塩 (Campagneら, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34: 6743) を含めた他の酸から

も調製される。

アルコールまたはアミンのリン酸化はトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート存在下、リン酸の環状1', 3'-プロパニルエステルを用いてMitsunobu反応条件下で達成される(Kimuraら, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1979, 52, 1191)。該手法を拡大してエナンチオマー的に純粋なリン酸からキラルホスホネートを調製することができる。

ホスフェート(ホスホネート)プロドラッグは、ホスホネート対応テトラブチルアンモニウム塩および1, 3-ジオールから作成された置換された1, 3-ジヨードプロパンの間のアルキル化反応によって調製することができる(Farquharら, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 655)。さらに、ホスフェートプロドラッグはトリエチルホスファイト存在下で塩化ホスホリルでヌクレオシドのジクロリデート中間体へ変換し、置換1, 3-プロパンジオールでクエンチすることによって作成することができる(Farquharら, J. Org. Chem., 1983, 26, 1153)。

【0175】

リン酸化は、リン酸の環状エステルおよび塩化スルホニル、好ましくは塩化8-キノリンスルホニルの混合無水物を作成し、塩基、好ましくはメチルイミダゾールの存在下で薬物のヒドロキシルを反応させることによって達成することができる(Takakuら, J. Org. Chem., 1982, 47, 4937)。加えて、キラル分割によって得られたリン酸のキラル環状エステルから出発し(Wynbergら, J. Org. Chem., 1985, 50, 4508)、光学的に純粋なホスホネートを得ることができる。

アリールハライドはホスファイト誘導体とのNi²⁺触媒反応を受けてアリールホスホネート含有化合物を得る(Balthazarら, J. Org. Chem., 1980, 45:5425)。芳香族トリフェートを用い、パラジウム触媒存在下で、ホスホネートはクロロホスホネートから調製される(Petrakisら, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109:2831; Luら, Synthesis, 1987, 726)。もう1つの方法において、アリールホスホネートエステルはアニオン転位条件下でアリールホスホネートから調製される(Melvin, Tetrahedron Lett., 1981, 22:3375; Casteelら, Synthesis, 1991, 691)。環状アルキルホスホネートのアルカリ金属誘導体とN-アルコキシアリール塩とでヘテロアリール-2-ホスホネートリンカーのための一般的合成を提供する(Redmore, J. Org. Chem., 1970, 35:4114)。これらの前記方法はX基がヘテロアリール、例えば、ピリジン、フラン、チオフェン等である化合物まで拡大することができる。

Xがアルキル、置換アルキルまたはヘテロアルキルである式II-IVの化合物はよく知られた反応を用いて合成される。例えば、Xが遊離基(例えば、ハロゲン)で置換されている場合、環状1', 3'-プロパニルエステルを含有するホスファイトでのArbuzov反応が有用である(Chem. Rev. 1984, 84:577)。環状アルキルホスファイトは、炭素原子におけるラクトンを攻撃し、ラクトン環のアルキル-酸素切断を引き起こして、アルキルホスホネートエステルを得る。これはMcConnellら, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 4453によって報告されているごとく、 γ -ラクトン、 δ -ラクトンのごときラクトンの多くのタイプに適用することができる。別法として、Xがアルキルヘテロ原子である化合物はヘテロ原子のLが遊離基、好ましくはヨージドである適当な環状ホスホネート親電子体[L(CH₂)_nPO₃R]でのアルキル化によって調製することができる(Walshら, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 4455)。これらの前記方法はヘテロアルキルリンカー、例えば、-CH₂ZCH₂- (ここに、Z=O、S等)まで拡大することができる。

【0176】

II. 1) 1, 3-ジオールの合成

以下のタイプの1, 3 - ジオール: a) 1 - 置換; b) 2 - 置換; および c) そのラセミまたはキラル形態の1, 2 - または1, 3 - 環状を調製するのに種々の合成方法が知られている。式IのV、W、Z基の置換はジオールの合成の間またはプロドラッグの合成の後に導入することができる。

【0177】

II. 1) 1 - 置換1, 3 - ジオール

1, 3 - ジヒドロキシ化合物は文献中のいくつかのよく知られた公知の方法によって合成することができる。1 - ヒドロキシプロパン - 3 - アルへのアリールグリニャール付加は1 - アリール - 置換プロパン - 1, 3 - ジオール(経路a)を与える。この方法は種々の置換アリールハライドの1 - アリール置換 - 1, 3 - プロパンジオールへの変換を可能とする(Coppi, J. Org. Chem., 1988, 53, 911)。アリールハライドを用いて、1, 3 - ジオキサ - 4 - エンのHec kカップリング、続いての還元および加水分解によって1 - 置換プロパンジオールを合成することができる(Sakamotoら, Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6845)。置換された1, 3 - ジオールはビニルケトンのエナンチオマー選択的還元およびヒドロボレーションによって、またはアリールアルコールの動的分解によって生成させることもできる(経路b)。ビニルグリニャール付加、続いてのヒドロボレーションによって種々の芳香族アルデヒドを1 - 置換 - 1, 3 - ジオールに変換することができる(経路b)。置換された芳香族アルデヒドはリチウム - t - ブチルアセテート付加、続いてのエステル還元によって利用される(経路e)(Turner, J. Org. Chem., 1990, 55, 4744)。もう1つの方法において、商業的に入手可能なシンナミルアルコールは接触不整エポキシ化条件下でエポキシアルコールに変換することができる。これらのエポキシアルコールはRed-Alによって還元されて、その結果、エナンチオマー的に純粋な1, 3 - ジオール(経路c)がもたらされる(Gaoら, J. Org. Chem., 1980, 53, 4081)。別法として、エナンチオマー的に純粋な1, 3 - ジオールはヒドロキシエチルアリールケトン誘導体のキラルボレート還元によって得ることができる(Ramachandranら, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 761)。ピリジル、キノリン、イソキノリンプロパン - 3 - オール誘導体を、N - オキシド形成、続いての無水酢酸条件における転位によって1 - 置換 - 1, 3 - ジオールまで酸化することができる(経路d)(Yamamotoら, Tetrahedron, 1981, 37, 1871)。アルドール縮合は1, 3 - 酸素化官能性の合成のためのもう1つのよく記載された方法である(Mukaiyama, Org. React., 1982, 28, 203)。キラル置換ジオールはカルボニル化合物のエナンチオ選択的還元によって、キラルアルドール縮合によって、または酵素促進動的分割によって作成することができる。

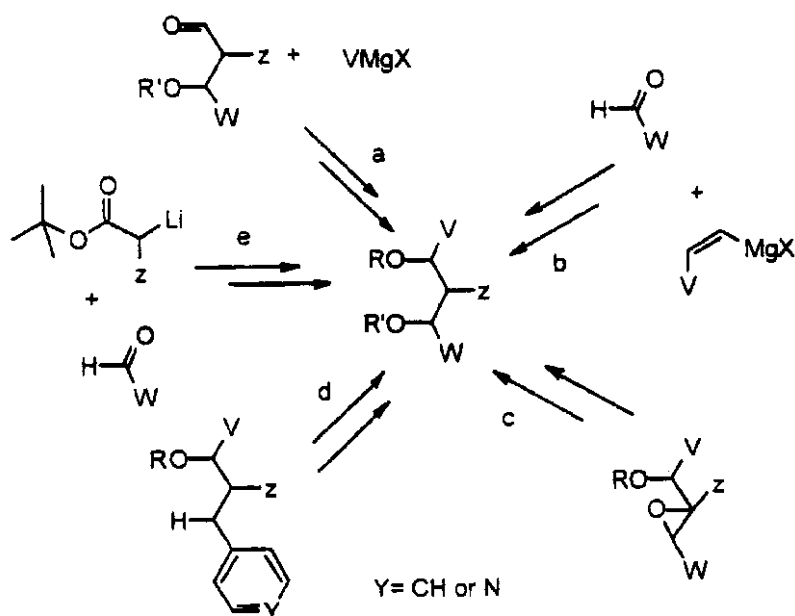
【0178】

【化78】

10

20

30



10

II. 2) 2 - 置換 1, 3 - ジオール

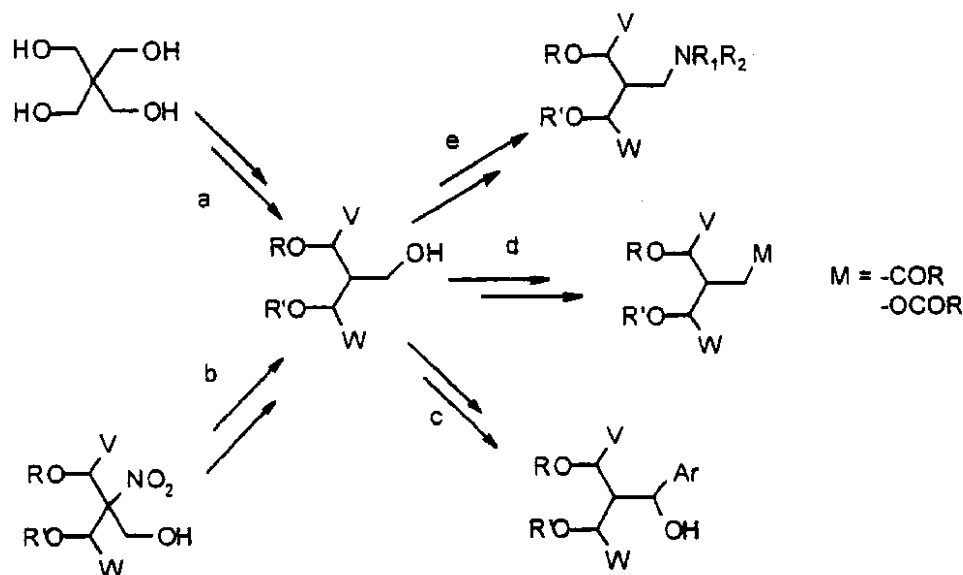
商業的に入手可能な 1 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオールから種々の 2 - 置換 - 1, 3 - ジオールを作成することができる。ペンタエリスリトールは二酸の脱カルボキシル化、続いての還元を介してトリオールに変換することができ (Werle ら, Liebigs Ann. Chem., 1986, 944)、あるいはジオール - モノカルボン酸誘導体は公知の条件下での脱カルボキシル化によって得ることができる (Iwata ら, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 3131)。ニトロトリオールは還元的脱離によってトリオールを与えることが知られている (経路 b) (Latour ら, Synthesis, 1987, 8, 742)。該トリオールは塩化アルカノイル、またはアルキルクロロホルメートでの処理によりモノアセチル化またはカルボネート形成によって誘導体化することができる (経路 d) (Greene および Wuts, Protective groups in organic synthesis, John Wiley, New York, 1990)。アリール置換はアルデヒドへの酸化およびアリールグリニャール付加によって行うことができる (経路 c)。アルデヒドは還元的アミノ化反応によって置換アミンに変換することができる (経路 e)

20

30

【0179】

【化79】



10

【0180】

I. 3c) 環状1,3-ジオール

V-ZまたはV-Wが4個の炭素によって縮合した式Iの化合物はシクロヘキサジオール誘導体から作成される。商業的に入手可能なシス,シス-1,3,5-シクロヘキサントリオールは、2-置換プロパン-1,3-ジオールの場合に記載されているように、あるいはそのように修飾されて種々のアナログを得ることができる。これらの修飾はエステル形成の前または後に作成することができる。種々の1,3-シクロヘキサジオールが、ジエンとしてピロンを用いるディールスアルダー反応によって作成することができる (Posnerら, Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5259)。シクロヘキシルジオール誘導体はニトリル-オキサイド-オレフィン付加によっても作成される (Curranら, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 6023)。別法として、シクロヘキシル前駆体は商業的に入手可能なキニン酸から作成される (Raoら, Tetrahedron Lett., 1991, 32, 547)。

20

30

【0181】

III. FBPAse阻害剤の合成

FBPAse阻害剤の合成は4つのセクション(1)AICAリボシドベースの阻害剤、(2)プリンベースの阻害剤、(3)ベンズイミダゾールベースの阻害剤、(4)インドールおよび9-アザインドールベースの阻害剤に概説する。

【0182】

III. 1) AICAリボシドベースの阻害剤

AICAリボシドの化合物は種々の公知の方法によって調製することができる。一般に、これらの化合物は後記で概説する方法を用いPrem C. Srivastavaら, J. Med. Chem., 1976, 19, 1020-1026の方法によって合成される。他の方法はSteven G. Woodら, J. Med. Chem. 1985, 28, 1198-1203によって、G. Sagiら, J. Med. Chem. 1992, 35, 4549-4556によって、R. Paul, J. Med. Chem. 1985, 28, 1704-1716およびL. C. Cohen, J. Amer. Chem. Soc. 1973, 95, 4619-4624によって記載されている。AICAリボシド(商業的に容易に入手可能な出発物質)は、例えば、無水酢酸およびピリジンまたはトリエチルアミンのごとき適当な塩基でアセチル化することができ、次いで、所望により例えば塩化トシルおよびピリジンでの処理によって脱水することができる。もしアセテート以外のエステルが最終生成物で記載されているならば、他の無水物または酸塩化物物をアセチル化工程、例えば、適当なトリ-O-イソブチレートを与えるための無

40

50

水イソブチリルの使用で使用することができる。第一級アミン機能は適当な求核体の源、例えば、臭化銅（ⅠⅠ）で処理して対応するプロミドが形成される。生成物は、例えば、30%過酸化水素で酸化して所望の化合物を得る。

または、イミダゾール塩基を別に改質した後、公知のグリコシド結合形成反応を利用して適切な糖と結合させてもよい。

別法として、脱水の任意の工程は省略して、アルコールがアシル化された化合物をより直接的に得ることができる。これらの剤は所望ならば脱アシル化して対応するアルコールが得られる。

さらに、本発明の化合物はその合成が前記された化合物から調製することができる。例えば、5-チオメチルアナログはナトリウムチオメトキシドおよび5-クロロ化合物を用いて置換反応によって調製することができる。

当業者ならば、異なる試薬を前記リストのものの代わりに使用して同様の結果を得ることができることを認識するであろう。

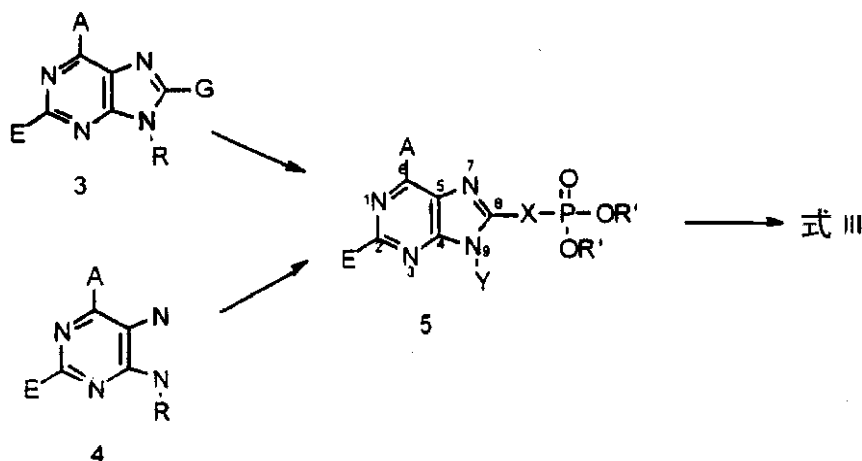
【0183】

ⅠⅠⅠ. 2) プリンベースの阻害剤

プリンベースの阻害剤の合成は、典型的には、以下の一般工程：(a) ホスホネートエステルの脱保護、(b) C8-置換プリン中間体の修飾、(c) C8以外の位置におけるプリンの修飾、(d) プリン環系の構築、(e) 4, 5-ジアミノピリミジンの調製、および(f) 機能的リンカー(X) ホスホネートの調製のうちのいくつかまたは全てを含む。

【0184】

【化80】



【0185】

ⅠⅠⅠ 2 a) ホスホネートエステルの脱保護

ホスホン酸は公知のホスフェートおよびホスホネートエステル切断条件を用いてホスホネートエステルから調製することができる。例えば、アルキルホスホネートエステルは一般にシリルハライドとの反応、続いて中間体シリルホスホネートエステルの加水分解によって切断される。クロロトリメチルシラン(Rabinowitz J. Org. Chem., 1963, 28:2975)、プロモトリメチルシラン(McKennaら, Tetrahedron Lett., 1977, 155)、ヨードトリメチルシラン(Blackburnら, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1978, 870)のごとき種々のシリルハライドをこの変換で使用することができる。また、酢酸または水中の水素ハライド、および金属ハライドのごとき強酸下でホスホネートエステルを切断することができる(Moffattら, 米国特許第3,524,846号, 1970)。また、ホスホネートエステルはハロゲン化剤(例えば、PCl₅およびSOCl₂, Pelchowiczら, J. Chem. Soc., 1961, 238)でジクロロホスホネートに変換し、続いて加水分解してホスホン酸とすることができる。還元

反応はアリールおよびベンジルホスホネートエステルを切断するのに有用である。例えば、フェニルホスホネートエステルは水素化分解条件下 (Lejczakら, *Synthesis*, 1982, 412) または金属還元条件下 (Shaferら, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99: 5118) で切断することができ; ベンジルホスホネートエステルは同様に切断することができる (Elliotら, *J. Med. Chem.*, 1985, 28: 1208)。電子化学 (Shonoら, *J. Org. Chem.*, 1979, 44: 4508) および熱分解 (Guptaら, *Synth. Commun.*, 1980, 10: 299) 条件が種々のホスホネートエステルを切断するのに使用されてきた。

【0186】

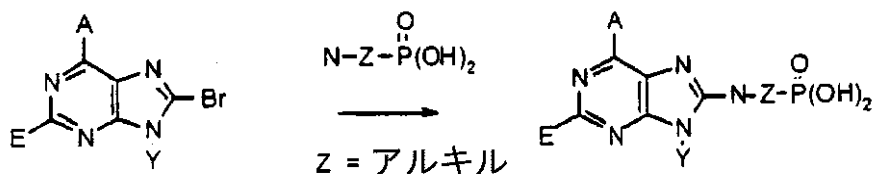
III. 2b) C8 - 置換プリン中間体の修飾

8 - 置換プリンは式 III の化合物の調製において有用な中間体である、特に有用な中間体である 8 - ハロプリンは文献によく記載された化学を用いて容易に調製される。例えば、N⁹ - アルキルアデニンは公知のハロゲン化剤 (例えば、Br₂、NBS) を用いて C - 8 位でハロゲン化される。8 - アルキルプリン は プリン の 直接的 リチウム 化、 続いて の 親電子体 (例えば、アルキルハライド、Bartonら, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 5877) でのトラッピングを介して調製することができる。

8 - ハロプリンの機能性化はアミン、アルコール、アジド、スルフィドおよびアルキルチオールのごとき求核体で置換反応条件下で達成することができる。求核体の一部としてのホスホネート部位を有するのが有利である。例えば、8 - プロモプリンのアミノアルキルホスホネートでの置換は、X がアルキルアミノ基である式 III の化合物を与える。

【0187】

【化81】



【0188】

8 - ハロプリン は パラジウム 触媒 反応 を 用いて 他の 8 - 置換 プリン に 変換 することが できる (Hec k, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1985)。例えば、アルコールの存在下での 8 - プロモプリンのパラジウム触媒カルボニル化反応は 8 - アルコキシカルボニルプリンを与える。公知の化学を用い、8 - カルボキシレート基を、ヒドロキシメチル、ハロメチル、ホルミル、カルボン酸、カルバモイル、チオカルバモイル基のごとき他の官能基に変換することができ、これらは式 III の化合物の合成用の有用な中間体である。例えば、8 - アルキルおよび 8 - アリールプリン は 有機 スズ (Mor iartyら, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 41: 5877)、有機ボラン (Yatagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, 53: 1670)、およびアリールハライドとカップリングすることが知られている他の試薬とのパラジウム触媒カップリングを介して 8 - ハロプリンから調製することができる。カップリング剤がジアルキルホスホネート基を含有する場合、該反応は、X がアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアリールである式 5 の化合物の調製に有用である。例えば、8 - プロモプリン を ジエチル 1 - トリブチルスタニル - 3 - アリルホスホネート と カップリングさせて、X が $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ - である式 5 の化合物を得ることができ、引き続いての水素化反応は X が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である式 5 の化合物を与える。

【0189】

ホスホネート基は 8 - 置換基のさらなる修飾によって導入することができる。8 - ハロア

10

20

30

40

50

ルキルまたは 8 - スルホニルアルキルプリンのホスホネート基を含有する求核体での置換は、X がアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキルである式 5 の化合物の調製で有用である。例えば、X が CH_2OCH_2 - である式 5 の化合物はヒドロキシメチルホスホネートエステルおよび適当な塩基を用いて 8 - プロモメチルプリンから調製することができる。置換反応のために求核体および親電子体の性質を逆にすることができ、すなわち、ハロアルキル - および / またはスルホニルアルキルホスホネートエステルを (8 - ヒドロキシアルキル、8 - チオアルキル、8 - アミノアルキルプリンのごとき) C 8 位でプリン含有求核体で置換することができる。例えば、ジエチルホスホノメチルトリフレート を 8 - ヒドロキシメチルプリンのごときアルコールによって置換して X が CH_2OCH_2 - である式 5 の化合物を得ることができる (Philion ら, Tetrahedron Lett., 1986, 27: 1477)。公知のアミド形成反応は、X がアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシチオカルボニルおよびアルキルチオカルボニルである式 5 の化合物の合成で有用である。例えば、8 - プリンカルボン酸のアミノアルキルホスホネートエステルとのカップリングは X がアルキルアミノカルボニルである式 5 の化合物を与える。X がアルキルである式 5 の化合物では、ホスホネート基はミカエル - アルブゾフ反応のごとき他の通常のホスホネート形成方法 (Bhattacharya ら, Chem. Rev., 1981, 81: 415)、ミカエリス - ベッカー反応 (Blackburn ら, J. Organomet. Chem., 1988, 348: 55)、(アルデヒド、ケトン、アシルハライド、イミンおよび他のカルボニル誘導体のごとき) 親電子体へのホスホネートの付加反応を用いて導入することができる。

【 0 1 9 0 】

X がカルボキシプロピルまたはスルホニルプロピルである式 I I I の化合物は、極性溶媒 (例えば、DMF) 中、塩基 (例えば、NaH) の存在下で、8 - (2 - ヨードエチル) プリンおよび対応するホスホノメチルカルボキシレートまたはホスホノメチルスルホネート (Carretero ら, Tetrahedron, 1987, 43, 5125) の反応から調製することができる。置換された 8 - (2 - ヨードエチル) プリンは公知のインドール化学を用いて調製される。a - ホスホノスルホン酸の調製については、Magnin, D. R. ら, J. Med. Chem. 1996, 39, 657 参照。

よく報告されている文献手法により、プリンの 8 - 置換基の他の修飾を用いて式 I I I の種々の化合物を合成することができる。例えば、X がカルボニルアルキルである式 I I I の化合物は 8 - カルボキシアルキルプリンからその対応する酸塩化物への変換、続いての 8 - (2 - ジアルキルホスホノカルボニルエチル) プリンを得るためのアルキルホスファイトとのアルブゾフ反応 (Chem. Rev. 1984, 84: 577) を介して 8 - カルボキシアルキルプリンから調製することができる。これらの a - ケトホスホネートは a - ヒドロキシホスホネートおよび a, a - ジハロホスホネート (Smyth ら, Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4137) に変換することができる。これらの a, a - ジハロホスホネートを合成するもう 1 つの方法については、Martin ら, Tetrahedron Lett., 1992, 33, 1839 参照。

8 - アジドプリンは、X がアルキルアミノおよびアルキルカルボニルアミノ基である式 5 の化合物の調製で有用である。例えば、カルボン酸 (例えば、 $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})$ - アルキル - CO_2H) は 8 - アジドプリンに直接的にカップリングして 8 - アルキルカルボニルアミノプリンを得ることができる (Urpi ら, Tetrahedron Lett., 1986, 27: 4623)。別法として、8 - アジドプリンは還元条件下で 8 - アミノプリンに変換することができ、引き続いて公知の化学を用いて 8 - アルキルアミノカルボニル - および 8 - アルルキアミノプリンに変換することができる。

【 0 1 9 1 】

I I I 2 . c) C 8 以外の位置におけるプリンの修飾

式 5 の化合物をさらに修飾して式 I I I の化合物の合成で有用な中間体を得ることができる。例えば、アンモニアまたはアルキルアミンによる 6 - クロロプリンの置換反応は A が

アミノおよびアルキルアミノ基である式5の化合物の調製で有用である。

E基はプリンの存在する2-置換を修飾することによって導入することができる。例えば、文献によく記載されている化学を介する2-アミノプリンから容易に接近可能な2-ハロプリンは、例えば、求核体置換反応；遷移金属触媒反応等（J. Med. Chem., 1993, 36: 2938; Heterocycle, 1990, 30: 435）によって他の2-置換プリンに変換することができる。

N⁹-置換プリンは、例えば、（アルキルハライドまたはスルホネートとの）標準的なアルキル化反応またはMitsunobu反応を用いてYがHである式5の化合物から容易に調製することができる。Y上の置換のさらなる技巧も可能である。

【0192】

10

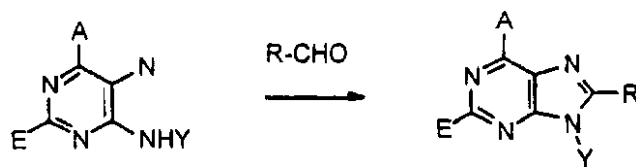
III. 2. d) プリン環系の構築

式IIIの化合物のプリン環系は4, 5-ジアミノピリミジンおよびカルボキシレートまたは（アルデヒド、アミド、ニトリル、オルトエステル、イミデート等のごとき）その誘導体を用いて構築することができる（Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, 第1巻; Plenum Press, New YorkおよびLondon, 156-158頁）。例えば、アルキルおよびアリアルアルデヒドは以下に示すように4, 5-ジアミノピリミジンで環化することができる。

【0193】

【化82】

20



【0194】

ピリミジン誘導体の分子内環化反応を用いてプリン環系を構築することができる。例えば、5-アシルアミノ-4-アルキルアミノピリミジンをオキシ塩化リンで処理し、塩基性条件下で環化してプリン誘導体を得る。この変換は他の試薬（例えば、SiCl₄-Et₃N, Desaubryら, Tetrahedron Lett., 1995, 36: 4249）を用いて達成することもできる。また、イミダゾール誘導体はピリミジン環を形成するための環化反応を介するプリン環系の構築で有用である（Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, 第1巻; Plenum Press, New York and London, 第148-156頁）。

