

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2002-504105(P2002-504105A)

【公表日】平成14年2月5日(2002.2.5)

【出願番号】特願平11-501538

【国際特許分類】

C 07 H 19/052 (2006.01)
A 61 K 31/4184 (2006.01)
A 61 K 31/7056 (2006.01)
A 61 P 31/12 (2006.01)
A 61 P 31/22 (2006.01)
C 07 D 235/06 (2006.01)
C 07 D 235/18 (2006.01)
C 07 D 235/26 (2006.01)
C 07 D 235/28 (2006.01)
C 07 D 235/30 (2006.01)

【F I】

C 07 H 19/052
A 61 K 31/4184
A 61 K 31/7056
A 61 P 31/12
A 61 P 31/22
C 07 D 235/06
C 07 D 235/18
C 07 D 235/26
C 07 D 235/28
C 07 D 235/30

【手続補正書】

【提出日】平成17年7月15日(2005.7.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】



手続補正書

平成17年7月15日

特許庁長官 殿



1. 事件の表示

~~PCT/EP98/03380~~

平成11年特許願第501538号

2. 補正をする者

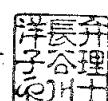
住所 イギリス UB6 0NN
 ミドルセックス グリンフォード
 バークリー アベニュー
 グラクソ ウエルカム ハウス
 氏名 グラクソ グループ リミテッド

(他1名)



3. 代理人

住所 (居所) 東京都中央区日本橋人形町二丁目2番3号
 堀口ビル403号
 電話 03-3669-0511
 氏名 (名称) (9880) 弁理士 長谷川洋子



4. 補正対象書類名 明細書

5. 補正により増加する請求項の数 2

6. 補正対象項目名 全文

7. 補正の内容 別紙のとおり



(別紙)

明細書

ベンゾイミダゾール誘導体

発明の分野

本発明は、特定のベンゾイミダゾール誘導体、および医学的治療（特に、ヘルペスウイルスによって引き起こされるようなウイルス感染の処置または予防）におけるそれらの使用に関する。本発明はまた、ベンゾイミダゾール誘導体およびそれらを含有する薬学的処方物にも関する。

発明の背景

DNA ウィルスの中でも、ヘルペス群のウイルスは、ヒトにおける最も一般的なウイルス疾病の供給源である。この群には、1型および2型単純ヘルペスウイルス(HSV)、水痘帶状疱疹ウイルス(VZV)、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタイン-バーウィルス(EBV)、ヒト6型ヘルペスウイルス(HHV-6)、およびヒト7型ヘルペスウイルス(HHV-7)、ヒト8型ヘルペスウイルス(HHV-8)が含まれる。HSV-1 および HSV-2 は、ヒトの最も一般的な感染因子のいくつかである。これらのウイルスのほとんどは、宿主の神経細胞中に維持され得る；一旦感染すると、個体は、再発の危険性を伴い、その感染の臨床上の出現は身体的および心理的の両方で苦しみを与えるものである。

HSV 感染は、しばしば、皮膚、口、および／または生殖器の広範囲で衰弱させる病変によって特徴付けられる。初期の感染は無症状であり得るが、ウイルスに以前に曝された個体における感染よりもより重篤である傾向にある。HSV による眼球の感染は角膜炎または白内障を導く可能性があり、それによって、宿主の視覚を危険に曝す。新生児、免疫的に妥協せた (immunocompromised) 患者における感染または中枢神経系への感染の浸透は、致死的である場合がある。

VZV は、水痘および帯状ヘルペスを引き起こすヘルペスウイルスである。水痘

は、免疫性を有さない宿主中で生じる最初の疾患であり、そして幼い子供においては、通常、小胞性の発疹および発熱によって特徴付けられる穏やかな疾病である。帯状ヘルペスまたは帯状疱疹は、以前に VZV に感染した成人において生じる疾患の再発形態である。帯状ヘルペスの臨床的な発現は、偏った神経痛および小胞性の皮膚の発疹ならびに皮膚腫の分布によって特徴付けられる。炎症の広がりは、麻痺または痙攣を導き得る。髄膜に影響がおよぶ場合には、昏睡が起こり得る。VZV は、移植目的のためまたは悪性の新生物の処置のために免疫抑制剤を受容している患者において深刻に懸念され、そしてそれらの損傷した免疫系に起因して AIDS 患者の重篤な合併症である。

他のヘルペスウイルスと共に、CMV での感染は、ウイルスおよび宿主の生涯に渡るかかわりを導く。先天性の HCMV 疾患は、黄疸、肝脾腫大、点状出血性発疹、および多発性臓器不全によって特徴付けられ、そして治癒の欠失および精神的な不全のような長期間の後遺症に関連する。感染は、失明を誘導する網膜炎、またはそれよりも重篤度の低い形態である発育不全の結果であり得、そして胸部および耳の感染に対して罹病性である。免疫系が未発達である患者、または例えば悪性腫瘍の結果として免疫的に妥協した患者における CMV 感染、移植またはヒト免疫不全ウイルスでの感染後の免疫抑制剤での処置は、網膜炎、大腸炎、食道炎、肝炎、髄膜脳炎、間質性肺炎、胃腸障害、および神経学的疾患を生じ得る。

さらに、これらの CMV 疾患症候群は、免疫的に妥協していない患者に影響を与える。

EBV によって引き起こされる主な疾患は、急性または慢性の感染性単球増殖症（伝染性単核症）である。他の EBV または EBV 関連疾患の例として、先天性または後天性の細胞性免疫不全を有するヒトにおいてしばしば生じるリンパ球増殖性疾患、言い換えれば若い男性において生じる X 関連リンパ増殖性疾患、EBV 関連 B 細胞腫瘍、ホジキン病、鼻咽頭の腫瘍、バーキット (Burkitt) リンパ腫、非ホジキン B 細胞リンパ腫、胸腺腫、および経口用の毛様白斑症が挙げられる。

EBV 感染はまた、肺を含む上部および下部呼吸管の上皮細胞に由来する種々の腫瘍と関連して見出されている。

HHV-6 は、子供の乳児の感染症(subitum)、ならびに腎臓および骨髄移植患者における腎臓拒絶および介在性肺炎の原因因子であることが、それぞれ示されており、そして、多発性硬化症のような他の疾患と関連し得る。骨髄移植患者中の幹細胞数の抑制の証拠もまた、存在する。HHV-7 は、未決定の疾患の病因である。HHV-8 は癌に関係している。

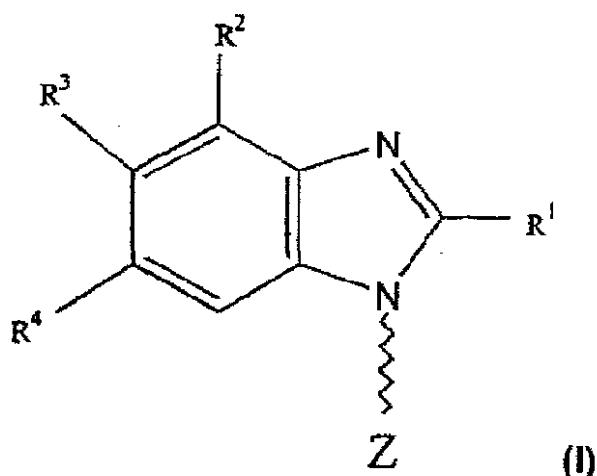
B型肝炎ウイルス (HBV) は、世界中におよぶ主要な重要なウイルス病原体である。このウイルスは、初期の肝細胞腫瘍に病因学的に関連し、そして世界中の肝臓ガンの 80%を生じると考えられている。HBV での感染の臨床的な影響は、頭痛、発熱、倦怠、吐き気、嘔吐、食欲低下、および腹部の痛みにまで広がる。ウイルスの複製は、通常、免疫応答によって制御されており、ヒトにおいて数週間から数ヶ月におよぶ回復の経過を伴うが、感染は、上記に概説される慢性の肝臓疾患の持続をより重篤に導き得る。

英国特許第 682,960 号、英国特許第 690,119 号および英国特許第 696,952 号には、治療用化合物の合成中間体として有用なベンゾイミダゾールグリコシドが開示されている。Mochalinら (SU 443035; Zh. Org. Khim. 12(1), 58-63 (1976)) には、無置換のベンゾイミダゾールピラノシドの合成について記載されている。Gosselinkら (Antiviral Chem. Chemother. 5(4), 243-56, 1994) には、5, 6-ジクロロベンゾイミダゾールアラビノピラノシル化合物が抗ウイルス活性を有することが開示されている。Townsendら (Chemical Review, vol. 70, no. 3, 1970) には、1-グリコシルベンゾイミダゾールが開示されている。米国特許第 5,585,394 号には、1-ベンゼンスルホニル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン誘導体が、バソプレシンおよびオキシトシンのレセプターと親和性を有することが記載されている。また、欧州特許

第0, 521, 463A2号には、抗ウイルスおよび駆虫に用いるシクロヘキサノール類が記載されている。

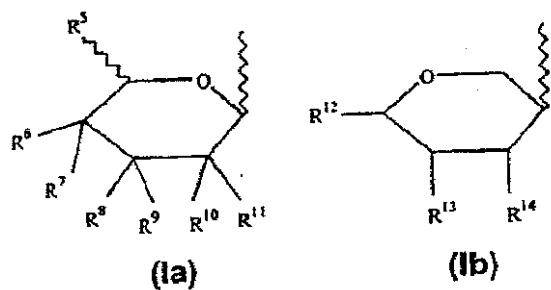
発明の詳細な説明

特定の6員環を含むベンゾイミダゾール誘導体がウイルス感染の治療または予防に有用であることが発見された。本発明の第1の側面によると、式(I)の化合物：



(上式において、R¹はハロゲン、ヒドロキシ、アジド、C₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルケニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルキニル、または-NR¹⁹R²⁰(ここでR¹⁹およびR²⁰は同じでも異なっていてもよく、水素、C₁₋₈アルキル、シアノC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₈アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクルC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、もしくはR¹⁹、R²⁰はそれらが結合しているN原子とともに3、4、5または6員複素環を形成する)、OR²¹(ここでR²¹は水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)、またはSR²²(ここでR²²は水素、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₇

シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール) であり、 R² は水素またはハロゲンであり、 R³ およびR⁴ は同じでも異なっていてもよく、水素、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロサイクルC₆₋₁₄アリール、C₁₋₈アルコキシ、ハロC₁₋₈アルキルまたは-SR²⁴ (ここでR²⁴ は水素、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、もしくはC₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル) であり、 Z は式(I a) または (I b) の置換基であり、



但し、

R^5 は水素、 C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R^6 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R^7 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^6 および R^7 はともにケトンもしくはアルケンを形成し、

$R^8 \sim R^{11}$ は同じでも異なってもよく、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{2-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^8 および R^9 のいずれか、または R^{10} および R^{11} はともにケトンもしくはアルケンを形成し、

$R^{12} \sim R^{14}$ は同じでも異なっていてもよく、水素、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルキルまたはヒドロキシ C_{1-8} アルキルである。

但し式 (I) の化合物は 2, 5-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-キシロピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールまた

は5, 6-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-アラビノピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオンではありえない。

さらにZが式(I a)の置換基である場合、

- a) R^2 、 R^3 、および R^4 が全て水素ではありえない、そして
- b) R^1 は $NR^{19}R^{20}$ ではありえないがここで R^{19} および R^{20} はそれらが結合しているN原子とともにSを含む5員複素環を形成し、

さらにZが式(I b)の置換基である場合、

R^1 は $NR^{19}R^{20}$ ではありえないがここで R^{19} および R^{20} はそれらが結合しているN原子とともにSを含む5員複素環を形成している。)

または薬学的に許容されるこれらの誘導体が提供される。

好ましい R^1 は、ハロゲン、- $NR^{19}R^{20}$ であり、ここで R^{19} は水素、 R^{20} は C_{1-8} アルキル(特に C_{1-3} アルキル、中でもイソプロピルが好ましい)、 C_{3-7} シクロアルキル(特にシクロプロピル)、 C_{1-8} アルキル C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル C_{1-8} アルキルである。

ある種の特に好ましい化合物では、 R^2 は水素である。

特に好ましい R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン(塩素が特に好ましい)、 C_{1-8} アルコキシ(特に C_{1-3} アルコキシ、中でもメトキシが特に好ましい)である。

ある種の特に好ましい化合物では、 R^3 および R^4 は、いずれか一方が塩素、好ましくは両方が塩素である。

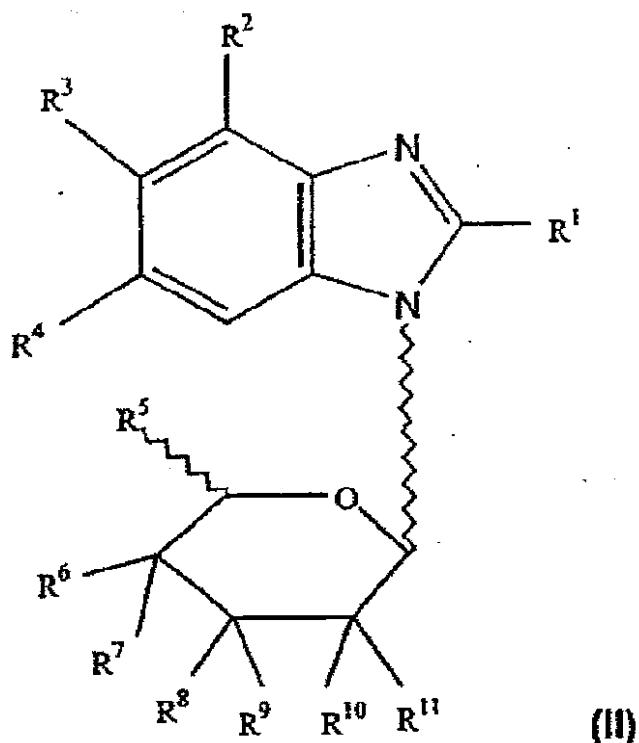
ある種の特に好ましい化合物では、 R^5 は水素である。

特に好ましい R^{6-14} は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルキル(特に C_{1-3} アルキル、中でもメチルおよびエチルが特に好ましい)、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル(特にヒドロキシ C_{1-3} アルキル、中でもヒドロキシメチルが特に好ましい)である。

好ましい式(I)の化合物は、Zが式(I a)の置換基である化合物である。

他の好ましい式(I)の化合物は、Zが式(I b)の置換基である化合物である。

本発明の他の側面によると、化学式 (I I) の化合物：



(上式において、R¹はハロゲン、ヒドロキシ、アジド、C₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルケニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルキニル、または-NR¹⁹R²⁰(ここでR¹⁹およびR²⁰は同じでも異なっていてもよく、水素、C₁₋₈アルキル、シアノC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₈アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクルC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、もしくはR¹⁹、R²⁰はそれらが結合しているN原子ともに3、4、5または6員複素環を形成する)、OR²¹(ここでR²¹は水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)、またはSR²²(ここでR²²は水素、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)であり、

R²は水素またはハロゲンであり、

R^3 および R^4 は同じでも異なってもよく、水素、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロサイクル C_{6-14} アリール、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルキルまたは $-SR^{24}$ (ここで R^{24} は水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{6-14} アリール、もしくは C_{6-14} アリール C_{1-8} アルキル) であり、

R^5 は水素、 C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R^6 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R^7 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^6 および R^7 はともにケトンもしくはアルケンを形成し、

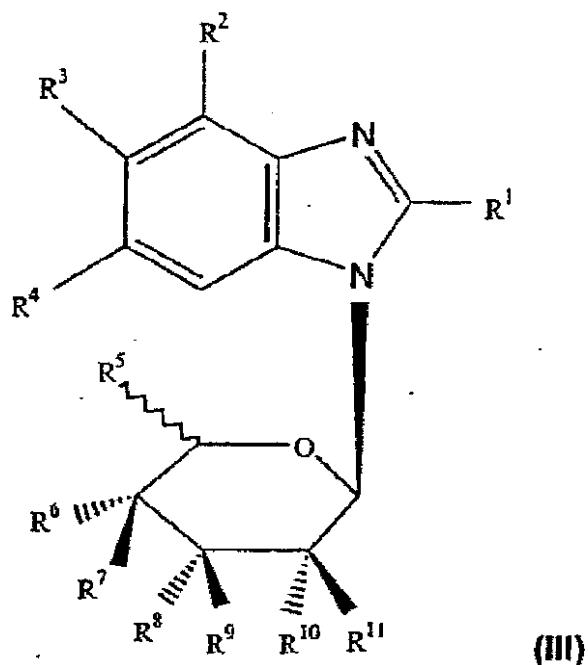
R^8 ～ R^{11} は同じでも異なっていてもよく、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{2-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^8 および R^9 のいずれか、または R^{10} および R^{11} はともにケトンもしくはアルケンを形成する、

但し式 (I I) の化合物は 2, 5-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-キシロピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールまたは 5, 6-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-アラビノピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオンではありえない、

さらに、

a) R^2 、 R^3 、および R^4 が全て水素ではありえない、そして
 b) R^1 は $NR^{19}R^{20}$ ではありえないがここで R^{19} および R^{20} はそれらが結合している N 原子とともに S を含む 5 員複素環を形成している。)
 または薬学的に許容されるこれらの誘導体が提供される。