30

【0195】

III. 2. e) ジアミノピリミジンの調製

式4の化合物はプリン環系の構築で有用であり、かかる化合物は公知の化学を用いて容易に合成することができる。例えば、Y基はアミノおよび4-ハロピリミジンを含む求核置換反応を用いて導入することができる（Tetrahedron, 1984, 40: 1433）。別法として、パラジウム触媒反応（Wolfeら, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 7215）を用いることもできる。還元的アミノ化反応（Synthesis, 1975, 135）および（ハライド、スルホネートのごとき）親電子体でのアルキル化は4-アミノピリミジンからの式4の化合物の調製で有用である。5-アミノ基はニトレーションのごときアミン形成反応、続いての還元（Dhainantら, J. Med. Chem., 1996, 39: 4099）、アリアルアゾ化合物形成、続いての還元（Lopezら, Nucleosides and Nucleotides, 1996, 15: 1335）、アジド形成、続いての還元、またはカルボン酸誘導体の転位（例えば、シュミット、クルチウス、およびベックマン反応）を用いて導入す

40

50

ることができる。

【0196】

III 2. f.) 機能性化リンカー (X) ホスホネートの調製

芳香族または脂肪族アルデヒド、およびカルボン酸誘導体と付着したホスホネートエステルとのカップリングはセクション II. 2. d. に記載した式 III の化合物の調製で特に適している。かかるホスホネートエステルはセクション 1. 2. a で前記した方法によって調製される。

第2のリチウム化工程を用いてアルデヒド機能性を取り込むことができるが、芳香族アルデヒドを生成させることが知られている他の方法も同様に考えることができる（例えば、Vilsmeier-Hack 反応、Reimer-Teimann 反応等）。第2のリチウム化工程において、リチウム化芳香族環を、アルデヒドを直接的に生成させる試薬（例えば、DMF、 HCO_2R 等）または公知の化学（例えば、アルコール、エステル、シアノ、アルケン等）を用いて引き続いてアルデヒド基に変換される基に導く試薬で処理する。また、これらの反応の系列を逆に行うことができ、すなわち、アルデヒド部位をまで一体化させ、続いてリン酸化反応を行うことが考えられる。反応の順番は反応条件および保護基に依存するであろう。リン酸化に先立ち、よく知られた多数の工程を用いてアルデヒドを保護するのが有利であり得る（ヘミアセタール、ヘミアミナル等）。次いで、リン酸化の後にアルデヒドをマスク解除することができる（Protective groups in Organic Synthesis, Greene, T.W., 1991, Wiley, New York）。

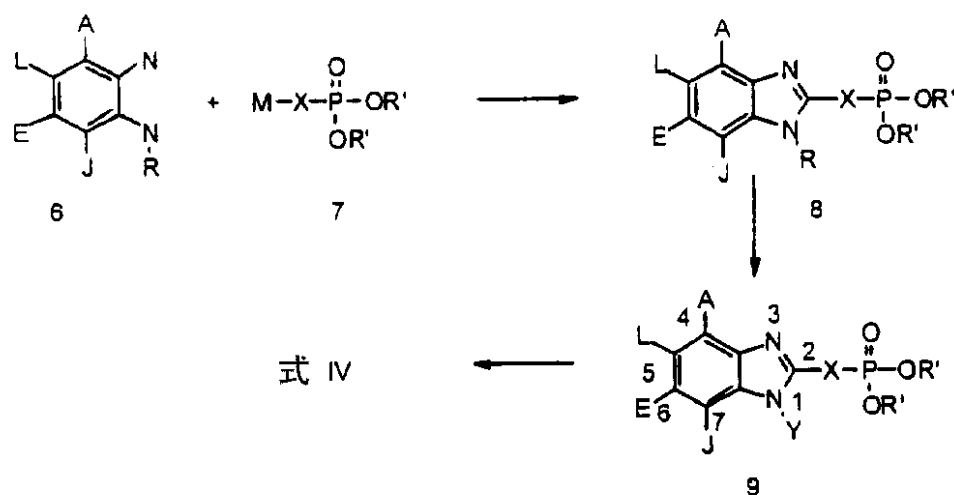
【0197】

III. 3) ベンズイミダゾールベースの阻害剤

本発明に含まれるベンズイミダゾール化合物の合成は、典型的には、以下の一般的工程：（a）ホスホネートエステルの脱保護、（b）複素環の置換、（c）2-置換基の置換または修飾、（d）ベンズイミダゾール環系を生成させる環化、（e）置換された1,2-フェニレンジアミン前駆体の合成、および f）機能性化リンカー (X) ホスホネートの調製のいくつかまたは全てを含む。各工程の詳細な議論を以下に与える。

【0198】

【化83】



【0199】

III. 3. a) ホスホネートエステルの脱保護

ホスホネートエステルの脱保護はセクション II. 2. a. に記載されたごとくに行う。

【0200】

III. 3. b) 複素環の置換

式8のベンズイミダゾール環系は式9の所望の化合物を供するためにさらなる技巧を要するであろう。

i) フェニル環の置換

親電子および求核置換反応は式9によって含まれた所望の置換の取り込みを可能することができる (March, Advanced Organic Chemistry by, Wiley-Interscience, 1992, 501-521: 641-654)。例えば、四塩化炭素またはクロロホルムのごときハロゲン化溶媒中でのAがNH₂である式8の化合物のNBS、NCSまたはNISでの処理は式9のハロ-置換化合物を与える (Lおよび/またはJはハロゲンである)。AがNO₂であり、Lおよび/またはJがアルケニル、アルキニル、アルキル、またはアリール基であり、YがHまたはアルキルである式9の化合物は、Stilleカップリングを介して (Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25: 508-524)、AがNO₂であり、RがHまたはアルキルであり、Lおよび/またはJがハロゲン、好ましくはプロミドまたはヨージドである式8から調製することができる。DMF、トルエン等のごとき溶媒中での、AがNO₂であり、Lおよび/またはJがプロミドである式8の化合物の、カップリング試薬 (例えば、トリブチル(ピニル)スズ、フェニルボロニック酸、プロパルギルアルコール、N,N-プロパルギルアミン等) での処理はカップリング産物を与える。かく得られる化合物は要すれば修飾することができる。例えば、ピニルまたはプロパルギルアルコール誘導体を水素化して、各々、エチルまたはプロピルアルコール誘導体を得ることができる。これらのアルコールは、それを求核置換反応に付すことによって、アルキルハライド (参考: Wagner, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5579 またはアルキルスルホネート等を介してアミノアルキル化合物のごとき多数の置換されたアルキルまで、要すれば、さらに修飾することができる (March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, Fourth Edition, 1992, 293-500)。別法として、これらの置換は金属交換、続いて適当な求核体でのクエンチングによってなすことができる (Jerry March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 1992, 606-609)。求核付加反応は式9の化合物を調製するのに有用である。例えば、AがNO₂であり、Lおよび/またはJがハロゲンである場合、アルコキシド、チオール等のごとき求核体はハロゲン置換産物を与える (March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, Fourth Edition, 1992, 649-676)。もう1つの例は、Stilleカップリングを介して合成されたオレフィン (例えば、スチリルタイプ) 上での付加反応、例えば、シクロプロパン化 (Vorbruggen, Tetrahedron Lett., 1975, 629) である。

【0201】

要すれば、これらの置換化合物はさらに修飾して所望の産物とすることができる。例えば、NO₂のNH₂への還元は多くの異なる方法、例えば、Pd/C、H₂、水性Na₂S₂O₄等で行うことができる (Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, 412-415)。これらの第一級芳香族アミンは要すれば修飾することができる。例えば、N-アセチル誘導体はピリジンのごとき塩基の存在下で塩化アセトールまたは無水酢酸での処理によって調製することができるか、あるいはモノ-もしくはジ-アルキルアミンは、DMFのごとき極性溶媒中でNaHのごとき塩基を用いる直接的アルキル化によって、あるいは還元的アルキル化によって (より多くの方法については、参照: Abel-Magid, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5595; または参照: March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, Fourth Edition, 1992, 898-900 参照) 合成することができる。

【0202】ii) イミダゾール環のアルキル化

式8 (ここに、RおよびJは共にHである) の複素環のアルキル化は非常に多数の親電子

10

20

30

40

50

体に使用できる2つの区別される方法を介して得られる。

Mitsunobuアルキル化

式8のベンズイミダゾール環系のアルキル化は、 CH_3CN のごとき極性溶媒中でのアルコール、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシトの複素環およびヒンズ塩基のごとき非求核塩基での処理によって達成される (Zwierzakら, Liebig's Ann. Chem. 1986, 402)。

塩基アルキル化

別法として、式8のベンズイミダゾール環系はDMFのごとき極性非プロトン性溶媒中、適当な塩基、好ましくは炭酸セシウムで脱プロトン化することができ、得られたアミンは適当な親電子成分 $\text{Y-L}'$ (ここに、 L' は脱離基、好ましくはブロミドまたはヨージド)でアルキル化される。

【0203】

III. 3. c) 2-置換基の置換または修飾

式8の合成で考えられるもう1つの鍵となる中間体は置換された2-メチルベンズイミダゾールである。これらの化合物は Ac_2O を適当な1,2-フェニレンジアミンで縮合させることによって調製することができる (Phillips, J. Chem. Soc., 1928, 29:1305)。これらの化合物は X が CH_2ZCH_2 ($\text{Z}=\text{O}, \text{S}, \text{NH}$)である式IVの合成で有用である。例えば、 $\text{Z}=\text{O}$ である化合物は、2-メチルベンズイミダゾールのNBSのごときハロゲン化剤での処理、続いてのヒドロキシメチルホスホネートとの反応 (また、セクション6、リンカー- PO_3R_2 の合成参照)によって容易に調製される。別法として、ヘテロ置換されたメチルホスホネートは、置換2-メチルベンズイミダゾールの酸化を含めた種々の方法を用いて調製することができる適当な求核体、例えば、2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール化合物とのホスホノメチルハライドまたはスルホネート上の置換反応 (Phillionら, Tetrahedron Lett., 1986, 27:14774)によって調製することができる。

同様に、 X がカルボキシプロピルまたはスルホプロピルである式IVの化合物は、DMFのごとき極性非プロトン性溶媒中、 NaH のごとき塩基の存在下で、2-(2-ヨードエチル)ベンズイミダゾールおよび対応するホスホノメチルカルボキシレートまたはホスホノメチルスルホネートの反応 (Carreteroら, Tetrahedron, 1987, 43, 5125)から調製することができる。置換された2-(2-ヨードエチル)ベンズイミダゾールは対応する置換ジアミンおよび3-ハロプロパンアルデヒドの縮合から調製することができる。また、-ホスホスルホン酸の調製については、文献Magnin, D. R.ら, J. Med. Chem., 1996, 39, 657参照。

【0204】

X が全て炭素、例えば、 $-(\text{CH}_2)_3-$ である式8の化合物はジアルキルホスホノプロピペニルトリブチルスタン (J. Org. Chem., 1993, 58:1986, 27:1051)のStilleカップリング (Stille Angrew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25:508-524)によって調製することができる。

X がアミドリリンカー、例えば、 $-\text{CONHCH}_2-$ である式8の化合物は以下の2工程を用いて合成することができる。酢酸のごとき極性溶媒中の適当な1,2-フェニレンジアミンのトリハロメチルアセトアミド、好ましくはトリクロロメチルアセトアミドでの処理、続いてのトリハロメチル基の強水性塩基 (例えば、 KOH)での処理はベンズイミダゾール-2-カルボン酸を与える (Eur. J. Med. Chem., 1993, 28:71)。塩化メチレンのごとき極性溶媒中での縮合剤 (例えば、 pyBOP)の存在下での該酸のアミノホスホネート、例えば、ジエチル (アミノメチル)ホスホネートとの縮合はアミドリリンカーホスホネートを供する。

X がアミドリリンカー、例えば、 $-\text{NHCOCH}_2-$ である式8の化合物は以下の2工程を用いて合成することができる。 MeOH のごとき極性溶媒中での適当な1,2-フェニレンジアミンの臭化シアンでの処理 (Johnsonら, J. Med. Chem.,

10

20

30

40

50

1993, 36:3361)は2-アミノベンズイミダゾールを与える。標準的なカップリング条件を用いる2-アミノベンズイミダゾールのカルボン酸、例えば、ジエチル(カルボキシメチル)ホスホネートとの縮合(Klausnerら, Synthesis, 1972, 453)はアミドリンカーホスホネートを供する。2-アミノベンズイミダゾールは公知の方法を用いて2-アジドベンズイミダゾールを介して2-ブロモベンズイミダゾールから調製することができる(Chem. Rev., 1988, 88:297)。

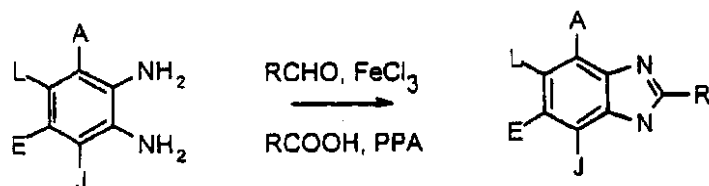
【0205】

III. 3. d.) ベンズイミダゾール環系への環化

式8のベンズイミダゾール環系は、好ましくは、(a)DMF、EtOH等のごとき極性溶媒中、 Fe^{3+} 塩、好ましくは FeCl_3 の存在下で、(b)トルエンのごとき非極性溶媒中での還流、続いての好ましくはヨウ素での酸化(Bistocchiら, Collect. Czech. Chem. C, 1985, 50(9):1959)、(c)保護アルデヒドの場合、最初の縮合はTHFのごとき極性溶媒中、希薄無機酸、好ましくは10% H_2SO_4 の存在下で達成することができ、続いて I_2 で酸化する、公知の方法を用いて、置換1, 2-フェニレンジアミンのアルデヒド(RCHO、ここにRは例えば脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族またはヘテロ芳香族である)との縮合によって構築することができる。別法として、このカップリングは、Heinら, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 427; およびApplegateら, 米国特許第5, 310, 923号によって報告されている方法によって、無水物(RCOOCOR)、カルボン酸(RCOOH)で、またはニトリル(RCN)で達成することができる。

【0206】

【化84】



【0207】

III. 3. e.) 置換された1, 2-フェニレンジアミン

式IVの化合物の調製で利用される1, 2-フェニレンジアミンは当該分野でよく知られた方法を用いて合成することができる。

(a) RがHである式6の化合物は単純な芳香族化合物から合成することができる。高または低活性であるかを問わず、ほとんどの芳香族化合物はニトロ化することができる。何故ならば、非常に種々のニトロ化剤は入手できるからである(March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 1992, 522-525)。第一級芳香族アミンは、しばしば、塩化アセチルまたは無水酢酸での処理によるニトロ化の前に、N-アセチルとして保護される。60% HNO_3 および H_2SO_4 を用いるこれらのアセトアニリドのニトロ化(Mongera, J. Med. Chem., 1995, 38:1786; Ridd Chem. Soc. Rev. 1991, 20:149-165)、続いて強酸(例えば、 H_2SO_4 、 HCl 等)での脱保護、および得られたニトロアニリンの水素化(例えば、 H_2 、 Pd/C ; $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 等)により所望の置換1, 2-フェニレンジアミンが得られる。同様に、置換アリールハライド(F、Cl、Br、I)もニトロ化してa-ハロニトロアリール化合物が得られ、続いて求核付加(例えば、 NH_3 、 NH_2OH 等)および還元してジアミンが得られる。

(b) Aが NO_2 であってRがHである式6のジアミンはGrivasら, Synthesis 1992, 1283およびTianら, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1993, 257および適当なo-ニトロアニリンの方法を用

いて生産することができる。種々の反応を用いて *o*-ニトロアニリンを置換することができる。例えば、ニトロアニリンのハロゲン化（例えば、 Br_2 、 Cl_2 等）は対応する4,6-ジ置換またはモノ置換ニトロアニリンを与え、これはさらに後記段階で修飾することができる。ニトロ基は多数の試薬、好ましくは、亜ジチオン酸ナトリウムで還元して対応するジアミンが得られる。次いで、まず二酸化セレンで、続いて硝酸で2,1,3-ベンゾセレナジアゾールを生成させることによって、このジアミンをニトロ化条件に付すことができる。置換されたニトロ-1,2-フェニレンジアミンはニトロ2,1,3-ベンゾセレナジアゾールの水性ヨウ化水素または $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{S}$ での処理によって生成される（Nyhammarら, Acta, Chem. Scand. 1986, B40:583）。同時にジアミンを保護する他の方法も考えられる。

10

【0208】

(c) Rがアルキルまたはアリールである式6の化合物はOhmoriら, J. Med. Chem. 1996, 39:3971の方法を用いて合成することができる。種々のアルキルアミンでの処理、続いてのニトロ基の還元（例えば、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ）による*o*-ハロニトロベンゼンの求核置換は所望の化合物を与える。別法として、RがHである式6の化合物は*o*-アジドニトロベンゼンを介してこれらの*o*-ハロニトロベンゼンから合成することができ、続いてニトロ基を還元して所望の化合物が得られる。

(d) 別法として、RがHでない式6のジアミンは還元剤、好ましくは NaBH(OAc)_3 の存在下での*o*-ニトロアニリンの種々のアルデヒドでの還元的アルキル化（例えば、アルキル、アリール等）、続いてのニトロ基の還元（例えば、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$; Pd/C 、 H_2 等）によって調製される（Magidら, Tetrahedron Lett. 1990, 31:5595）。

20

【0209】

III. 3. f.) 機能性化リンカー(X)ホスホネートの調製

機能性化リンカー(X)ホスホネートはセクションII. 2. fに記載されたごとくに合成される。

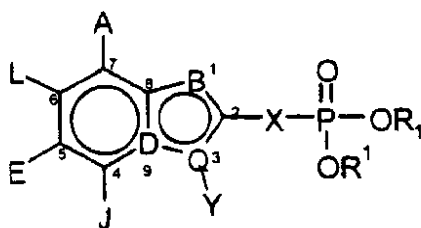
II. 4) インドールおよび9-アザインドールベースの阻害剤

本発明に含まれるインドールおよび9-アザインドールの合成は、典型的には、以下の工程：(a) ホスホネートエステルの脱保護、(b) 複素環の環置換、(c) X基を導入するための2-置換基の修飾、(d) 閉環によるホスホネート管複素環の合成、(e) 2-ニトロまたは2-アミノアルキルベンゼン誘導体の合成、および(f) 機能性化リンカー(X)ホスホネートの調製のうちのいくつかまたは全てを含む。

30

【0210】

【化85】



10

40

【0211】

III. 4. a) ホスホネートエステルの脱保護

ホスホネートエステルの脱保護はセクションII. 2. aに記載されたごとに行われる。

III. 4. b) インドール複素環の環置換

i) 複素環上のY基の導入

複素環のピロール環上へのY基の導入は、使用する反応条件に応じて、炭素においてまた

50

は窒素上で選択的に達成される。また、Y基のこの選択的置換はベンゼン環上のA、L、E、J置換基の立体化学を定義する。インドール塩基の炭素(C-3)の置換はパラジウム媒介化学を用いて達成することができる(Heck, R. F., *Palladium Regents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, 1985)。一般に、これらの反応は、パラジウム触媒の存在下、C3-インドールまたは-プロモインドールとボロニック酸(Pure & Appl. Chem. 1991, 63: 419)およびスタナン(Stille, J. K.ら, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106: 4630)とのカップリングを含む。末端アセチレンは修飾されたStephens-Castro反応において(Sonogoshira, K.ら, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 4467; Sakamoto, T.ら, *Synthesiss*, 1983, 312)塩化銅(I)およびパラジウム触媒の存在下で反応する。これらのアルキニルまたはアルケニル基は、特異的触媒の選択による水素化反応によって、さらに、アルケニルまたはアルキル置換に変換することができる(Hutchins in Patat, *The Chemistry of Functional groups*, Wiley, New York, 1983, 571; Lindlar, H.ら, *Org. Synth. Coll.*, 第V巻, 1973, 880)。これらのカップリング反応のための前駆体はN-ハロスクシンイミド(Mistry, A. G.ら, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27: 1051)または臭化過臭化ピリジニウム(Erickson, K. L.ら, *Syn. Commun.*, 1981, 11: 253)のごとき試薬を用いてインドールのC-3位での水素化によって作成することができる。式10の化合物におけるインドールのN-1位へのY基の導入はハライドまたはスルホネートでの塩基促進アルキル化によって得ることができる。適当な塩基は非プロトン性溶媒中での炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムを含む(Guida, W. C.ら, J. Org. Chem., 1981, 46: 3172; Kikugawa, Y., *Synthesiss*, 1981, 124)。アリールインドールのパラジウム触媒N-アルキル化はY基を導入するための適用可能な方法である(Wolfe, J.ら, J. Org. Chem., 1996, 61: 133)。別法として、Mitsunobu反応条件を、種々のアルコールを用いる複素環のN-置換で 사용할 ことができる(Mitsunobu, O., *Synthesiss*, 1981, 1)。

【0212】

ii) 複素環のベンゼン環の置換

式10中の置換基A、L、EおよびJはインドールまたはインドール前駆体での反応を介して導入することができる。例えば、置換基は置換反応によって複素環に導入することができる(Hegeudus, L. S., *Angrew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1988, 27: 113)、さらに、この段階において所要の官能基に変換することができる。ベンゼン環上の官能基は、リンカーホスホネートの付加の後およびホスホネートジエステルの脱保護の前に変換される。

アミノ基は複素環のニトロ化反応を介してニトロ基から導入することができる(Masuda, T.ら, *Heterocycles*, 1987, 26, 1475)。インドールのニトロ化反応の結果、4-および6-位置異性体の混合物が得られる。選択性はベンゼン環上の他の置換基に基づく。ニトロ官能基の還元は水素化または化学的還元(例えば、Sn/HCl)のごとき方法を利用して達成される。別法として、選択的ニトロ基還元は水性ジチオン酸ナトリウム反応によって得られる。これらの条件は二重結合の水素化またはハロゲンの還元的脱離を回避する(Org. Syn. Coll. 第3巻, 1955, 69)。アミンを用いてジアゾ化反応によって他の基を導入することができる(Wulffman, in Patat *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Wiley, New York, 1978, 286-297)。アミノ基は他の置換反応を容易とすることが予測される。複素環のハロゲン化反応の結果、4-および6-アミノインドール異性体でのA、L、E、J

置換が得られる。プロモまたはヨード置換基は遷移金属化学によってさらに種々の置換基に変換することができる (Heck, R. F., *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, 1985)。Mayerら (J. Org. Chem., 1986, 51: 5106) によって工夫された金属化戦略を用いて5 - 位の異なる基 (例えば、CO₂R、COR、SMe、アルキル、アリール) を置換することができる。

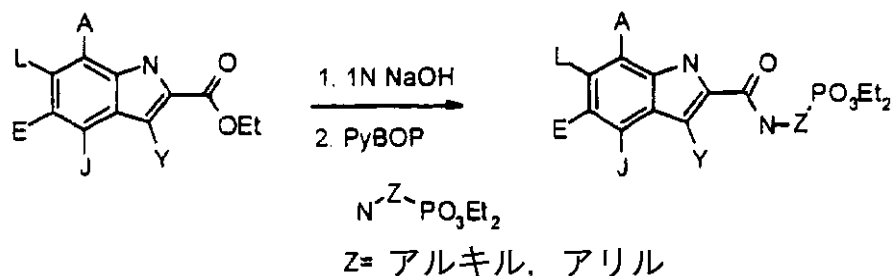
【0213】

III. 4. c.) ホスホネートを持つX基を導入するための2 - 置換基の修飾

2 - 置換インドール複素環は式10の化合物の合成で有用な中間体に変換することができる。例えば、Xがメチレンアミノカルボニルである式Iの化合物は後記で示す2工程手法を介して得ることができる。インドール - 2 - カルボン酸エステルは標準的な塩基性条件 (例えば、NaOH、K₂CO₃) を用いて加水分解される。得られたカルボン酸は、Pyrr-BOPのごとき公知のカップリング剤を利用して (Tetrahedron Lett., 1991, 32: 6387)、カップリングしてアミノ置換ホスホネートとでアミド結合を形成する (Klausnerら, Synthesis, 1972, 453; Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer, New York, 1984)。置換されたインドール - 2 - カルボン酸エステルは、例えば、Reissertインドール合成によって調製することができる (Rosenmond, P.ら, Ber., 1966, 99: 2504)。反応は温和な塩基の存在下で2 - ニトロトルエンとアセト酢酸エチルとの縮合、続いての還元的環化を含む。

【0214】

【化86】



【0215】

Xがカルボキシプロピルまたはスルホプロピルである式10の化合物は、極性非プロトン性溶媒 (例えば、DMF) 中、塩基 (例えば、NaH) の存在下で2 - (2 - ヨードエチル) インドールおよび対応するホスホノメチルカルボキシレートの反応から調製することができる (Carreteroら, Tetrahedron, 1987, 43, 5125)。置換された2 - (2 - ヨードエチル) インドールは公知のインドール化学 (例えば、フィッシャーインドール合成) を用いて調製される。 - ホスホスルホン酸の調製については、Magnin, D. R.ら, J. Med. Chem., 1996, 39, 657 参照。

よく報告されている文献の手法により、インドールの2 - 置換基の他の修飾を用いて、式10の種々の化合物を合成することができる。例えば、Xがカルボニルアルキルである式10の化合物は、2 - カルボキシアリールインドールからその対応する酸塩化物へ変換し、続いてアリールホスファイトとArbuzov反応 (Chem. Rev., 1984, 84: 577) をさせて2 - (2 - ジアルキルホスホノカルボニルエチル) インドールを得ることを介して2 - カルボキシアリールインドールから調製することができる。これらの - ケトホスホネートはα - ヒドロキシホスホネートおよび - ジハロホスホネートに変換することができる (Smythら, Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4137)。これらの - ジハロホスホネートを合成するもう1つの方法についてはMartinら, Tetrahedron Lett., 1992, 33, 1839 参照。 3 - 置換

インドールは2 - 位において選択的に臭素化することができる (Mistry, A. G. ら, Tetrahedron Lett., 1986, 27: 1051)。これらの中間体はXがアルキル、アリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルチオ、およびアリールチオである化合物の調製で有用である。例えば、該プロモは求核置換反応を介してかかる基によって置換することができる。別法として、ホスホネート含有芳香族ボロニック酸、アルケニルスタナンまたはアルキニルX基はパラジウム媒介化学で導入することができる (Heck, R. F., Palladium Reagents in Organic Synthesis, Academic Press, New York, 1985)。別の金属化経路において、N - 置換または保護インドールは種々の親電子体との反応で有用な2 - 位でのリチウム化反応を受ける (Synthesis, 1991, 1079; Heterocycles, 1992, 33: 173)。X基としてアルコキシアルキルを含有する式10の化合物は、アルデヒド (例えば、ホルムアルデヒド) でクエンチングすることによって、金属化反応から得られたインドール - 2 - カルピノール中間体から合成することができる。ホスホネート基はヒドロキシルのジアルコキシホスホノメチルハライドでのO - アルキル化によって導入される。

10

【0216】

XおよびY置換基が縮合されて環状インドールを与える式10の化合物は2つの一般的な方法で作成することができる。脂環縮合化合物はプロパルギルホスホネートと3 - ビニルインドール誘導体とのディールス - アルドラー反応によって作成することができる (Pindur, U. Heterocycles, 1988, 27, 1253)。複素環環状インドールはHeckタイプの反応によって (Tetrahedron Lett., 1996, 37: 2659)、またトリプタミン誘導体とアルデヒドとの閉環反応によって (Peng, S. Q. ら, Liebigs, Ann. Chem., 1993, 2: 141; Pellegrini, C. ら, Tetrahedron - Asymmetry, 1994, 5: 1979) インドール - 2 - メチレンアミンから合成される。環状複素環上のホスホネートエステルはジアルコキシホスホノメチルトリフレートによって置換することができる (Tetrahedron Lett., 1986, 27: 1477)。

20

【0217】

III. 4. d) 閉環によるホスホネート置換インドールの合成

もう1つの合成経路において、式10の化合物は閉環反応によって組み立てられる (Sunberg, R. J., Indoles: Academic Press: San Diego, 1996)。

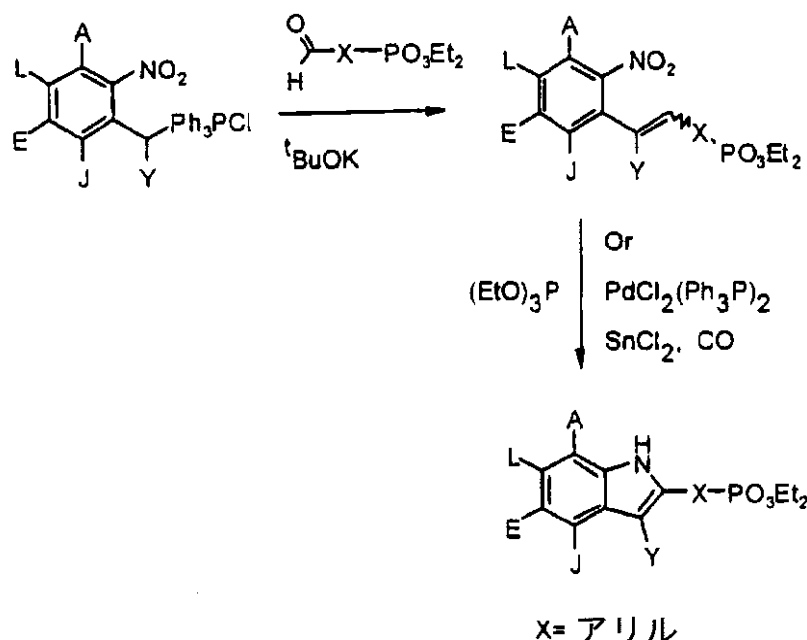
30

かかる合成系列の1つはホスホネート置換アリールアルデヒドの使用を含む。このアルデヒドは2 - ニトロベンジルイリドと縮合され、これは2 - ニトロベンジルトリフェニルホスホニウムクロリドを塩基、例えば、カリウムt - ブトキシドで処理することによってイン・サイチュで生成する。ウィティッヒ塩は2 - ニトロベンジルハライドとトリフェニルホスフィンとの反応による通常の条件下で作成される (Murphy, P. B. ら, Chem. Soc. Rev., 1988, 17: 1; Maryanoff, B. E. ら, Chem. Rev. 1989, 89: 863)。

【0218】

40

【化87】



10

20

【0219】

次いで、縮合から得られたジアステレオマー混合物を還流条件下でトリエチルホスフィンで処理する。この鍵となる工程はニトロ基の還元および式10におけるごとき置換されたインドール複素環が得られるニトロンのスチリル二重結合への付加を含む (Gelmi, M. L. ら, J. Chem. Soc. Perkin I, 1993, 969)。
 また、2-ビニルニトロベンゼンは2-ハロニトロベンゼンおよびビニルスズ試薬の間の遷移金属触媒カップリング反応のとき他の公知の方法を用いて調製することができる。前記系列をXがアリール基である式10の化合物の合成で用いることができる。種々のホスホネート置換アリールアルデヒドを調製することができ、この縮合で使用される。
 これらのタイプの還元的環化は一酸化炭素雰囲気下での触媒量のPdCl₂-SnCl₂の存在下で達成することができる (Akazome, M. ら, Chem. Lett. 1992, 769)。Lrock, R. C. ら, (J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 6689) によるもう1つの遷移金属触媒合成アプローチもまた閉環反応による式Iの化合物を得るのに適している。

30

【0220】

インドール合成で有用なもう1つの閉環方法は2-ハロアニリンおよびアルキン、アルケンまたはケトンの間のパラジウム触媒環化反応である (J. Org. Chem., 1997, 62(9), 2676; 62(19), 6464, 6507)。より重要には、このアプローチは、インドールFBPase阻害剤の合成に適用することができる固相でのインドールのコンビナトリアル合成で採用されてきた (Tetrahedron Lett. 1997, 38(13), 2307)。

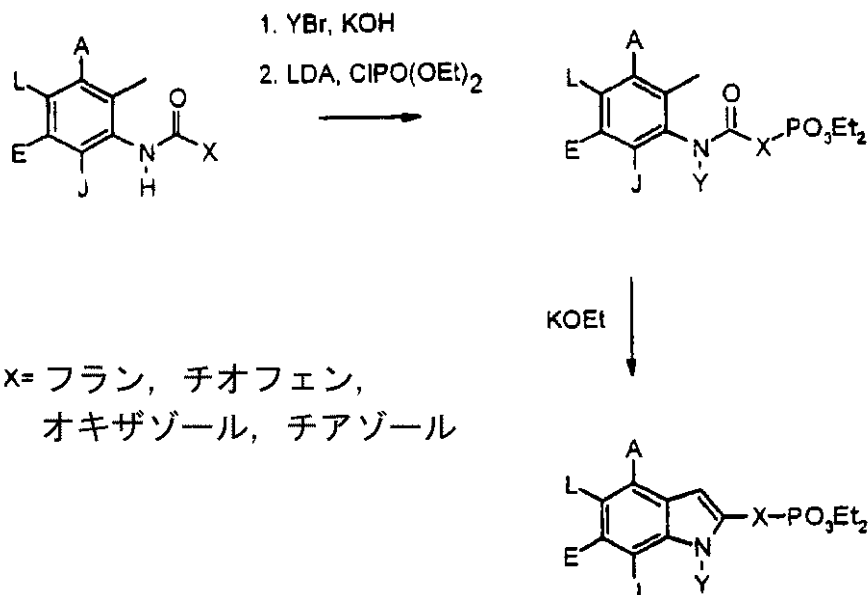
40

式10の化合物はMadelungインドール合成として知られているo-トルイジンアミド環化から調製される (Brown, R. K., Indoles, Wiley, New York, 1972パートI; Houlihan, W. ら, J. Org. Chem., 1981, 46: 4511)。該アミドはカリウムエトキシドの存在下で修飾されたMadelung反応条件下で環化される。環化前駆体はアミドのN-アルキル化、続いてのLDAのとき非求核塩基での処理、およびヘテロアリールアニオンのクロロジアルキルホスホネートでのクエンチングによって調製される。出発アミドは置換o-トルイジンおよび酸塩化物の付加産物である。

【0221】

50

【化 8 8】



10

【0222】

2 - アシルアミノベンジリデンホスホランはアミドカルボニル基との分子内ウィティッヒ反応によってインドールに至る (Le Corre, M. ら, Tetrahedron, 1985, 41: 5313; Capuano, L. ら, Chem. Ber., 1986, 119: 2069)。

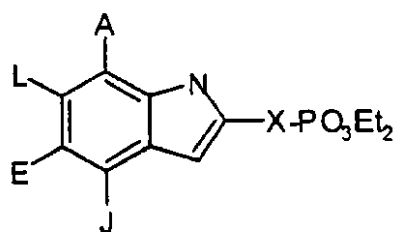
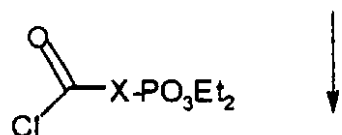
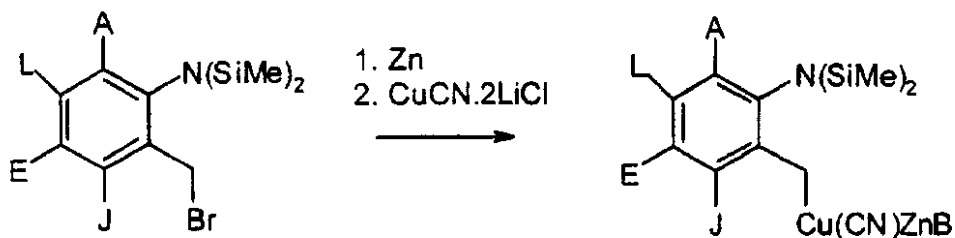
20

別法として、式 10 の化合物は、o - トルイジンを 2 当量のリチウム化剤 (例えば、n - BuLi) および TMSCl で処理し、続いて臭素化することによってシリル化 2 - アミノベンジルプロミドから得ることができる。次いで、混合された有機金属中間体は Zn および可溶性銅複合体 (CuCN · 2 LiCl) との反応によって調製される。この反応性中間体はアシル塩化物での環化を受けて高度に置換された化合物を得る (Chen, H. G. ら, Tetrahedron Lett. 1989, 36: 4795; Bartolli, G. ら, J. Chem. Commun., 1988, 807)。

30

【0223】

【化 8 9】

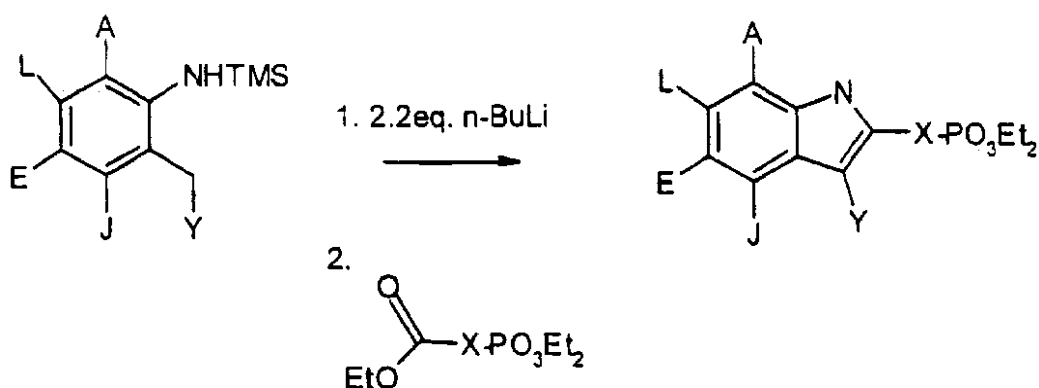


【 0 2 2 4 】

別法として、式 10 の C - 2 および C - 3 置換複素環はカルボン酸エステルと N - トリメチルシリルトリジンとの有機二リウチウム中間体との縮合によって作成することができる (Smith, A. B. ら, Tetrahedron Lett., 1985, 26: 3257; Li, J. P. ら, Synthesis, 1988, 73)。

【 0 2 2 5 】

【 化 9 0 】



【 0 2 2 6 】

フィッシャーインドール合成として知られているもう 1 つの古典的方法において、式 10 の化合物はヒドラゾン形成を介してアルデヒドまたはケトンと共にアリールヒドラジンから合成することができる。ヒドラゾンのルイス酸触媒 [3 . 3] シグマ指向性転位、続いてのエナミンの環化の結果、置換インドールが得られる (Robinson, The Fischer indole synthesis; Wiley: New York, 1983)。塩化亜鉛は多くの公知の条件の中で最も頻繁に使用される試薬であるが、種々の金属ハライドまたは酸 (例えば、酢酸、硫酸) も反応を促進する (Synthesis, 1980, 2222)。温和な酸は公知の C - 2 および C - 3 縮合インドールの合

10

20

30

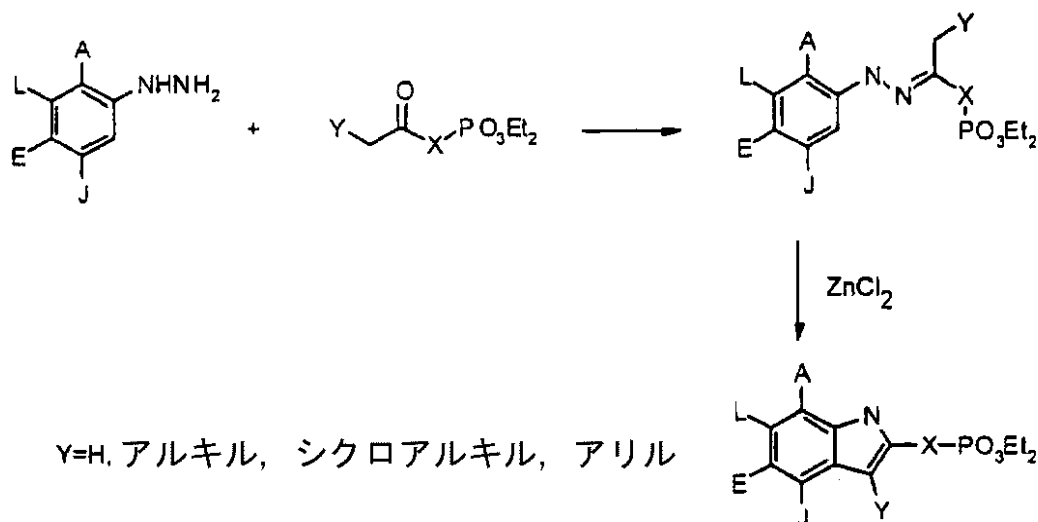
40

50

成で使用される (Simuzu, I.ら, Chem. Pharm. Bull., 1971, 19:2561)。

【0227】

【化91】



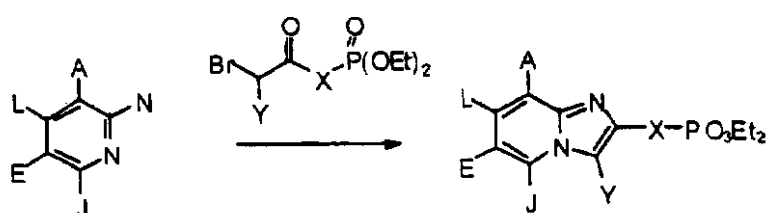
10

【0228】

また、(イミダゾピリジンとしても知られている) ホスホネート置換 9 - アザインドールは閉環反応を介して合成することができる (Heterocycles, 1997, 45(5), 897; Synthesis, 1996, 927)。9 - アザインドールで有用な 1 つの方法は、下記で示された、2 - アミノピリジンおよび α - ハロケトン (例えば、
- プロモケトン、
- クロロケトン) およびケトン誘導体の間の環化反応である (J. Heterocycl. Chem., 1989, 26, 1875)。

【0229】

【化92】



30

【0230】

α - プロモケトンセグメントにホスホネートエステルを存在させるのは有利であるが、ホスホネートを存在する 9 - アザインドールに導入するのが有利である。例えば、2 - ホスホノメチルアミノカルボニル - 9 - アザインドールは、セクション II . 4 . b (ホスホネートと共に X 基を導入するための 2 - 置換基の修飾) に記載されているごとく (2 - アミノピリジンおよびエチルプロモピルベートの間の環化反応を介して利用できる) 2 - エトキシカルボニル - 9 - アザインドールから調製することができる。2 - ホスホノメトキシメチル - 9 - アザインドールは以下の系列: セクション II . 4 . b に記載された 2 - エトキシカルボニル基の 2 - ヒドロキシメチル基への還元、続いてのジアルキルホスホノメチルハライド (好ましくは、ヨージド) でのアルキル化から合成することができる。9 - アザインドールの他の修飾は前記したごとくに行うことができる。

40

【0231】

II . 4 . e) 2 - ニトロまたは 2 - アミノアルキルベンゼン誘導体の合成

置換されたベンゼン核の形成ブロックはアルキルベンゼンのニトロ化によって得られる。

これらの化合物はさらに 2 - アミノアルキルベンゼンに変換することができる。2 - アミ

50

ノアルキルベンゼンはアニリン誘導体のアルキル化から得ることができる。これらの基での種々の置換は以下の公知の化学により作成することができる (March, J., Advanced Organic Chemistry, J. Wiley, New York, 1992, 501-568)。N-アシルおよびN-アルキル前駆体は前記した方法によって得ることができる。

【0232】

II. 4. f) リンカー (X基) ホスホネートジエステルの合成

機能性リンカー (X) ホスホネートはセクション II. 2. f に記載されているごとくに合成される。

【0233】

処方

本発明の化合物は約 0.1 mg/kg/用量ないし約 100 mg/kg/用量、好ましくは約 0.3 mg/kg/用量ないし約 30 mg/kg/用量の合計日用量にて経口投与される。最も好ましい用量範囲は 0.5 ないし 10 mg/kg (ほぼ 1 ないし 20 ミリモル/kg/用量) である。有効成分の放出速度を制御するための時間-放出調製の使用が好ましいであろう。用量は便利な多くの分割用量にて投与することができる。他の方法を用いる場合 (例えば、静脈内投与)、化合物は 0.3 ないし 300 ミリモル/kg/分、好ましくは 3 ないし 100 ミリモル/kg/分の速度で患部組織に投与される。このような速度は、これらの化合物を以下に記載のように静脈に投与した場合、容易に維持することができる。

【0234】

本発明の目的では、化合物は、医薬上許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する処方にて、経口、非経口、吸入、スプレー、局所、または直腸投与を含めた種々の手段によって投与することができる。本明細書で用いる非経口なる用語は、種々の注入技術にての、皮下、静脈内、筋肉内および鼻孔内注射を含む。本明細書で用いる鼻孔内および静脈内注射はカテーテルを通す投与を含む。経口投与が一般に好ましい。

有効成分を含有する医薬組成物は意図した投与方法に適したいずれの形態であってもよい。経口使用で使用する場合、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散粉末または顆粒剤、エマルジョン、ハードまたはソフトゼラチンカプセル、シロップ剤またはエリキシル剤を調製することができる。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造の技術分野で公知のいずれの方法で調製することもでき、かかる組成物は、味のよい組成物を提供するには、甘味剤、フレーバー剤、着色剤および保存剤を含めた 1 以上の剤を含有することができる。錠剤の製造に適した非毒性医薬上許容される賦形剤と混合した有効成分を含有する錠剤は許容される。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウムまたはナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはナトリウムのごとき不活性希釈剤、トウモロコシ澱粉またはアルギン酸のごとき顆粒剤および崩壊剤、澱粉、ゼラチンまたはアカシアのごとき結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのごとき滑沢剤であり得る。錠剤は被覆されていなくてもまたはマイクロカプセル化を含めた公知の技術で被覆して胃腸管中での崩壊および吸収を遅延させ、それにより、長期間にわたって保持作用を提供することができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸のごとき時間遅延物質は単独でまたはワックスと共に使用することができる。

【0235】

経口使用のための処方、有効成分を不活性固体希釈剤、例えば、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合するハードゼラチンカプセルとして、または有効成分を水または落花生油、流動パラフィンまたはオリーブ油のごとき油媒体と混合するソフトゼラチンカプセルとして呈することができる。

本発明の水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した有効物質を含有する。かかる賦形剤はカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビラロピロリドン、アカシアガ

10

20

30

40

50

ムおよびアラビアガムのごとき懸濁化剤、および天然に生じるホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合産物（ポノオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合産物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールアンヒドリドに由来する部分エステルの縮合産物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）のごとき分散剤または湿潤剤を含む。水性懸濁液はp - ヒドロキシ - 安息香酸エチルまたはn - プロピルのごとき1以上の保存剤、1以上の着色剤、1以上のフレーバー剤およびスクロースまたはサッカリンのごとき1以上の甘味剤を含有することもできる。

【0236】

油懸濁液は有効成分を落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油のごとき植物油、または流動パラフィンのごとき鉱物油に懸濁させることによって処方することができる。経口懸濁液は蜜蝋、ハードパラフィンまたはセチルアルコールのごとき増粘剤を含有することができる。前記したものののごとき甘味剤、フレーバー剤を添加して味の良い経口製剤を供することができる。これらの組成物はアスコルビン酸のごとき酸化剤の添加によって保存することができる。

10

水の添加による水性懸濁液の調製に適した本発明の分散性粉末および顆粒は、分散もしくは湿潤剤、懸濁化剤、および1以上の保存剤と混合した有効成分を提供する。適当な分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤は前記したものが例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、フレーバー剤および着色剤も存在させることができる。

【0237】

20

本発明の医薬組成物は水中油エマルジョンの形態とすることもできる。油性相はオリーブ油または落花生油のごとき植物油、流動パラフィンのごとき鉱物油、またはこれらの混合物であってもよい。適当な乳化剤は、アラビアガムおよびトラガカントガムのごとき天然に生じるガム、大豆レシチンのごとき天然に生じるホスファチド、ソルビタンモノオレエートのごとき脂肪酸およびヘキシトールアンヒドリドに由来するエステルまたは部分エステル、およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートのごときこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物を含む。エマルジョンは甘味剤およびフレーバー剤も含有する。

【0238】

シロップおよびエリキシル剤はグリセロール、ソルビトールまたはスクロースのごとき甘味剤で処方することができる。かかる処方では粘滑薬、保存剤、フレーバー剤または着色剤を含有することもできる。

30

【0239】

本発明の医薬組成物は滅菌注射水性または油性懸濁液のごとき滅菌注射製剤の形態とすることもできる。この懸濁液は前記した適当な分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術により処方することができる。滅菌注射製剤は1, 3 - ブタンジオール中の溶液のごとき非毒性非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってよいが、あるいは凍結乾燥粉末として調製することができる。使用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌不揮発性油を溶媒または懸濁化媒体として通常に使用することができる。そのためには、合成モノグリセリドまたはジグリセリド等のような無刺激性不揮発油を使用してもよい。加えて、オレイン酸のごとき脂肪酸を同様に注射剤の調製で使用することができる。

40

【0240】

担体物質と組み合わせて単一投与形態を生じることができる有効成分の量は、処理すべき宿主および特定の投与様式に依存して変化するのである。例えば、ヒトへの経口投与を意図した時間 - 放出処方では、合計組成物の約5ないし約95%変化することができる適当で便宜な量の担体物質を配合した20ないし2000 μ モル（ほぼ10ないし1000 mg）を含有することができる。投与用の容易に測定することができる量を供する医薬組成物を調製するのが好ましい。例えば、静脈内注入を意図した水性溶液は、約30 mL / 時間

50

の速度での適当な容量の注入が起こることができるように、溶液 1 m l 当たり約 0 . 0 5 ないし約 5 0 μ モル（ほぼ 0 . 0 2 5 ないし 2 5 m g ）の有効成分を含有すべきである。

【 0 2 4 1 】

前記したごとく、経口投与に適した本発明の処方カプセル剤、カシェ剤または錠剤のごとき各々が有効成分の所定量を含有する離散的単位として；粉末または顆粒として；水性もしくは非水性液体中の溶液または懸濁液として；または水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして呈することができる。また、有効成分はポーラス、ねり薬またはペーストとして投与することもできる。

【 0 2 4 2 】

錠剤は所望により 1 以上のアクセサリ成分と共に圧縮または成形によって作成することができる。圧縮錠剤は、適当なマシンにて、所望により結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、澱粉グリコレートナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または崩壊剤と混合しても良い、粉末または顆粒のごとき自由流動形態の有効成分を圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、適当なマシンにて、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって作成することができる。錠剤は、所望により、被覆または刻んでいてもよく、例えば、所望の放出プロフィールを供するために種々の割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いてその中に有効成分の遅延または制御放出を供するように処方することができる。錠剤は、所望により、腸溶コーティングと共に供して、胃以外の腸の一部において放出を供することができる。これは、かかる化合物が酸加水分解に感受性である場合に特に式 I の化合物で有利である。

【 0 2 4 3 】

口中での局所投与に適した処方、フレーバーベース、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に有効成分を含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアのごとき不活性ベース中に有効成分を含有するパスティル；および適当な液体担体中に有効成分を含むマウスウォッシュを含む。

経口投与用の処方、例えば、カカオバターまたはサリチレートを含む適当なベースでの坐薬として呈することもできる。

腔投与に適した処方、適当であることが当該分野で知られている担体を有効成分に加えて含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー処方として呈することができる。

【 0 2 4 4 】

非経口投与に適した処方、処方を意図した受容者の血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌剤および溶液を含有することができる水性および非水性等張滅菌注射溶液；および懸濁化剤および増粘剤を含むことができる水性および非水性滅菌懸濁液を含む。処方は単位用量または単位用量密封容器、例えば、アンプルおよびバイアルで呈することができ、使用直前に、滅菌担体、例えば、注射用水、の添加のみを要する凍結乾燥条件で貯蔵することができる。注射溶液および懸濁液は前記した種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【 0 2 4 5 】

好ましい単位用量処方、薬物の日用量または単位、日サブ用量、またはその適当なフラクションを含有するものである。

しかしながら、特定の患者についての特異的用量レベルは、当業者によく理解されるように、使用される特定の化合物の活性、治療されるべき個体の年齢、体重、一般的健康、性別およびダイエット；投与の時間および経路；排泄速度；従前に投与された他の薬物；および治療を受けている特定の病気の重症度を含めた種々の因子に依存するであろう。

【 0 2 4 6 】

【実施例】

本発明のプロドラッグ化合物、その合成中間体およびそれらの製造方法は、以下に示すこ

10

20

30

40

50

れら化合物を製造する反応工程のいくつかを説明する実施例によってさらに明確に理解することができる。しかしこれら実施例によって、本発明が特定のものに限定されるものと解釈すべきではなく、現在知られている、あるいは今後開発される種々の化合物は、本発明の特許請求の範囲に入るものと考えられる。

【0247】

式IIで表される化合物は、文献記載の方法に当業者であれば容易に理解できる変更および追加を加えた方法によって準備される。一般に、これらの化合物は、S r i v a s t a v aの方法(J. Med. Chem. 19, 1020 (1976))によって合成される。別の方法は、以下に挙げる文献に記載されている: W o o dら、J. Med. Chem. 28: 1198 - 1203 (1985); S a g iら、J. Med. Chem. 35: 4549 - 4556 (1992); P a u l, Jr. J. Med. Chem. 28: 1704 - 1716 (1985); C o h e nら、J. Am. Chem. Soc. 95: 4619 - 4624 (1973)。

10

【0248】

式III~Vで表される化合物は、第III章に記載した方法に従って準備される(前記参照)。

式Iで表される化合物は、以下の実施例において詳述する方法を用いて準備される。

【0249】

実施例1:

塩化チオニル反応による1', 3'-シクロヘキシル環化プロドラッグの一般的合成法: ホスホン酸1 mmolを5 mLの塩化チオニルに加えた懸濁液を、還流温度で4時間加熱した。反応混合物を冷却し蒸発乾固した。得られた残さに、アルコール1 mmolおよびピリジン2.5 mmolを含有する3 mLのジクロロメタン溶液をに加えた。25°Cで4時間攪拌した後、反応混合物をおよびクロマトグラフィにかけた。

20

【0250】

この方法によって以下の化合物を合成した:

1. 1: 6-アミノ-8-(5'-ヒドロキシル-1', 3'-シクロヘキシル)ホスホノフラニル-9-フェネチルプリン: $C_{23}H_{24}N_5O_5P + 0.15H_2O$ としての計算値: C: 57.06; H: 5.06; N: 14.47. 実測値: C: 56.84; H: 4.83; N: 14.38.