本発明の好ましい実施態様では、化学式 (I I I) の化合物：



(上式において、R¹はハロゲン、ヒドロキシ、アジド、C₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルケニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルキニル、または-NR¹⁹R²⁰(ここでR¹⁹およびR²⁰は同じでも異なっていてもよく、水素、C₁₋₈アルキル、シアノC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₈アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクルC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、もしくはR¹⁹R²⁰はそれらが結合しているN原子とともに3、4、5または6員複素環を形成する)、OR²¹(ここでR²¹は水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)、またはSR²²(ここでR²²は水素、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)であり、

R²は水素またはハロゲンであり、

R³およびR⁴は同じでも異なってもよく、水素、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロサイクルC₆₋₁₄アリール、C₁₋₈アルコキシ、ハロC₁₋₈アルキ

ルまたは $-SR^{24}$ (ここで R^{24} は水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{6-14} アリール、もしくは C_{6-14} アリール C_{1-8} アルキル) であり、

R^5 は水素、 C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R^6 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R^7 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^6 および R^7 はともにケトンもしくはアルケンを形成し、

R^8 ～ R^{11} は同じでも異なってもよく、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{2-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^8 および R^9 のいずれか、または R^{10} および R^{11} はともにケトンもしくはアルケンを形成する、

但し式 (I I I) の化合物は 2, 5-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-キシロピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールまたは 5, 6-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-アラビノピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオンではない、

さらに、

a) R^2 、 R^3 、および R^4 が全て水素ではありえない、そして
b) R^1 は $NR^{19}R^{20}$ ではありえないがここで R^{19} および R^{20} はそれらが結合しているN原子とともにSを含む5員複素環を形成している。) または薬学的に許容されるこれらの誘導体が提供される。

好ましい式(I)、(I I)、(I I I) の化合物は、

R^1 はハロゲンであり、

R^2 は水素であり、

R^3 および R^4 はハロゲンであり、

R^5 および R^7 は水素であり、

R⁶はヒドロキシまたは水素であり、

R⁸およびR¹⁰はヒドロキシであり、

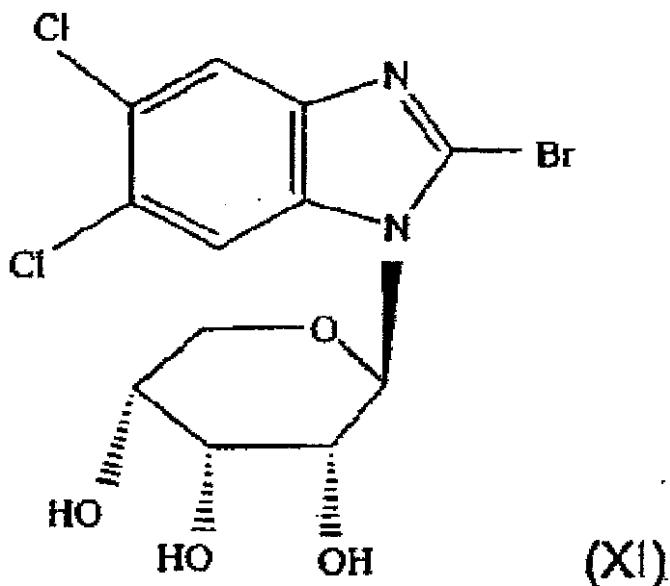
R⁹およびR¹¹は水素であり、

R¹²は水素、C₁₋₈アルキル、またはヒドロキシC₁₋₈アルキルであり、

R¹³はヒドロキシであり、

R¹⁴は水素もしくはヒドロキシである化合物、およびこれらの薬学的に許容される誘導体である。

式(I I I)の好ましい化合物は、式(X I)で表される2-ブロモ-5,6-ジクロロ-1-β-D-リボピラノシリ-1H-ベンゾイミダゾールである。



上記式(I I)の化合物と式(I I I)の化合物を含む式(I)の化合物と、これらの薬学的に許容される誘導体は、本明細書では本発明化合物と呼ぶ。

本発明の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を含み、従って、ラセミ体、ラセミ状の混合物、单一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、および個々のジアステレオマーとして存在する。これらの化合物の異性体の全形態は、明らかに本発明に含まれる。各立体異性炭素は、R配置であってもS配置であつ

てもよい。本出願で例示される特定の化合物は、特定の立体化学的配置で示され得るが、任意の所定のキラル中心で逆の立体化学を有するか、またはそれらの混合物を有する化合物もまた、想定される。

本発明は、その範囲内に、実質的に他のアノマーを含まない、すなわち、他のアノマーを約5w/w%を超えて含まない、式(I)の化合物のそれぞれ可能な α -および β -アノマー、およびそれらの生理学的に機能的な誘導体を含む。

β -リボフラノシリルアノマー形態の式(I)の化合物が、好ましい。

本発明の好ましい化合物として、

(3S, 4R, 5R, 6S)-2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -D-リボピラノシリル-1H-ベンゾイミダゾール、

5, 6-ジクロロ-N-(1-メチルエチル)-1- β -D-リボピラノシリル-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-4-フルオロー-1- β -D-リボピラノシリル-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -L-リボピラノシリル-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-6-クロロ-5-メチル-1- β -D-リボピラノシリル-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(4-デオキシ- β -D-エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾール

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(β -L-リボピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(β -L-キシロピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2-デオキシ- α -D-エリトロ-ペントピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール

およびこれらの薬学的に許容される誘導体を挙げることができる。

単独で用いられているかまたは他の用語と組み合わせて用いられている用語「アルキル」は、特定の数の炭素原子を含有するか、または数が特定されていない場合は、好ましくは1~10、より好ましくは1~6個の炭素原子を含有する、直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、n-ヘキシルなどが非限定例として挙げられる。

単独で用いられているかまたは他の用語と組み合わせて用いられている用語「アルケニル」は、特定の数の炭素原子を含有するか、または数が特定されていない場合は、好ましくは2~10、より好ましくは2~6個の炭素原子を含有する、直鎖または分岐鎖のモノ-またはポリ-不飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルケニル基の例として、E型、Z型またはこれらの混合物を挙げることができ、3個以上の炭素原子を含む場合は分岐していてもよい。アルケニル基の例として、エチル、E-およびZ-プロペニル、イソプロペニル、E-およびZ-ブテニル、E-およびZ-イソブテニル、E-およびZ-ペンテニル、E-およびZ-ヘキセニル、E, E-, E, Z-, Z, E-、およびZ, Z-ヘキサジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

用語「アルキニル」は、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどの、鎖中の安定な箇所に1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。

用語「アルコキシ」は、アルキルエーテル基をいう。ここでいう用語「アルキル」は上記定義のとおりである。適切なアルキルエーテル基の例として、メ

トキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。中でもメトキシが好ましい。

アルケニル基およびアルキニル基は、必要に応じて、1つ以上のヘテロ原子(例えば、窒素、硫黄または酸素)を有していてもよい。

単独で用いられているかまたは他の用語と組み合わせて用いられている用語「アリール」は、必要に応じて C_{1-6} アルコキシ(例えばメトキシ)、ニトロ、ハロゲン(例えばクロロ)、アミノ、カルボキシレートおよびヒドロキシから選択される1つ以上の置換基を含む、特定された数の炭素原子、好ましくは、6～14個、より好ましくは6～10個の炭素原子を含有する、炭素環式脂肪族基をいう。アリール基の例として、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

用語「ヘテロ環」および「ヘテロ環式」基は、本明細書中で他に定義されない限りは、飽和または不飽和の、ベンゾ融合されていてもよい安定な3～7員の一環式ヘテロ環式環、または8～11員の二環式ヘテロ環式環をいう。各ヘテロ環は、1つ以上の炭素原子および窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1から4個のヘテロ原子によって構成される。本明細書中で使用される場合、用語「窒素および硫黄ヘテロ原子」は、窒素および硫黄の任意の酸化された形態、ならびに任意の塩基性窒素の四級化物の形態を含む。ヘテロ環式基は、任意の内部環式(endocyclic)炭素またはヘテロ原子に結合して安定な構造を形成しうる。好ましいヘテロ環として、5～7員の一環式ヘテロ環、および8～10員の二環式ヘテロ環が挙げられる。このような群の例として、イミダゾイル、イミダゾリノイル、イミダゾリジニル、キノリル、イソキノリル、インドリル、インダゾイル、インダゾリノイル、ペルヒドロピリダジル、ピリダジル、ピリジル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾイル、ピラジニル、キノキソリル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、

ピリミジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、フリル、チエニル、チアゾリル、チアゾリル、カルボリニル、テトラゾリル、チアゾリジニル、ベンゾフラノイル、チアモルホリニルスルホン、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、オキソアゼビニル、アゼビニル、イソオキソゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリル、チアジアゾイル、ジオキソリル、ジオキシニル、オキサチオリル、ベンゾジオキソリル、ジチオリル、チオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、スルホラニル、ジオキサンニル、ジオキソラニル、テトラヒドロフロジヒドロフラニル、テトラヒドロプラノジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフロフラニル、およびテトラヒドロピラノフラニルが挙げられる。

好ましいヘテロ環として、イミダゾリル、ピロリル、ピロリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルが挙げられる。

用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、またはヨウ素をいう。

用語「ハロ C_{1-8} アルキル」は、1つ以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味する。置換しているハロゲン原子の個数は好ましくは1、2または3である。このような基の例として、トリフルオロメチルおよびフルオロイソプロピルが挙げられる。

用語「薬学的有効量」は、单一療法として、または他の薬剤と組み合わせてのいずれかで、患者におけるウイルス感染（CMV、HBVなど）を処置することにおいて有効な量をいう。本明細書中で使用される場合、用語「処置する」は、患者における特定の障害の症状の緩和、または特定の障害に関連する確認可能な測定値の改善をいい、ウイルス感染して潜伏期に入っているような無症候患者における微候回帰の抑制も含みうる。用語「予防有効量」は、患者におけるウイルス感染（例えばCMVやHBV）予防や、感染後の微候発現抑制に有効な量をいう。本明細書中で使用される場合、用語「患者」は、ヒトを含む哺乳動物をいう。

用語「薬学的に許容されるキャリアまたはアジュvant」は、患者に、本発明の化合物とともに投与され得、そしてその薬理学的活性を破壊しないか、坑ウイルス剤の治療量を送達するために十分な用量で投与された場合に無毒性である、キャリアまたはアジュvantをいう。

本明細書中で使用される場合、本発明の化合物は、薬学的に許容される誘導体またはそのプロドラッグを含むと定義される。「薬学的に許容される誘導体」または「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、任意の薬学的に許容される塩、エステル、エステルの塩、またはレシピエントに投与される際に、本発明の化合物を提供（直接または間接的に）し得るか、または本発明の化合物の阻害活性代謝物または残渣を提供し得る本発明の化合物の誘導体を意味する。特に好みしい誘導体およびプロドラッグは、このような化合物が哺乳動物に投与された場合（たとえば、血液中により容易に吸収されるように化合物が経口投与された場合）に本発明の化合物の生体利用可能性を増大させるか、または本発明の化合物よりも生体部位（例えば、脳またはリンパ系）への到達を促進する、誘導体およびプロドラッグである。

本発明の化合物は、無機酸または有機酸から誘導された塩の形態で使用され得る。このような酸の塩には、例えば、以下のものが含まれる：アセテート、アジペート、アルギネート、ベンゾエート、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチレート、クエン酸塩、樟脳酸塩、硫酸樟脳酸塩、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、フマレート、フルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロイオダイド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクテート、マレート、メタノスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、オキサレート、パルモエート、ペクチネート、パースルホネート、フェニルプロピオネート、ピクラート、ピルベート、プロピオネート、スクシネート、タータラート、チオシアネート、トシレート、およびウンデカノエート。

本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、薬学的に許容される無機酸および有機酸、ならびに塩基から誘導されたものが含まれる。適切な酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、パーコール酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。他の酸（例えば、オキサロ酸、それ自体は、薬学的に許容されるではないが）が、本発明の化合物を得ることにおいて中間体として、およびそれらの薬学的に許容される酸添加塩として有用である塩の調製において使用され得る。

適切な塩基によって誘導される塩として、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム、および NW_4^+ （ここで、Wは C_{1-4} アルキルである）が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に許容される塩として、塩または有機カルボン酸（例えば、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸（lactobionic acid）、およびコハク酸）、有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸）、ならびに無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、およびスルファミン酸）が挙げられる。ヒドロキシ基を有する化合物の生理学的に許容される塩として、適切なカチオン（例えば、 Na^+ 、 NH_4^+ 、および NW_4^+ （ここで、Wは、 C_{1-4} アルキル基である））と組み合わされた上記化合物のアニオンが挙げられる。

薬学的に許容される塩には、有機カルボン酸（例えば、アスコルビン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、p-アミノ安息香酸、およびコハク酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸）、ならびに無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸、およびピロリン酸）

が含まれる。

治療用途のために、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容されるである。しかし、薬学的に許容されるではない酸および塩基の塩もまた、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製における用途が見出され得る。

好ましい塩として、塩酸、硫酸、酢酸、コハク酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から形成される塩が挙げられる。

好ましい本発明の化合物のエステルは、以下の群から独立して選択される：

(1) ヒドロキシ基のエステル化によって得られるカルボン酸エステル、ここで、エステル基のカルボン酸部分の非カルボニル部分は、直鎖または分岐鎖アルキル(例えば、n-プロピル、t-ブチル、またはn-ブチル)、アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチル)、アルキル(例えば、ベンジル)、アリールオキシアルキル(例えば、フェノキシメチル)、アリール(例えば、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄アルコキシまたはアミノで必要に応じて置換された、フェニル)；(2) スルホン酸エステル(例えば、アルキル-またはアラルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル))；(3) アミノ酸エステル(例えば、L-バリルまたはL-イソロイシル)；(4) ホスホン酸エステル、および(5) モノ-、ジ-、またはトリ-リン酸エステル。リン酸エステルは、例えば、C₁₋₂₀アルコールまたはその反応性の誘導体によって、あるいは2,3-ジ(C₆₋₂₄)アシルグリセロールによってさらにエステル化され得る。

このようなエステルには、他に特に記載されない限りは、存在する任意のアルキル部分は、好ましくは1から18個の炭素原子、より好ましくは1から6個の炭素原子、さらにより好ましくは1から4個の炭素原子を含む。このようなエステル中に存在する任意のシクロアルキル部分は、好ましくは3から6個の炭素原子を含む。このようなエステル中に存在する任意のアリール部分は、好ましくはフェニル基を含む。

本発明の化合物の好ましいカルボン酸エステルとして、アセテート、ブチレートおよびバレレートエステルを挙げることができる。L-バリルは、特に好

ましいアミノ酸エステルである。

上記化合物のいずれかを参照している場合は、薬学的に許容されるその塩についても含めて参照しているものとする。

本発明の別の側面からは、医学的治療、特に、ヘルペスウイルス感染のようなウイルス感染の処置または予防用の本発明の化合物が提供される。本発明の化合物は、CMV 感染に対して活性であることが示されているが、初期の結果は、これらの化合物がまた、HSV-1 および-2、HHV6、7 および 8、VZV、EBV、ならびに HBV 感染のような他のヘルペスウイルス感染に対してもまた活性であり得ることが示唆されている。

本発明に従って処置され得るウイルスのその他の条件は、本明細書中の上記導入部分で説明したとおりである。本発明の化合物は、CMV 感染および関連する状態の処置または予防に特に適している。本発明に従って処置され得る CMV 状態の例は、本明細書中に上記導入部分で説明したとおりである。

本発明の別の側面からは、感染した動物（例えば、ヒトを含む哺乳動物）におけるウイルス感染の症状または影響を処置または予防するための方法が提供される。この方法は、上記の動物を治療有効量の本発明の化合物で処置する工程を包含する。本発明の該側面における特定の実施態様に従うと、ウイルス感染は、CMV、HSV-1、HSV-2、VZV、EBV、HHV6、7 または 8 のようなヘルペスウイルス感染である。本発明のさらに別の側面は、HBV 感染の症状または影響を処置または予防するための方法を含む。

本発明の化合物は、HIV 感染やカポージ肉腫のような HIV 関連徵候に対する治療補助剤としても用いることができる。

本発明はさらに、動物（例えば、ヒトを含む哺乳動物）における臨床的状態の処置のための方法を提供する。ここで、臨床的状態には、本明細書中の上記導入部分で説明されている状態を含む。この方法は、上記の動物を、治療有効量の本発明の化合物で処置する工程を包含する。本発明はまた、上記の感染または状態の任意のものを処置または予防するための方法を含む。

本発明のさらに別の側面からは、上記ウイルス感染またはウイルス感染状態の処置または予防のための医薬品の製造における、本発明の化合物の用途が提供される。

上記の本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される誘導体は、上記の感染または状態の処置のための他の治療用試薬と組み合わせて使用され得る。本発明の組み合わせ療法は、少なくとも1つの本発明の化合物および少なくとも1つの他の薬学的に有効な成分の投与を含む。有効成分（単数または複数）および薬学的に有効な試薬は、同一または異なる薬学的処方物中で同時に投与され得るか、あるいは任意の順序で連続して投与され得る。有効成分（単数または複数）および薬学的に活性な試薬（単数または複数）の量、ならびに投与の相対的なタイミングは、所望の組み合わせ治療効果を達成するために選択される。好ましい組み合わせ療法には、本発明の1つ以上の化合物および本明細書中以下に記載される1つ以上の試薬の投与を含む。