30

【0251】

1. 2: 6-アミノ-8-(5'-ヒドロキシル-1', 3'-シクロヘキシル)ホスホノフラニル-9-ネオペンチルプリン, 少量異性体(minor isomer). $R_f = 0.4$ (10% MeOH - CH_2Cl_2). $mp = 248 \sim 250^\circ C$; $C_{20}H_{26}N_5O_5P + 0.5H_2O$ としての計算値(Anal. Calcd.): C: 52.63; H: 5.96; N: 15.34. 実測値: C: 52.62; H: 5.70; N: 15.32.

【0252】

1. 3: 6-アミノ-8-(5'-ヒドロキシル-1', 3'-シクロヘキシル)ホスホノフラニル-9-ネオペンチルプリン, 主要異性体(major isomer). $R_f = 0.35$ (10% MeOH - CH_2Cl_2). $mp = 225 \sim 230^\circ C$; $C_{20}H_{26}N_5O_5P + 0.5H_2O$ としての計算値: C: 52.63; H: 5.96; N: 15.34. 実測値: C: 52.74; H: 5.80; N: 15.32.

40

【0253】

1. 4: 6-クロロ-4,5-ジメチル-1-シクロプロピルメチル-2-[1'-ヒドロキシ-3', 5'-シクロヘキシルホスホノ-5-フラニル]ベンゾイミダゾール. $mp = 211 \sim 215^\circ C$. $C_{23}H_{26}ClN_2O_5P + 2/3H_2O$ としての計算値: C: 56.50; H: 5.64; N: 5.73. 分析値: C: 56.65; H: 5.54; N: 5.64.

【0254】

50

1.5: 6-クロロ-4,5-ジメチル-1-シクロプロピルメチル-2-[1'-アセチルヒドロキシ-3',5'-シクロヘキシルホスホノ-5-フラニル]ベンゾイミダゾール, 少量異性体. $R_f = 0.35$ (10% MeOH - CH_2Cl_2). $C_{25}H_{28}ClN_2O_6P + 1.5H_2O$ としての計算値: C: 55.00; H: 5.72; N: 5.13. 実測値: C: 55.19; H: 5.31; N: 4.65.

【0255】

1.6: 6-クロロ-4,5-ジメチル-1-シクロプロピルメチル-2-[1'-アセチルヒドロキシ-3',5'-シクロヘキシルホスホノ-5-フラニル]ベンゾイミダゾール, 主要異性体. $R_f = 0.4$ (10% MeOH - CH_2Cl_2). $C_{25}H_{28}ClN_2O_6P + 0.75H_2O + 0.1EtOAc$ としての計算値: C: 56.37; H: 5.64; N: 5.18. 実測値: C: 56.68; H: 5.69; N: 4.80.

【0256】

1.7: 6-クロロ-1-イソブチル-2-{2-[5-(1'-ヒドロキシ-3',5'-シクロヘキシル)ホスホノ]フラニル}ベンゾイミダゾール, 少量異性体. $R_f = 0.60$ (10% MeOH - CH_2Cl_2). $mp = > 220^\circ C$. $C_{21}H_{24}ClN_2O_5P + 1/3H_2O$ としての計算値: C: 55.21; H: 5.44; N: 6.13. 実測値: C: 55.04; H: 5.50; N: 6.00.

【0257】

1.8: 6-クロロ-1-イソブチル-2-{2-[5-(1'-ヒドロキシ-3',5'-シクロヘキシル)ホスホノ]フラニル}ベンゾイミダゾール, 主要異性体. $R_f = 0.55$ (10% MeOH - CH_2Cl_2). $mp = > 220^\circ C$. $C_{21}H_{24}ClN_2O_5P$ としての計算値: C: 55.94; H: 5.37; N: 6.21. 実測値: C: 55.73; H: 5.34; N: 6.13.

【0258】

実施例2:

1'-置換環状1',3'-プロピルエステルの合成:

実施例1に記載した方法によって以下の化合物を合成した:

2.1: 6-クロロ-1-イソブチル-2-{2-[5-(1'-R-フェニル-1',3'-プロピル)ホスホノ]フラニル}ベンゾイミダゾール, 主要異性体. $R_f = 0.77$ (10% MeOH - CH_2Cl_2). $mp = 204 \sim 206$; $C_{24}H_{24}ClN_2O_4P$ としての計算値: C: 61.22; H: 5.14; N: 5.95. 実測値: C: 60.95; H: 5.01; N: 5.88.

【0259】

2.2: 6-クロロ-1-イソブチル-2-{2-[5-(1'-R-フェニル-1',3'-プロピル)ホスホノ]フラニル}ベンゾイミダゾール, 少量異性体. $R_f = 0.72$ (10% MeOH - CH_2Cl_2). $C_{24}H_{24}ClN_2O_4P + H_2O$ としての計算値: C: 58.96; H: 5.36; N: 5.73. 実測値: C: 58.85; H: 5.48; N: 5.55.

【0260】

2.4: 6-クロロ-1-イソブチル-2-{5-[1S-(4-ニトロフェニル)-2R-アセチルアミノ-プロパン-1,3-イル]ホスホノ-2-フラニル}ベンゾイミダゾール, 主要異性体. $R_f = 0.35$ (3% MeOH - CH_2Cl_2). 質量分析: $C_{26}H_{26}ClN_4O_7P$ としての計算値: $MH + 473$; 実測値: $MH + 573$.

【0261】

2.5: 6-クロロ-1-イソブチル-2-{5-[1S-(4-ニトロフェニル)-2R-アセチルアミノ-プロパン-1,3-イル]ホスホノ-2-フラニル}ベンゾイミダゾール, 少量異性体. $R_f = 0.35$ (3% MeOH - CH_2Cl_2). $C_{26}H_{26}ClN_4O_7P + 1.6H_2O + 0.25CH_2Cl_2$ としての計算値: C: 50.61; H: 4.81; N: 8.99. 実測値: C: 50.25; H: 4.37; N: 9.01.

10

20

30

40

50

【0262】

2, 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1 S - (4 - メチルチオフェニル) - 2 S - アセチルアミノ - プロパン - 1 , 3 - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . $C_{27}H_{29}ClN_3O_5PS + 1H_2O + 0.35CH_2Cl_2$ としての計算値 C : 52.83 ; H 5.14 ; N : 6.76 . 実測値 C : 52.44 ; H : 4.76 ; N : 6.59 .

【0263】

実施例 3 :

1' - フラン置換環状 1' , 3' - プロピルエステルの合成 :

工程 A 2 - フルアルデヒド (3 g , 3.12 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、
1 M 臭化ビニルマグネシウムの THF 溶液 (34 mL) を 0 ° C で加えた。1 時間攪拌した後、1 M $BH_3 \cdot THF$ 錯体の THF 溶液を加えた。3 N NaOH (20 mL) および 30 % 過酸化水素水 (10 mL) を 0 ° C で加えて反応を停止させた。有機フラクション (organic fraction) を分離し濃縮した。粗製物を 5 % メタノール - ジクロロメタンで溶離するクロマトグラフィにかけ、2 - (3 - フリル) プロパン - 1 , 3 - ジオール (1 g , 22 %) を得た。

【0264】

工程 B 実施例 1 に記載の方法に従ってプロドラッグを合成した。

3.1 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (3 - フリル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . mp = 160 ~ 162 ° C . $C_{22}H_{22}ClN_2O_5P + 0.4H_2O$ としての計算値 C : 56.45 ; H : 4.91 ; N : 5.99 . 実測値 C : 56.67 ; H : 4.82 ; N : 5.68 .

【0265】

実施例 4 :

1' - ピリジル置換環状 1' , 3' - プロピルエステルの合成 :

工程 A : (J . Org . Chem . , 1957 , 22 , 589)

2 - ピリジンプロパノール (10 g , 72.9 mmol) の酢酸 (75 mL) 溶液に 30 % 過酸化水素水をゆっくり加えた。反応混合物を 80 ° C に 16 時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を無水酢酸 (100 mL) に溶解し、110 ° C に一晩加熱した。反応が終結したら無水酢酸を蒸発させた。反応混合物をメタノール - ジクロロメタン (1 : 9) で溶離するクロマトグラフィにかけ、純粋なジアセテート 10.5 g (60 %) を得た。

【0266】

工程 B : ジアセテート (5 g , 21.1 mmol) のメタノール - 水 (3 : 1 , 40 mL) 溶液に炭酸カリウム (14.6 g , 105.5 mmol) を添加した。室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残留物をメタノール - ジクロロメタン (1 : 9) に溶離するクロマトグラフィにかけ、結晶性ジオール 2.2 g (68 %) を得た。

【0267】

工程 C : カップリングの方法は、実施例 1 に記載したのと同じである。

このようにして以下の化合物を合成した :

【0268】

4.1 : 6 - アミノ - 9 - ネオペンチル - 8 - { 2 - [5 - (1' - (2 - ピリジル) プロパン - 1' , 3' - イル) ホスホノ] フラニル } プリン . $C_{22}H_{25}ClN_6O_4P + 0.75H_2O + 1HCl$ としての計算値 C : 50.97 ; H : 5.35 ; N : 16.21 . 実測値 C : 51.19 ; H : 5.02 ; N : 15.91 .

【0269】

4.2 : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (2 - ピリジル) プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . $C_{23}H_{23}ClN_3O_4P + 1.5H_2O + 0.3CH_2Cl_2$ としての計算値 C : 53.37 ; H : 5

. 11 ; N : 8 . 01 . 実測値 C : 53 . 23 ; H : 4 . 73 ; N : 7 . 69 .

【0270】

4 . 3 : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (4 - ピリジル) プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . mp = 165 . 0 ° C (分解) . 質量分析 : C₂₃H₂₃ClN₃O₄P としての計算値 : MH + 454 ; 実測値 : MH + 454 .

【0271】

4 . 4 : 4 , 5 , 6 , 7 - テトラメチル - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1 - (4 - ピリジル) プロパン - 1 , 3 - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . C₂₇H₃₂N₃O₄P + 1 . 25 H₂O としての計算値 C : 62 . 84 ; H : 6 . 74 ; N : 8 . 14 . 実測値 C : 62 . 82 ; H : 6 . 81 ; N : 8 . 48 .

10

【0272】

4 . 5 : 5 - クロロ - 4 - メチル - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1 - (4 - ピリジル) プロパン - 1 , 3 - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . C₂₄H₂₅ClN₃O₄P + 0 . 5 H₂O + 0 . 33 HCl としての計算値 C : 56 . 86 ; H : 5 . 24 ; N : 8 . 29 . 分析値 C : 56 . 97 ; H : 5 . 08 ; N : 8 . 26 .

【0273】

工程 D : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (2 - ピリジル) プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール (172 mg , 0 . 36 mmol) のジクロロメタン溶液に、0 ° C で 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (252 mg , 0 . 72 mmol) を加えた。反応物を室温まで温め、3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。メタノール - ジクロロメタン (5 : 95) で溶離するクロマトグラフィにかけ、純粋な N - オキシド 100 mg (56 %) を得た。

20

【0274】

このようにして以下の化合物を合成した :

4 . 4 : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (N - オキソ - 2 - ピリジル) プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . mp = 195 . 0 ° C (分解) . C₂₃H₂₃ClN₃O₅4P + 0 . 25 H₂O + 0 . 25 CH₂Cl₂ としての計算値 C : 54 . 37 ; H : 4 . 71 ; N : 8 . 18 . 実測値 C : 54 . 77 ; H : 4 . 86 ; N : 7 . 76 .

30

【0275】

実施例 5 :

1' - フェニル置換環状 1' , 3' - プロピルエステルの合成 :

工程 A : (J . Org . Chem . , 1998 , 53 , 911)

塩化オキサリル (5 . 7 mL , 97 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に - 78 ° C でジメチルスルホキシド (9 . 2 mL , 130 mmol) を加えた。反応混合物を - 78 ° C で 20 分間攪拌し、続いて 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - プロパノール (11 g , 65 mmol) のジクロロメタン溶液 (25 mL) を添加した。 - 78 ° C で 1 時間反応させた後、トリエチルアミン (19 mL , 260 mmol) を加えて反応を停止させ、室温に戻した。後処理を行った後、ジクロロメタンで溶離させるカラムクロマトグラフィによって、3 - (ベンジルオキシ) - 1 - プロパノール 8 g (75 %) を得た。

40

【0276】

工程 B : 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - プロパノール (1 g , 6 . 1 mmol) の THF 溶液を 0 ° C で 1 M の 4 - フルオロフェニルマグネシウムブロマイドの THF 溶液 (6 . 7 mL , 6 . 7 mmol) に添加した。反応混合物の温度を室温まで上げて 1 時間攪拌した。後処理を行った後、ジクロロメタンで溶離させるカラムクロマトグラフィによって、アルコール 0 . 7 g (44 %) を得た。

【0277】

工程 C : ベンジルエーテル (500 mg) の酢酸エチル溶液 (10 mL) に 10 % Pd (OH)₂ - C (100 mg) を加えた。反応混合物を水素ガス下で 16 時間攪拌した。

50

セライト層を通して反応混合物を濾過し濃縮した。残留物を酢酸エチル - ジクロロメタン (1 : 1) に溶離するカラムクロマトグラフィにかけ、生成物 340 mg (79%) を得た。

【0278】

工程D: カップリングの方法は、実施例1に記載したのと同じである。

このようにして以下に挙げる化合物を合成した:

【0279】

5.1: 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (4 - フルオロフェニル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール、少量異性体。R_f = 0.45 (5% MeOH - CH₂Cl₂)。mp = 207 ~ 208 °C; C₂₄H₂₃ClFN₂O₄P としての計算値 C: 58.96; H: 4.74; N: 5.73. 実測値 C: 59.20; H: 4.64; N: 5.59.

10

【0280】

5.2: 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (4 - フルオロフェニル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール、主要異性体。R_f = 0.4 (5% MeOH - CH₂Cl₂)。mp = 176 ~ 179 °C; C₂₄H₂₃ClFN₂O₄P + 0.5 H₂O としての計算値 C: 57.90; H: 4.86; N: 5.63. 実測値 C: 57.60; H: 4.68; N: 5.54.

【0281】

実施例6:

20

1' - フェニル置換環状 1' , 3' - プロピルエステルの合成:

工程A: (J. Org. Chem., 1990, 55, 4744)

ジイソプロピルアミン (4.1 mL, 29.4 mmol) のエーテル (40 mL) 溶液に、-78 °C で 2.5 M n - ブチルリチウム (11.8 mL, 29.4 mmol) を添加した。反応混合物を 15 分間攪拌した後、酢酸 t - ブチル (4 mL, 29.4 mmol) のエーテル (10 mL) 溶液を加えた。20 分後にアルデヒド (3 g, 14 mmol) のエーテル (10 mL) 溶液を加えて室温に戻し、16 時間攪拌した。後処理後、酢酸エチル - ジクロロメタン (1 : 9) に溶離するクロマトグラフィにかけ、付加生成物 3.3 g (33%) を得た。

【0282】

30

工程B: t - ブチルエステル (1.5 g, 4.5 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、0 °C で 1 M 水素化リチウムアルミニウムを添加した。反応混合物を室温まで温め、2 時間攪拌した。酢酸エチルを加えて反応を停止させ、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて塩を析出させた。濾過し溶媒を濃縮させると粗製ジオールが得られた。酢酸エチル - ジクロロエタン (1 : 1) で溶離するカラムクロマトグラフィにかけると、純粋なジオール 970 mg (82%) が得られた。

【0283】

工程C: カップリングの方法は、実施例1に記載した方法と同じである。

【0284】

このようにして以下に挙げる化合物を合成した:

40

6.1: 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール、主要異性体。R_f = 0.35 (70% EtOAc - CH₂Cl₂)。mp = 167 ~ 169 °C; C₂₅H₂₅BrClN₂O₅P としての計算値 C: 51.79; H: 4.35; N: 4.83. 実測値 C: 51.77; H: 4.25; N: 4.73.

【0285】

6.2: 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [1' - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール、少量異性体。R_f = 0.3 (70% EtOAc - CH₂Cl₂)。C₂₅H₂₅BrClN₂O₅P + 0.55 CHCl₃ としての計算値 C: 47.54; H: 3.99;

50

N : 4 . 3 4 . 実測値 C : 4 7 . 5 0 ; H : 3 . 8 9 ; N : 3 . 9 9 .

【 0 2 8 6 】

実施例 7 :

2' - 置換環状 1' , 3' - プロピルエステルの合成 :

工程 A : 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオールのモノアセチル化 :

2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオール (1 g , 9 . 4 m m o l) のピリジン (7 . 5 m L) 溶液に、0 ° C で無水酢酸 (0 . 8 9 m L , 9 . 4 m m o l) をゆっくり添加した。生成した溶液を室温まで温め、1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノール - ジクロロメタン (1 : 9) で溶離するクロマトグラフィにかけ、純粋なアセチル化物 5 1 0 m g (3 6 %) を得た。

10

【 0 2 8 7 】

2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオールのメチルカーボネートの形成 :

2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオール (1 g , 9 . 4 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) およびピリジン (7 . 5 m L) の混合溶液に、0 ° C でクロロギ酸メチル (0 . 7 9 m L , 9 . 4 m m o l) をゆっくり加えた。生成した溶液を室温まで温め、1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、メタノール - ジクロロメタン (1 : 4) で溶離させるクロマトグラフィにかけ、純粋なカーボネート 6 5 0 m g (4 2 %) を得た。

【 0 2 8 8 】

工程 B : カップリングの方法は、実施例 1 に記載した方法と同じである。

20

【 0 2 8 9 】

以下に挙げる化合物を工程 B 又は工程 A 及び B によって合成した :

7 . 1 : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' - (ヒドロキシメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . m p = 1 6 4 ~ 1 6 5 ° C ; C 1 9 H 2 2 C l N 2 O 5 P としたの計算値 C : 5 3 . 7 2 ; H : 5 . 2 2 ; N : 6 . 5 9 . 実測値 C : 5 3 . 6 2 ; H : 5 . 1 8 ; N : 6 . 4 2 .

【 0 2 9 0 】

7 . 2 : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' - (アセトキシメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . m p = 1 3 2 ~ 1 3 4 ° C ; C 2 1 H 2 4 C l N 2 O 6 P としたの計算値 C : 5 4 . 0 3 ; H : 5 . 1 8 ; N : 6 . 0 0 . 実測値 C : 5 4 . 1 7 ; H : 4 . 9 9 ; N : 5 . 8 1 .

30

【 0 2 9 1 】

7 . 3 : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' - (メトキシカルボニルオキシメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . m p = 1 3 8 ~ 1 4 0 ° C ; C 2 1 H 2 4 C l N 2 O 7 P としたの計算値 C : 5 2 . 2 4 ; H : 5 . 0 1 ; N : 5 . 8 0 . 実測値 C : 5 2 . 1 3 ; H : 5 . 0 7 ; N : 5 . 5 1 .

【 0 2 9 2 】

7 . 4 : 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - エチル - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' - (アセトキシメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . C 2 3 H 2 9 F N 3 O 6 P + 0 . 3 H 2 O としたの計算値 C : 5 5 . 3 8 ; H : 5 . 9 8 ; N : 8 . 4 2 . 実測値 C : 5 5 . 6 0 ; H : 6 . 3 1 ; N : 8 . 0 2 .

40

【 0 2 9 3 】

7 . 5 : 6 - アミノ - 9 - ネオペンチル - 8 - { 5 - [2' - (アセトキシメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } プリン . m p = 1 6 4 ~ 1 6 5 ° C ; C 2 0 H 2 6 N 5 O 6 P としたの計算値 C : 5 1 . 8 4 ; H : 5 . 6 5 ; N : 1 5 . 1 1 . 実測値 C : 5 2 . 1 2 ; H : 5 . 7 7 ; N : 1 4 . 5 9 .

【 0 2 9 4 】

7 . 6 : 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - エチル - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' -

50

(シクロヘキサンカルボニルオキシメチル) - プロパン - 1', 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル} ベンゾイミダゾール. mp = 62 ~ 63 °C; C₂₈H₃₇FN₃O₆P としての計算値 C: 59.89; H: 6.64; N: 7.48. 実測値 C: 59.97; H: 6.60; N: 7.33.

【0295】

7.7:4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - エチル - 1 - イソブチル - 2 - {5 - [2' - (ヒドロキシメチル) - プロパン - 1', 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル} ベンゾイミダゾール. C₂₁H₂₇N₃O₅P + 0.6 AcOEt としての計算値 C: 55.73; H: 6.36; N: 8.33. 実測値 C: 55.81; H: 6.08; N: 8.02.

10

【0296】

7.8:4, 5, 6, 7 - テトラメチル - 1 - イソブチル - [2 - (5 - [2 - メトキシカルボニルオキシメチル) - プロパン - 1, 3 - イル] ホスホノ] フラニル} ベンゾイミダゾール, 少量異性体. R_f = 0.53 (5% MeOH - CH₂Cl₂); C₂₅H₃₃N₂O₇P + 0.25 H₂O としての計算値 C: 58.99; H: 6.63; N: 5.50. 実測値 C: 59.21; H: 6.73; N: 5.48.

【0297】

7.9:4, 5, 6, 7 - テトラメチル - 1 - イソブチル - [2 - (5 - [2 - (メトキシカルボニルオキシメチル) - プロパン - 1, 3 - イル] ホスホノ) フラニル} ベンゾイミダゾール, 主要異性体. R_f = 0.54 (5% MeOH - CH₂Cl₂); C₂₅H₃₃N₂O₇P + H₂O としての計算値 C: 57.47; H: 6.75; N: 5.36. 実測値 C: 57.72; H: 6.86; N: 5.22.

20

【0298】

7.10:5 - クロロ - 4 - メチル - 1 - イソブチル - {2 - (5 - [2 - (メトキシカルボニルオキシメチル) - プロパン - 1, 3 - イル] ホスホノ) フラニル} ベンゾイミダゾール, 少量異性体. R_f = 0.59 (100% EtOAc). C₂₂H₂₆ClN₂O₇P + 0.75 H₂O としての計算値 C: 51.77; H: 5.43; N: 5.49. 実測値 C: 51.80; H: 5.35; N: 5.39.

【0299】

7.11:5 - クロロ - 4 - メチル - 1 - イソブチル - {2 - (5 - [2 - (メトキシカルボニルオキシメチル) - プロパン - 1, 3 - イル] ホスホノ) フラニル} ベンゾイミダゾール, 主要異性体. R_f = 0.54 (100% EtOAc). C₂₂H₂₆ClN₂O₇P + H₂O としての計算値 C: 51.32; H: 5.48; N: 5.44. 実測値 C: 51.36; H: 5.25; N: 5.25.