このようなさらなる治療薬の例として、ウイルス感染または関連する状態の処置に有効である試薬を挙げることができる。これらは、(1 α , 2 β , 3 α) -9-[2, 3-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブチル]グアニン[(-)B HCG, SQ-34514]、オキソエタノシン-G(3, 4-ビス-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエタノシル)グアニン)、非環式ヌクレオシド(例えば、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、ペンシクロビル)、非環式ヌクレオシドホスホネート(例えば、(S)-1-(3-ヒドロキシ-2-ホスホニルメトキシプロピル)シトシン(HPMPC)、リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター(例えば、2-アセチルピリジン-5-[2-クロロアニリノ]チオカルボニル]チオカルボノヒドラゾン、3'-アジド-3'-デオキシチミジン)、他の2',3'-ジデオキシヌクレオシド(例えば、2',3'-ジデオキシシチジン、2',3'-ジデオキシアデノシン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3-ジデヒドロチミジン)、プロテアーゼインヒビター(例えば、レトノビル、インジナビル、141W94、ネルフィナビル、および[3S-[3R*(1S*,2R*)]]-[3-[(4-アミノフェニル)スルホニル](2-

メチルプロピル)-アミノ]-2-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)プロピル]テトラヒドロ-3-フラニルエステル(141W94)、オキサチオランスクレオシドアナログ(例えば、(-)-シス-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(ラミブジン)またはシス-1-(2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン5-イル)-5-フルオロシトシン(FTC)、3'-デオキシ-3'-フルオロチミジン、5-クロロ-2',3'-ジデオキシ-3'-フルオロウリジン、(-)-シス-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-シクロペンテン-1-メタノール、ラバビリン、9-[14-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)but-1-イル]-グアニン(H2G)、tatインヒビター(例えば、7-クロロ-5-(2-ピリル)-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-(H)オン(Ro5-3335)、7-クロロ-1,3-ジヒドロ-5-(1H-ピロール-2イル)-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-アミン(Ro24-7429))、インターフェロン(例えば、 α -インターフェロン)、腎臓の排出インヒビター(例えば、プロベネシド)、ヌクレオシド輸送インヒビター(例えば、ジピリダモール；ペントキシフィリン、N-アセチルシスティン(NAC)、プロシスティン、 α -トリコサンチン、ホスホノギ酸)ならびに免疫調節因子(例えば、インターロイキンIIまたはチモシン)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、エリスロポエチン、可溶性CD₄、およびその遺伝子操作された誘導体、または非ヌクレオシド逆転写インヒビター(NNRTIs)(例えば、ネビラピン(BI-RG-587)、ロビリド(α -APA)、およびデラブリジン(BHAP)、ホスホノギ酸、1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オンNNRTIs(例えば(-)-6-クロロ-4-シクロプロピルエチニル-4-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン(L-743,726またはDMP-266))、キノキサリンNNRTIs(例えば(2S)-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2-エチル-3-オキソ-1(2H)-キノキサリンカルボキシレート(HBY1293))。

より好ましい組み合わせ療法には、上記の試薬の1つ、および上記に記載されるような式(I)内の好ましい、または特に好ましいサブグループ内の化合物の投与が含まれる。最も好ましい組み合わせ療法には、本明細書中に特異的に示される式(I)の化合物の1つとともに、上記に示される試薬の1つの併用が

含まれる。

本発明はさらに、少なくとも1つの他の治療薬（例えば、本明細書中上記に定義される試薬）の同時投与または連續投与のための製剤の製造における、本発明の化合物の使用を含む。

本発明のさらに別の側面からは、本発明の化合物の投与による、再狭窄の処置または予防方法が提供される。

再狭窄は、血管壁の損傷後に生じ得るものであり（例えば、バルーン血管形成術または他の外科的技術によって生じる）、処置された血管壁中の平滑筋細胞の過剰な増殖によって特徴付けられる、血管の狭窄である。血管形成術後の再狭窄（RFA）は、バルーン血管形成術によって冠状動脈を処置された患者において生じる。RFA を罹患している多くの患者において、患者のウイルス感染（特に、CMV および／または HHV-6）は、処置された冠状血管中の平滑筋細胞の増殖において中枢的な役割を果たすと考えられている。

再狭窄は、多数の外科的技術（例えば、移植手術、静脈移植、冠状バイパス移植、およびほとんど共通して、以下の血管形成術）の後に生じ得る。

血管形成術は、外科的技術であり、ここで、アテローム性動脈硬化症患者の末梢性、腎臓、および冠状血管の狭窄症は、血管壁状のplaquesを圧縮させるおよび／または処置することによって（代表的には、加圧されたバルーンカテーテルの手段によって）開かれる。残念なことに、25から50%の症例（特に冠状血管を有する患者）において、処置された血管は数ヶ月以内に再狭窄し、その結果、手術が繰り返されなければならない。バルーンカテーテルの代わりに、例えば、パルスレーザーおよびロータリーカッターが、血管形成術後の再狭窄を軽減または予防するという観点で開発されているが、成功は限定されている。抗凝固剤および血管拡張剤を含む多数の薬物が試験されているが、結果は悪いか曖昧であるにとどまっている。

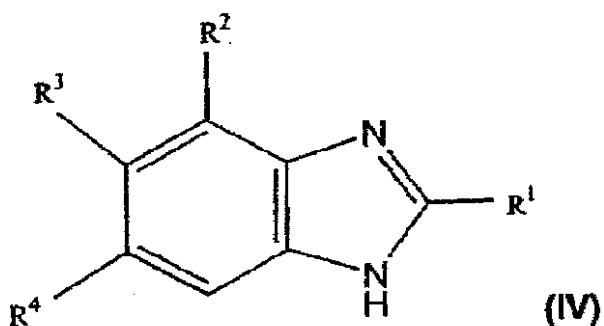
再狭窄が多くの要因から引き起こされることを示す、インビトロおよびインビト試験による強力な証拠が現在存在する。いくつかのサイトカインおよび成

長因子は、共同して作用し、血管の平滑筋細胞 (SMC) の移動および増殖を刺激し、そして血管の閉塞を加速させる細胞外マトリックス物質の産生を刺激する。さらに、増殖抑制因子が、SMC の増殖を阻害するため、および細胞外マトリックスの産生のために作用する。

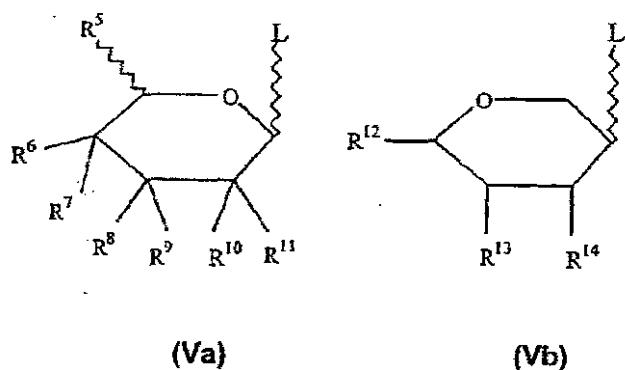
本発明はさらに、式 (I) の化合物、およびその薬学的に許容される誘導体の調製のためのプロセスを含む。このプロセスは、以下の工程を包含する：

A) R^1 が水素原子であり、 R^2 、 R^3 、および R^4 が前記と同じであり、そして R^5 ～ R^{14} が前記と同じである、式 (I) の化合物を、N-ブロモコハク酸イミド (NBS) のような適切なハロゲン化剤と；あるいは R^1 が、例えば臭素のようなハロゲン原子あるいはメチルスルホン ($MeS(O)_2^-$)、メチルスルホネート ($MeS(O)_2O^-$) もしくはトシレート ($MePhS(O)_2O^-$) のようなオルガノ (例えばアルキル) スルホン、またはオルガノ (例えばアルキルまたはアラルキル) スルホネートのような、適切な脱離原子または脱離基である場合には、アミン、アルコキシド、メルカプチドのような求核剤と反応させ；あるいは

b) 式 (IV)



[式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、 $-NR^{19}R^{20}$ (ここで、 R^{19} と R^{20} は前記と同じである) であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^4 は前記と同じである]、の化合物を、式 (VA) または (VB)



(式中、 $R^5 \sim R^{14}$ は前記と同じであり、そして L は、例えば、ハロ(例として、フルオロ、クロロ、ブロモ)、オルガノスルホニルオキシ、アルキルもしくはアリールチオ(例として、フェニルチオ)、またはベンゾエートやアセテートのようなアリールもしくは脂肪族エステル、あるいはメトキシのような、適切な脱離基である)。

の化合物と反応させる。

別法として、Lがアミノである式(Vb)の中間体を、WO 96/07646に記載されているように、適切な芳香族ニトロ化合物と反応させてもよい。その後、またはそれと同時に、以下の更なる工程の一つもしくはそれ以上を、望ましいあるいは必要な順序で、追加して行ってもよい。

(イ) 残存しているすべての保護基を除去する；

(ロ) 式 (I) の化合物またはその保護された形のものを、他の式 (I) の化合物またはその保護された形のものに変換する；

(ハ) 式 (I) の化合物またはその保護された形のものを、式 (I) の化合物またはその保護された形のものの薬学的に許容される誘導体に変換する；

(二) 式 (I) の化合物またはその保護された形のものの薬学的に許容される誘導体を、式 (I) の化合物またはその保護された形のものに変換する；

(ホ) 式 (I) の化合物またはその保護された形のものの薬学的に許容される誘導体を、他の式 (I) の化合物またはその保護された形のものの薬学的に許容される誘導体に変換する；

(へ) 必要であれば、式 (I) の化合物またはその保護された形のものあるいは式 (I) の化合物の薬学的に許容される誘導体のエナンチオマー (対掌体) およびジアステレオマーを、当業者に公知の方法を用いて分離する。

A. プロセスAは、R¹がハロゲンである式 (I) の化合物の製造に好適に用いられる。この種の化合物は、R¹がハロゲンであり、R²～R¹⁴が前記と同じである式 (I) の化合物をハロゲン化剤と反応させることにより好適に製造される。ハロゲン化は、常法により達成され、例えば、臭素化はテトラヒドロフラン (THF) または好ましくは1, 4-ジオキサンのような非プロトン性溶媒中、60～150℃に加熱して、N-ブロモコハク酸イミドのような臭素化剤を用いて達成される。

R¹が-NR¹⁹R²⁰ (ここで、R¹⁹とR²⁰は前記と同じである) である式 (I) の化合物は、R¹が臭素原子または塩素原子のようなハロゲン原子である式 (I) の化合物より、適切なアミン、HNR¹⁹R²⁰ (ここで、R¹⁹とR²⁰は前記と同じである) との反応により好適に製造される。典型的には、反応は、70～80℃の加温温度で、エタノールまたはジメチルスルホキシドのような有機溶媒中で達成される。式HNR¹⁹R²⁰のアミンは市販されており、あるいは当業者によつて容易に製造される。

R¹が-OR²¹ (ここで、R²¹は前記と同じである) である式 (I) の化合物は、R¹が臭素原子または塩素原子のようなハロゲン原子である式 (I) の化合物より、適切なアルコール、HOR²¹ (ここで、R²¹は前記と同じである) との反応により好適に製造される。典型的には、反応は、-20～100℃、好ましくは25℃で、溶媒としてHOR²¹またはジメチルスルホキシド中で、また水素化ナトリウムのような強塩基の存在下に達成される。式HOR²¹のアルコールは市販されており、あるいは当業者によって容易に製造される。

R¹が-SR²² (ここで、R²²は前記と同じである) である式 (I) の化合物は、R¹が臭素原子または塩素原子のようなハロゲン原子である式 (I) の化合物より、適切なチオール、HSR²² (ここで、R²²は前記と同じである) との反応に

より好適に製造される。典型的には、反応は、-20～100°C、好ましくは25°Cで、溶媒としてN, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド中で、また水素化ナトリウムまたはカリウムのような強塩基の存在下に達成される。式HSR²²のチオールは市販されており、あるいは当業者によって容易に製造される。

R³またはR⁴がアリールまたはヘテロ環基であり、R⁵～R¹⁴が前記と同じである式(I)の化合物は、R³またはR⁴が臭素原子のようなハロゲン原子である式(I)の化合物より、アリールまたはヘテロ環トリアルキルスズ(IV)試薬との反応により好適に製造される。これらの反応は、典型的には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、パラジウム(II)アセテート、またはパラジウム(II)クロリドビス(アセトニトリル)の存在下、またN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒の存在下、加温温度、好ましくは90°Cで達成される。所望のアリールまたはヘテロ環トリアルキルスズ(IV)試薬は市販されており、あるいは当業者によって容易に製造される。

保護基は当業者に周知の慣用の化学的手法によって、除去しうる。

R⁶～R¹⁴がヒドロキシル基であるか、またはR⁶～R¹¹がヒドロキシル基もしくはフッ素原子のいずれかでありかつR¹～R⁵が前記と同じである式(I)の化合物は、R⁶～R¹⁴のいずれかが保護されたヒドロキシル基であるか、またはR⁶～R¹¹が保護されたヒドロキシル基もしくはフッ素原子である対応する式(I)の化合物より製造される。慣用の保護基がR⁶～R¹⁴として用いられる。有利には、式(I)の化合物のエステルに関連して先に記述したもののようなエステル基が用いられる。これらの保護基は、水とメタノール中の炭酸ナトリウムのような慣用の化学的手法、または例えばブタ肝臓エステラーゼを用いるような酵素的手法のいずれかで除去しうる。あるいは、R⁶～R¹⁴として、例えばHF／ピリジン、Bu₄NFまたはEt₄NFのような適切なフロリド(フッ素イオン)源を用いて脱保護してヒドロキシル基を与える、tert-ブチルジフェニル-、tert-ブチルジメチル-、およびトリイソプロピルシリルエーテルの

ようなシリルエーテル類、あるいは例えばトシリ酸とメタノールを用いるような酸性条件下で除去できるベンジリデンまたはイソプロピリデンのような環状アセタールまたはケタールを挙げることができる。

別法として、 $R^6 \sim R^{14}$ のいずれかが保護されたヒドロキシル基であるか、または $R^6 \sim R^{11}$ が保護されたヒドロキシル基もしくはフッ素原子のいずれかでありかつ R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が前記と同じである式(I)の化合物は、保護基が除去されると同時に脱離基 R^1 が所望の R^1 に変換される反応剤とあるいは反応条件下で、反応に供される。そのような反応剤の例として、シクロプロピルアミン並びに他の一級および二級アミンが挙げられる。ただし、これらの反応剤は十分な求核性を有し、また立体障害性がないことが条件となる。

B. R^1 が前記と同じである式(I)の化合物は、 R^1 が前記と同じであり、かつ R^2 、 R^3 、および R^4 が前記と同じである式(IV)の化合物を、 $R^5 \sim R^{14}$ が前記と同じでありかつ適切な場合には保護されており、またしが前記と同じである式(V)の化合物と反応させることにより製造される。式(IV)の化合物と式(V)の化合物との反応は、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、塩化第二スズ、または三フッ化ホウ素のようなルイス酸を用いて達成され、前者が好ましい。反応は、一般に非プロトン性溶媒中、加温温度で、例えばアセトニトリル中15～30°C、あるいは1,2-ジクロロエタン中70～90°Cで行われる。あるいは、式(IV)の化合物と式(V)の化合物との反応は、本明細書の一部として参照する、Chemistry of Nucleosides and Nucleotides、第1巻 (LeRoy B. Townsend編) 1～112頁、Plenum Press, New York, 1988にTohru Uedaにより記述され参照されているようなピリミジンヌクレオシド合成、または同誌、113～281頁にPrem C. Srivastava, Roland K. Robins, およびRich B. Meyer, Jrにより記述され参照されているようなプリンヌクレオシド合成、またはNucleosides and Nucleotides, 第10巻、1

991、119～127頁および米国特許第5, 399, 580号にP. H. H. de Wijs, A. Van Aerschot, J. Balzarin およびE. De Clerqにより記述され参照されているようなピラノースヌクレオシド合成の手法を適用することにより達成される。

式(IV)の化合物は、上記の手法において、溶解度を改善するために、例えば、トリメチルシリルクロリド、ヘキサメチルジシラザン、あるいは最も好ましくはN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(BSA)で処理することにより、そのN₁-位をトリメチルシリル化することが好ましい。シリル化は、溶媒、好ましくは1, 2-ジクロロエタンまたはアセトニトリル中、好ましくは70～80℃で達成することができる。シリル化反応の完結後、ルイス酸を加え、続いて式(V)の化合物を加える。

式(Va)の化合物は、例えばアルドリッヂ(ミルオーキー、IL)またはPfanziehl(Waukegan, IL)より購入するか、あるいは、例えばJ. Barbataら、Carbohydrate Research, 116(1983)、312～316頁; M. Fuertesら、J. Org. Chem., 40(1975)、2372～2377頁; L. Lemerら、J. Med. Chem., 30(1987)、1521～1525頁のような当業者に周知の文献の方法によって製造しうる。

R⁵が前記と同じであり、R⁶～R¹¹のただ一つのみが保護されていないヒドロキシルであり、かつLがメトキシである式(Va)の化合物は、フェニルクロロチオホルメートのようなクロロチオノホルメートと前述の遊離のヒドロキシルとの反応により製造されるフェニルチオカーボネートを経由して脱酸素反応を起こす。中間体であるチオノカーボネートは、水素化トリブチルスズのような還元剤により除去される。この反応は、典型的には、ラジカル開始剤、例えば2, 2'-アズビスイソブチロニトリルの存在下で、かつ芳香族溶媒、例えばトルエンの存在下に行われる。この中間体は、その後、最終的には、例えば酢酸のような酸、および例えば無水酢酸のようなアシル化剤との反応により、ヒ

ドロキシルがエステル、例えばアセチルエステルとして保護された式 (V a) の化合物に変換される。この反応は典型的には、溶媒としてのアシル化剤中 0 ~ 100 °C で達成される。別法として、脱酸素反応は例えば、Monosaccharides (1995)、John Wiley & Sons, New York, 213 頁およびその参考文献中で P. Collins および R. Ferrier により記述されたと同様にして、達成される。