30

【0300】

実施例 8:

8.1:5 - ブロモ - 1 - (B-D-リボフラノシル) - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド

8.2:5 - ブロモ - 1 - (2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - リボフラノシル) イミダゾール - 4 - カルボキシアミド

40

【0301】

AICA リポシド (200 g, 0.774 mol) をピリジン (1200 mL) 中に加え、攪拌しながら氷浴で冷却した。無水酢酸 (310 mL, 2.80 mol) を 25 分以上かけてゆっくり加えた。氷浴を取り去り、溶液を室温で 2 1/2 時間攪拌した。TLC (シリカゲル、ジクロロメタン - メタノール = 9:1) では、反応が終結したことを示した。溶媒を留去し、淡橙色油状物を得た。油状物にジエチルエーテル (600 mL) を加え、混合物を激しく攪拌した。上層のエーテル層を傾しゃ法で除いた。濃密なタール状物をエーテル 300 mL とよく混合したのち、エーテル層を傾しゃ法で除いた。この操作を 3 回くり返した。

【0302】

50

得られた橙色タール状物を温かいエタノール（600 mL）に溶解した。溶液を室温で一晩攪拌したのち得られた固体を濾過し、冷エタノール（75 mL）で洗浄し、それから真空乾燥すると、AICAリボシドトリアセテート203 g（68%）が得られた。〔融点 = 126.5 ~ 128.5 °C；TLC（シリカゲル、ジクロロメタン - メタノール = 9 : 1）； $R_f = 0.4$ 〕

ジエチルエーテル洗浄液（上述のもの）を一緒にして、室温で一晩放置すると白色結晶が得られた。固体を濾取し、冷エタノール（50 mL）で洗浄し、真空乾燥するとさらに26.5 g（8.9%）の生成物が得られた。

【0303】

AICAリボシドトリアセテート（50.0 g, 130 mmol）、CuBr₂（14.5 g, 64.9 mmol）、LiBr（45 g, 0.52 mol）、およびアセトニトリル（500 mL）をアルゴン雰囲気下で混合し、15 °Cに冷却した。イソブチロニトリル（19.3 mL, 162 mmol）を10分以上かけて滴下した。冷却浴を取り去り、溶液を20時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタン（600 mL）と10% NaHSO₃溶液（150 mL）とで分配させた。有機層を抽出し、200 mLまで蒸発させ、酢酸エチル（250 mL）を加えて希釈した。溶液を飽和NaHCO₃溶液50 mLずつで2回抽出した。シリカゲル（175 g）を有機層に加え、混合物を15分間攪拌した。セライトのパッドを通して混合物を濾過し、つづいてパッドを酢酸エチル（400 mL）で洗浄した。濾液を合わせて蒸発させ、タール状物39.6 gを得た。これを温水（400 mL）に溶解し室温で一晩攪拌した。白色沈殿が生成した。この混合物を冷蔵庫で数時間冷却した。固形物を濾取し、冷水（100 mL）で洗浄し、真空乾燥して灰白色粉末20.5 g（35%）を得た〔mp = 133 ~ 135 °C，TLC（シリカゲル，EtOAc）： $R_f = 0.75$ 〕。

【0304】

臭化銅（II）に代えて塩化銅（II）又はヨウ化銅（II）を使用して、同様の方法により対応するクロロ体およびヨウ素体を合成した。

【0305】

実施例9：

9.1 : 5 - ブロモ - 1 - (- D - リボフラノシル) - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド - 5' - モノリン酸

5 - ブロモ - 1 - (- D - リボフラノシル) - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド（0.03 g）（実施例9で合成したもの）を亜リン酸トリエチル0.2 mLに溶解した冷たい溶液（0 °C）に、塩化ホスホリル（0.026）を加えた。混合物を3時間かけて室温に戻し、1 M水酸化ナトリウム水溶液pH 8になるまで希釈した。混合物を1.5時間攪拌し、Dowex TRイオン交換樹脂を通過させた。樹脂を、まず水で洗浄し、その後6 Mギ酸溶液で洗浄して生成物を溶出させた。そのNMRスペクトルはその構造に一致し、元素分析値も良好であった。

【0306】

実施例10：

10.1 : 5 - トリフルオロメチル - 1 - (B - D - リボフラノシル) - イミダゾール - 4 - カルボキシアミド

AICAリボシド3.5 gの50%テトラフルオロホウ酸水溶液65 mLに、亜硝酸ナトリウム1.71 gを水2 mLに溶解した溶液を加えた。混合物を石英管に入れ、中圧ランプで18時間光照射し0 °Cに冷却した。pHを水酸化ナトリウム溶液で5以下に調節し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残さをメタノール/ジクロロメタン（メタノールは3%から10%）で溶離してシリカゲルクロマトグラフィにかけ、5 - フルオロイミダゾール - 4 - カルボン酸エチルを得た。融点：153 ~ 154 °C。

【0307】

この化合物をメタノールに溶かし、この溶液を鋼製耐圧反応器（オートクレーブ）に入れ

てアンモニアを飽和させた。反応器を100°Cで48時間加熱した。反応器を注意して開け、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィにかけ(メタノール濃度が1%から10%のジクロロメタン溶液)、5-フルオロイミダゾール-4-カルボキシアミドを得た。融点: 253~254°C。

【0308】

得られた化合物(500mg)をヘキサメチルジシラザン(hexamethyldisilazane)(5mL)に溶解させ、トリメチルクロロシラン(0.9mL)を加えた。混合物を130°Cに2.5時間加熱し、冷却後溶媒を減圧下で除去した。残留物をジクロロメタン2.4mLに溶解し、1-O-アセチル-2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース(1.96g)のジクロロメタン溶液に加えた。混合物を0°Cに冷却し、ジクロロメタン3.4mLの四塩化スズ(0.6mL)溶液を加えた。混合物を一晩攪拌し、それから酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィにかけ(ジクロロメタンから5%メタノール/ジクロロメタン)、カップリング生成物561mgを得た。

10

【0309】

この化合物をメタノールに溶解し、アンモニアを飽和させて18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をエーテル中で粉末化した。この固体をシリカゲルクロマトグラフィにかけ(10%メタノール/ジクロロメタン)、最終生成物150mgを得た。

【0310】

20

適当な置換イミダゾールに1-O-アセチル-2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボースをカップリングさせるこの方法によって、他の5置換類似化合物を合成した。例えば、5-メチル化合物(mp 179~180°C)および5-トリフルオロメチル化合物(mp 255°C[分解])をこの方法で合成した。置換イミダゾール類は、R. Paulの一般的な合成法(J. Med. Chem. 1985, 28, 1198~1203)によって合成した。

【0311】

実施例11:

N⁹-ネオペンチル-8-(2-(5-ホスホノ)フラニル)アデニンの合成

工程A: 5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(1mmol)のnBuOH溶液を、Et₃N(1.2mmol)およびネオペンチルアミン(1.05mmol)で80°Cで処理した。12時間後、冷却した反応混合物を減圧濃縮し、残留物をクロマトグラフィにかけ、6-クロロ-5-アミノ-4-(ネオペンチルアミノ)-ピリミジンを黄色固体として得た。

30

【0312】

工程B: 6-クロロ-5-アミノ-4-(2-ネオペンチルアミノ)ピリミジン(1mmol)のDMSO溶液を、5-ジエチルホスホノ-2-フルアルデヒド(1.5mmol)およびFeCl₃-シリカ(2.0mmol)で80°Cで12時間処理した。冷却した反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。クロマトグラフィにかけ、6-クロロ-N⁹-ネオペンチル-8-(2-(5-ジエチル-ホスホノ)フラニル)プリンを黄色固体として得た。

40

【0313】

工程C: 6-クロロ-N⁹-ネオペンチル-8-(2-(5-ジエチルホスホノ)フラニル)プリン(1mmol)のTHF-DMSO溶液を、鋼製耐圧反応器(オートクレーブ)中で液体アンモニア(2mL)で処理した。12時間後に反応物を減圧濃縮し、残留物をクロマトグラフィにかけて精製し、N⁹-ネオペンチル-8-(2-(5-ジエチルホスホノ)フラニル)アデニンを黄色固体として得た。

【0314】

工程D: N⁹-ネオペンチル-8-(2-(5-ジエチルホスホノ)フラニル)-アデニン(1mmol)のアセトニトリル溶液を、プロモトリメチルシラン(10mmol)

50

で処理した。12時間後に反応混合物を減圧濃縮し、残留物を水とアセトニトリルの混合物で処理した。ろ過によって固体を採取した。

【0315】

11.1: N⁹-ネオペンチル-8-(2-(5-ホスホノ)フラニル)アデニン, mp > 230 °C; C₁₄H₁₈N₅O₄Pとしての計算値: C: 47.87; H: 5.16; N: 19.94. 実測値: C: 47.59; H: 4.92; N: 19.53.

【0316】

11.2: 2-{5-[9-(2-フェニルエチル)-8-アデニル]}フラニルホスホン酸, mp 242 ~ 244 °C; C₁₇H₁₆N₅O₄P + 1.37H₂Oとしての計算値: C: 50.16; H: 4.64; N: 17.21. 実測値: C: 48.95; H: 4.59; N: 16.80.

10

【0317】

実施例12:

N⁹-シクロヘキシルエチル-8-(ホスホノメトキシメチル)アデニンの合成

工程A: N⁹-シクロヘキシルエチル-8-プロモアデニン(1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.05 mmol)、およびトリエチルアミン(5 mmol)をDMF中に加えた混合物を、封管中で、50 psiの一酸化炭素下で110 °Cに加熱した。24時間後に、反応混合物を冷却し濃縮した。クロマトグラフィで精製して、N⁹-シクロヘキシルエチル-8-メトキシカルボニルアデニンを黄色固体として得た。

20

【0318】

工程B: N⁹-シクロヘキシルエチル-8-メトキシカルボニルアデニン(1 mmol)のテトラヒドロフラン溶液を、0 °Cで水素化リチウムアルミニウム(1 mmol)で1時間処理した。抽出およびクロマトグラフィにより、N⁹-シクロヘキシルエチル-8-ヒドロキシメチルアデニンを白色固体として得た。

【0319】

工程C: N⁹-シクロヘキシルエチル-8-ヒドロキシメチルアデニン(1 mmol)のジクロロメタン溶液を、PBr₃(1 mmol)で25 °Cで1時間処理した。抽出およびクロマトグラフィにより、N⁹-シクロヘキシルエチル-8-プロモメチルアデニンを白色固体として得た。

30

【0320】

工程D: N⁹-シクロヘキシルエチル-8-プロモメチルアデニン(1 mmol)のDMF溶液を、ヒドロキシメチルホスホン酸ジエチルナトリウム塩(diethylhydroxymethylphosphonate sodium salt)(1 mmol)のDMF溶液で25 °Cで1時間処理した。抽出およびクロマトグラフィにより、N⁹-シクロヘキシルエチル-8-ジエチルホスホノメトキシ-メチルアデニンを白色固体として得た。

【0321】

工程E: N⁹-シクロヘキシルエチル-8-ジエチルホスホノメトキシメチルアデニンに対して実施例1に記載の工程Fの操作を行った。

40

【0322】

12.1 N⁹-シクロヘキシルエチル-8-(ホスホノメトキシメチル)アデニン(白色固体として). mp > 250 °C; C₁₅H₂₄N₅O₄P + 1H₂Oとしての計算値: C: 46.51; H: 6.76; N: 18.08. 実測値: C: 46.47; H: 6.71; N: 17.91.

【0323】

実施例13:

2-メチルチオ-6-アミノ-N⁹-イソブチル-8-(2-(5-ホスホノ)フラニル)プリン

工程A: 2-メチルチオ-4,5,6-トリアミノピリミジンおよび5-ジエチルホス

50

ホノ - 2 - フルアルデヒドに対して実施例 1 の工程 B の操作を行い、6 - アミノ - 2 - メチルチオ - 8 - (2 - (5 - ジエチルホスホノ) フラニル) プリンを黄色固体として得た。T L C : R f = 0 . 2 7 (8 0 % E t O A c - ヘキサン) 。

【 0 3 2 4 】

工程 B : 6 - アミノ - 2 - メチルチオ - 8 - (2 - (5 - ジエチルホスホノ) - フラニル) プリン (1 m m o l) の D M F 溶液を、8 0 ° で炭酸セシウム (2 m m o l) および臭化イソブチル (1 . 5 m m o l) で 1 2 時間処理した。反応混合物を冷却し、抽出及びクロマトグラフィにかけ、6 - アミノ - N⁹ - イソブチル - 2 - メチルチオ - 8 - (2 - (5 - ジエチルホスホノ) フラニル) プリンを黄色固体として得た。T L C : R f = 0 . 2 7 (8 0 % E t O A c - ヘキサン) 。

10

【 0 3 2 5 】

工程 C : 6 - アミノ - N⁹ - イソブチル - 2 - メチルチオ - 8 - (2 - (5 - ジエチルホスホノ) - フラニル) プリンに対して工程 F の操作を行った。

【 0 3 2 6 】

1 3 . 1 : 6 - アミノ - N⁹ - イソブチル - 2 - メチルチオ - 8 - (2 - (5 - ホスホノ) - フラニル) プリン (白色固体として) . m p = 2 2 0 ° C ; C 1 4 H 1 8 N 5 O 4 P S + 0 . 2 5 H B r + 0 . 2 5 E t O A c としたの計算値 : C : 4 2 . 3 3 ; H : 4 . 8 ; N : 1 6 . 4 5 . 実測値 : C : 4 2 . 4 2 ; H : 4 . 5 3 ; N : 1 6 . 3 9 .

【 0 3 2 7 】

実施例 1 4 :

20

2 - フルアルデヒド 5 - ジエチルホスホネートの合成

2 - フルアルデヒド 1 6 8 g (1 . 7 5 m m o l) をトルエン 5 0 0 m L に加えた溶液に、N , N ' - ジメチルエチレンジアミン 2 1 5 m L (1 . 7 5 m o l) を加えた。この溶液を、水を除去するために D e a n - S t a r k トラップを用いて還流させた。2 時間還流させた後、溶媒を減圧下で除去した。生成した暗色混合物を減圧蒸留し (3 m m H g) 、5 9 ~ 6 1 ° C の留分を集め、無色油状物 2 4 7 . 8 g (8 5 %) を得た。

【 0 3 2 8 】

フラン - 2 - (N , N ' - ジメチルイミダゾリジン) 3 3 . 2 5 g (0 . 2 m o l) およびテトラメチレンジアミン 3 0 . 2 m L (0 . 2 m o l) の T H F 1 2 5 m L に加えた溶液を、ドライアイス / I P A 浴で冷却した。温度を - 5 0 ° C から - 4 0 ° C の範囲に保ちながら、n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 1 1 2 m L (0 . 2 8 m o l , 2 . 5 M) を滴下した。反応混合物を 3 0 分以上かけて 0 ° C まで昇温し、4 5 分間 0 に維持した。反応混合物を、ドライアイス / I P A 浴中で - 5 5 ° C まで冷却した。

30

【 0 3 2 9 】

この冷却溶液をジエチルクロロリン酸 3 4 . 7 m L (0 . 2 4 m o l) の T H F 溶液 1 2 5 m L に移し、ドライアイス / I P A 浴で冷却し、反応温度を - 5 0 ° C ~ - 3 8 ° C の範囲に 4 5 分以上維持した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルと水を加えて、層分離させた。水層を酢酸エチルで洗浄した。この洗浄液に酢酸エチル層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、褐色油状物 5 9 . 6 g (9 8 %) を得た。

40

【 0 3 3 0 】

5 - ジエチルホスホフラン - 2 - (N , N ' - ジメチルイミダゾリジン) 5 9 . 6 g の水 3 0 m L に加えた溶液に、p H 1 となるまで濃硫酸 1 1 . 5 m L を滴下した。反応混合物水溶液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭化水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して褐色油状物を得た。これをシリカゲルカラムにかけ、ヘキサン / 酢酸エチルで溶離させた。生成物を含む画分を合わせて減圧濃縮し、暗黄色油状物 2 8 . 2 g (6 2 %) を得た。

【 0 3 3 1 】

ベンゾイミダゾール親薬物は、以下に記述する一般合成法によって合成した :

【 0 3 3 2 】

50

実施例 15 :

置換 1, 2 - フェニレンジアミンの一般的合成法

方法 A :

工程 A : ニトロアニリン類の臭素化

置換ニトロアニリン 1.0 mmol のクロロホルム溶液 10 mL またはクロロホルムとメタノール (7 : 1) 10 mL に溶解した溶液に、臭素のクロロホルム (5 mL) 溶液を 30 分いじょうかけて加えた。室温で 2 日間攪拌し、抽出単離によって臭素化物を得た。

【0333】

工程 B : ニトロアニリン類の還元

置換ニトロアニリン 1.0 mmol をメタノール 15 mL に溶解した溶液に、亜ジチオン酸ナトリウムの飽和溶液 15 mL を加えた。濾過につづいて、溶媒を除去し、酢酸エチルで抽出して、純粋なジアミンを得た。

【0334】

工程 C : 2, 1, 3 - ベンゾセレン酸ジアゾール (2,1,3-benzoselenadiazole) の合成

置換ジアミン 1.0 mmol を 50 % エタノール水溶液 3 mL に溶解した溶液に、二酸化セレン 1.0 mmol を水 1.5 mL に溶解した水溶液を加えた。混合物を速やかに濃縮してスラリー状にした。析出した固体を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥した。

【0335】

工程 D : ベンゾセレン酸ジアゾールのニトロ化

置換 2, 1, 3 - ベンゾセレン酸ジアゾールの冷却した懸濁液 (0 °C) に、HNO₃ 2.0 mmol を含む 1 mL の H₂SO₄ 溶液を滴下した。得られた懸濁液を 15 °C で 2 時間攪拌した。暗色溶液を、氷に注ぎ、濾過し、水で洗浄した後、乾燥した。

【0336】

5 - フルオロ - 7 - ブロモ - 2, 1, 3 - ベンゾセレン酸ジアゾールの場合、2 種類の生成物が 2 : 1 の割合で生成した。主要生成物が目的とする化合物、4 - ニトロ - 5 - フルオロ - 7 - ブロモ - 2, 1, 3 - ベンゾセレン酸ジアゾールである。これを副生物である 4 - ニトロ - 5 - ヒドロキシ - 7 - ブロモ - 2, 1, 3 - ベンゾセレン酸ジアゾールから熱トルエンで抽出分離した。

【0337】

工程 E : 置換 3 - ニトロ - 1, 2 - フェニレンジアミンの合成

置換 4 - ニトロ - 2, 1, 3 - ベンゾセレン酸ジアゾール 1.0 mmol を 57 % HI 3 mL に加えた混合物を 2 時間攪拌した。飽和 NaHSO₃ 水溶液を加え、混合物を濃アンモニア水で中和した。生成物を CHCl₃ で抽出し (5 × 10 mL)、抽出液を洗浄、乾燥後、濃縮した。

【0338】

方法 B :

2 - ニトロハロベンゼンから

置換 2 - ハロニトロベンゼン 2.0 mmol を DMF 70 mL に加えた溶液に、0 °C でアルキルアミンまたはアリアルアミン 3.5 mmol を加えた。0.5 時間後、TLC 分析 (酢酸エチル / ヘキサン 2 : 1) によって反応が終結したことが確認された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を乾燥し濃縮して置換生成物を得た。

【0339】

方法 C :

2 - ニトロアニリン類から

置換 2 - ニトロアニリン 1.0 mmol、アルキルアルデヒドまたはアリアルアルデヒド 2.0 mmol、および酢酸 6.0 mmol を 1, 2 - ジクロロエタン 30 mL に溶かした溶液に、0 °C でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.0 mmol を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で一晩攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルで抽出し (3 × 75 mL)、抽出液を洗浄、乾燥後、濃縮した。残留物を

10

20

30

40

50

、シリカゲルカラムでクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 1) 溶液で溶離して生成物を得た。

【 0 3 4 0 】

このようにして合成したニトロアニリン類を、実施例 2、方法 A の工程 2 に記載の方法により 1, 2 - フェニレンジアミン類に還元した。

【 0 3 4 1 】

実施例 1 6

アルキル化の一般的方法

方法 A :

炭酸セシウム 1 . 5 m m o l、置換ベンゾイミダゾール - 2 - (5 - ジエチルホスホナート) フラン 1 . 0 m m o l、および求電子剤 1 . 0 m m o l を乾燥 D M F に加えた懸濁液を、8 0 ° C に 1 ~ 1 6 時間加熱した。抽出およびクロマトグラフィーによりアルキル化物を得た。

【 0 3 4 2 】

実施例 1 7

P d カップリングの一般的方法

方法 A :

臭素置換 2 - [(5 - ジエチルホソホナート) フラニル] ベンゾイミダゾール化合物 1 . 0 m m o l、ビニルトリブチルスズまたはアルキルトリブチルスズ 2 . 0 m m o l、および P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ または P d (P P h ₃) ₄ を D M F (4 m L) に加えた混合物を、攪拌しながら 9 0 ° C に 1 ~ 1 6 時間加熱した。抽出およびクロマトグラフィーにより、カップリング化合物を得た。

【 0 3 4 3 】

方法 B :

臭素置換 2 - [(5 - ジエチルホソホナート) フラニル] ベンゾイミダゾール 1 . 0 m m o l、プロパルギルアルコールまたは末端アセチレン化合物 2 . 0 m m o l、P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ 0 . 1 m m o l、および C u I 0 . 1 m m o l を、E t ₃ N 1 m L および C H ₃ C N 1 0 m L に加えた混合物を、攪拌しながら 5 0 ~ 8 0 ° C に 1 ~ 1 6 時間加熱した。抽出およびクロマトグラフィーによりカップリング化合物を得た。

【 0 3 4 4 】

方法 C :

臭素置換 2 - [(5 - ジエチルホソホナート) フラニル] ベンゾイミダゾール 1 . 0 m m o l、置換フェニルボロン酸 5 . 0 m m o l、P d (P P h ₃) ₄ 0 . 1 m m o l、飽和 N a C O ₃ 5 m L、および E t O H 2 m L を、ジグリム 1 0 m L に加えた混合物を、8 0 ~ 9 0 ° C に 1 ~ 1 6 時間加熱した。抽出およびクロマトグラフィーによりカップリング化合物を得た。

【 0 3 4 5 】

このようにして合成した化合物は必要に応じて改変することができる。たとえば、ビニルアルコール誘導体またはプロパルギルアルコール誘導体を、水素化して (実施例 7、方法 A) それぞれエチルアルコール誘導体またはプロピルアルコール誘導体に変換することができる。これらのアルコールはさらに、必要に応じてハロゲン化アルキル (実施例 6 を参照) またはスルホン酸アルキルなどを經由させて、求核置換反応させることにより、種々の置換アルキル化合物に改変することができる (March 著, Advanced Organic Chemistry, Wiley - Interscience, 第 4 版、1 9 9 2 年、2 9 3 ~ 5 0 0)。ビニル誘導体のシクロプロパン化については実施例 5 を参照。

【 0 3 4 6 】

実施例 1 8

4 - ニトロ - 7 - ビニル - 5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ジエチルホスホナート - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾールのシクロプロパン化 (cyclopropynylation)

4 - ニトロ - 7 - ビニル - 5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ジエチルホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール 1 . 0 m m o l と、 $Pd(OAc)_2$ 0 . 1 m m o l をエーテル 8 m L に懸濁させた溶液に、ジアゾメタンのエーテル溶液 (3 . 0 g の 1 - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ニトロソグアニジンから生成した) を $0^{\circ}C$ で加えた。室温で 20 時間攪拌した後、溶媒を除去し、残留物をクロマトグラフィにかけて、4 - ニトロ - 7 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ジエチルホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾールを得た。

【 0 3 4 7 】

実施例 19

4 - アミノ - 7 - (4 - ヒドロキシブチル) - 5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ジエチルホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾールのハロゲン化

10

4 - アミノ - 7 - (4 - ヒドロキシブチル) - 5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ジエチルホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール 1 . 0 m m o l をジクロロメタン 20 m L に溶解した冷たい溶液 ($0^{\circ}C$) に、 PPh_3 3 . 0 m m o l および CBr_4 3 . 0 m m o l を加えた。室温で 40 分間反応させた後、溶媒を除去し、残留物をクロマトグラフィにかけて、4 - アミノ - 7 - (4 - ブロモブチル) - 5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ジエチルホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾールを得た。 CCl_4 を使用すると、相当するクロロ化合物が生成した。

【 0 3 4 8 】

実施例 20

20

還元の一般的操作法

方法 A : アルキル化生成物 1 . 0 m m o l および 10 % Pd/C 20 m g を加えた 5 m L の DMF またはメタノール混合溶液を、バルーンに満たした H_2 で 0 . 5 ~ 16 時間水素化した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、クロマトグラフィにかけて、油状物として還元生成物を得た。

【 0 3 4 9 】

方法 B :

置換ニトロアニリン 0 . 1 m m o l をメタノール 15 m L に溶解した溶液に、亜ジチオン酸ナトリウムの飽和水溶液 15 m L を添加した。濾過後、溶媒を除去し、酢酸エチルまたはクロロホルムで抽出して、純粋なジアミンを得た。

30

【 0 3 5 0 】

これら 1 級芳香族アミンは必要に応じて改変することができる。例えば、ピリジンのような塩基の存在下に塩化アセチルまたは無水酢酸で処理すれば、N - アセチル誘導体を作ることができ、直接アルキル化または還元アルキル化することによってモノまたはジアルキルアミンを合成することができる。

【 0 3 5 1 】

ホスホン酸エステルの加水分解の一般的法

実施例 21 :

TMSBr の加水分解 :

置換 2 - [(5 - ジエチルホスホナト) フラニル] ベンゾイミダゾール 1 . 0 m m o l を 5 m L の無水ジクロルメタンに加えた溶液に、 $0^{\circ}C$ で TMSBr 10 . 0 m m o l を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、溶媒および過剰の TMSBr を減圧下で除去した。残留物をアセトン / 水の 1 : 5 混合溶液 15 m L に加え、室温で 16 時間攪拌した。生成した固体を濾過し、水、酢酸エチルおよびメタノールで洗浄して、 $50^{\circ}C$ で真空乾燥した。

40

この方法によって以下の化合物を合成した。

【 0 3 5 2 】

21 . 1 : 4 - アミノ - 1 - (3 - カルボメトキシベンジル) - 2 - [2 - (5 - ホスホノ) フラニル] ベンゾイミダゾール . m p = 198 ~ 202 $^{\circ}C$; $C_{20}H_{18}N_3O_6P$ としての計算値 : C : 55 . 55 ; H : 4 . 39 ; N : 9 . 63 . 実測値 : C : 5

50

5 . 1 2 ; H : 4 . 2 9 ; N : 9 . 1 8 .

【 0 3 5 3 】

2 1 . 2 : 4 - アミノ - 1 - (3 - クロロプロピル) - 2 - [2 - (5 - ホスホノ) フラニル] ベンゾイミダゾール . mp > > 2 5 0 ° C ; C 1 4 H 1 5 N 3 O 4 C I P + 0 . 7 H 2 O としての計算値 : C : 4 4 . 8 3 ; H : 4 . 6 1 ; N : 1 0 . 3 7 . 実測値 : C : 4 4 . 5 0 ; H : 4 . 2 9 ; N : 1 0 . 9 6 .

【 0 3 5 4 】

2 1 . 3 : 4 - アミノ - 1 - (3 - フラニルメチル) - 2 - [2 - (5 - ホスホノ) フラニル] ベンゾイミダゾール . mp > > 2 3 0 ° C ; 質量分析 : 計算値 3 5 8 ; 実測値 3 5 8 .

10

【 0 3 5 5 】

2 1 . 4 : 4 - アミノ - 5 - エチル - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール . mp = 2 2 0 ~ 2 2 5 ° C ; 計算値 : C : 5 1 . 3 4 ; H : 5 . 9 5 ; N : 1 0 . 2 1 .

【 0 3 5 6 】

2 1 . 5 : 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール . mp = 2 2 0 ~ 2 2 5 ° C ; C 1 5 H 1 6 N 3 O 4 F C l P + 0 . 9 H B r としての計算値 : C : 1 2 ; H : 3 . 7 0 ; N : 9 . 1 2 . 実測値 : C : 3 9 . 1 5 ; H : 3 . 4 6 ; N : 8 . 7 7 .

【 0 3 5 7 】

2 1 . 6 : 4 - アミノ - 1 - [(2 - エチル) ペンチル] ベンゾイミダゾール - 2 - イル - メチレンオキシメチルホスホン酸 . mp = 8 5 ° C ; C 1 5 H 2 4 N 3 O 4 P + 1 / 2 H 2 O + 2 H B r + 1 / 3 トルエンとしての計算値 : C : 3 8 . 0 5 ; H : 5 . 4 9 ; N : 7 . 7 8 . 実測値 : C : 3 8 . 3 0 ; H : 5 . 4 5 ; N : 7 . 3 4 .

20

【 0 3 5 8 】

2 1 . 7 : 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - シクロプロピルメチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール . mp = 2 5 8 ~ 2 6 0 ° C ; C 1 5 H 1 5 N 3 O 4 P F + 0 . 3 H 2 O としての計算値 : C : 5 0 . 5 1 ; H : 4 . 4 1 ; N : 1 1 . 7 8 . 実測値 : C : 5 0 . 2 1 ; H : 4 . 2 8 ; N : 1 1 . 4 5 .

【 0 3 5 9 】

2 1 . 8 : 4 - アミノ - 7 - エチル - 5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール . mp = 2 4 5 ~ 2 4 6 ° C ; C 1 7 H 2 1 N 3 O 4 F P + 0 . 4 H 2 O としての計算値 : C : 5 2 . 5 5 ; H : 5 . 6 6 ; N : 1 0 . 8 1 . 実測値 : C : 5 2 . 4 0 ; H : 5 . 7 9 ; N : 1 0 . 4 7 .

30

【 0 3 6 0 】

2 1 . 9 : 4 - アミノ - 7 - (プロパン - 3 - オール) - 5 - フルオロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール . mp = 1 7 0 ~ 1 7 3 ° C ; C 1 8 H 2 3 N 3 O 5 F P + 1 . 0 H 2 O としての計算値 : C : 5 0 . 3 5 ; H : 5 . 8 7 ; N : 9 . 7 9 . 実測値 : C : 5 0 . 3 1 ; H : 5 . 8 0 ; N : 9 . 6 2 .