フッ素化された式 (V a) の化合物は、当業者に公知の方法によって、例えば、式 (V a) の化合物の保護されていないヒドロキシル基を、フッ素化剤、例えばジエチルアミノサルファトリフルオリドと反応させることによって製造される。

この反応は、典型的にはクロロホルムまたはトルエンのような非プロトン性溶媒中で、加温温度、有利には 75 °C で達成される。フッ素化されたまた他のハロゲン化された式 (V a) のデオキシ糖は、Monosaccharides (1995), John Wiley & Sons, New York, 248–262 頁およびその中の参考文献に P. Collins と R. Ferrier によって同様のまた異なる炭水化物について記述されていると類似の手法でも製造される。

R⁵ が前記と同じであり、かつ R⁶ ~ R¹¹ のただ一つのみが保護されていないヒドロキシルである式 (V a) の化合物は、例えば Tetrahedron Letters, 30 (1989), 659–662 頁に R. C. Petter らによって、Tetrahedron Letters, 26 (1985), 1699–1702 頁に S. Czernecki らによって、あるいは Oxidations in Organic Chemistry ACS Monograph 186 (1990), American Chemical Society, Washington D. C. に M. Hudlicky によって記述され、参照された方法のような、当業者に公知の方法によってケトンに酸化される。このようなケトン化合物は、例えば Monosaccharides (1995),

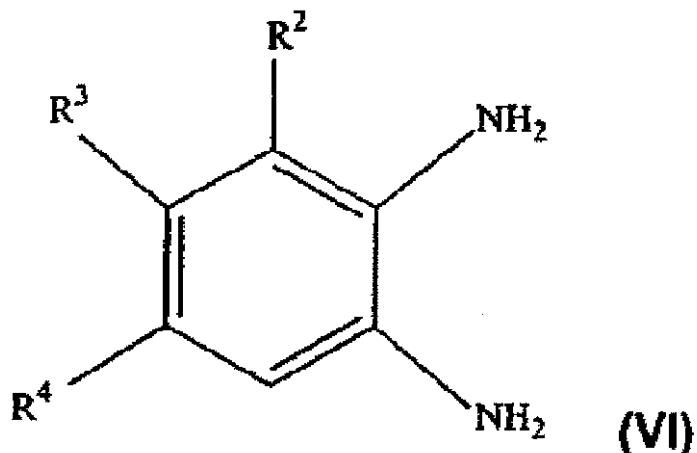
John Wiley & Sons, New York, 3092頁およびその中の参考文献にP. CollinsとR. Ferrierによって記述されているように、適切なグリニヤール試薬またはアルキル金属試薬および炭素求核剤で処理してアルキル化を行い、式(Va)の新規化合物を与える。さらに、ウイッティヒ試薬は、例えば同誌263頁にP. CollinsとR. Ferrierによって記述されているように、あるいはTetrahedron Letters. 30(1989), 659-662頁にR. C. Petterらによって記述されているように、式(Va)のオレフィンを製造するために用いられる。式(Va)のオレフィンのヒドロホウ素化-酸化は、Synthesis, (1992), 1112-1118頁にH. Redlichらによって記述された方法を用いて、あるいはJournal of Medicinal Chemistry, 22(1972), 518-526頁にActionらによって記述されているように、式(Va)のヒドロキシメチル誘導体へと導く。さらには、ヒドリド試薬は、そのような記したケトンから、当業者に公知の方法によって、またReductions in Organic Chemistry ACS Monograph 188(1996), American Chemical Society, Washington, D. C., 149-190頁にM. Hudlickyによって記述されているようなカルボニル還元の一般的に受け入れられている適切な方法を用いて、R⁶~R¹¹のヒドロキシルの立体化学の反転を達成するために用いられる。

式(Vb)の化合物は、当業者に公知の方法によって製造される。

R¹が水素原子またはハロゲン原子、最も好ましくはクロロまたはブロモであり、R²、R³、およびR⁴が前記と同じである式(IV)の化合物は、本明細書の一部として参考するPCT明細書WO 92/07867に記載されている方法に従って製造される。あるいは、R¹が水素原子またはハロゲン原子、最も好ましくはクロロまたはブロモであり、R²、R³、およびR⁴が前記と同じである式(IV)の化合物は、J. Med. Chem., 38巻、1995, 4098頁に

Le ro y Town s e n d によって記述されている方法に従って製造される。

別法として、 R^1 が $-NR^{19}R^{20}$ (ここで、 R^{19} および R^{20} は前記と同じである) である式 (IV) の化合物は、 R^2 、 R^3 および R^4 が前記と同じである式 (VI)



の化合物と、ジアミンをベンズイミダゾールに環化することのできる反応剤と反応させることによって製造される。典型的には、式 (VI) の化合物は、 R^{19} が前記と同じである式 (VII)



のイソチオシアネートと反応させる。反応は、ヨウ化メチルのような、またはジシクロヘキシルカルボジイミドもしくは 1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリノエチル)カルボジイミドメト-p-トルエンスルホネートのごときカルボジイミドのような環化を促進するための反応剤の存在下に、トルエン、最も好ましくはピリジンのような非プロトン性溶媒の存在下、加温温度、好ましくは 75-150°C で行われる。

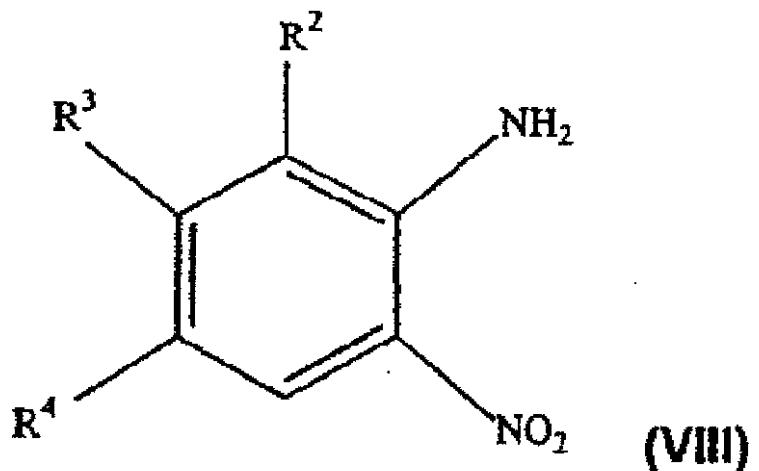
式 (VII) の化合物は、当業者に周知のまたは化学文献で容易に入手しうる方法によって製造されるか、あるいは市販品として手に入れられる。

R^1 が水素原子である式 (IV) の化合物は市販品として手に入れられるか、あ

あるいはR²、R³、およびR⁴が前記と同じである式(VI)の化合物を、ホルムアミジンまたは最も好ましくはギ酸と常温から100°C、有利には80°Cで反応させることにより製造される。

式(VI)の化合物は、市販品として手に入れられるか、あるいは当業者に公知のまたは化学文献で容易に入手しうる方法によって製造される。

別法として、式(VI)の化合物は、R²、R³およびR⁴が前記と同じである式(VIII)

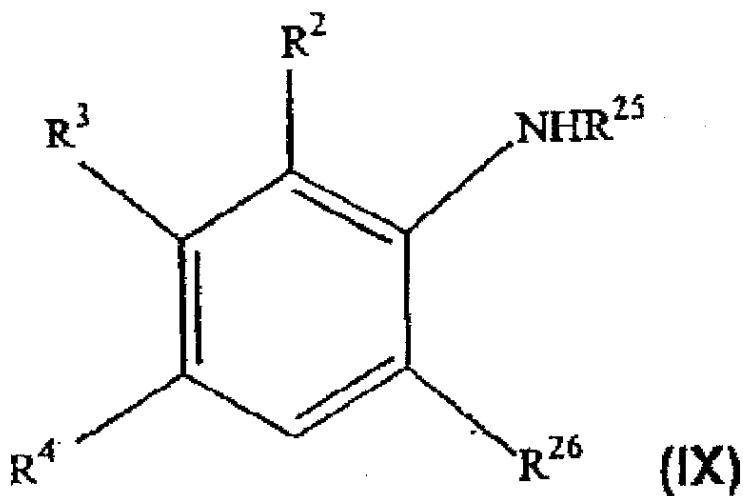


の化合物から、還元剤、例えば還元鉄の存在下、また酸、最も好ましくは塩酸の存在下、そしてエチルアルコールのような溶媒の存在下、50 - 78°Cの温度範囲で好適に製造される(B. FoxおよびT. L. Threlfall, Org. Syn. Coll. Vol. 5, 1973, 346頁)。あるいは、そのようなオルトフェニレンジアミンは、ラネーニッケルのような還元剤の存在下、また水素の存在下に製造される。この反応はまた、溶媒、例えばエチルアルコールの存在下、常温で進行する(K. Dimrothら、Org. Syn. Coll. Vol. 5, 1973, 1130頁)。あるいは、そのようなオルトフェニレンジアミンは、ヒドロ亜硫酸ナトリウムのような還元剤の存在下に製造される。典型的には、この反応は極性プロトン性溶媒、好ましくは水とエタノールの混合物の存在下、加温温度、好ましくは還流温度で達成される。

式 (VIII) の化合物は、当業者に周知の方法によって製造され、あるいは容易に市販品として手に入れられる。あるいは、R²がフッ素、塩素または臭素原子のようなハロゲン原子であり、かつR³およびR⁴が前記と同じである式(VIII)の化合物は、R²が水素である式 (VIII) の化合物から、アセトニトリルまたはN, N-ジメチルホルムアミドのような非プロトン性溶媒の存在下に、そして50 - 100°Cの加温温度で、1-フルオロー-1, 4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート)、N-クロロコハク酸イミド、またはN-ブロモコハク酸イミドのような適切なハロゲン化剤との反応により製造される。

別法として、R⁴が-SR²⁴ (ここで、R²⁴は前記と同じである) である式 (VII) の化合物は、R⁴がハロゲン原子であり、かつR²およびR³が前記と同じである式 (VIII) の化合物から、HSR²⁴との反応により製造される。この反応は、典型的には水素化ナトリウムまたはカリウムのような強塩基の存在下、ジメチルスルホキシド、最も好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒の存在下に常温で達成される。

別法として、式 (VIII) の化合物は有利に、式 (IX)

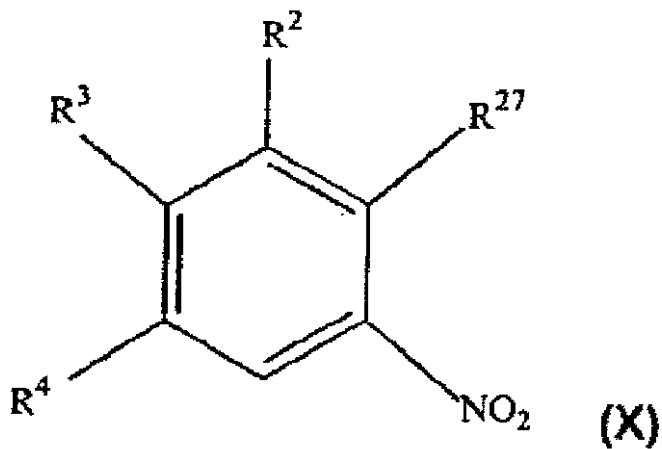


(式中、R²⁵は水素であり、R²⁶はアミド、例えばトリフルオロアセトアミドのような保護基であり、R²、R³およびR⁴が前記と同じである)、の化合物から、

硝酸のようなニトロ化剤との反応により製造される。この反応は、硫酸のような溶媒中で、-20～25°C、最も好ましくは0°Cの温度で達成される。保護基R²⁶は、反応の経過の終わりに、例えば2規定の硫酸のような酸か、あるいはメタノールと水中の炭酸ナトリウムのような塩基のいずれかで、25～100°Cの温度で、好適に除去される。

R²⁵が水素であり、R²⁶がアミド、例えばトリフルオロアセトアミドのような保護基であり、かつR²、R³およびR⁴が前記と同じである式(IX)の化合物は、R²⁵およびR²⁶が水素であり、R²、R³およびR⁴が前記と同じである式(IX)の化合物から、無水トリフルオロ酢酸のような適切なアシル化剤との反応により製造される。これらの反応は、アセトニトリル、最も好ましくは1,4-ジオキサンのような非プロトン性溶媒の存在下、-10～40°C、有利には0°Cで達成される。

別法として、R²、R³およびR⁴が前記と同じである式(VIII)の化合物は、R²⁷がハロゲン原子、例えばフッ素または塩素原子である式(X)の化合物：



から、アンモニアとの反応により製造される。これらの反応は、典型的にはエチルアルコールまたは1,4-ジオキサンのような溶媒の存在下、加温温度、有利には100°Cで達成される。

R²⁵およびR²⁶が水素であり、かつR²、R³およびR⁴が前記と同じである式(IX)の化合物は、当業者に周知であるかまたは化学文献で容易に手に入る方法によ

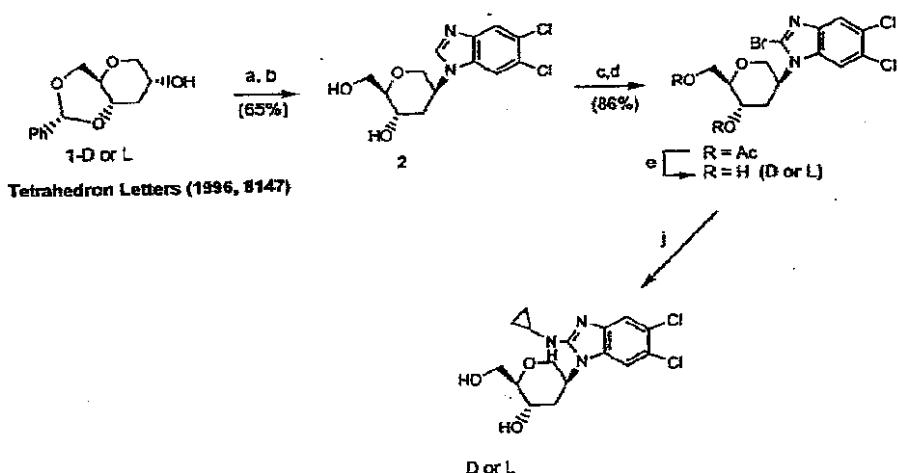
って製造されるか、あるいは市販品として入手される。

式 (X) の化合物は、市販品として入手でき、あるいは当業者によって容易に製造される。

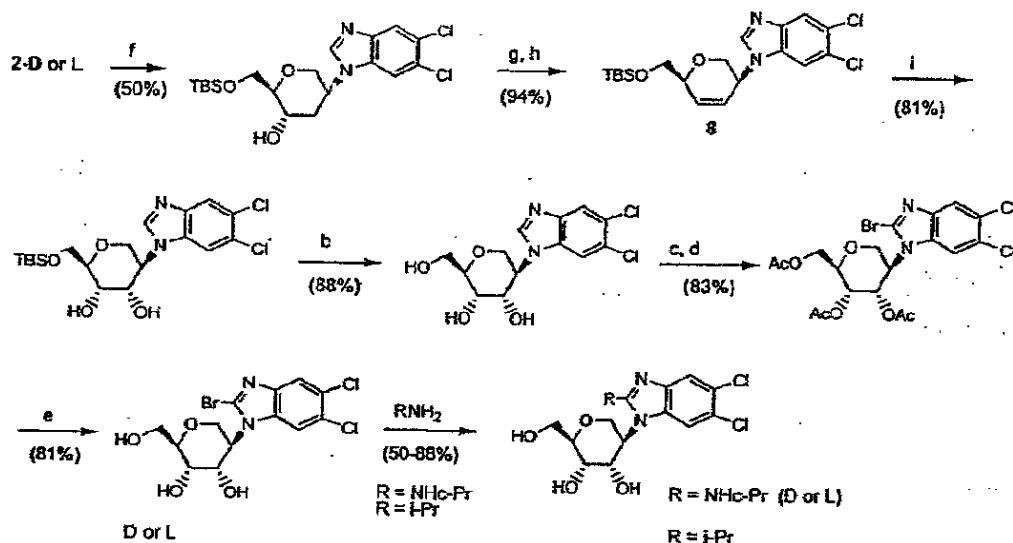
Z が式 (I b) の置換基である式 (I) の化合物は、スキーム I に従って、あるいは当業者に公知のどのような方法によっても製造される。

スキーム (D-グルコースから誘導されたシリーズ)

デオキシシリーズ



リボシリーズ



key. a) 5,6-dichlorobenzimidazole, PPh₃, DEAD, THF, 12 h. b) 0.1 N HCl, THF, RT, 12 h. c) Ac₂O, Pyr. d) 2 eq. NBS, rflux THF, 10 min. e) 1 eq. Na₂CO₃, MeOH, EtOH, H₂O, 2 h. f) TBDMSCl, imid., DMF. g) MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0 oC. h) DBU, Tol, rflux, 10 h. i) cat. OsO₄, NMO, acetone/H₂O, 12 h. j) NH₂-i-Pr, EtOH, reflux).