【 0 3 6 1 】

2 1 . 1 0 : 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - (3 - ブロモプロピル) - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール . mp = 1 9 0 ~ 1 9 5 ° C (分解) ; C 1 8 H 2 2 N 3 O 4 F B r P としての計算値 : C : 4 5 . 5 9 ; H : 4 . 6 8 ; N : 8 . 8 6 . 実測値 : C : 4 5 . 8 7 ; H : 4 . 8 7 ; N : 8 . 7 0 .

40

【 0 3 6 2 】

2 1 . 1 1 : 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - (4 - ブロモブチル) - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール . mp = 2 0 0 ~ 2 2 0 ° C (分解) ; C 1 9 H 2 4 N 3 O 4 F B r P + 0 . 5 H 2 O としての計算値 : C : 4 5 . 8 9 ; H : 5 . 0 7 ; N : 8 . 4 8 . 実測値 : C : 4 5 . 6 1 ; H : 5 . 1 0 ; N : 8 . 2 0 .

50

【0363】

21. 12: 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - (3 - N, N - ジメチルプロピルアミン) - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール. mp = 208 ~ 212 °C (分解); $C_{20}H_{28}N_4O_4F + 1.0HBr + 2.0H_2O$ としての計算値: C: 43.25; H: 5.99; N: 10.09. 実測値: C: 43.39; H: 5.74; N: 9.90.

【0364】

実施例 22:

HBr 加水分解:

置換 2 - [(5 - ジエチルホスホナト) フラニル] ベンゾイミダゾール 1.0 mmol を 10 ml の 30% HBr に加えた溶液を、80 °C で 0.5 ~ 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 3 mL に溶解した。析出した固体を濾過し、水で洗浄し、50 °C で真空乾燥した。このようにして以下に挙げる化合物を合成した:

10

【0365】

22. 1: 2 - (1, 8 - ジアザ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロアセナフテン - 9 - イル) フラン - 5 - ホスホン酸. $C_{14}H_{13}N_2PO_4 + 0.5HBr + 0.5H_2O$ としての計算値: C: 47.54; H: 4.13; N: 7.48. 実測値: C: 47.33; H: 4.16; N: 7.48.

【0366】

22. 2: 4 - ヒドロキシ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール. mp = 244 ~ 245 °C; $C_{15}H_{17}N_2O_5P + 1.1H_2O$ としての計算値: C: 50.59; H: 5.43; N: 7.87. 実測値: C: 50.33; H: 5.38; N: 7.89.

20

【0367】

22. 3: 4 - フルオロ - 1 - ネオペンチル - 2 - (2 - ホスホノフラニル) ベンゾイミダゾール. $C_{16}H_{18}N_2PO_4F + 0.1H_2O + 0.3CH_3CO_2H$ としての計算値: C: 53.58; H: 5.25; N: 7.53. 実測値: C: 53.84; H: 5.12; N: 7.05.

【0368】

22. 4: 5 - ホスホノメチレンオキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド[1.2 - a] ベンゾイミダゾール. mp = 218 ~ 222 °C; $C_{12}H_{15}N_2PO_4 + H_2O + 0.9HBr$ としての計算値: C: 38.63; H: 4.84; N: 7.51. 実測値: C: 38.96; H: 4.46; N: 7.41.

30

【0369】

22. 5: 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール. mp = 195 ~ 200 °C; $C_{15}H_{16}ClN_2O_4P + 0.5HBr$ としての計算値: C: 45.59; H: 4.21; N: 7.09; Cl: 8.97. 実測値: C: 46.02; H: 3.86; N: 7.01; Cl: 8.63.

【0370】

22. 6: 5 - クロロ - 1 - イソブチル - 4 - メチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾール. mp = 193 ~ 196 °C; $C_{16}H_{18}ClN_2O_4P + 1.67H_2O$ としての計算値: C: 48.19; H: 5.39; N: 7.02. 実測値: C: 48.24; H: 5.19; N: 6.85.

40

【0371】

22. 7: N - (ホスホノメチル) ベンゾイミダゾール - 2 - カルボキシアミド. mp = 258 ~ 260 °C; $C_9H_{10}N_3O_4P + 0.15AcOH$ としての計算値: C: 42.28; H: 4.04; N: 15.91. 実測値: C: 42.60; H: 4.02; N: 15.70.

【0372】

実施例 23:

50

1 - イソブチル - 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - ブロモ - 2 - [3 - ホスホ (メトキシメチル)] ベンゾイミダゾールの合成

工程 A : ジエチルホスホメチルアセトアルデヒドジメチルアセタールエーテルの合成 :
(ヒドロキシメチル)ホスホン酸ジエチル 1.0 mmol、水素化ナトリウム 1.5 mmol を DMF 2 mL に加えた溶液に、0°C でプロモアセトアルデヒドジメチルアセタール 1.2 mmol の溶液を加えた。室温で 3 時間反応させた後、混合物を水 5 mL で希釈し、エーテル (4 × 15 mL) で抽出した。エーテル層を合わせて濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムのクロマトグラフィにかけ、ヘキサン - 酢酸エチル (8 : 1) で溶離して生成物を得た。

【0373】

10

工程 B : 1 - イソブチル - 4 - ニトロ - 5 - フルオロ - 7 - ブロモ - 2 - [3 - ジエチルホスホ (メトキシメチル)] ベンゾイミダゾールの合成 :

0°C で 2 - ニトロ - 3 - フルオロ - 5 - ブロモ - 6 - イソブチルアミンアニリン 1.0 mmol、およびジエチルホスホメチルアセトアルデヒドジメチルアセタールエーテル 2.0 mmol を 5 mL の THF に加えた溶液に、10% H₂SO₄ 0.5 mL を加え、混合物を 75°C に 40 分間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を合わせ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィにかけ、生成物を得た。

【0374】

工程 C : このカップリング生成物 1 mmol およびヨウ素 1.0 mmol を 5 mL のエタノールに加えた溶液を、室温で 1 ~ 16 時間攪拌した。抽出後、クロマトグラフィにかけ、表題化合物を橙色固体として得た。

20

【0375】

工程 D : 1 - イソブチル - 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - ブロモ - 2 - [3 - ジエチルホスホ (メトキシメチル)] ベンゾイミダゾールの合成 :

実施例 20 の方法 B に記載した方法に従って合成した。

【0376】

工程 E : 実施例 21 に記載した方法に従った。

【0377】

23. 1 : 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 - ブロモ - 1 - イソブチル - 2 - (1 - メトキシメチル - 3 - ホスホノ) ベンゾイミダゾール. mp = 200 ~ 202°C (分解); C₁₃H₁₈N₃O₄FBrP としての計算値: C : 38.07; H : 4.42; N : 10.24. 実測値: C : 37.87; H : 4.36; N : 10.15.

30

【0378】

実施例 24 :

2 - (5 - (4 - メチルバレリル)) フランホスホン酸ジエチルの合成.

工程 A : 2 - トリブチルスタンニルフラン (1 mmol)、4 - メチルバレロイルクロライド (1.1 mmol)、および PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 mmol) の THF 溶液を、25°C で 24 時間攪拌した。抽出後、クロマトグラフィにかけて、2 - (4 - メチルバレリル) フランを得た。

40

【0379】

工程 B : 2 - (4 - メチルバレリル) フラン (1 mmol)、および N, N - ジメチルヒドラジン (1.5 mmol) のエタノール溶液を、24 時間還流によって加熱した。蒸発、蒸留して、2 - (4 - メチルバレリル) フランジメチルヒドラゾンを褐色油状物として得た。

【0380】

工程 C : 2 - (4 - メチルバレリル) フランジメチルヒドラゾン (1 mmol) の THF 溶液を、-78°C まで冷却し、LDA (1.2 mmol) を滴下しながら処理した。1 時間後、クロロリン酸ジエチル (1.2 mmol) を加え、生成した混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。食塩水を加えて反応を停止させ、抽出後、クロマトグラフィにかけ

50

て、2 - (5 - (4 - メチルバレリル)) フランホスホン酸ジエチル = ジメチルヒドラゾン (diethyl 2-(5-(4-methylvaleryl))furanphosphonate dimethylhydraone) を得た。

【0381】

工程D: 2 - (5 - (4 - メチルバレリル)) フランホスホン酸ジエチル = ジメチルヒドラゾン (1 mmol) を THF - pH = 7 リン酸緩衝液 (1 : 1) に加えた溶液を、CuCl₂ (1.5 mmol) と 25 °C で 24 時間処理した。抽出し、クロマトグラフィにかけて、2 - (5 - (4 - メチルバレリル)) フランホスホン酸ジエチルを褐色油状物として得た。

【0382】

実施例 25:

5 - クロロ - 3 - イソブチル - 2 - (2 - (5 - ホスホノ) フラニル) インドールの合成

工程A: 4 - クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (1.5 mmol)、2 - (5 - (4 - メチルバレリル)) フランホスホン酸ジエチル (1 mmol)、および濃硫酸 2 滴を氷酢酸に加えた混合物を、4 時間加熱還流させた。反応混合物を冷却した後、蒸発乾固させ、残留物を抽出し、クロマトグラフィにかけて、5 - クロロ - 3 - イソブチル - 2 - (2 - (5 - ジエチルホスホノ) フラニル) インドールを黄色粘着性固体として得た。TLC: R_f = 0.30 (50% EtOAc - ヘキサン)。

【0383】

工程B: 5 - クロロ - 3 - イソブチル - 2 - (2 - (5 - ジエチルホスホノ) - フラニル) インドール (1 mmol) のアセトニトリル溶液を、プロモトリメチルシラン (10 mmol) で処理した。12 時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残留物を水とアセトニトリルの混合溶液で処理した。暗緑色固体を濾取した。

【0384】

25.1: 5 - クロロ - 3 - イソブチル - 2 - (2 - (5 - ホスホノ) フラニル) インドール. mp = 135 ~ 139 °C; C₁₆H₁₇NO₄PCl + 0.75 H₂O としての計算値: C: 52.33; H: 5.08; N: 3.83. 実測値: C: 51.96; H: 4.93; N: 3.81.

【0385】

実施例 26

9 - アザ - 3 - イソブチル - 7 - メチル - 2 - (2 - (5 - ホスホノ) フラニル) インドールの合成

工程A: 2 - (5 - (4 - メチルバレリル)) フランホスホン酸ジエチル (1 mmol) および CuBr₂ (4 mmol) を EtOAc - CHCl₃ に加えた混合物を、25 °C で 24 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。抽出後、クロマトグラフィによって、2 - (5 - (2 - ブロモ - 4 - メチルバレリル)) フランホスホナートを黄色油状物として得た。

【0386】

工程B: 2 - アミノ - 6 - メチルピリジン (1 mmol) および 2 - (5 - (2 - ブロモ - 4 - メチルバレリル)) フラノホスホナート (1.2 mmol) の n - ブタノール溶液を、16 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を蒸発乾固し、残留物を抽出し、クロマトグラフィにかけて、9 - アザ - 3 - イソブチル - 7 - メチル - 2 - (2 - (5 - ジエチルホスホノ) フラニル) インドールを褐色固体として得た。

【0387】

工程C: 9 - アザ - 3 - イソブチル - 7 - メチル - 2 - (2 - (5 - ジエチルホスホノ) フラニル) - インドールを、実施例 21 に記載の方法で処理した。

【0388】

26.1: 9 - アザ - 3 - イソブチル - 7 - メチル - 2 - (2 - (5 - ホスホノ) フラニル) インドール. mp = 225 ~ 227 °C; C₁₆H₁₉N₂O₄P + 1 HBr としての計算値: C: 46.28; H: 4.85; N: 6.75. 実測値: C: 46.23

10

20

30

40

50

; H : 4 . 8 9 ; N : 6 . 5 7 .

【 0 3 8 9 】

実施例 27 :

2' - アジドメチレンおよび 2' - アミノメチレン置換環状 1' , 3' - プロピルエステルの合成 :

工程 A : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' - (ヒドロキシメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾールを、実施例 7 に記載の方法に従って合成した。

【 0 3 9 0 】

工程 B : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' - (ヒドロキシメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール (3 0 0 m g , 0 . 7 0 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 溶液に、ピリジン (0 . 1 2 m L , 1 . 4 m m o l) および塩化メタンスルホニル (0 . 0 6 6 m L , 0 . 8 4 m m o l) を加えた。反応混合物を一晩攪拌した後、減圧濃縮した。クロマトグラフィにかけ、5 % メタノール - ジクロロメタンで溶離して、純粋なメシル化生成物 3 4 0 m g (9 5 %) を得た。

【 0 3 9 1 】

工程 C : メシル化生成物 (1 0 0 m g , 0 . 1 9 m m o l) の DMF (2 m L) 溶液に、アジ化ナトリウム (6 5 m g , 1 m m o l) を加えた。混合物を 5 5 ° C に 5 時間加熱した。反応混合物を濃縮した後、酢酸エチル (5 0 m L) で希釈した後、水で洗浄し、乾燥した。クロマトグラフィにかけ、5 % メタノール - ジクロロメタンで溶離して、純粋な生成物 3 5 m g (3 9 %) を得た。

【 0 3 9 2 】

27 . 1 : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' - (アジドメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール . m p = 1 6 7 ~ 1 6 8 ° C ; C 1 9 H 2 1 C l N 5 O 4 P としての計算値 : C : 5 0 . 7 3 ; H : 4 . 7 1 ; N : 1 5 . 5 7 . 実測値 : C : 5 0 . 7 4 ; H : 4 . 7 2 ; N : 1 5 . 2 2 .

【 0 3 9 3 】

工程 D : アジド (1 0 0 m g , 0 . 2 2 m o l) を酢酸エチル (5 m L) に溶解し、1 0 % Pd - C (5 0 m g) を加えた。混合物を水素下で 1 6 時間攪拌した。セライトパッドを通して触媒を濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィにかけ、1 5 % メタノール - ジクロロメタンで溶離し、純粋なアミンを得た (4 5 m g , 4 8 %) 。

【 0 3 9 4 】

27 . 2 : 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - { 5 - [2' - (アミノメチル) - プロパン - 1' , 3' - イル] ホスホノ - 2 - フラニル } ベンゾイミダゾール , m p = 1 5 8 ~ 1 6 0 ° C ; C 1 9 H 2 3 C l N 3 O 4 P + 1 . 2 5 H 2 O としての計算値 : C : 5 1 . 1 3 ; H : 5 . 7 6 ; N : 9 . 4 1 . 実測値 : C : 5 1 . 3 5 ; H : 5 . 4 8 ; N : 9 . 0 5 .

【 0 3 9 5 】

実施例 28 :

9 - [(2 - ホスホノメトキシ) エチル] アデニン (P M E A) の環状 1' , 3' - プロピルエステルの合成 :

工程 A : c i s , c i s - 1 , 3 , 5 - シクロヘキサントリオール (1 . 6 8 g , 1 0 m m o l) の DMSO (1 0 m L) 溶液に、6 0 % 水素化ナトリウム鉱油分散溶液 (4 0 0 m g , 1 0 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。後処理後、混合物を酢酸エチル - ジクロロメタン (1 : 1) を溶離液とするクロマトグラフィにかけ、モノベンジル化生成物 8 0 0 m g (3 6 %) を得た。

【 0 3 9 6 】

工程 B : 9 - [(2 - ホスホノメトキシ) エチル] アデニン (C o l l e c t . C z

ech. Chem. Commun., 1990, 55, 808) (1 g、3.5 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 懸濁液に、トリメチルシリルジエチルアミン (3 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、蒸発乾固させた。残留物をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。0 で、DMF (0.05 mL) を加え、それから塩化オキサリル (0.9 mL) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間、それからさらに室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残留物をピリジン (20 mL) に溶解した。モノベンジルシクロヘキシルトリオールを加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、メタノール-ジクロロメタン (1 : 9) で溶離するクロマトグラフィにかけて、純粋なプロドラッグ 500 mg (30%) を得た。

【0397】

工程 C : モノベンジルプロドラッグ (500 mg) の DMF (10 mL) 溶液に、10% Pd(OH)₂-C を加えた。反応混合物を水素ガス下で 16 時間加熱した。セライトを通して触媒を濾去し、反応混合物を濃縮した。残留物を、アンモニア水-メタノール-ジクロロメタン (1 : 20 : 80) で溶離するクロマトグラフィにかけ、生成物 200 mg (50%) を得た。

【0398】

このようにして以下の化合物を合成した :

28.1 : 9 - [2 - (1' - ヒドロキシ - 3', 5' - シクロヘキシルホスホノメトキシ) エチル] アデニン . mp = 171 ~ 174 °C ; 質量分析 : C₁₄H₂₀N₅O₅P としての計算値 : MH + 370 ; 実測値 : MH + 370 .

【0399】

工程 C の方法に従って以下の化合物を合成した :

28.2 : 9 - [2 - (2' - ヒドロキシメチル - 1', 3' - プロピルホスホノメトキシ) エチル] アデニン . mp = 148 ~ 151 °C ; 質量分析 : C₁₂H₁₈N₅O₅P としての計算値 : MH + 344 ; 実測値 : MH + 344 .

【0400】

28.3 : 9 - [2 - (1' - フェニル - 1', 3' - プロピルホスホノメトキシ) エチル] アデニン . 質量分析 : C₁₇H₂₀N₅O₄P としての計算値 : MH + 390 ; 分析値 : MH + 390 .

【0401】

28.4 : 9 - [2 - (1 - (4 - ピリジル) - 1, 3 - プロピルホスホノメトキシ) エチル] アデニン . C₁₆H₁₉N₆O₄P としての計算値 : C : 49.23 ; H : 4.91 ; N : 21.53 . 実測値 : C : 49.01 ; H : 5.01 ; N : 19.37 .

【0402】

実施例 29 :

クロロホスホランからホスフェートドラッグを合成する一般的方法 :

(Bioorg. Med. chem. Lett., 1997, 7, 1577)

工程 A : 各種の置換 1, 3 - ジオールが市販されている。入手できないジオール類は、実施例 3 (工程 A)、4 (工程 A および B)、5 (工程 A, B および C)、6 (工程 A および B) および 7 (工程 A) に記載の方法によって合成される。

【0403】

工程 B : 環状ホスホランは、三塩化リンの 1 M ジクロロメタン溶液を等モル量の 1, 3 - プロパンジオールに 0 °C で添加して合成される。生成する混合物を温めて、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、乾燥して、粗製クロロホスホランを得た。次の工程には精製しないでそのまま使用される。

【0404】

工程 C : ドラッグ (1 mmol) を含有する ara - A または他のヌクレオシドまたは他のアルコールの DMF (5 mL) 溶液に、-40 °C でトリエチルアミン (2 mmol) を加えた。この混合物に、2 mL の DMF に溶かした粗製環状クロロホスホラン (1 .

10

20

30

40

50

5 mmol)を加えた。混合物を室温まで温めて、2時間攪拌した。再び反応溶液を -40°Cまで冷却して、t-ブチルヒドロペルオキシド(2 mmol)を加え、室温に一晩放置した。反応混合物を濃縮した後、混合物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィにかけ、純粋な環状プロドラッグ生成物を得た。

【0405】

このようにして以下に挙げる化合物を合成した。

29.1: アデニン-9-β-D-アラビノフラノシド-5'-[2'-アセトキシメチル-1', 3'-プロピル]ーリン酸. mp = 118 ~ 120°C; C₁₆H₂₂N₅O₉P + 1.0 H₂Oとしての計算値: C: 40.26; H: 5.07; N: 14.67. 実測値: C: 40.08; H: 4.84; N: 14.67.

10

【0406】

29.2: アデニン-9-β-D-アラビノフラノシド-5'-[1'-フェニル-1', 3'-プロピル]ーリン酸. mp = 122 ~ 125°C; C₁₉H₂₂N₅O₇P + 1.5 H₂O + 0.15 CH₂Cl₂としての計算値: C: 45.71; H: 5.07; N: 13.92. 実測値: C: 45.43; H: 4.64; N: 13.92.

【0407】

実施例30:

クロロホスホルアミダイト法(chlorophosphoramidite method)によるプロドラッグの一般的生成法:

工程A: 置換ジオール類は、実施例29の工程Aに記載のしたがつて得られる。

20

【0408】

工程B: 置換ジオール類からの環状ホスホルアミダイトの合成:

(Tet., 1993, 49, 6123)

市販のジイソプロピル = ホスホルアミダスジクロリド(diisopropyl phosphoramidous dichloride)(1 mmol)のTHF(5 mL)溶液に、-78°Cで、1, 3-ジオール(1 mmol)およびトリエチルアミン(4 mmol)のTHF(5 mL)溶液を、30分以上かけて加えた。反応混合物を室温までゆっくり温め、攪拌しながら一晩攪拌した。反応混合物を濾過して塩を除去し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィによって、純粋な1, 3-ジオールの環状ジイソプロピルホスホルアミダイトを得た。

30

【0409】

工程C: 環状ホスホルアミダイトの付加および酸化

(J. Org. Chem., 1996, 61, 7996)

ヌクレオシド(1 mmol)および環状ホスホルアミダイト(1 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、ベンズイミダゾリウムトリフラート(1 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を-40°Cまで冷却し、つづいてt-ブチルヒドロペルオキシド(2 mmol)を添加し、室温で一晩放置した。減圧濃縮し、粗製物をクロマトグラフィにかけて、純粋な環状プロピルプロドラッグを得た。

【0410】

このようにして以下に挙げる化合物を合成した:

40

30.1: アデニン-9-β-D-アラビノフラノシド-5'-[1-(4-ピリジル)-1, 3-プロピル]ーリン酸. mp > 220°C; C₁₈H₂₁N₆O₇P + 1 H₂O + 0.25 PhCH₃としての計算値: C: 46.93; H: 4.99; N: 16.63. 実測値: C: 47.42; H: 4.27; N: 16.74.

【0411】

30.2: 5'-{[1-(4-ピリジル)-1, 3-プロピル]ホスホリル}-2', 3'-ジデオキシイノシン. mp = 133 ~ 135°C; C₁₈H₂₀N₅O₆P + 1 H₂Oとしての計算値: C: 47.90; H: 4.91; N: 15.52. 実測値: C: 48.06; H: 4.64; N: 15.49.

【0412】

50

30.3:5' - { [1 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 - プロピル] ホスホリル } リバビリン (ribavirin) . mp = 162 ~ 164 ° C ; C 16 H 20 N 5 O 8 P + 1.5 H 2 O + 0.2 C H 2 C l 2 としての計算値 : C : 40.09 ; H : 4.86 ; N : 14.43 . 実測値 : C : 40.42 ; H : 4.63 ; N : 14.63 .

【 0413 】

30.4:5' - { [1 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 - プロピル] ホスホリル } - 2 - フルオロアデニン - 9 - b - D - アラビノフラノシド . mp > 210 ° C ; C 18 H 20 F N 6 O 7 P + 1.5 H 2 O + 0.1 i P r O H + 0.2 C H 2 C l 2 としての計算値 : C : 41.74 ; H : 4.58 ; N : 15.79 . 実測値 : C : 41.55 ; H : 4.15 ; N : 15.76 .

10

【 0414 】

30.5:5' - { [1 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 - プロピル] ホスホリル } - 3' - { [1 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 - プロピル] ホスホリル } - 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン . mp = 200 ~ 204 ° C ; C 25 H 27 F N 4 O 11 P 2 + 1.5 H 2 O + 0.3 C H 2 C l 2 + 0.1 i P r O H としての計算値 : C : 43.99 ; H : 4.53 ; N : 8.02 . 実測値 : C : 43.56 ; H : 4.06 ; N : 7.97 .

【 0415 】

30.6:5' - { [1 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 - プロピル] ホスホリル } - 2' , 3' - ジデオキシアデノシン . mp = 98 ~ 100 ° C ; C 18 H 21 N 6 O 5 P + 1.6 H 2 O としての計算値 : C : 46.88 ; H : 5.29 ; N 18.22 : . 実測値 : C : 47.21 ; H : 5.11 ; N : 17.76 .

20

【 0416 】

30.7:5' - { [1 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 - プロピル] ホスホリル } - 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン . mp = 120 ~ 124 ° C ; 質量分析 : C 17 H 19 N 3 O 8 P F としての計算値 : M N a + : 466 ; 分析値 : 466 .

【 0417 】

30.8:9 - { [1 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 - プロピル] ホスホリル } - [2 (メチレンオキシエトキシ)] - グアニン . 質量分析 : C 16 H 19 N 6 O 6 P としての計算値 : M N a + : 445 ; 分析値 : 445 .