Zが式(Vb)の置換基である式(I)の化合物は、本明細書の一部として参考する、米国特許第5, 399, 580号、米国特許第5, 534, 535号、およびWO 96/07646に従って製造される。

本明細書中で有効成分とも呼ばれる本発明の化合物は、任意の適切な経路(経口、直腸、鼻腔、局所(経皮、舌下(buccal)、および舌下(sublingual)を含む)、塵、および全身的(皮下、筋肉内、静脈内、皮内、および生体内を含む)を含む)によって治療のために投与され得る。好ましい経路は、条件、レシピエントの状態、感染の性質、および選択される有効成分に従って変化することが、理解される。

一般に、各上記の状態についての適切な用量は、0.01から250mg/1kgレシピエント(例えば、ヒト)の体重/1日の範囲(好ましくは、0.1から100mg/1kgレシピエント体重/1日の範囲、そして最も好ましくは、0.5から30mg/1kgレシピエント体重/1日の範囲、そして特に、1.0から20mg/kg体重/1日の範囲である。他に特に示されない限りは、有効成分の全重量が、式(I)の親化合物;その塩またはエステルとして計算され、重量は、比例的に増大する。

所望される用量は、一日を通じて適切な間隔で投与される、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上のサブ用量として示され得る。いくつかの場合、所望される用量は、別の日に与えられ得る。これらのサブ用量は、単位投与形態（例えば、10から1000mg、または50から500mg、好ましくは、20から500mg、そして最も好ましくは、100から400mgの有効成分／単位投与形態を含有する）で投与され得る。

有効成分について、単独で投与されることが可能であるが、薬学的処方物としてそれが存在することが、好ましい。本発明の処方物は、上記で定義されているように、その1つ以上の許容されるキャリアおよび必要に応じて他の治療薬とともに、少なくとも1つの有効成分を含む。各キャリアは、処方物の他の成分と適合性であるという意味で「許容される」でなければならず、そして患者に対して有害であってはならない。

処方物は、経口、直腸、鼻腔、局所（経皮、舌下（buccal）、および舌下（sublingual）を含む）、膜、および全身的（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、および生体内を含む）を含む）投与に適切な処方物を含む。処方物は、単位投与形態で簡単に提示され得、そして調剤の分野で周知である任意の方法によって調製され得る。このような方法は、本発明のさらなる特徴を提示し、そして1つ以上のアクセサリー成分から構成されるキャリアと有効成分とを組み合わせて投与される工程を包含する。一般的には、処方物は、液体のキャリアまたは微細に分けられる固体のキャリアと有効成分とを均質に、そして親密に組み合わせることによって、そして次いで、必要である場合には、生成物を成形することによって、調製される。

本発明はさらに、本明細書中で上記で定義されるような薬学的処方物を含み、ここで、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される誘導体、および少なくとも1つのさらなる治療薬が、キットの一部として互いに別々に提示される。

経皮投与のために適切な組成物は、延長された期間、レシピエントの表皮と密接に接触したままにするように適合された、別々のパッチとして提示され得

る。このようなパッチは、適切には、1) 最適に緩衝化された水溶液、あるいは2) 接着剤中に溶解されたおよび/または分散された、あるいは3) ポリマー中に分散された、活性な化合物を含む。活性な化合物の適切な濃度は、約1%から25%、好ましくは、約3%から15%である。特に可能性があるものは、活性な化合物が、Pharmaceutical Research 3(6)、318(1986)に一般的に記載されているような、電気的輸送またはイオン輸送によってパッチから送達され得る。経口投与に適切な本発明の処方物は、別々の単位（例えば、カプセル剤、カプレット剤、カシェ剤、または錠剤、それぞれ、予め決定された有効成分の量を含有する）として；粉剤または顆粒剤として；水溶性または非水溶性の液体中の溶液または懸濁液として；あるいは、油注水型液体乳濁物または水中油型液体乳濁物として、提示され得る。有効成分はまた、巨丸剤、舐剤、または軟膏としても提示され得る。

錠剤は、必要に応じて、1つ以上のアクセサリー成分とともに、加圧または成形によって生成され得る。圧縮された錠剤は、適切な機械中で、粉剤または顆粒剤のような流れるように進む形態で有効成分を圧縮することによって、必要に応じて、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）、潤滑剤、不活性な希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンプングリコレート、架橋されたポビドン、架橋されたナトリウムカルボキシメチルセルロース）、界面活性剤、または分散剤と混合されることによって、調製され得る。成形された錠剤は、適切な機械中で不活性な液体の希釈剤で湿らされた粉末状にされた化合物の混合物を成形することによって生成され得る。錠剤は、必要に応じてコーティングされ得るか、または切り目を入れられ、そしてその中の有効成分のゆっくりとした、または制御された放出を提供するように、例えば、所望の抄出プロフィールを提供するように比を変化させたヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、処方され得る。錠剤は、必要に応じて、胃よりもむしろ腸の部分で放出を提供するように、腸コーティングされて提供され得る。

口内の局所投与に適切な処方物として、風味をつけた基剤（通常な、スクロースおよびアカシア、またはトラガカント）中に有効成分を含有するトローチ剤；不活性な基剤（たとえば、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）中に有効成分を含有する錠剤；ならびに適切な液体キャリア中に有効成分を含有する歯磨き剤が挙げられる。

直腸投与に適切な処方物は、ココアバターまたはサリチル酸塩を含有する適切な基剤を有する坐剤として、提示され得る。

膣投与に適切な処方物は、有効成分に加えて、適切な当該分野で公知のようなキャリアを含有する、膣座剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、軟膏、泡、または噴霧処方物として提示され得る。

キャリアが固体である、直腸投与に適切な薬学的処方物は、最も好ましくは、単位用量の坐剤として提示される。適切なキャリアとして、ココアバターおよび他の当該分野で共通して使用される他の物質が挙げられる。坐剤は、軟化させたかまたは融解させたキャリア（単数または複数）との活性な組み合わせの混合製剤によって、続いて、冷蔵され、そして型に入れて成形されることによって、簡単に形成され得る。

全身投与に適切な処方物は、坑酸化剤、緩衝液、静菌剤、および処方物を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質を含有する、水溶性および非水溶性の等張の滅菌の注射溶液；ならびに、懸濁剤および濃縮剤を含有し得る、水溶性および非水溶性の滅菌の懸濁物；ならびに血液成分または1つ以上の器官に対して化合物を標的化するように設計されている、リポソームまたは他の微粒子システムを含む。処方物は、単位用量または他用量のシールされた容器（例えば、アンプルおよびバイアル）で提示され得、そして滅菌の液体キャリア（例えば、注射のための水）の使用の直前の添加のみを必要とする、凍結乾燥させた（凍結乾燥）状態で保存され得る。即座の注射溶液および懸濁物は、以前に記載されている種の滅菌の粉剤、顆粒剤、および錠剤から調製され得る。

好ましい単位投与処方物は、本明細書中で上記に記載されているような、有

効成分の1日の用量または1日のサブ用量を含有する処方物であるか、あるいはその適切な画分である。

特に上記に記載される成分に加えて、本発明の処方物は、問題の処方物の型に関して当該分野で一般的に使用される他の試薬を含み得ることが理解される。例えば、経口投与に適切な試薬は、甘味剤、増粘剤、および香味剤のような試薬をさらに含む得る。

以下の実施例は、説明のためにのみ意図され、そしていかなる方法においても、本発明の範囲を制限することは意図しない。「有効成分」は、本発明の化合物またはその複数、または上記の化合物の生理学的に機能的な誘導体を示す。

一般的製造法

一般的製造法 I : 置換ニトロアニリンの置換フェニレンジアミンへの環元

適切な置換ニトロアニリン(115-145 mmol)、エタノール、およびラネーニッケル(7-8 g 湿潤状態)(アルドリッチ、ミルウォーキー)を、水素で加圧され(200~300 psig)、攪拌されたパール反応器中で混合した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、反応器を常圧に戻し、そして混合物をセライトを通して濾過し、次いで溶媒を減圧下に除去して、一般的製造法 II に記述されているようなベンズイミダゾールへの閉環に適した固体を得た。

一般的製造法 II : 置換フェニレンジアミンから置換ベンズイミダゾール塩基の合成

100 mM 溶液とするのに十分な量の 4 N HCl 水溶液に溶解した適切な置換フェニレンジアミンに、1.25-1.3 当量/フェニレンジアミンの 88% ギ酸水溶液を加えた。得られた溶液を 3~18 時間還流し、次いで室温まで冷却し、そして水酸化ナトリウム水溶液または水酸化アンモニウムのいずれかで、試験紙で測定して pH 7 に中和した。得られた固体を、半融ガラスロートで濾過し、多量の水で洗浄し、風乾し、その後 50°C で 24 時間以上真空乾燥した。このように製造されたベンズイミダゾールはペアセチル化リボピラノースへカップリングするのに適していた。

一般的製造法 III: 2-プロモ-1H-ベンズイミダゾールまたは2-無置換ベンズイミダゾールのパー-アセチル化ピラノースとのカップリング

適切なベンズイミダゾールを、攪拌バーと還流冷却器を備え、オープンで乾燥した丸底フラスコ中で窒素雰囲気下、無水1, 2-ジクロロエタン（アルドリッヂ、ミルウォーキー）またはアセトニトリル（アルドリッヂ、ミルウォーキー）

中で磁気的に攪拌した。攪拌している懸濁液に、1当量/ベンズイミダゾールのN, O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミドを加え、得られた混合物を1～3時間還流した。得られた溶液を室温まで冷却した。この溶液に、1当量/ベンズイミダゾールのパー-アセチル化ピラノースを加え、次いで0. 50～1. 1当量/ベンズイミダゾールのトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（アルドリッヂ、ミルウォーキー）または1Mジクロロメタン溶液からの1. 4～5当量の塩化第二スズ/ベンズイミダゾール（アルドリッヂ、ミルウォーキー）

を加えた。新しい混合物を、その後、原料の生成物への変換をTLCで調べながら、油浴中約85°Cで0. 5～24時間加熱した。反応物を約7%重炭酸ナトリウム水溶液にあけて反応を停止し、生成物が水相に明らかでなくなるまで、ジクロロメタンまたは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、濾過し、そしてロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーでさらに精製した。

一般的製造法 IV: C-2位が置換されていないN-1ベンズイミダゾールピラノシドの臭素化

典型的には、C-2位が置換されていないベンズイミダゾールピラノシドを十分な量のTHFに溶解して10～30mMの溶液とした。溶液を、還流冷却器と磁気攪拌器を備えたrb中で、窒素雰囲気下、油浴により約85°Cで還流した。2当量/ベンズイミダゾールピラノシドのN-ブロモコハク酸イミド（NBS、アルドリッヂ、ミルウォーキー）を、TLCで確認しつつ出発物質の臭

素化が完了するまで、還流溶液に15分毎に加えた。反応を約7%の冷重炭酸ナトリウム水溶液にあけることによって停止し、生成物が水層に明らかでなくなるまで、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を4当量容の重炭酸ナトリウム水溶液、次いで1等容量の水でさらに洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そしてロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーでさらに精製した。

一般的製造法V：1M水酸化リチウム水溶液による、N-1-2-ブロモベンズイミダゾールアセチル化ピラノシドの脱保護

適切なN-1-2-ブロモベンズイミダゾールアセチル化ピラノシドを、100～200mMの溶液とするのに十分な量のジオキサンに溶解した。溶液に、1.3当量／脱保護すべきアセテートの1M水酸化リチウム水溶液を加えた。混合物を0.25～1時間攪拌し、次いでpH試験紙で調べて、得られた溶液が中性となるために十分量のpH7のリン酸緩衝液（VWR、ウエストチェスター）を加えた。混合物を、TLCで調べて、水層中に生成物が存在しなくなるまで、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1等容量の水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そしてロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。生成物は、固体をジクロロメタン中で微粉末化することによりさらに精製し、半融ガラスロート上に真空濾過により固体を集めた。

一般的製造法VI：4:4:1のエタノール：メタノール：水混合物中での炭酸ナトリウムによるN-1-2-ブロモベンズイミダゾールアセチル化ピラノシドの脱保護

適切なN-1-2-ブロモベンズイミダゾールアセチル化ピラノシドを100mg毎に、4mLのメタノールに溶解し、次いで等容量のエタノールを加えた。2.2当量の炭酸ナトリウム／脱保護すべきアセテートを、先に用いたメタノールの4分の1容量の水溶液で、アルコール性溶液に滴下した。懸濁液を2～24時間攪拌した。ピラノシドからアセテートの脱保護が完了したことをTLCが示したときに、懸濁液を濾過し、水で希釈し、そしてpH試験紙で示され

るよう溶液を酢酸で中性とした。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。水層を、すべての生成物が有機層にあるようになるまで、酢酸エチルで繰り返し抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、ロータリーエバポレーターで溶媒を蒸発させた。生成物はさらに、得られた固体をジクロロメタン中に微粉末化することにより精製し、半融ガラスロート上に真空濾過により新たな固体を集めた。

合成例

実施例 1

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

一般的製造法 III で記述したように、2-ブロモ-5, 6-ジクロロベンズイミダゾール(4. 0 g, 15 mmol)、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(アルドリッヂ、3. 7 mL、15 mmol)、および1, 2-ジクロロエタン(アルドリッヂ・シュアシール、75 mL)を混合し、窒素下で0. 5時間還流した。溶液を室温まで冷却し、トリメチルシリルトリフレート(アルドリッヂ、3. 2 mL、16 mmol)を加えた。直ちに、4. 8 g (15 mmol) の固体の1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル- β -D-リボピラノース(β-D-リボピラノース 1, 2, 3, 4, -テトラアセテート、アルドリッヂ、ミルウォーキー)を加えた。この溶液を、窒素下で0. 5時間還流下に攪拌し、その後7%重炭酸ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム(無水)で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。粗残留物をシリカゲルカラム(5 x 20 cm、230-400 メッシュ)上でCH₂CH₂を用いて精製して、溶出物に基づいて二つの部分に分画された2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾールを得た。早く溶出した生成物の画分は純粋ではなく(1. 9 g)、第2のカラムで精製して1. 4 g (2. 7 mmol)を得た; 遅く溶出した生成物の画分は(3. 0 g, 5.

7 mmol) であり、56%の全収率に相当した；m. p. 100-110°C；

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.95-5.92 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.73-5.70 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.67 (bs, 2H), 4.13-4.09 (dd, 1H, J=6.3 Hz and J=5.8 Hz), 4.00-3.95 (重複dd, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

元素分析：C₁₈H₁₇N₂O₇C₁₂Br：計算値：C, 41.25；H, 3.27；N, 5.34。

実測値：C, 41.35；H, 3.28；N, 5.38

実施例2

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-β-D-リボピラノシリ-1H-ベンズイミダゾール

3.0 g (5.7 mmol) の2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノシリ)-1H-ベンズイミダゾールは、一般的製造法Vに概要を示したように、60 mLのジオキサン中に溶解し、そして得られた溶液を氷浴中で0-5°Cに冷却して、脱保護した。この溶液に、22 mL (22 mmol) の1MのLiOH水溶液をすべて同時に加えた。混合物を氷浴から取り出し、常温で1時間攪拌した。混合物を120 mLのpH 7のリン酸緩衝液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウム（無水）で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン中で微粉末化し、1.7 g (4.3 mmol、収率75%) の2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-β-D-リボピラノシリ-1H-ベンズイミダゾールを真空濾過により集めた。生成物を真空オーブン中で50°C一晩乾燥した；m. p. 175°C(分解)；

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7. 96 (s, 1H), 7. 07 (s, 1H), 5. 64-5. 62 (d, J=9. 2Hz), 5. 19-5. 17 (d, 1H, J=6. 4Hz), 5. 13-5. 12 (d, 1H, J=3. 2Hz), 4. 86-4. 84 (d, 1H, J=6. 5Hz), 4. 12-4. 06 (m, 1H), 3. 98-3. 92 (m, 2H), 3. 68-3. 63 (m, 2H)。

元素分析: C₁₂H₁₁N₂O₄C₁₂B r : 計算値: C, 36. 21; H, 2. 79; N, 7. 04。

実測値: C, 36. 18; H, 2. 91; N, 6. 88

実施例3

5, 6-ジクロロ-N-1-(1-メチルエチル)-1-β-D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-β-D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール (0. 15 g, 0. 29 mmol) を、5 mLの無水エタノールに溶解し、5 mLのイソプロピルアミン (Fluka, Ronkonkoma, NY) で処理し、ガラス製の圧力管 (Ace, Vineland, NJ) 中で加熱し、そして磁気攪拌棒で攪拌した。管をネジ付キャップで密封し、油浴中85°Cで3日間加熱した。この時、TLCは出発原料の完全な変換を示し、ついで溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。生成物の残留物をジクロロメタン中で微粉末化し、5, 6-ジクロロ-N-1-(1-メチルエチル)-1-β-D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (0. 070 g, 0. 19 mmol、収率66%) を黄褐色固体として得た; MS (E 1+): m/z (相対強度) 375. 9 (1. 0, M⁺); ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7. 1

3.7 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.47-6.45 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 5.36-5.34 (d, 1H, $J=9.1\text{ Hz}$), 5.08-5.07 (d, 1H, $J=3.2\text{ Hz}$), 4.93-4.91 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.84-4.82 (d, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.10-3.90 (重複m, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.71-3.65 (重複dd, 1H), 3.62-3.59 (dd, 1H), 3.14-3.13 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.19-1.17 (d, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$)。

実施例4

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -L-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

一般的製造法 III で記述したように、2-ブロモ-5, 6-ジクロロベンズイミダゾール(2.0 g, 7.6 mmol)、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(アルドリッヂ、1.9 mL、7.6 mmol)、およびアセトニトリル(アルドリッヂュアシール、7.5 mL)を混合し、窒素下で0.5時間還流した。溶液を室温まで冷却し、ジクロロメタン中の塩化第二スズの1.0M溶液(アルドリッヂ、15.2 mL、15 mmol)を加えた。直ちに、2.4 g (7.6 mmol) の固体の1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル- β -L-リボピラノース(J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 18-24 に H. M. Kissman, C. Pidacks および B. R. Baker によって D-テトラアセテートについて調製され、記述されたように; $\text{mp } 110^\circ\text{C}$)を加えた。溶液を、窒素下で一晩還流下に攪拌し、次いで 7% 重炭酸ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム(無水)で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。粗残留物をシリカゲルカラム(2.5 x 20 cm、230-400 メッシュ)上でヘキサンと 10~20% の酢酸エチルの段階的グラジェントを用いて精製して、2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -L-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール(1.61 g, 3.1 mmol, 40%)を得た。; MS (API+): m/z (相対強度) 524 (0.17,

M^+) ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.95-5.92 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 5.73-5.70 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 5.67 (bs, 2H), 4.13-4.09 (dd, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$ と $J=5.8\text{ Hz}$), 4.00-3.95 (重複dd, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

実施例5

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -L-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -L-リボピラノシル) -1H-ベンズイミダゾール (0.50g, 0.95mmol) のアルコール溶液は、一般的製造法IVに従って、5mLの水中の0.61g (5.8mmol) の炭酸ナトリウムで脱保護した。常温で一晩攪拌した後、混合物を濾過し、一般的製造法IVに記述されていると同様に処理して、2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -L-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール (0.27g, 0.68mmol、収率72%) を得た；MS (API+) : m/z (相対強度) 398 (1.0, M^+) ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.64-5.62 (d, $J=9.2\text{ Hz}$), 5.19-5.17 (d, 1H, $J=6.4\text{ Hz}$), 5.13-5.12 (d, 1H, $J=3.2\text{ Hz}$), 4.86-4.84 (d, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H)。

実施例6

5, 6-ジクロロ-N-(1-メチルエチル)-1- β -L-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-

β -L-リボピラノシル) - 1H-ベンズイミダゾール (1. 0 g, 1. 9 mmol) を 5 mL の無水エタノールに溶解し、そして磁気攪拌バーを有するガラス製の圧力管 (A c e) 中、8 mL のイソプロピルアミンで処理した。管をネジ付キャップで密封し、混合物を 100 °C で 3 日間加熱した。この時、 TLC は原料の完全な変換を示し、ついで溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。生成物の残留物をジクロロメタン中で微粉末化し、5, 6-ジクロロ-
N-1 (1-メチルエチル) - 1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (0. 070 g, 0. 19 mmol、収率 66%) を白色固体として得た；MS (A P I +) : m/z (相対強度) 376 (1. 0, M⁺)；

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 7. 37 (s, 1H), 7. 33 (s, 1H), 6. 476 - 6. 45 (d, 1H, J = 7. 0 Hz), 5. 36 - 5. 34 (d, 1H, J = 8. 8 Hz), 5. 08 - 5. 07 (d, 1H, J = 2. 4 Hz), 4. 93 - 4. 91 (d, 1H, J = 7. 7 Hz), 4. 84 - 4. 82 (d, 1H, J = 6. 3 Hz), 4. 10 - 3. 90 (bs, 3H), 3. 90 - 3. 80 (bs, 1H), 3. 71 - 3. 65 (重複 dd, 1H), 3. 62 - 3. 59 (重複 dd, 1H), 1. 19 - 1. 17 (d, 1H, J = 6. 3 Hz)。

実施例 7

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-キシロピラノシル) - 1H-ベンズイミダゾール

2-ブロモ-5, 6-ジクロロベンズイミダゾール (0. 25 g, 0. 94 mmol)、N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (アルドリッヂ、1. 4 mL, 5. 6 mmol)、およびアセトニトリル (アルドリッヂ・シュアシール、2. 0 mL) を混合し、窒素雰囲気下で 1. 5 時間磁気的に攪拌した。シリル化された塩基に、0. 30 g (0. 94 mmol) の 1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-キシロピラノース (アルドリッヂ、ミルウォーキー)、次いで塩化第二スズ (1. 4 mmol, 0. 12 mL、アルドリッヂ、ミルウォーキー)

を加えた。溶液を窒素下で一晩攪拌し、翌日、追加の塩化第二スズ（0. 35 mL、4. 1 mmol）を加えた。塩化第二スズの二回目を加えた1時間後に、反応物を硫酸ナトリウムの飽和水溶液にあけ、次にセライトパッドを通して濾過し、そのパッドをクロロホルムと水で洗浄した。濾液層を分離した。クロロホルム層を2 x 150 mLの重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、その後1 x 150 mLの水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム（無水）で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。粗残留物をシリカゲルカラム（2. 5 x 20 cm、230-400メッシュ）上でヘキサンと0~25%の酢酸エチルの段階的グラジエントを用いて精製して、生成物、2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-（2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-キシロピラノシリル）-1H-ベンズイミダゾール（0. 13 g、0. 24 mmol、26%）を得た。;

¹HNMR (DMS)

0-d₆) δ 8. 47-8. 42 (bs, 1H), 7. 91 (s, 1H), 6. 07-6. 02 (bs, 1H), 5. 66-5. 54 (bs, 3H), 4. 18-4. 13 (m, 1H), 3. 95-3. 89 (m, 2H), 2. 02 (s, 3H), 1. 99 (s, H), 1. 77 (bs, 3H)。

元素分析：C₁₈H₁₇N₂O₇C₁₂B r：計算値：C, 41. 25；H, 3. 27；N, 5. 34。

実測値：C, 41. 32；H, 3. 29；N, 5. 31

実施例8

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -D-キシロピラノシリル-1H-ベンズイミダゾール

7 mLのテトラヒドロフラン中で磁気的に攪拌された2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-（2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-キシロピラノシリル）-1H-ベンズイミダゾール（0. 083 g、0. 16 mmol）に、1 mLの水の中の炭酸ナトリウム（0. 13 g、1. 2 mmol）を加えた。混合物を室温で7時間攪拌し、その後2時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、酢酸（0. 059 mL、1. 0 mmol）で中和し、さらに室温で0.

5時間攪拌した。生成物、2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -D-キシロピラノシル-1H-ベンズイミダゾールをシリカゲルカラム (5 x 10 cm, 230-400メッシュ) で、酢酸エチル (0. 40 g, 0. 1 mmol, 6 3%) で溶出して精製した; m. p. 149. 6°C(分解);

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7.

9.5 (s, 1H), 7.90-7.80 (bs, 1H), 5.48-5.46 (d, J=5.2 Hz), 5.40-5.30 (bs, 1H), 5.23-5.19 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.85-3.50 (2つの重複bs, 2H), 3.43-3.20 (m, HODピークで不明瞭になった2H)。

実施例9

6-クロロ-5-メチル-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾールおよび5-クロロ-6-メチル(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

一般的製造法 III に記述したように、5-クロロ-6-メチルベンズイミダゾール (1. 0 g, 6 mmol)、N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (アルドリッヂ、1. 3 mL, 5. 2 mmol)、および 1, 2-ジクロロエタン (アルドリッヂュアシール、30 mL) を混合し、窒素下で 0. 5 時間還流した。溶液を室温まで冷却し、トリメチルシリルトリフレート (アルドリッヂ、1. 3 mL, 6. 7 mmol) を加えた。直ちに、2. 0 g (6. 3 mmol) の固体の 1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル- β -D-リボピラノース (β -D-リボピラノース 1, 2, 3, 4, -テトラアセテート、アルドリッヂ、ミルウォーキー) を加えた。この溶液を、窒素下で一晩還流下に攪拌し、その後 7% 重炭酸ナトリウム水溶液にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム (無水) で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。粗残留物をシリカゲルカラム (5 x 20 cm, 230-400メッシュ) で、クロロホルム中 0. 25 から 2. 5% のメタノールの段階的グラジエントを用いて溶出して精製し、0. 07 g (0. 16 mmol) の 5-クロロ-6

—メチル—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル— β —D—リボピラノシル)—1H—ベンズイミダゾール; MS (AP+): m/z (相対強度) 447 (1.0, M⁺ 23 (N a));

1

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.97—5.95 (d, 1H, J=9.1 Hz), 5.72—5.69 (m, 2H), 5.41—5.40 (m, 1H), 4.02—3.92 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)

および0.090 g (0.21 mmol) の6—クロロ—5—メチル—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル— β —D—リボピラノシル)—1H—ベンズイミダゾール;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.99—5.96 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.73—5.66 (m, 2H), 5.45—5.40 (m, 1H), 4.02—3.92 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)

および0.13 g (0.31 mmol) の2つの位置異性体の混合物を得た(全収率11%)。

実施例10

2—ブロモ—5—クロロ—6—メチル—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル— β —D—リボピラノシル)—1H—ベンズイミダゾール

標題化合物は、一般的製造法 IV に従って、5—クロロ—6—メチル—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル— β —D—リボピラノシル)—1H—ベンズイミダゾール (0.12 g, 0.28 mmol)、20 mLのテトラヒドロフラン (アルドリッヂ・シュアシール、ミルウォーキー) および2時間にわたって加えられる、全部で2.0 g (11 mmol) のN—ブロモコハク酸イミドを用いて製造された。一般的製造法 IV による後処理よりの生成物を部分的に、シリカゲル

カラム (2. 5 x 20 cm、230-400 メッシュ) 上で 0. 5 % のメタノールを含むジクロロメタンを用いて精製して、次の工程のためには十分な純度の 2-ブロモ-5-クロロ-6-メチル-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール (0. 097 g) を得た。;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 99 (s, 1H), 7. 66 (s, 1H), 5. 93-5. 90 (d, 1H, J=8. 9 Hz), 5. 69-5. 62 (m, 3H), 4. 02-3. 92 (m, 2H), 2. 41 (s, 3H), 2. 20 (s, 3H), 1. 99 (s, 3H), 1. 73 (s, 3H)。

実施例 1 1

2-ブロモ-5-クロロ-6-メチル-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール

2-ブロモ-5-クロロ-6-メチル-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール (0. 097 g) は、一般的製造法 V に概要を示したように、5 mL のジオキサン中に溶解し、そして得られた溶液を氷浴中で 0 ~ 5 °C に冷却して、脱保護した。この溶液に、0. 78 mL (0. 78 mmol) の 1M の LiOH 水溶液をすべて同時に加えた。混合物を氷浴から取り出し、常温で 0. 5 時間攪拌した。混合物を 50 mL の pH 7 のリン酸緩衝液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウム (無水) で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン中で微粉末化し、0. 028 g (0. 074 mmol) の 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾールを真空濾過により集めた。生成物を真空オーブン中で 50 °C 一晩乾燥した；m. p. 150 °C (発泡)；MS (AP+) : m/z (相対強度) 400 (1. 0, M⁺ 23 (Na))；

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.62-5.60 (d, J=8.9 Hz), 5.13 (bs, 2H), 4.88-4.87 (m, 1H), 4.13 (bs, 1H), 4.00 (bs, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.40 (s, 3H)。

実施例12

2-ブロモ-6-クロロ-5-メチル- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノシリル) -1H-ベンズイミダゾール

標題化合物は、一般的製造法IVに従って、6-クロロ-5-メチル- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノシリル) -1H-ベンズイミダゾール(0.37g, 0.87mmol)、30mLのテトラヒドロフラン(アルドリッヂ・シュアシール、ミルウォーキー) および1時間にわたって15分毎に約2当量/ベンズイミダゾールづつ加えられる、全部で1.2g (7mmol) のN-ブロモコハク酸イミドを用いて製造された。一般的製造法IVによる後処理よりの生成物は、シリカゲルカラム (2.5 x 20 cm, 230-400メッシュ) 上で0.5%のメタノールを含むジクロロメタンを用いて精製して、2-ブロモ-6-クロロ-5-メチル- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノシリル) -1H-ベンズイミダゾール(0.33g, 0.66mmol、75%)を得た。; MS (ES+): m/z (相対強度) 526 (1.0, M⁺23 (Na)):

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.97-5.904 (d, 1H, J=9.4 Hz), 5.78-5.60 (m, 3H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。

実施例13

2-ブロモ-6-クロロ-5-メチル-1-β-D-リボピラノシリル-1H-ベンズイミダゾール

2-ブロモ-6-クロロ-5-メチル- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル

— β —D—リボピラノシル) —1H—ベンズイミダゾール (0. 097 g) は、一般的製造法Vに概要を示したように、6 mLのジオキサン中に溶解して、室温で脱保護した。この溶液に、2. 6 mL (2. 6 mmol) の1MのLiOH水溶液をすべて同時に加えた。混合物を常温で0. 25時間攪拌した。混合物を50 mLのpH 7のリン酸緩衝液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウム (無水) で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン中で微粉末化し、2—プロモ—6—クロロ—5—メチル—1— β —D—リボピラノシル—1H—ベンズイミダゾールを真空濾過により集めた。生成物を真空オーブン中で50°C一晩乾燥したが、微量分析および¹HNMRで示されたように、依然として0. 2モルのジクロロメタンを含んでいた；0. 15 g (57%)；m. p. 170—175°C (分解)；

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7. 76 (s, 1H), 7. 62 (s, 1H), 5. 67—5. 63 (d, 1H, J=9. 3 Hz), 5. 20—5. 15 (m, 2H), 4. 92—4. 89 (d, 1H, J=6. 6 Hz), 4. 15 (m, 1H), 4. 05 (bs, 1H), 3. 98—3. 90 (m, 1H), 3. 75—3. 70 (m, 2H), 2. 42 (s, 3H)。

元素分析：C₁₃H₁₄N₂O₄C 1 Br. 0. 20 CH₂CH₂：計算値：C, 40. 18；H, 3. 68；N, 7. 10。

実測値：C, 40. 16；H, 3. 66；N, 7. 13

実施例14

6—クロロ—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル— β —D—リボピラノシル)—1H—ベンズイミダゾールおよび5—クロロ—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル— β —D—リボピラノシル)—1H—ベンズイミダゾール

一般的製造法IIIに記述したように、50 mLの1, 2—ジクロロエタン (アルドリッヂ・シニア・シール、ミルウォーキー) 中の5—クロロ—1H—ベンズイミダゾール (1. 0 g, 6. 5 mmol) とN, O—ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (1. 6 mL, 6. 6 mmol) を、85°Cで窒素雰囲気下0.

7.5時間加熱し、その後室温まで冷却した。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (1.4 mL, 7.2 mmol) および 2.0 g (6.3 mmol) の固体の 1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル- β -D-リボピラノース (β -D-リボピラノース 1, 2, 3, 4, -テトラアセテート、アルドリッヂ、ミルウォーキー) を加え、混合物を、85°Cで窒素雰囲気下 24 時間油浴中で加熱した。反応物を次いで、7%重炭酸ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム (無水) で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。粗残留物をシリカゲルカラム (5 x 20 cm, 230-400 メッシュ) 上で CH_2CH_2 およびメタノールを 0.25~0.5% に増加させるグラジエントを用いて精製し、標題化合物を位置異性体の混合物として得た。位置異性体は、8.0 mL/min の流速で 260 psi の圧力で、254 nm でシグナルを検知して、90%ヘキサンと 10%エタノールの移動相を用いて溶出する、セミプレパラティブキラルパック OD ロット番号 369-712-30802 での HPLC で分離された。5-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル) -1H-ベンズイミダゾールが最初に溶出し (RT = 18.8 min)、そして 0.13 g が溶媒の蒸発後に得られた。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.94~7.91 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.71~7.70 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.30~7.27 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, J = 8.7 Hz), 6.02~6.00 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 5.70~5.67 (m, 2H), 5.48~5.34 (m, 1H), 4.04~3.93 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

6-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル) -1H-ベンズイミダゾールがキラルカラムから最後に溶出し (RT = 28.9 min)、そして 0.20 g が溶媒の蒸発後に得られた。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8. 43 (s, 1H), 8. 10–8. 09 (d, 1H, J=2. 0 Hz), 7. 64–7. 62 (d, 1H, J=8. 8 Hz), 7. 25–7. 23 (dd, 1H, J=2. 0 Hz, J=8.