【 0418 】

本発明の方法の使用例を以下に挙げる。これらの使用例は説明のためのものであって、本発明の方法はこれらの例に限定されるものでないことは容易に了解されよう。

簡明に表現するため、化合物は、以下の生物学的な実施例では、合成例の番号で示す。

【 0419 】

以下に示す実施例に加えて、糖新生を阻害する化合物の同定に有用な検定法には、次に挙げる糖尿病動物モデルが含まれる：

i . アロキササンやストレプトゾトシンのなど、アロキササン (Alloxan) やストレプトゾトシン (Streptozotocin) などの特異的な化学的細胞毒によって、膵臓の b 細胞が破壊された動物 (たとえば、ストレプトゾトシンで処置したマウス、ラット、イヌおよびサル) 。 K o d a m a , H . , F u j i t a , M . , Y a m a g u c h i , I . , J a p a n e s e J o u r n a l o f P h a r m a c o l o g y 1994 , 66 , 331 ~ 336 (マウス) ; Y o u n , J . H . , K i m , J . K . , B u c h a n a n , T . A . , D i a b e t e s 1994 , 43 , 564 ~ 571 (ラット) ; L e M a r c h a n d , Y . , L o t e n , E . G . , A s s i m a c o p o u l o s - J a n n e t , F . , ら , D i a b e t e s 1978 , 27 , 1182 ~ 88 (イヌ) ; および P i t k i n , R . M . , R e y n o l d s , W . A . , D i a b e t e s 1970 , 19 , 70 ~ 85 (サル) 。

40

【 0420 】

ii . ミュータントマウス、たとえば、Jackson Laboratory (B a r H a r b o r) から C 57 B L / K s d b / d b 、 C 57 B L / K s o b / o b 、 C 57 B L / 6 J

50

ob/ob系統や、Yellow Obese、T-KKおよびNew Zealand Obeseなど他の系統。Coleman, D. L., Hummel, K. P., Diabetologia 1967, 3, 238~248 (C57BL/Ks db/db); Coleman, D. L., Diabetologia 1978, 14, 141~148 (C57BL/6J ob/ob); Wolff, G. L., Pitot, H. C., Genetics 1973, 73, 109~123 (Yellow Obese); Dulin, W. E., Wyse, B. M., Diabetologia 1970, 6, 317~323 (T-KK); および Bielschowsky, M., Bielschowsky, F. Proceedings of the University of Otago Medical School, 1953, 31, 29~31 (New Zealand Obese)。

10

【0421】

iii. ミュータントラット、例えば、ストレプトゾトシンまたはデキサメタゾン(Dexamethasone)で糖尿病を発症したZucker fa/faラット、Zucker糖尿病肥満ラット、Wistar Kyoto 肥満ラットなど。Stolz, K. J., Martin, R. J. Journal of Nutrition 1982, 112, 997~1002 (ストレプトゾトシン); Ogawa, A., Johnson, J. H., Ohnbede, M., McAllister, C. T., Inman, L., Alam, T., Unger, R. H., The Journal of Clinical Investigation 1992, 90, 497~504 (デキサメタゾン(Dexamethasone)); Clark, J. B., Palmer, C. J., Shaw, W. N., Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1983, 173, 68~75 (Zucker糖尿病肥満ラット); および Idida, H., Shino, A., Matsuo, T., ら、Diabetes 1981, 30, 1045~1050 (Wistar Kyoto 肥満ラット)。

20

【0422】

iv. 糖尿病を自然発症したチャイニーズハムスター、モルモット(the Guinea Pig)、ニュージーランド白色ラットや、アカゲザル(Rhesus monkey)、リスザル(Squirrel monkey)などの人間以外の霊長類。Gerritsen, G. C., Connel, M. A., Blanks, M. C., Proceedings of the Nutrition Society 1981, 40, 237~245 (チャイニーズハムスター); Lang, C. M., Munger, B. L., Diabetes 1976, 25, 434~443 (モルモット); Conaway, H. H., Brown, C. J., Sanders, L. L., ら、Journal of Heredity 1980, 71, 179~186 (ニュージーランド白色ラット); Hansen, B. C., Bodkin, M. L., Diabetologia 1986, 29, 713~719 (アカゲザル); および Davidson, I. W., Lang, C. M., Blackwell, W. L., Diabetes 1967, 16, 395~401 (リスザル)。

30

【0423】

v. 栄養学的に糖尿病を発症させたサンドラット(Sand Rat)、アフリカトゲネズミ(the Spiny Mouse)、モンゴルジャービル(the Mongolian Gerbil)、コーエン(Cohen)のショ糖誘発糖尿病ラットなどの動物。Schmidt-Nielsen, K., Hainess, H. B., Hackel, D. B., Science 1964, 143, 689~690 (サンドラット); Gonet, A. E., Stauffacher, W., Pictet, R., ら、Diabetologia 1965, 1, 162~171 (アフリカトゲネズミ); Boquist, L., Diabetologia 1972, 8, 274~282 (モンゴルジャービル) および Cohen, A. M., Teitebaum, A., Saliternik, R., Metabolism 1972, 21, 235~240 (コーエンのショ糖誘発糖尿病ラット)。

40

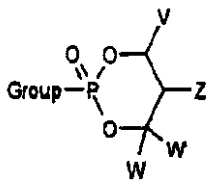
50

【 0 4 2 4 】

vi . 遺伝子的素因、遺伝子工学、選択的育種、化学的もしくは栄養学的な誘発などから生じる以下に挙げる特性の一つまたはこれらの組み合わせを備えたその他のあらゆる動物：耐糖能障害(impaired glucose tolerance)、インシュリン抵抗性、高血糖症、肥満症、糖新生の加速、肝臓糖排出量の増加(increased hepatic glucose output)。

【 0 4 2 5 】

【表 1 0 】

						
合成 実施例 記載番号	Group	V	Z	W	W'	ジアステ レオマー
30.8	9 [2 (メチレンオキシエ トキシ)] グアニニル (Guaninyl)	4- ビリジル	H	H	H	
30.7	5-フルオロ-2'-デオ キシウリジン-5'-	4- ビリジル	H	H	H	
30.6	2',3'-ジデオキシアデノ シン-5'-	4- ビリジル	H	H	H	
30.5	5-フルオロ-2'-デオ キシウリジン-5'-	4- ビリジル	H	H	H	
30.4	2-フルオロアデニン- 9-β-D-アラビノフラ ノシド-5'-	4- ビリジル	H	H	H	
30.3	リバピリン-5'-	4- ビリジル	H	H	H	
30.2	2',3'-ジデオキシイノシ ン-5'-	4- ビリジル	H	H	H	
28.2	N,N-ジイソプロピルア ミノ	4- ビリジル	H	H	H	
30.1	アデニン-9-β-D-ア ラビノフラノース-5'- イル	4- ビリジル	H	H	H	
28.4	アデニン-9-エチレン オキシメチル	4- ビリジル	H	H	H	
7.11	2-(5-クロロ-4-メ チル-1-イソブチルベン ゾイミダゾール-2-イ ル) フラン-5-イル	H	メトキシカ ルボニルオ キシメチル	H	H	主要異性体

【表 1 1】

合成 実施例 記載番号	Group	V	Z	W	W'	ジアステ レオマー
7.10	2-(5-クロロ-4-メチル-1-イ ソブチルベンゾイミダゾール-2-イ ル) フラン-5-イル	H	メトキシカル ボニルオキシ メチル	H	H	少量異性体
4.5	2-(5-クロロ-4-メチル-1-イ ソブチルベンゾイミダゾール-2-イ ル) フラン-5-イル	4- ピリジル	H	H	H	
7.9	2-(1-イソブチル-4, 5, 6, 7 -テトラメチルベンゾイミダゾール- 2-イル) フラン-5-イル	H	メトキシカル ボニルオキシ メチル	H	H	主要異性体
7.8	2-(1-イソブチル-4, 5, 6, 7 -テトラメチルベンゾイミダゾール- 2-イル) フラン-5-イル	H	メトキシカル ボニルオキシ メチル	H	H	少量異性体
4.4	2-(1-イソブチル-4, 5, 6, 7 -テトラメチルベンゾイミダゾール- 2-イル) フラン-5-イル	4- ピリジル	H	H	H	
28.3	アデニン-9-エチレンオキシメチル	(R)- フェニル	H	H	H	
28.2	アデニン-9-エチレンオキシメチル	H	ヒドロキシメ チル	H	H	
4.1	2-(6-アミノ-9-ネオペンチルプ リン-8-イル) フラン-5-イル	2- ピリジル	H	H	H	
7.7	2-(4-アミノ-7-エチル-5-フ ルオロ-1-イソブチルベンゾイミダ ゾール-2-イル) フラン-5-イル	H	ヒドロキシメ チル	H	H	
3.1	2-(6-クロロ-1-イソブチルベン ゾイミダゾール-2-イル) フラン-5 -イル	3- フリル	H	H	H	
29.2	アデニン-9-β-D-アラビノフラ ノース-5'-イル	(R)- フェニル	H	H	H	
29.3	アデニン-9-β-D-アラビノフラ ノース-5'-イル	H	アセトキシメ チル	H	H	
7.6	2-(4-アミノ-7-エチル-5-フ ルオロ-1-イソブチルベンゾイミダ ゾール-2-イル) フラン-5-イル	H	シクロヘキサ ンカルボニル オキシメチル	H	H	

【表 1 2】

10

20

30

40

合成 実施例 記載番号	Group	V	Z	W	W'	ジアステ レオマー
27.2	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	H	アミノメチ ル	H	H	
27.1	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	H	アジドメチ ル	H	H	
7.5	2- (6-アミノ-9-ネオペンチルプリン-8- イル) フラン-5-イル	H	アセトキシ メチル	H	H	
7.4	2- (4-アミノ-7-エチル-5-フルオロ-1- イソブチルベンゾイミダゾール-2-イル) フラ ン-5-イル	H	アセトキシ メチル	H	H	
7.3	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	H	メトキシカ ルボニルオ キシメチル	H	H	
7.1	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	H	ヒドロキシ メチル	H	H	
6.2	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	3-プロモ-4- メトキシフェニル	H	H	H	少量異性体
6.1	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	3-プロモ-4- メトキシフェニル	H	H	H	主要異性体
4.3	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	4-ピリジル	H	H	H	
7.2	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	H	アセトキシ メチル	H	H	
4.4	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	N-オキソ-2- ピリジル	H	H	H	
5.2	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	4-フルオロフェ ニル	H	H	H	主要異性体
5.1	2- (6-クロロ-1-イソブチルベンゾイミダゾ ール-2-イル) フラン-5-イル	4-フルオロフェ ニル	H	H	H	少量異性体

【表 13】

10

20

30

40

合成 実施例 記載番号	Group	V	Z	W	W'	ジアステ レオマー
4.2	2-(6-クロロ-1-イソブチルベン ゾイミダゾール-2-イル)フラン-5 -イル	2-ピリジル	H	H	H	
2.6	2-(6-クロロ-1-イソブチルベン ゾイミダゾール-2-イル)フラン-5 -イル	4-メチルチ オフエニル	アセチル アミノ	H	H	
2.5	2-(6-クロロ-1-イソブチルベン ゾイミダゾール-2-イル)フラン-5 -イル	4-ニトロフ エニル	アセチル アミノ	H	H	少量異性体
2.4	2-(6-クロロ-1-イソブチルベン ゾイミダゾール-2-イル)フラン-5 -イル	4-ニトロフ エニル	アセチル アミノ	H	H	主要異性体
2.2	2-(6-クロロ-1-イソブチルベン ゾイミダゾール-2-イル)フラン-5 -イル	(R)-フェニ ル	H	H	H	少量異性体
2.1	2-(6-クロロ-1-イソブチルベン ゾイミダゾール-2-イル)フラン-5 -イル	(R)-フェニ ル	H	H	H	主要異性体
	ジアステレオ異性的に純粋な化合物と して表示される絶対配置					

【0426】

生物学的実施例

実施例 A：化学的安定性

生理食塩水およびリン酸塩緩衝液 (pH 3、7 および 9) 中における 30 . 1 の安定性
ならびにリン酸塩緩衝液 (pH 7 . 4) 中における 1 . 3 の安定性を評価した。

【0427】

方法： 生理食塩水および pH 3、7、及び 9 の 100 mM リン酸カリウム緩衝液に溶か
した 30 . 1 の 10 µg/mL 溶液を、1、2、5 および 7 日間室温でインキュベートし
た後、試料を採取し、HPLC で分析した。カラムにはベックマン社製 Ultrasphe
re C8 カラム (4 . 6 × 150 mm) を使用し、流速 1 . 0 mL / 分で 0 . 1 % v
/ v トリフルオロ酢酸から 80 % メタノールまで勾配させて溶離した。検出には 254 n
m の波長を使用した。これらの条件を使用して、30 . 1 の 4 種類の異性体を容易に分離
し定量した。1 . 3 の場合は、pH 7 . 4 でリン酸緩衝液で 100 µM で調製し、実施例 1
で示すように室温で 1 時間インキュベートした後、HPLC で分析した。

【0428】

結果： 30 . 1 については、生理食塩中でも、またリン酸塩緩衝液中でも 7 日間の評価
期間に分解は認められなかった。これらの結果は、30 . 1 は最低 7 日間は安定であるこ
とを立証している。1 . 3 は、試験した 1 時間のインキュベーション期間において完全に
安定であることが明らかになった。それゆえ、本発明のプロドラッグは広範な pH 範囲で
安定である。

【0429】

実施例 B：エステラーゼおよびホスファターゼに対する安定性

生成したエステラーゼ及びホスファターゼの調製物による開裂に対する抜粋したプロドラッグの安定性を評価する。

【0430】

方法：カルボキシエステラーゼ（ブタ肝臓）およびアルカリホスファターゼ（子ウシ腸粘膜）は、シグマ化学（セントルイス、ミズーリ州）から購入する。カルボキシエステラーゼの活性は、pH8.0の0.1M Tris-HCl緩衝液中で測定する。当該の反応に対するよく知られた基質でポジティブコントロールである、p-ニトロフェニルアセテートに対する活性は、Matsushima M.らによる [FEBS Lett. (1991) 293 (1-2): 37-41] の例に従って測定する。アルカリホスファターゼの活性は、0.5mM MgCl₂を含むpH9.8の0.1Mジエタノールアミン緩衝液中で測定する。当該の反応に対するよく知られた基質でポジティブコントロールである、p-ニトロフェニルホスフェートに対する活性は、[例えば、Brenna O.ら、(1975) Biochem. J. 151 (2): 291-6] の記載に従って測定する。

10

【0431】

1.3、28.4および30.1を、カルボキシエステラーゼまたはアルカリホスファターゼを含む適当な反応混合物に、例えば、250μM濃度で溶解しインキュベートする。これと平行して、上記したような良く知られた酵素の基質について同様の反応を行う。種々の時間ごとに反応混合物から試料を採取し、60%までメタノールを添加して反応を停止させる。遠心分離および濾過の後、HPLCによって親化合物の生成量を分析する。ara-AMPおよびPMEAは、実施例Gの記載に従って分析する。6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリンは、実施例Iの記載に従って定量した。

20

【0432】

結果：試料中には親化合物が存在せず、手つかずのプロドラッグが存在することから、プロドラッグは、カルボキシエステラーゼまたはアルカリホスファターゼによる開裂を受けないことが分かる。

【0433】

実施例 C：血漿中での安定性

30

30.1、1.1および1.3の安定性を、調製したてのラット血漿中で評価した。

方法：化合物を、血漿中で37°Cにインキュベートし、5~8時間にわたり適当な時間ごとに試料を抜き取った。試料を1.5倍体積のメタノールで抽出し、遠心分離にかけて不純物を除去した。上清を蒸発乾固し、残留物を生理食塩水100μLで再構成させて、逆相HPLCによって分析した。

【0434】

結果：インキュベーション期間中に30.1、1.1および1.3の代謝は認められなかった。これらの結果は、これらのプロドラッグが血漿エステラーゼ、アデノシンデアミナーゼあるいはその他の血漿酵素による開裂を受けないことを証明している。

【0435】

40

実施例 D：ラット肝臓ミクロソームによる活性化

ラット肝臓のミクロソーム画分によって触媒される反応における、各親化合物についての活性化試験を7.1について行った。また、30.1および28.4について行う。

【0436】

方法：ミクロソーム画分は、生理食塩水を灌流させた新鮮なラットの肝臓から調製した。すなわち、肝臓組織を、2mM MgCl₂および1mM EGTAを含む、3倍量(w/v)の0.2M KH₂PO₄緩衝液(pH7.5)でホモジェナイズした。ホモジェネートを10,000gで1時間遠心分離し、上清を回収した。再度、上清を100,000gで遠心分離にかけ、ミクロソーム画分をペレット状にした。ペレット状物をホモジェネーション緩衝液に再懸濁させ、遠心分離にかけた。この工程を2回くり返し、サイトゾ

50

ルの酵素活性成分を完全に除去した。最後の遠心分離の後、ミクロソームのペレットを、最終的なタンパク質濃度が約 4 mg / ml となるようにホモジェネーション緩衝液に再懸濁させた。

【 0 4 3 7 】

7 . 1 では、反応混合物 (0 . 5 m L) の組成は、pH 7 . 5 の 0 . 2 M KH_2PO_4 、13 m M グルコース - 6 - リン酸、2 . 2 m M NADP^+ 、グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ 1 単位、0 ~ 2 . 5 m g / m L のミクロソームのタンパク質および 1 0 0 μM 7 . 1 とした。反応は 3 7 ° C で行った。適当な時間毎に反応混合物から試料を抜き取り、6 0 % メタノールで抽出した。メタノール抽出液を 1 4 , 0 0 0 r m で遠心分離し、濾過後 (0 . 2 μM)、実施例 I の記載に従って H P L C で分析した。溶出したピークを標準物質である、既知濃度の 6 - クロロ - 1 - イソブチル - 2 - (2 - ホスホノ - 5 - フラニル) ベンゾイミダゾールと比較して定量した。

10

【 0 4 3 8 】

2 8 . 4 および 3 0 . 1 は、本質的に上記 7 . 1 の場合と同様に評価した。親化合物 P M E A および a r a - A M P の生成は、実施例 G の記載に従って監視した。別の方法として、2 8 . 4 および 3 0 . 1 の活性化を、この反応に必須のコファクター NADPH の減少によってを監視することもできる。この分析は、0 . 2 M KH_2PO_4 、0 . 2 2 m M NADPH 、0 ~ 2 . 5 m g / m L のミクロソームのタンパク質、および 1 0 0 μM 2 8 . 4 または 3 0 . 1 から成る反応混合物で行われる。反応は、波長 3 4 0 n m で分光測定によって監視される。吸光度の減少は、コファクターの消耗、すなわちプロドラッグの親化合物への酵素的酸化を示す。

20

【 0 4 3 9 】

結果：7 . 1 は、 NADP^+ (このコファクターは、本反応混合物の存在下でデヒドロゲナーゼによって NADPH に酵素的に還元される。) の存在下で親化合物に変換されたが、存在しない場合には変換されなかった。この結果は、酸化段階がプロドラッグの活性化に関係していたことを示している。7 . 1 の親化合物への活性化の速度は、ミクロソームのタンパク質の濃度に対して線形的に依存することが分かり、活性化が酵素に依存した機構で起こることが明確となった。3 0 . 1 および 2 8 . 4 でも同様な結果が得られる。

【 0 4 4 0 】

実施例 E : ヒト肝臓ミクロソームによる活性化

30

7 . 1、1 . 3 および 3 0 . 1 について、ヒト肝臓ミクロソーム画分による各親化合物への変換を試験した。

【 0 4 4 1 】

方法：反応混合物 (0 . 5 m l、3 7 ° C) の組成は、0 . 2 M KH_2PO_4 、13 m M グルコース - 6 - リン酸、2 . 2 m M NADP^+ 、1 単位のグルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ、0 ~ 2 . 5 m g / m L ヒトのミクロソームのタンパク質 (*In Vitro Technologies, Inc.*)、および 2 5 0 μM の 7 . 1、1 . 3 または 3 0 . 1 とした。7 . 1 および 1 . 3 の親化合物への活性化は、実施例 I の記載に従って H P L C によって監視した。

【 0 4 4 2 】

40

3 0 . 1 の活性化による a r a - A M P の生成は、逆相イオン対 H P L C によって以下に示すように監視した。メタノールを濃度 6 0 % になるまで添加して反応を停止させ、混合物を濾過 (0 . 2 μM) し、凍結乾燥させた。試料を、H P L C 緩衝液 (pH 5 . 5 の 1 0 m M リン酸緩衝液、; 2 . 5 m M オクチルトリエチルアンモニウム) に再懸濁させ、Y M C C 8 H P L C カラム (2 5 0 x 4 . 6 m m) に注入して、メタノールを 8 0 % までグラジエントさせて溶離した。a r a - A M P の生成は、信頼性のある a r a - A M P 標準を同時に溶離させることによって確認した。

【 0 4 4 3 】

結果：1 . 3 および 7 . 1 からの親化合物の生成速度は、それぞれ 0 . 5 5 および 0 . 8 5 n m o l e / m g ミクロソームのタンパク質 / 分と決定した。3 0 . 1 からの a r a -

50

A M P の生成によって観察された生成速度は、 $0.12 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg}$ ミクロソームのタンパク質であった。このように、3種類すべてのプロドラッグが、N A D P H を必要とするミクロソーム触媒反応によってそれぞれ対応する親化合物に変換された。

【0444】

実施例 F：活性化に関与する p 4 5 0 アイソザイムの同定

30.1、1.3 および 7.1 について、ヒトミクロソームで触媒される親化合物への変換を、特異的な阻害剤である3種類の代表的な p 4 5 0 アイソザイム：ケトコナゾール (C Y P 3 A 4)、フラフィリン (furafilline) (C Y P 1 A 2) およびスルファフェナゾール (C Y P 2 C 9) の存在下及び非存在下において、評価した。

【0445】

方法：反応物 (0.5 ml、37°C) の組成を、0.2 M KH_2PO_4 、13 mM グルコース-6-リン酸、2.2 mM N A D P⁺、1単位のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、0~2.5 mg/ml ヒトミクロソームのタンパク質 (In Vitro Technologies, Inc.)、250 μM プロドラッグ、および 0~100 μM の p 4 5 0 アイソザイム阻害剤とした。30.1の親化合物である ara - A M P は、逆相イオン対 H P L C によって検出した。メタノールを濃度 60% になるまで添加して反応を停止させ、混合物を濾過 (0.2 μM フィルタ) し、凍結乾燥させた。試料を H P L C 緩衝液 (pH 5.5 の 10 mM リン酸溶液; 2.5 mM オクチルトリエチルアンモニウム) に再懸濁させ、Y M C C 8 H P L C カラム (250 x 4.6 mm) に注入し、メタノールを 80% までグラジエントさせて溶離した。ara - A M P の生成は、信頼性のある ara - A M P 標準物を同時に溶離して確認した。1.3 および 7.1 からの親化合物の生成量は、実施例 I の記載に従って決定した。

【0446】

結果：30.1は、ヒト肝臓ミクロソーム中で容易に ara - A M P に変換された。ara - A M P の生成から観察された反応速度は、 $0.12 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg}$ ミクロソームのタンパク質であった。ケトコナゾールは、添加量に依存して ara - A M P の生成を阻害した。特異的に C Y P 3 A 4 を阻害することが知られている 1 μM の濃度では 95% の阻害が認められた。他の阻害剤、フラフィリンおよびスルファフェナゾールは、有意な阻害作用を示さなかった。この結果は、C Y P 3 A 4 が、ヒト肝臓における 30.1 活性化に関与する第一の p 4 5 0 イソ型であることを示している。ヒトミクロソーム中の 1.3 および 7.1 についても同様な結果が得られた。

【0447】

実施例 G：組み換え C Y P 3 A 4 による 30.1 および 28.4 の活性化

バキュロウイルスに感染した昆虫の細胞同時発現組み換え C Y P 3 A 4 およびチトクローム p 4 5 0 レダクターゼ (Panvera Corp., Madison, WI) からのミクロソームを含む反応における、30.1 および 28.4 の活性化を評価した。

【0448】

方法：反応混合物の組成は、実施例 E の説明したものと同様とした。反応は、メタノールを最終濃度が 60% になるよう添加して停止させた。生成物は、典型的には Y M C 逆相 C 8 カラム (250 x 4.6 mm) を使った H P L C によって分析した。試料は、移動相 A (pH 5.5 の 10 mM リン酸塩; 2.5 mM オクチルトリエチルアンモニウム) でカラムに注入し、10分かけて移動相 B (メタノール) を 60% までグラジエントさせて溶離した。溶出液は 254 nm の波長で監視した。

【0449】

結果：30.1 および 28.4 の各親化合物への活性化は、N A D P H の存在に依存し、37°C において 30 分間線形性を有することが明らかになった。30.1 (250 μM) からの ara - A M P の生成速度は、 $3.3 \pm 0.5 \text{ nmol} / \text{分} / \text{nmol}$ C Y P 3 A 4 であったのに対して、28.4 (100 μM) からの P M E A の生成速度は、 $3.1 \pm 0.1 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg}$ C Y P 3 A 4 であった。この結果は、p 4 5 0 イソ型 C Y P 3 A 4 が 30.1 および 28.4 の酸化を触媒することを明確に示している。

【0450】

実施例H：活性なジアステレオマーの同定

30.1の4種類の異性体のp450酵素触媒酸化反応を、バキュロウイルスに感染した昆虫の細胞同時発現組み換え体CYP3A4およびチトクロームp450レダクターゼ(Panvera Corp., Madison, WI)からのミクロソームを含む反応において評価した。

【0451】

方法：反応混合物は、実施例Eに記載のものと同様とした。プロドラッグのストック溶液は、メタノールで調製し、反応混合物には最終濃度が100 μ Mになるように添加した。反応は、60% (v/v) 濃度になるまでメタノールを添加して停止させ、濃縮した後、メタノールに再溶解した。30.1異性体を分離し、HPLCによって定量した。すなわち、移動相A (0.1% TFA) で平衡化させたYMC逆相C8カラム (250 \times 4.6 mm) を使用し、15分間かけて移動相B (メタノール) を80%までグラジエントさせて溶離した。異性体1, 2, 3, 4の保持時間は、それぞれ11.4、12、12.1、12.4分であった。

【0452】

結果：反応速度は、30分間反応期間では、直線的に変化した。各異性体の酸化速度は下表の通りである (異性体の数字は、HPLCカラムから溶出する順番を表す)：

【0453】

【表14】

異性体 nmole 酸化生成物/分/nmole CYP3A4

1	0.31
2	0.54
3	0.70
4	0.75

【0454】

この結果は、30.1の4種類の全ての異性体が、CYP3A4の基質であることを示している。異性体1は基質として最も反応性に乏しく、異性体4は最も反応性が高かった。この結果は、実施例Nに記載するin vivoでの結果と一致している。生成した単一異性体を選択すれば、薬物速度論的パラメータおよび薬理学的パラメータを最適化することが可能になるであろう。

【0455】

実施例I：単離したラット肝細胞での活性化

7.1、7.2および1.3について、単離したラット肝細胞での親化合物への活性化を評価した。

【0456】

方法：肝細胞は、Groen (Groen, A.K.ら, Eur. J. Biochem. 122, 87~93 (1982)) によって改変されたBerryとFriend (Berry, M.N., Friend, D.S.J. Cell Biol. 43, 506~520 (1969)) の方法に従い、食餌を与えたSprague-Dawleyラット (250-300g) から調製した。肝細胞 (75mg 湿潤重量/mL) を、10mM グルコースおよび1mg/mL BSAを含むKrebs炭酸水素塩緩衝液1mL中でインキュベートした。インキュベーションは、激しく振とうさせた水浴 (37°C) に浸した50mL 密封Falcon管中、酸素95%、二酸化炭素5%の雰囲気下で行った。

【0457】

プロドラッグをDMSOに溶解して10mMのストック溶液とし、それを細胞懸濁液に添加して最終濃度が100 μ Mとなるように希釈した。適当な時間ごとに1時間にわたって細胞懸濁液の試料を抜き取り、シリコン/鉱油層を通して10%過塩素酸中に注入 (spun

した。酸性層中の細胞抽出物を中和し、細胞内に存在するプロドラッグ代謝物の量を逆相HPLCで分析した。分析にはODSカラムを使用した。pH5.5の10mMリン酸ナトリウム水溶液から75%アセトニトリルまでグラジエントさせて溶離した。検出は310nmの波長で行った。クロマトグラム上のピークは、プロドラッグおよび親化合物の標準物の保持時間およびスペクトルを比較することによって同定した。

【0458】

結果：7.1および7.2は、共に、細胞懸濁液に添加して15分以内に、6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾールの肝細胞内におけるレベルがピークに達した(それぞれ、約700および500nmol/g細胞)。1.3も、その親化合物である6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリンが高いレベルに達した。これらのデータは、プロドラッグが細胞内に急速に拡散し、細胞内で容易に親化合物に代謝されたことを示している。