7 Hz), 6. 03–6. 00 (d, 1H, J=9. 5 Hz), 5. 76–5. 60 (m, 2H), 5. 50–5. 40 (m, 1H), 4. 04–3. 93 (m, 2H), 2. 20 (s, 3H), 1. 98 (s, 3H), 1. 69 (s, 3H)。

実施例 15

2-ブロモ-5-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノカル) -1H-ベンズイミダゾール

標題化合物は、一般的製造法 IV に従って、5-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノカル) -1H-ベンズイミダゾール (0. 17 g, 0. 41 mmol)、30 mL のテトラヒドロフラン (アルドリッヂシュアシール、ミルウォーキー) および2時間にわたって加えられる全部で2. 6 g (7. 0 mmol) のN-ブロモコハク酸イミドを用いて製造された。一般的製造法 IV による後処理よりの生成物は、シリカゲルカラム (2. 5 x 20 cm、230–400 メッシュ) 上で1. 0% のメタノールを含むジクロロメタンを用いて精製して、2-ブロモ-5-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノカル) -1H-ベンズイミダゾール (0. 15 g, 0. 31 mmol, 76%) を得た。; MS (ES+) : m/z (相対強度) 511 (0. 25, M⁺ 23 (Na)) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8. 02–8. 00 (d, 1H, J=8. 7), 7. 68 (d, 1H, J=2. 1 Hz), 7. 30–7. 27 (dd, 1H, J=1. 9 Hz, J=8. 9 Hz), 5. 96–5. 93 (d, 1H, J=8. 9 Hz), 5. 67–5. 62 (m, 2H), 5. 55–5. 45 (m, 1H), 4. 20–3. 90 (m, 2H), 2. 20 (s, 3H), 1. 99 (s, 3H), 1. 73 (s, 3H)。

実施例 16

2-ブロモ-5-クロロ-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール

2-ブロモ-5-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル) - 1H-ベンズイミダゾール (0. 15 g, 0. 31 mmol) は、一般的製造法Vに概要を示したように、室温で5 mLのジオキサン中に溶解することにより、脱保護した。この溶液に、1. 2 mL (1. 2 mmol) の1MのLiOH水溶液をすべて同時に加えた。混合物を常温で0. 25時間攪拌した。混合物を15 mLのpH 7のリン酸緩衝液で希釀し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウム (無水) で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン中で微粉末化し、次いで2-ブロモ-5-クロロ-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾールを真空濾過により集めた。生成物を真空オーブン中で50°C一晩乾燥した (0. 041 g, 0. 11 mmol, 37%) ; m. p. 120°C (発泡)、150°C (分解)；

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 7. 70-7. 67 (m, 2H), 7. 24-7. 22 (d, 1H, J=8. 7 Hz), 5. 64-5. 61 (d, 1H, J=9. 2 Hz), 5. 16 (bs, 1H), 4. 07-4. 05 (重複dd, 1H), 3. 98 (bs, 1H), 3. 87-3. 66 (m, 1H), 3. 68-3. 66 (d, 2H, J=8. 5 Hz)。

実施例17

2-ブロモ-6-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル) - 1H-ベンズイミダゾール

標題化合物は、一般的製造法IVに従って、6-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル) - 1H-ベンズイミダゾール (0. 20 g, 0. 41 mmol)、30 mLのテトラヒドロフラン (アルドリッヂ・ユアシール、ミルウォーキー) および0. 5時間にわたって加えられる、全部で0. 30 g (0. 17 mmol) のN-ブロモコハク酸イミドを用いて製造

された。一般的製造法 IV による後処理よりの生成物は、シリカゲルカラム (2. 5 x 20 cm、230-400 メッシュ) 上で 1. 0 % のメタノールを含むジクロロメタンを用いて精製して、2-ブロモ-6-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール (0. 11 g, 0. 22 mmol, 54 %) を得た。; MS (AP+) : m/z (相対強度) 511 (0. 10, M⁺ 23 (Na)) :

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 8. 16 (s, 1H), 7. 60-7. 58 (d, 1H, J=8. 7 Hz), 7. 28-7. 26 (dd, 1H, J=1. 9 Hz, J=8. 6 Hz), 5. 95-5. 92 (d, 1H, J=9. 7 Hz), 5. 67-5. 60 (m, 3H), 4. 13-4. 09 (dd, 1H, J=5. 3 Hz, J=9. 2 Hz), 4. 00-3. 90 (重複 dd, 1H), 2. 20 (s, 3H), 1. 98 (s, 3H), 1. 74 (s, 3H)。

実施例 18

2-ブロモ-6-クロロ-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール

2-ブロモ-6-クロロ- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール (0. 11 g, 0. 22 mmol) は、一般的製造法 V に概要を示したように、室温で 5 mL のジオキサン中に溶解することにより、脱保護した。この溶液に、0. 86 mL (0. 86 mmol) の 1M の LiOH 水溶液をすべて同時に加えた。混合物を常温で 0. 25 時間攪拌した。混合物を 1.5 mL の pH 7 のリン酸緩衝液で希釀し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウム (無水) で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン中で微粉末化し、2-ブロモ-6-クロロ-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾールを真空濾過により集めた。生成物を真空オーブン中、50 °C で一晩乾燥した (0. 028 g, 0. 077 mmol, 35 %) ; m. p. 100 °C (発泡)、140 °C (分解)；

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 7.74-7.73 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.60-7.58 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.26-7.23 (dd, 1H, J=1.9 Hz, J=8.7 Hz), 5.64-5.61 (d, 1H, J=9.3 Hz), 5.13 (bs, 1H), 4.12-4.10 (d, 1H, J=9.2 Hz), 3.99 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.67-3.66 (d, 1H, J=3.9 Hz)。

実施例 195, 6-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

一般的製造法 III のように、50mLの1, 2-ジクロロエタン（アルドリッヂ・シュアシール、ミルウォーキー）中の、5, 6-ジフルオロ-1H-ベンズイミダゾール (1.0 g, 6.5 mmol) とN, O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミド (1.6 mL, 6.6 mmol) を、85°Cで窒素雰囲気下2.5時間加熱し、その後室温まで冷却した。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (1.4 mL, 7.2 mmol) および2.0 g (6.3 mmol) の固体の1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-β-D-リボピラノース (β-D-リボピラノース 1, 2, 3, 4, -テトラアセテート、アルドリッヂ、ミルウォーキー) を加え、混合物を、85°Cで窒素雰囲気下24時間油浴中で加熱した。反応物を次いで、7%重炭酸ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム（無水）で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。粗残留物をシリカゲルカラム (2.5 x 20 cm, 230-400メッシュ) 上でCH₂CH₂およびメタノールを0.5から2%に増加させるグラジエントを用いて精製し、標題化合物を白色発泡体 (1.1 g, 2.6 mmol, 40%) として得た；MS (API+) : m/z (相対強度) 524 (0.10, M⁺)；

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 6.02-6.00 (d, 1H, J=9.5 Hz), 5.75-5.69 (m, 2H), 5.53-5.40 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

実施例 20

2-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾール

標題化合物は、一般的製造法 IV に従って、5, 6-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾール(1. 1 g、2. 6 mmol)、60 mLのテトラヒドロフラン(アルドリッヂショワーシール、ミルウォーキー) および、ほぼ等量づつ3回に分けて加えられる全部で2. 8 g (16 mmol) のN-ブロモコハク酸イミドを用いて製造された。一般的製造法 IV による後処理よりの生成物は、シリカゲルカラム (2. 5 x 20 cm、230-400 メッシュ) 上でヘキサンおよび酢酸エチルを5から20%に増加させるグラジエントを用いて精製して、1. 0 g (2. 0 mmol、収率77%)を得た。; MS (ES+) : m/z (相対強度) 514 (1. 0, M⁺ 23 (Na)) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.26-8.21 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 5.93-5.91 (d, 1H, J=9.0 Hz), 5.69-5.62 (m, 3H), 4.11-3.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。

実施例 21

2-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-1-β-D-リボピラノシリル-1H-ベンズイミダゾール

一般的製造法 V に従って、2-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾール(0. 88 g、1. 8 mmol)、20 mLのジオキサンおよび7 mL (7 mmol) の1M LiOH水溶液を用いて、2-ブロモ-5, 6-ジフルオロ

—1— β —D—リボピラノシル—1H—ベンズイミダゾール (0. 23 g, 0. 63 mmol, 収率35%) を製造した; MS (ES+) : m/z (相対強度) 388 (1. 0, M⁺ 23 (Na)) ;

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7. 83—7. 79 (m, 1H), 7. 73—7. 68 (m, 1H), 5. 62—5. 60 (d, 1H, J=9. 4 Hz), 4. 10—4. 08 (d, 1H, J=9. 4 Hz), 3. 97—3. 95 (bs, 2H), 3. 67—3. 65 (d, 2H, J=8. 2 Hz)。

実施例22 5, 6—ジクロロ—4—フルオロ—1—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル— β —D—リボピラノシル)—1H—ベンズイミダゾール 一般的製造法IIIに記述したように、5, 6—ジクロロ—4—フルオロベンズイミダゾール (1. 3 g, 6. 3 mmol)、N, O—ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (アルドリッヂ、1. 6 mL, 6. 3 mmol)、および1, 2—ジクロロエタン (アルドリッヂュアシール、3. 0 mL) を混合し、窒素下で0. 5時間還流した。溶液を室温まで冷却し、トリメチルシリルトリフレート (アルドリッヂ、0. 67 mL, 3. 5 mmol) を加えた。直ちに、2. 0 g (6. 3 mmol) の固体の1, 2, 3, 4—テトラ—O—アセチル— β —D—リボピラノース (β —D—リボピラノース 1, 2, 3, 4, —テトラアセテート、アルドリッヂ、ミルウォーキー) を加えた。この溶液を、窒素下で一晩還流下に攪拌し、その後7%重炭酸ナトリウム水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム (無水) で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。粗残留物をシリカゲルカラム (5 x 20 cm, 230—400 メッシュ) でクロロホルム中の0. 5%メタノールを用いて精製し、続いてB i o t a g e 中圧クロマトグラフィーカートリッジシステムで、酢酸エチルとヘキサンの1:1混合物で溶出して精製し、1. 3 g (2. 8 mmol, 44%) の5, 6—ジクロロ—4—フルオロ—1—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル— β —D—リボピラノシル)—1H—ベンズイミダゾールを得た。; MS (ES+) : m/z (相対強度) 485 (1. 0, M⁺ 23 (Na)) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.5
 7 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.07-6.04 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

実施例23

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-4-フルオロ-1-(2, 3, 4-トリー- O-アセチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾール

標題化合物は、一般的製造法IVに従って、5, 6-ジクロロ-4-フルオロ-1-(2, 3, 4-トリー-O-アセチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾール(1.3g, 2.8mmol)、30mLのテトラヒドロフラン(アルドリッヂ・シュア・シール、ミルウォーキー)および35分にわたってほぼ等量づつ5回に分けて加えられる全部で5.0g(28mmol)のN-ブロモコハク酸イミドを用いて製造された。一般的製造法IVによる後処理よりの生成物は、シリカゲルカラム(2.5×20cm、230-400メッシュ)でクロロホルム中の0.5%メタノールを用いて精製して、1.5g(2.8mmol)の2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-4-フルオロ-1-(2, 3, 4-トリー-O-アセチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾールを得た。; MS(AP+): m/z (相対強度) 564(0.02, M⁺ 23(Na))；

¹H

NMR (DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 5.97-5.95 (d, 1H, J=9.1 Hz), 5.70-5.62 (m, 3H), 4.14-4.10 (dd, 1H), 4.02-3.97 (重複dd, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。

実施例24

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-4-フルオロ-1-β-D-リボピラノシリル-1H-ベンズイミダゾール

一般的製造法Vに従って、2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-4-フルオロー-1-(2, 3, 4-トリー-O-アセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール(1. 5 g, 2. 8 mmol)、25 mLのジオキサンおよび11 mL(11 mmol)の1M LiOH水溶液を用いて、2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-4-フルオロー-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンズイミダゾール(0. 57 g, 1. 3 mmol, 収率46%)を製造した；m. p. 165°C(発泡)；MS(ES+): m/z (相対強度) 438(1. 0, M⁺ 23(Na))；

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 94 (s, 1H), 5. 72-5. 69 (d, 1H, J=9. 2 Hz), 5. 28-5. 26 (d, 1H, J=6. 2 Hz), 5. 22-5. 20 (d, 1H, J=3. 5 Hz), 4. 93-4. 91 (d, 1H, J=8. 6 Hz), 4. 16-4. 11 (m, 1H), 4. 05-3. 95 (bs, 2H), 3. 69-3. 60 (m, 2H)。

元素分析: C₁₂H₁₀N₂O₄FC₁₂Br : 計算値: C, 34. 64; H, 2. 42; N, 6. 73

実測値: C, 34. 47; H, 2. 48; N, 6. 69

実施例25

6-クロロ-5-フルオロー-1-(2, 3, 4-トリアセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾールおよび5-クロロ-6-フルオロー-1-(2, 3, 4-トリアセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

6-クロロ-5-フルオロベンズイミダゾール(Maybridge, 0. 536 g, 3. 1 mmol)を1, 2-ジクロロエタン(アルドリッヂ、Sure Seal、35 mL)中で攪拌した。BSA(アルドリッヂ、388 μ L、1. 5 mmol、1当量)を加え、混合物を90°Cの油浴中で1時間還流した。2, 3, 4-トリアセチル- β -D-リボピラノシド(アルドリッヂ、1. 0 g、3. 1 mmol、1当量)をトルエン中で煮沸することにより乾燥した。過剰のトルエンは減圧下除去した。この炭水化物を1, 2-ジクロロエタン(1

5 mL) に溶解し、カニューレにより反応物に加えた。トリフルオロメチルトリフレート (アルドリッヂ、668 μ L、3.4 mmol、1.1 当量) を注意深く加え、反応物を一晩還流した。反応物を室温まで冷却し、食塩水 (3X) で pH が ~7 になるまで洗浄した。ジクロロメタン溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。1:1 の比の生成物を混合物として、300 g のシリカゲルでのクロマトグラフィーで、酢酸エチル/ヘキサン (2:1, v/v) 続いて酢酸エチルそのものを用いて溶出して、精製した。収率 33%、0.45 g;

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 8.48 (d, 1H, Ar-H, J=9 Hz), 8.29 (d, 1H, Ar-H, J=7 Hz), 8.15 (d, 1H, Ar-H, J=10 Hz), 7.87 (d, 1H, Ar-H, J=6 Hz), 7.69 (d, 1H, Ar-H, J=10 Hz), 6.0 (m, 2H, H-1'), 5.7 (m, 2H), 5.65 (m, 2H), 5.45 (m, 2H), 4.0 (m, 酢酸エチルと重複), 2.2 (s, 6H, アセテート), 1.97 (s, 6H, アセテート), 1.95 (s, 酢酸エチル), 1.70 (s, 6H, アセテート), 1.14 (t, 酢酸エチル)。

実施例 26

2-ブロモ-6-クロロ-5-フルオロ-1-(2,3,4-トリアセチル- β -D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾールおよび2-ブロモ-5-クロロ-6-フルオロ-1-(2,3,4-トリアセチル- β -D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾール

6-クロロ-5-フルオロ-1-(2,3,4-トリアセチル- β -D-ピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾールおよび5-クロロ-6-フルオロ-1-(2,3,4-トリアセチル- β -D-ピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾール (0.39 g, 0.91 mmol) をトルエン中で煮沸することにより乾燥した。過剰のトルエンは減圧下除去した。THF (アルドリッヂ、Sure Seal、13 mL) を加え、溶液を 85°C の油浴中で加熱還流した。NB S (アルドリッヂ、0.31 g, 1.8 mmol, 2 当量) を加え、反応物を 7 分間還流した。反応物を冷却し、重炭酸ナトリウムの冷飽和水溶液にあけた。

生成物を酢酸エチルで抽出した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を除去した。残留物を、40 g のシリカゲルでのクロマトグラフィーで、酢酸エチル／ヘキサン (1 : 2, v/v) で溶出して、精製した。画分を含む生成物を合わせて、溶媒を除去した。生成物は約 1 : 1 の比で、収率 30% で、0.14 g 得られた。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H, Ar-H, J = 7 Hz), 8.22 (d, 1H, Ar-H, J = 10 Hz), 7.86 (d, 1H, Ar-H, J = 7 Hz), 7.69 (d, 1H, Ar-H, J = 10 Hz), 5.95 (m, 2H, H-1'), 5.7 (m, 6H), 4.1 (m, 2H), 4.0 (m, 酢酸エチルと重複), 2.2 (s, 6H, アセテート), 1.97 (s, 6H, アセテート), 1.95 (s, 酢酸エチル), 1.70 (s, 6H, アセテート), 1.14 (t, 酢酸エチル)。

実施例 27

2-ブロモ-6-クロロ-5-フルオロ-1-(β-D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾールおよび2-ブロモ-5-クロロ-6-フルオロ-1--(β-D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール
 2-ブロモ-6-クロロ-5-フルオロ-1-(2, 3, 4-トリアセチル-β-D-ピラノシル)-1H-ベンズイミダゾールおよび2-ブロモ-5-クロロ-6-フルオロ-1-(2, 3, 4-トリアセチル-β-D-ピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール (0.14 g, 0.28 mmol) をジオキサン (アルドリッヂ、5 mL) に溶解した。水酸化リチウム水和物 (アルドリッヂ、0.037 g, 0.88 mmol, 3 当量) を水 (2.0 mL) に溶解し、反応物に加えた。溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応物の pH は 1 N HCl で 7 に調整した。生成物を酢酸エチル (2 X) で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下除去した。残留物を、30 g のシリカゲルでのクロマトグラフィーで、酢酸エチル／ヘキサン (2 : 1, v/v) で溶出して、精製した。画分を含む生成物を合わせて、溶媒を減圧下除去した。生成物は約 1 : 1 の比で、収率 50% で、0.14 g 得られた。MS (FAB+) : m/z 381,

¹H

NMR (DMSO-d₆) δ 7.90 (d, 1H, Ar-H, J=7 Hz), 7.85 (d, 1H, Ar-H, J=7 Hz), 7.79 (d, 1H, Ar-H, J=10 Hz), 7.68 (d, 1H, Ar-H, J=10 Hz), 5.6 (m, 2H, H-1'), 5.2 (brs, 4H, OH), 4.8 (brs, 2H, OH), 4.1 (m, 2H), 4.0 (m, 酢酸エチルと重複), 3.65 (m, 4H), 1.95 (s, 酢酸エチル), 1.14 (t, 酢酸エチル)。

実施例28

5, 6-ジクロロ-1-β-D-リボピラノシリ-1H-ベンズイミダゾール

5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリアセチル-β-D-リボピラノシリ)-1H-ベンズイミダゾールは、5, 6-ジクロロ-ベンズイミダゾール (TownsendとRevankar, Chem. Rev. 1970, 70: 389) から出発して、実施例25で用いた手法により製造した。標題化合物は、トリアセチル生成物より、実施例26の方法により製造した。MS (APCH(-)) : m/z 317

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H, H-2), 7.97 (s, 1H, Ar-H), 7.92 (s, 1H, Ar-H), 5.54 (d, 1H, H-1', J=9 Hz), 5.1 (brs, 2H, O), 4.86 (brs, 1H, OH), 4.0 (m, 酢酸エチルと重複), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.95 (s, 酢酸エチル), 1.14 (t, 酢酸エチル)。

実施例30

1-(2, 3, 4-トリアセチル-β-D-リボピラノシリ)-4, 5, 6-トリフルオロ-1H-ベンズイミダゾールおよび1-(2, 3, 4-トリアセチル-β-D-リボピラノシリ)-5, 6, 7-トリフルオロ-1H-ベンズイミダゾール

実施例6の生成物を、実施例25で用いた方法により、標題化合物に変換した。生成物は、7-F/4-F異性体が1:5の比で得られた。異性体比は、

NMR-NOESY補正により確認された。4-フルオロ類縁体の場合、7-Hから糖プロトンへのNOEが明瞭に存在し、一方、7-フルオロ類縁体の場合には、NOEは観測されなかった。MS(APCH(+)): m/z 431.