10

【0459】

実施例J：ラット肝細胞におけるグルコース産生の阻害

FBPアーゼ阻害剤の選抜したプロドラッグについて、分離したラット肝細胞におけるグルコース産生の阻害を試験した。

【0460】

方法：肝細胞は、実施例Iの記載に従い、一晩絶食させたSprague-Dawleyラット(250-300g)から調製した。肝細胞(75mg湿潤重量/mL)を1mg/mLBSAを含むKrebs炭酸水素塩緩衝液1mL中でインキュベートした。インキュベーションは、激しく振とうさせた水浴(37°C)に浸した50mL密封Falcon管中、酸素95%、二酸化炭素5%の雰囲気下で行った。10分間平衡化させた後、乳酸塩およびピルビン酸塩をそれぞれ10mMおよび1mM濃度で添加した。適当な濃度の試験化合物を加え、その後、直ちに糖新生基質を添加した。1時間後に試料(0.25mL)を抜き取り、エッペンドルフ管(Eppendorf tube)に移し、遠心分離した。つづいて、Glucose Oxidase kit (Sigma Chemical Co.)を使い、メーカーの説明書に従って上清(50μL)中に含まれるグルコース量を定量した。

20

【0461】

結果：下表は、実施例で合成したいくつかのプロドラッグの糖新生阻害効果を示したものである。いずれのプロドラッグもFBPアーゼの阻害剤とはならないことが明らかとなったので、肝細胞における糖新生の阻害は、プロドラッグの活性親化合物への活性化の程度を表す尺度となる。得られた結果は、すべてのプロドラッグは、肝細胞中で各親化合物に変換されることを示す。

30

【0462】

【表15】

化合物	障害率 (%) (濃度: 100 μ M)	IC ₅₀ , μ M	
1.1		77	
1.3		13	
1.4	36		
7.1		48	
2.4	40		
4.2	68		
5.2	36		10
5.2	16		
7.2		90	
4.3	55		
6.1	11		
7.1	65	48	
7.3	61		
7.4		25	
7.5		13	20

【0463】

実施例K：単離したラット肝細胞でプロドラッグが活性化にしたがって生成される生物学的に活性なドラッグ代謝産物

単離したラットの肝細胞中において、活性抗ウイルス性ヌクレオシドリリン酸塩に対する28.4および30.1の代謝をモニターした。

【0464】

方法：肝細胞は、実施例Iの記載に従って調製し、インキュベートした。28.4および30.1、そしてそれらの親化合物であるPMEAおよびara-AMPを、DMSOまたはメタノールに溶解して10mMストック溶液を調製し、細胞懸濁液に加えて最終濃度が100 μ Mとなるように希釈した。2~4時間にわたって適当な時間ごとに細胞懸濁液の試料を抜き取り、シリコン/鉱油層を通して10%過塩素酸に注入した。酸性層中の細胞抽出物に0.3倍体積の3M KOH/3M KHCO₃を添加して中和した。抽出物を遠心分離にかけ、濾過し(0.2ミクロンフィルター)、70%A(10mM リン酸アンモニウム(pH3.5), 6% EtOH)および30%B(1M リン酸アンモニウム(pH3.5), 6% EtOH)で平衡化させた陰イオン交換HPLCカラムに注入した。ara-ATPおよびPMEAは、80%Bまでグラジエントさせて溶離した。検出は254nmの波長で行った。

【0465】

結果：下表の結果は、28.4および30.1が共に、肝細胞中で容易にPMEA-二リン酸およびara-ATPに変換されたことを明確に証明している。

30.1で生成するara-ATPのレベルがara-AMPに比べて低い原因は、細胞中でのプロドラッグから親化合物への活性化の速度が遅いことにある可能性が非常に高い。in vivoにおいて、30.1は、肝臓中で生成するara-ATPのレベル(実施例O)が2ないし5倍高いことによっても証明されるように、30.1が、ara-AMPより有利であることは明らかである。

【0466】

【表16】

生成物の濃度

化合物	添加量, μM	生成物	試料採取時間	nmol/g細胞
28.4	100	PMEApp	4h	169
PMEA	250	PMEApp	4h	120
30.1	100	ara-ATP	2h	108 \pm 4
ara-AMP	100	ara-ATP	2h	212 \pm 0.6

【0467】

10

実施例 L : プロドラッグ開裂生成物の同定

1. 1 について、ミクロソームで触媒される、親化合物、2 - { 5 - [9 - (2 - フェニルエチル) - 8 - アデニニル (adeninyl)] } フラニルホスホン酸および予想される副生成物である、フェノールへの変換を評価した。

【0468】

方法：ラットの肝臓ミクロソームを、実施例 I の記載に従って調製した。反応条件、試料の処理および HPLC 分析は、実施例 D の記載にしたがって行った。フェノールは、HPLC の保持時間およびスペクトル特性を標準物と比較して同定した。

【0469】

結果：2 - { 5 - [9 - (2 - フェニルエチル) - 8 - アデニニル] } フラニルホスホン酸およびフェノールが、5 時間にわたって 15 $\mu\text{mol/mg}$ ミクロソームタンパク質 / 分の反応速度で、直線的に生成した。予想された通り、2 - { 5 - [9 - (2 - フェニルエチル) - 8 - アデニニル] } フラニルホスホン酸とフェノールとは等モル量放出された。この結果は反応が酸化的 / 脱離機構 (oxidative / -elimination) で進行することを支持している。

20

【0470】

実施例 M : 経口による生物学的利用能

肝臓中に生成する ara - ATP 曲線の下の面積を、経口投与の場合と静脈内投与の場合とで比較することにより、30.1 の経口による生物学的利用能 (OBAV) を見積もった。また、ラットの尿中排泄物法によって、各種ホスホン酸 FBP アーゼ阻害剤のプロドラッグの経口生物学的利用能を見積もった。

30

【0471】

方法：絶食させたラットに、3 および 10 mg/kg の 30.1 を、経口で又は静脈内に投与した。肝臓試料を採取、処理し、実施例 P の記載に従って、ara - ATP の含量を分析した。

【0472】

FBP アーゼ阻害剤のプロドラッグを、10% エタノール / 90% ポリエチレングリコール (分子量 400) に溶解し、6 時間絶食させた Sprague - Dawley ラット (220 - 240 g) に、経口給餌法 (経口で胃管による強制栄養法、oral gavage) によって、20 または 40 mg/kg に等価な量を投与した。その後、ラットを代謝ケージに入れ、24 時間尿を採取した。尿中に排泄された親化合物の量を、HPLC 分析によって決定した。これらの測定には、ODS カラムを使用し、pH 5.5 のリン酸カリウム緩衝液からアセトニトリルまでグラジエントさせて溶離した。検出には 310 ~ 325 nm の波長を使用した。経口による生物学的利用能の百分率は、プロドラッグから生成された親化合物の尿中からの回収量と、無置換親化合物約 10 mg/kg を静脈内投与した後 24 時間に尿中から回収された親化合物の量を比較することにより評価した。親化合物は、典型的には DMSO に溶解し、ハロセインで一時的に麻酔処置した動物の尾部静脈を通して投与した。

40

【0473】

結果：10 mg/kg および 3 mg/kg の量の経口投与をび静脈内投与に対してそれぞ

50

れ比較すると、30.1の経口による生物学的利用能は17.4%および13.7%であった。この結果は、ウイルス性疾患の治療に際し、30.1を経口投与することが可能であることを示唆している。親化合物のara Aは、経口生物学的利用能が低いため、非経口治療においてのみ有用であった[「Adenine Arabinoside: An Antiviral Agent」(1975) D. Pavan-Langston, Editor, Raven Press Publishers, New York]。

【0474】

F B P アーゼ阻害剤プロドラッグに対する結果は、次の通りであった。

【表17】

プロドラッグの親化合物	%OBAV (親化合物)	%OBAV (プロドラッグ)	
2.4 6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾール	0.5	8.7	10
4.2 6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾール	0.5	8.5	
5.2 6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾール	0.5	2.4	20
7.2 6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾール	0.5	12.5	
4.3 6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾール	0.5	11.6	
7.1 6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾール	0.5	10.9	30
7.3 6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾール	0.5	14.1	

【0475】

上記の表から明らかなように、プロドラッグは、6-クロロ-1-イソブチル-2-(2-ホスホノ-5-フラニル)ベンゾイミダゾールの経口による生物学的利用能を2.5ないし2.5倍に増大させた。

【0476】

実施例N：30.1およびある種の薬物代謝産物の薬物速度論

30.1の薬物速度論をラットの体内で評価した。

方法：絶食させたラットにハロセインで軽く麻酔をかけ、30.1を尾部静脈を通して20mg/kg投与した。薬物を投与した後、適当な時点で再度ラットにハロセインで麻酔をかけた。腹腔(peritoneal cavity)を開き、腹部大静脈から血液試料を採取し、つづいて、肝臓を凍結クランプして摘出した。

【0477】

血液試料は、軽く遠心分離し、血漿画分を1.5倍体積のメタノールで抽出し、処理し、

50

実施例 A の記載に従って H P L C 分析した。肝臓試料を削り取り、液体窒素で凍結させた後、100%メタノール中でホモジェナイズさせた。肝臓抽出物を14,000rpmで遠心分離し、メタノール上清液を濾過後、蒸発乾固させた。試料を生理食塩水に再懸濁させ、実施例 A の記載に従って H P L C 分析した。薬物速度論的パラメータは、ソフトウェア WinNonLin バージョン 1.1 (Scientific Consulting, Inc.) を使って決定した。腎臓排泄物に対する実験は、実施例 Q の記載に従って行った。

【0478】

結果：算出された 30.1 に対して、以下の薬物速度論パラメーターを算出した。：

【表 18】

クリアランス	3.34 L/hr/kg
血漿中半減期	0.19 hr
分配体積	0.70 L/kg
平均滞在時間	0.21 hr
肝臓中半減期	0.90 hr
尿（腎臓）排泄（24時間）	(57.7±5.9%)

10

【0479】

クリアランスの主要経路は腎臓であった（～58%）。30.1の血漿中の半減期が短く、分配体積が小さいこと、さらに肝臓中に観察されるプロドラッグの濃度が高いこと（20分で～20 nmole/g）を考え合わせると、30.1は、肝臓によって血漿から速やかに抽出されたことが示唆される。肝臓での30.1からara-ATPおよび/またはその他の物質への代謝は、投与量の残りの42%のクリアランスを占めている可能性がある。

【0480】

また、この結果は、30.1の4種類の異性体では、異なる速度で肝臓での代謝が行われていることを示している。これらの異性体を、実施例 H に従って分離した。例えば、異性体1は、異性体3より肝臓中でのクリアランスがかなり遅かった。異性体1および3の肝臓中での半減期は、それぞれ0.98および0.54時間であった。

20

30

【0481】

実施例 O：ara-ATPの肝臓輸送の促進およびara-ヒポキサンチン(hypoxanthine)生成の低下

30.1およびara-AMPをラットの静脈内に投与した時の、ara-ヒポキサンチンおよびara-ATP生成の経時変化を比較した。

【0482】

方法：30.1およびara-AMP（シグマ）を、絶食させた正常なラットの尾部静脈内にカテーテルを通して投与した（生理食塩水で）。薬物を投与後、適当な時点で軽くハロセインで麻酔をかけた。腹腔を開いて腹部大静脈から血液試料を採取し、つづいて、肝臓を凍結クランプして摘出した。

40

【0483】

血液試料をヘパリンで凝血防止し、血漿を調製した。血漿試料（100 μL）を4N過塩素酸（40 μL）と混合し、十分攪拌した後、遠心分離によって浄化した。上清をBeckman Ultrasphere ODSカラム（4.6×150 mm）を使用してHPLCにかけて、ara-ハイポキサンチンを分析した。カラムに、100 mM酢酸を1.0 mL/分の流速で流して溶離した。溶出液は、波長254 nmにおける紫外線の吸光度によって監視した。

【0484】

50

肝臓は、3倍体積の10% (w/w) 過塩素酸中で直ちにホモジェナイズし、抽出物を2500×gで遠心分離にかけて(5分)清浄化した。得られる上清を取り出し、0.3倍体積の3M KOH/3M KHCO₃を添加して中和した。中和した肝臓抽出物を、エッペンドルフ微量遠心分離機(Eppendorf Microfuge)中、10,000rpm(20分間、4°C)で遠心分離した。上清を、Whatman Partisphere SAカラム(4.6×125mm)を使用する逆相HPLCにかけて、ara-ATPを分析した。0.3Mリン酸アンモニウム緩衝液(pH3.5)から0.8Mリン酸アンモニウム緩衝液(pH3.5)までグラジエントさせて溶離した(流速は1mL/分)。

【0485】

30.1又はara-AMPの投与後に、腎臓から排泄されるaraHは、実施例Qの記載に従って決定した。。

10

【0486】

結果：30.1の投与後に、ara-ハイポキサンチンは検出されなかった。尿中においてもara-ハイポキサンチンは検出されなかった。それに対して、等価量のara-AMPの投与では、血漿中にμモルレベルのara-ハイポキサンチンが生成し、8時間持続した。さらに、10mg/kgに等価なara-AMP投与量の19.2%が、ara-ハイポキサンチンの形で尿中へ排泄された。

【0487】

30.1およびara-AMPは、共に肝臓中で容易にara-ATPを生成した。曲線より下の面積から判断すると、30.1の場合、10および3mg/kgの投与量で肝臓中に生成するara-TTPのレベルは、10mg/kgに等価なara-AMPの投与によって生成されるara-ATPのレベルより、8時間にわたってそれぞれ5.2倍および2.1倍高かった。この結果は、in vivoにおいて、30.1がara-AMPより有利であることを示している。というのは、ara-AMPの毒性に関係している代謝産物、ara-ヒポキサンチンが血漿中にも尿中にも検出されなかったのに対して、活性抗ウイルス性代謝産物であるara-ATPが肝臓において高レベルで生成したからである。

20

【0488】

実施例P：ラットに、28.4およびbisPOM-PMEAを静脈内投与した時の、肝臓でのPMEA-ニリン酸の生成および血漿中でのPMEAの生成

30

ラットにおける28.4とbisPOM-PMEAの代謝を、活性抗ウイルス性ヌクレオシドニリン酸塩である、PMEAppおよび親化合物、PMEAについて比較した。

【0489】

方法：28.4およびbisPOM-PMEAをDMSO/エタノールに溶解し、絶食させたラットにハロセインで軽く麻酔した状態で、尾部静脈内にカテーテルを通して投与した(10mg/kg, PMEA等価量)。適当な時間で、実施例Oの記載に従って、血液試料および肝臓試料を採取し処理した。実施例Oに記載したara-ATPおよびara-ハイポキサンチンの場合と同様、肝臓中のPMEAニリン酸塩および血漿中のPMEAを、それぞれHPLCで分析した。

【0490】

40

結果：28.4およびbisPOM-PMEAは、容易に検出できるレベルのPMEAを肝臓中に生成した。肝臓中のPMEA-ニリン酸塩に関する曲線の下面積は、bisPOM-PMEAの方が28.4より3倍大きかった。それに対して、血漿中のPMEAレベルは、bisPOM-PMEAより28.4の方が10倍以上低かった。この結果は、肝臓を標的とする環状プロドラッグを用いることでPMEAの周囲曝露を減少させることができることを示している。

また、この結果と実施例Qに記載の知見とをを考え合わせると、28.4によってPMEAに対する治療指針を増大させることができることを示唆している。

【0491】

実施例Q：ラットに28.4、bisPOM-PMEA、およびPMEAを静脈内投与し

50

た時のPMEAの腎臓排泄

ラットにおける28.4、bisPOM-PMEAおよびPMEAの腎臓への排泄量変化を比較した。

【0492】

方法：28.4、bisPOM-PMEAおよびPMEAを、56%DMSO/44%生理食塩水に溶解し、ラットの尾部の静脈を通して静脈内投与した。ラットを代謝ケージに移し入れて、24時間にわたって尿を採取した。尿試料を70%メタノール/2%酢酸で抽出し、攪拌後、遠心分離にかけて清浄化した。上清を逆相HPLCにかけてPMEAの量を分析した。Backman Ultrasphere ODSカラム(4.6×150mm)を使用し、20mMリン酸カリウム緩衝液(pH6.2)から50%アセトニトリルまでグラジエントさせて溶離した。

10

【0493】

結果：PMEAの腎臓への排泄量とbisPOM-PMEAから生成したPMEAの量は、それぞれ投与量の83%および54%であった。それに対して、28.4の投与量の1%未満が、PMEAとして尿中で回収された。この結果は、PMEAの腎臓での曝露及びPMEAに関する腎臓毒は、プロドラッグ28.4として投与することによって回避することができる。

【0494】

実施例R：マウスにおける30.1の予備的な毒性評価

マウスにおける30.1の毒性を評価した。

20

方法：30.1および遊離のara-AMPを、10および100mg/kg(b.i.d.)の用量で、正常なC57マウスに22日間にわたって腹腔内に投与した。死亡、および体重減少、震え(tremors)、毛の波打ち(ruffling fur)、猫背(hunching)、虚脱、下痢、傾眠、および多動といった他の明らかに毒性を表す徴候を監視した。22日目の最終投与から3時間後、マウスを殺して肝臓を取り出し、(肝臓重量に対して)3倍の10%過塩素酸中でホモジェネートした。肝臓抽出物を中和し、実施例Kのように、イオン交換HPLCによってaraATPを定量した。

【0495】

結果：生理食塩水で処理したコントロールと比較して、薬物処理したいずれのマウスにも、研究期間中の死亡や体重増加における有意の差は見られなかった。さらに、処置期間中、異常行動も観察されなかった。処置期間終了時に測定した肝臓中のara-ATPのレベルを下表に示す：

30

【0496】

【表19】

化合物	用量, mg/kg/日	araATP, nmole/g肝臓
araAMP	20	2.5±0.2
30.1	20	6.6±1.6
araAMP	200	19.1±4.0
30.1	200	23.1±9

40

【0497】

この結果は、30.1は、マウスに対して、最大200mg/kg/日の用量で22日間にわたって安全に投与することができることを示している。そして、その際、肝臓中に生成するara-ATPのレベルは、親化合物であるara-AMPによって生成されるレベルと同等またはそれ以上であることを示している。

【0498】

実施例S：薬物レベルの維持

実施例Oで説明したように、ラットにおける30.1の血漿中の半減期は、12分であった。それに対して、遊離ara-ATPの半減期は、血漿中に検出不可能であったことが

50

ら判断して、かなり短かった。これはウッドチャック（リスの一種）およびヒトでの研究報告と一致している。ara-AMPを静脈内投与したウッドチャックの場合、血漿中のara-AMPレベルは、2.5分間で90%を超えて急落したことから、半減期は秒の単位であることが示唆される[Ponzetto, A.ら、(1991) Hepatology 14:16~24]。また、ヒトの患者の静脈内に投与した後、血漿中にはAMPが検出されなかったことから、やはり半減期が極めて短いことが示唆される[たとえば、Whitley, R.J.ら、(1980) Antimicrobial Agents and Chemotherapy 18:709~715]。従って、30.1は、血漿中で濃度レベルが維持されることによって、親化合物を保有体としての働きをすることができ、親薬物の速度論的および薬理学的な半減期を引き延ばすのに利用することができる可能性がある。

10

【0499】

親化合物の薬理学的な半減期も、活性化の速度が遅いプロドラッグを選択することによって、引き延ばすことができるかもしれない。実施例Oに記載した研究で、30.1の4種類の異性体は、肝臓中で異なった速度で活性化されることが分かった。たとえば、異性体1は、半減期が0.98時間である肝臓内での排出速度であったのに対して、異性体3の半減期は、0.54時間であった。このことは、30.1の肝臓内の半減期、従っておそらく、活性抗ウイルス性ヌクレオシド三リン酸塩、ara-ATPの半減期も、薬物のジアステレオマーに依存していることを示唆している。たとえば、異性体1は、比較的長い半減期を持ち、それに対して異性体3は短い半減期を持っていると言うようなことが考えられる。

20

【0500】

実施例T：組織分配

肝臓における活性化の特異性を評価するため、各種組織から得たホモジェネートにおける活性化について、30.1を試験した。

【0501】

方法：ラットにハロセインで麻酔をかけ、肝臓、腎臓、脳、心臓、胃、脾臓、筋肉、肺および精巣を含む組織を摘出し、液体窒素で凍結させる。組織を、1~3倍体積の50mM Tris/HCl, 154mM KCl, 1mM EGTA (pH 7.4) でホモジェナイズする。ホモジェネートを10,000rpmで、4°Cで30分間遠心分離し、上清を回収する。肝臓の粗抽出物を40,000rpmで4°Cで1時間遠心分離にかけて肝臓サイトソールを調製する。反応混合物は、50mM KH₂PO₄ (pH 7.4)、13mM グルコース-6-リン酸、2.2mM NADP⁺、10単位のグルコース-6-リン酸脱水素酵素、100μMの30.1、および組織のホモジェネートで構成され、タンパク質濃度は8.5mg/mLである。反応混合物は、37°Cでインキュベートする。インキュベート開始時と1時間後に試料を抜き取り、60%メタノールで抽出する。メタノール抽出物を、14,000rpmで遠心分離し、濾過後、HPLCで分析する。試料を、0.1% TFAで平衡化させたYMC 8C カラムに注入し、メタノールで80%までグラジエントさせて溶離する。30.1のara-AMPへの活性化を波長254nmで監視する。

30

40

【0502】

結果：30.1の活性化では、粗製ラット肝臓ホモジェネート中では、プロドラッグの消耗と親化合物ara-AMPの生成が期待される。30.1を、ミクロソームを含まない肝臓サイトソールとインキュベートしても活性化は見られない。他の全ての組織のホモジェネートとのインキュベーションでは、活性化は期待されない。以上の結果は、30.1の肝臓特異的な活性化を示している。

【0503】

実施例U：6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリンの肝臓への輸送 ラットにおいて、プロドラッグ1.3を投与したときの肝臓での親化合物6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリンの生成を評価した。

50

【0504】

方法：1.3をDMSOに溶解し、絶食させたラットに50mg/kgの用量で腹腔内に投与した。薬物を投与後、種々の時点で動物にハロセインで麻酔をかけた。腹腔を開いて、腹部大静脈から血液試料を採取し、肝臓を凍結クランプして、摘出した。血液および肝臓試料は、実施例Pの記載に従って処理し、実施例Iの記載に従って、6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリンの含量を分析した。

【0505】

結果：1.3を投与した後の血漿中および肝臓中の両方から、6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリンを検出した。1時間の最も早い時点で測定されたピークのレベルは、血漿中で5.8μM、肝臓中で5nmole/g組織であった。6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリンは、血漿中および肝臓中で4時間(最後の測定が行われた時点)存続した。

10

【0506】

データは、1.3が、*in vivo*で6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリんに代謝され、プロドラッグの投与によって、6-アミノ-9-ネオペンチル-8-(2-ホスホノフラニル)プリンが肝臓へ輸送されることを証明している。

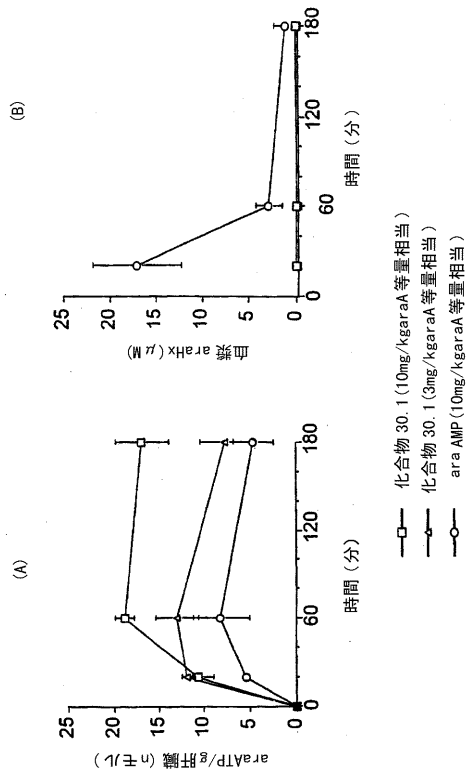
【図面の簡単な説明】

【図1】 図1Aは10mg/kgおよび3mg/kgの化合物30.1の静脈内投与後および10mg/kg araAMPの静脈内投与後に経時的に見出された肝臓の1g当たりのnmolで表したaraATPの量を示す。生物学的に活性なaraATPのかなり高い肝臓レベルはプロドラッグ30.1の投与後に見出された。

20

図1Bは10mg/kgおよび3mg/kgでのプロドラッグ30.1の静脈内投与後および10mg/kg araAMPの静脈内投与後に経時的に血漿中に見出されたaraHの量を示す。AMPとは対照的に、実質的にaraH(無毒性代謝産物)はプロドラッグ30.1の投与後に血液中で検出されなかった。

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)	A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/7072	(2006.01)	A 6 1 K	31/7072	
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)	A 6 1 K	31/7076	
A 6 1 K	31/708	(2006.01)	A 6 1 K	31/708	
A 6 1 K	49/00	(2006.01)	A 6 1 K	49/00	C
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3
C 0 7 F	9/6571	(2006.01)	C 0 7 F	9/6571	
C 0 7 F	9/6574	(2006.01)	C 0 7 F	9/6574	Z

(72)発明者 レディー, ケイ・ラジャ
 アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア, サン・ディエゴ, フェダーマン・レーン 4 1 4
 6

(72)発明者 ロビンソン, エドワード・ディー
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア, サン・ディエゴ, トニー・ドライブ 3 5 6 7

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特表平 1 1 - 5 0 9 2 3 1 (J P , A)
 特開平 0 4 - 2 3 0 6 9 4 (J P , A)
 Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 27, 4, p.440-444
 PREDVODITELEV D A, JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY OF THE USSR (ENGLISH TRANSLATION), 1
 9 7 7 年 1 2 月 3 1 日, V13 1 9 7 7 年発行, P1489-1492, 前記、「検索日」は、検索用の暫
 定値です。
 PREDVODITELEV D A, JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY OF THE USSR (ENGLISH TRANSLATION), 1
 9 8 1 年 1 2 月 3 1 日, V17 1 9 8 1 年発行, P1156-1165, 前記、「検索日」は、検索用の暫
 定値です。
 FARQUHAR D, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1 9 9 5 年 1 2 月 3 1 日, V38 1 9 9 5 年発
 行, P488-495, 前記、「検索日」は、検索用の暫定値です。

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07H 19/213
 C07H 19/11
 C07H 19/207
 A61K 31/665
 A61K 31/675
 A61K 31/7068
 A61K 31/7072
 A61K 31/7076

A61K 31/708
A61K 49/00
A61P 1/16
A61P 3/00
A61P 3/04
A61P 3/06
A61P 3/10
A61P 9/10
A61P 31/12
A61P 33/00
A61P 35/00
A61P 43/00
C07F 9/6571
C07F 9/6574
CA/REGISTRY(STN)