¹H N

MR(DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 0.2H, H-2, (7-フルオロ類縁体)), 8.53 (s, 1H, H-2, (4-フルオロ類縁体)), 8.1 (m, 1H, H-7, (4-フルオロ類縁体)), 7.65 (m, 0.2H, H-4, (7-フルオロ類縁体)), 6.02 (d, 1.2H, H-1, $J=10\text{ Hz}$), 5.7 (m, 2H), 5.55 (m, 0.2H), 5.45 (m, 2H), 5.25 (m, 0.2H), 4.0 (m, 酢酸エチルと重複), 2.2 (s, 3.6H, アセテート), 1.97 (s, 3.6H, アセテート), 1.95 (s, 酢酸エチル), 1.70 (s, 3.6H, アセテート), 1.14 (t, 酢酸エチル)。

実施例31

2-ブロモ-1-(2,3,4-トリアセチル- β -D-リボピラノシル)-4,5,6-トリフルオロ-1H-ベンズイミダゾールおよび2-ブロモ-1-(2,3,4-トリアセチル- β -D-リボピラノシル)-5,6,7-トリフルオロ-1H-ベンズイミダゾール

実施例30の生成物を、実施例26で用いた方法により、標題化合物に変換した。MS(EI(+)): m/z 508.

¹HNMR(DMSO-d₆) δ

8.15 (m, 1H, H-7, (4-フルオロ類縁体)), 7.7 (m, 0.2H, H-4, (7-フルオロ類縁体)), 6.51 (d, 0.2H, $J=5\text{ Hz}$), 5.7 (m, 0.2H), 5.6 (m, 2.4H), 5.3 (d, 0.12H), 4.2 (m, 0.2H), 4.1 (m, 1.15H), 4.0 (m, 酢酸エチルと重複), 2.2 (s, 6H, アセテート), 1.97 (s, 6H, アセテート), 1.95 (s, 酢酸エチル), 1.70 (s, 6H, アセテート), 1.14 (t, 酢酸エチル)。

実施例32

2-ブロモ-1-(β -D-リボピラノシル)-4, 5, 6-トリフルオロ-1H-ベンズイミダゾールおよび2-ブロモ-1-(β -D-リボピラノシル)-5, 6, 7-トリフルオロ-1H-ベンズイミダゾール

実施例31の生成物を、実施例27で用いた方法により、標題化合物に変換した。クロマトグラフィーによる部分的精製から、7-フルオロ/4-フルオロ化合物について1:7の比であるという結果が得られた。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.75 (m, 1H, H-2, (4-フルオロ類縁体)), 7.65 (s, 0.15H, H-2, (7-フルオロ類縁体)), 5.63 (d, 1H, H-1', J=9Hz), 5.25 (brs, 0.15H, OH), 5.2 (m, 1.15H, OH), 5.15 (d, 1H, OH), 4.95 (d, 0.15H, OH), 4.85 (d, 1H, OH), 4.1 (m, 1.15H), 4.0 (m, 2.3H), 3.65 (m, 2-3H).

元素分析(C₁₂H₁₀BrF₃N₂O₄-1/10H₂O-2/1OC₄H₈O₂). 計算値: C-38.19, H-2.95, N-6.96. 実測値: C-38.19, H-3.10, N-6.81。

実施例33

6-クロロ-4, 5-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリアセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾールおよび5-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリアセチル- β -D-リボピラノシル)-1H-ベンズイミダゾール

a) 4-クロロ-2, 3-ジフルオロ-6-ニトロアニリン

2, 3-ジフルオロ-6-ニトロアニリン(15.4g, 88.7mmol)、N-クロロコハク酸イミド(14.9g, 111.4mmol)およびN, N-ジメチルホルムアミド(250mL)を混合し、数時間80-90°Cに加熱し、その時間の後、混合物を氷水にあけた。生成物を酢酸エチルで抽出し、次いで水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下除去して、黄色の粘性油状体を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 8.03 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (brs, 2H, NH₂)。

b) 6-クロロ-4, 5-ジフルオロベンズイミダゾール

4-クロロ-2, 3-ジフルオロ-6-ニトロアニリン (6 g, 28.8 mmol) を実施例6で用いた方法により、標題化合物に変換した。MS (APC H(-)) : m/z 187,

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H, H-2), 7.61 (m, 1H, H-7)。

c) 6-クロロ-4, 5-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリアセチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾールおよび5-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリアセチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンズイミダゾール

実施例33bの生成物を実施例1で用いた方法により、標題化合物に変換した。生成物は、7-F/4-F異性体が1:6の比で得られた。異性体比は、NMR-NOESY補正により確認された。4-フルオロ類縁体の場合、7-Hから糖プロトンへのNOEが明瞭に存在し、一方、7-フルオロ類縁体の場合には、NOEは観測されなかった。MS (APCH(+)) : m+Na/z 469,

¹

HNMR (DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1.15H, H-2), 8.2 (m, 1H, H-7, (4フルオロ類縁体)), 7.8 (m, 0.15H, H-4, (7-フルオロ類縁体)), 6.1 (m, 1.15H, H-1'), 5.7 (m, 2.3H), 5.55 (m, 0.15H), 5.45 (m, 1H), 5.25 (m, 0.15H), 4.0 (m, 2.3H), 2.2 (s, 3.45H, アセテート), 1.97 (s, 3.45H, アセテート), 1.70 (s, 3.45H, アセテート)。

実施例34

2-ブロモ-6-クロロ-4, 5-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリア

セチル- β -D-リボピラノシル) - 1H-ベンズイミダゾールおよび2-ブロモ-5-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 3, 4-トリアセチル- β -D-リボピラノシル) - 1H-ベンズイミダゾール

実施例3 3 c の生成物を、実施例2 で用いた方法により、標題化合物に変換した。クロマトグラフィーによる部分的精製から、7-フルオロ/4-フルオロ化合物について 1 : 5 の比であるという結果が得られた。MS (E I (+)) : m/z 524.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.23 (d, 1H, H-7, J = 5 Hz, (4-フルオロ類縁体)), 7.82 (d, 0.2H, H-4, J = 6 Hz, (7-フルオロ類縁体)), 5.95 (m, 1.2H), 5.7 (m, 2.4H), 5.3 (m, 0.2H), 5.1 (m, 0.2H), 4.2 (m, 0.2H), 4.1 (m, 1.2H), 4.0 (m, 酢酸エチルと重複), 3.9 (m, 0.2H), 3.5 (t, 0.4H), 2.2 (s, 3.4H, アセテート), 1.97 (s, 3.4H, アセテート), 1.95 (s, 酢酸エチル), 1.70 (s, 3.4H, アセテート), 1.14 (t, 酢酸エチル)。

実施例3 5

2-ブロモ-6-クロロ-4, 5-ジフルオロ-1-(β -D-リボピラノシル) - 1H-ベンズイミダゾール

実施例3 4 の生成物を、実施例2 7 で用いた方法により、標題化合物に変換した。標題化合物はクロマトグラフィーにより単離された。MS (FAB+) : m/z 399,

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.8 (m, 1H, H-7), 5.64 (d, 1H, H-1', J = 9 Hz), 5.20 (d, 1H, OH, J = 6 Hz), 5.14 (d, 1H, OH, J = 3 Hz), 4.85 (d, 1H, O H, J = 6 Hz), 4.1 (m, 1H), 4.0 (m, 2H + 酢酸エチル), 3.65 (m, 2H), 1.95 (s, 酢酸エチル), 1.14 (t, 酢酸エチル)。

実施例3 6

(3S, 5S, 6R) - 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル) - 2H-ピラン-3-イル) - 1H-ベンズイミダゾール

a) (3 S, 5 S, 6 R) - 5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

2 R, 4- α -R, 7 R, 8- α -S-パーヒドロ-7-ヒドロキシ-2-フェニルピラノ(3, 2-D) 1, 3-ジオキシン(Tetrahedron Letters, 1996, 8147とその中に記載の参考文献)(2. 50 g, 10. 6 mmol)、トリフェニルホスフィン(アルドリッチ、4. 16 g, 9. 9%として15. 87 mmol)および5, 6-ジクロロベンズイミダゾール(TownsendとRevankar, Chem. Rev. 1970, 70: 389とその中に記載の参考文献)(3. 00 g, 15. 87 mmol)を窒素下で0°C(外部冰浴)で無水テトラヒドロフラン(50 mL)中で搅拌し、テトラヒドロフラン(10 mL)中のジエチルアゾジカルボキシレート(アルドリッチ、2. 60 mL, 97%として15. 87 mmol)の溶液を30分にわたって加えた。反応混合物を室温まで温め、72時間搅拌し、次いでクロロホルム(300 mL)で希釈し、そして重炭酸ナトリウムの飽和水溶液(100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥(硫酸ナトリウム)し、濾過し、そして溶媒を減圧下蒸発させた。残留したガム物質を、80°Cで1時間、300 mLの80%酢酸水溶液で処理した。反応混合物を100 mLの水で希釈し、ジエチルエーテル(4 X 100 mL)で抽出した。水層を濃縮し、シリカゲル60上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を5-25%のメタノール-クロロホルムを白色固体(2. 20 g, 65%)として溶出した; m. p. 197°C;

¹HNMR(DMSO-d₆, 200 MHz) δ 8. 56, 8. 09, 7. 99 (s, 各々1H), 4. 92 (d, J=5. 5 Hz, 1H), 4. 87 (bs, 1H), 4. 69 (t, J=6. 3 Hz, 1H), 4. 25, (d, J=12 Hz, 1H), 3. 91 (dd, J=12. 9, 2. 7 Hz, 1H), 3. 71-2. 53 (m, 4H), 2. 28-2. 25 (m, 1H), 1. 97-1. 89 (m, 1H)。

元素分析: $C_{13}H_{14}N_2O_3C_{12}$: 計算値: C, 49.23; H, 4.45; N, 8.83; C1, 22.36. 実測値: C, 49.31; H, 4.48; N, 8.80; C1, 22.26。

b) (3S, 5S, 6R) - 2-ブロモ-1-(5-アセトキシ-6-アセトキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) - 1H-ベンズイミダゾール

無水ピリジン (10 mL) 中の (3S, 5S, 6R) - 5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル) - 1H-ベンズイミダゾール (この実施例の a 項、1.00 g, 3.47 mmol) の攪拌された溶液に、無水酢酸 (1.30 mL, 13.9 mmol) を加えた。12 時間後、反応混合物を、トルエンと共に沸留去しながら、減圧下に粘性油状体へ濃縮した。エタノール (約 5 mL) を加え(外部から氷で冷やしながら)、そして混合物を、酢酸臭がなくなるまで、再び、トルエン (2 X) で共沸留去した。油状体をクロロホルム (200 mL) に再溶解し、0.1 NHCl (50 mL)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL)、および食塩水 (50 mL) で順次洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、その後、酢酸エチルで洗浄しながら、フラッシュシリカゲル 60 (3 x 4 cm) を通して吸引濾過した。減圧下で溶媒を蒸発させると、灰色がかかった白色の半固体の残留物 (1.37 g) が得られた。無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中のこの固体の溶液を窒素下に還流し、その間に N-ブロモコハク酸イミド (アルドリッヂ、1.22 g, 6.83 mmol) を一度に加えた。還流 10 分後、黄色溶液を室温まで冷却し、クロロホルム (75 mL) で希釈し、そして重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (3 X 50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、そして減圧下濃縮すると、1.95 g (86%) の標題化合物が褐色のガム物質として得られ、そのものはそれ以上精製することなく使用された;

¹H NMR

(DMSO-d₆、200MHz) δ 8.45, 7.98 (s, 各々1H), 5.00 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.45-3.81 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 6H)。

c) (3S, 5S, 6R)-2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール (3S, 5S, 6R)-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール (この実施例のb項、0.80g、1.67mmol) を、1:1のメタノール-エタノール (10mL) 中で、水 (5mL) 中の炭酸ナトリウム (0.200g、1.68mmol) と、室温で5時間、次いで60°Cで2時間攪拌した。その後、冰酢酸でpHを5に調整し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残留した固体を水中でスラリー化し、濾過し、そして減圧下に乾燥して、標題化合物を白色固体 (0.500g、90%) として得た; m. p. 286-288°C; [α]D-47.2° (c 0.125, 1:1 EtOH-CHCl₃) :

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz)

z) δ 8.60, 7.93 (s, 各々1H), 5.07 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.86 (t, J=4.9Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.74-3.39 (m, 4H), 2.18 (m, 2H)。

元素分析: C₁₃H₁₃BrCl₂N₂O₃: 計算値: C, 39.42; H, 3.31; N, 7.07; Clとしての全ハロゲン, 17.90. 実測値: C, 39.51; H, 3.35; N, 6.98; Clとしての全ハロゲン, 17.88。

実施例37

(3S, 5S, 6R)-5, 6-ジクロロ-2-(シクロプロピルアミン)-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

無水エタノール (20mL) 中の (3S, 5S, 6R)-2-ブロモ-5,

6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール(前の実施例のc項、1.00、2.08mmol)およびシクロプロピルアミン(アルドリッヂ、1.50mL、20.0mmol)を窒素下で24時間還流し、その時点でTLC(5%メタノール-クロロホルムで展開したシリカゲルプレート)は低R_f生成物への完全な変換を示した。1Nの水酸化ナトリウム(2.10M L)を加え、そして反応混合物を減圧下で濃縮した。残留した固体をシリカゲル60でのクロマトグラフに付した。標題化合物が、溶媒蒸発後に白色発泡体(0.60g、75%)として、10%メタノール-クロロホルムで溶出した;m. p. 130°C; [α]D₂₀+24.8°(c 0.25, EtOH);

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.77(s, 1H), 7.44(s, 2H), 4.96(d, J=5Hz, 1H), 4.83(t, J=5Hz, 1H), 4.66(m, 1H), 4.22(m, 1H), 3.92(m, dd, J=13.9Hz, 4Hz, 1H), 3.71-3.55(m, 3H), 3.33(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.12-1.75(m, 2H), 0.75-0.48(m, 4H)。

元素分析: C₁₆H₁₉C₁₂N₃O, 0.5H₂O: 計算値: C, 50.41; H, 5.29; N, 11.02; C 1, 18.60. 実測値: C, 50.29; H, 5.29; N, 11.00; C 1, 18.66.

実施例38

(3R, 5R, 6S)-2-ブロモ/5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

L-グルコース由来の2S, 4- α -S, 7S, 8- α -R-パ-ヒドロ-7-ヒドロキシ-2-フェニルピラノ(3, 2-D) 1, 3) ジオキシン(Tetrahedron Letters, 1996, 8147とその中に記載の

参考文献) から出発して、標題化合物を実施例 1 に記述したと同様に製造した; m. p. 286-287°C; $[\alpha]_{D}^{20} +0.16^\circ$ (c 0.62, 1:1 MeOH/CHCl₃); ¹HNMR (CDCl₃, 200MHz) データは対掌体(実施例 3 6) のそれと同一であった。

元素分析: C₁₃H₁₃B r C₁₂N₂O₃: 計算値: C, 39.42; H, 3.31; N, 7.07; C1としての全ハロゲン, 17.90. 実測値: C, 39.70; H, 3.45; N, 7.02; C1としての全ハロゲン, 17.85。

実施例 3 9

(3R, 5R, 6S)-5, 6-ジクロロ-2-(シクロプロピルアミノ)-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

L-グルコース由来の 2S, 4- α -S, 7S, 8- α -R-ペーヒドロ-7-ヒドロキシ-2-フェニルピラノ (3, 2-D) 1, 3) ジオキシン (Tetrahedron Letters, 1996, 8147 とその中に記載の参考文献) から出発して、標題化合物を対掌体(実施例 3 7) と同様の方法で製造した; m. p. 98-99°C; $[\alpha]_{D}^{20} -23.2^\circ$ (c 0.28, EtOH); ¹HNMR (CDCl₃, 200MHz) は対掌体(実施例 3 7) のそれと同一であった。

元素分析: C₁₆H₁₉C₁N₃O. 3. 0H₂O: 計算値: C, 45.08; H, 5.91; N, 9.86; C1, 16.63. 実測値: C, 45.00; H, 5.87; N, 9.79; C1, 16.70。

実施例 4 0

(3R, 4S, 5S, 6R)-2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

a) (3S, 5S, 6R)-5, 6-ジクロロ-1-(6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-

2 H-ピラン-3-イル) - 1 H-ベンズイミダゾール

15MLの乾燥DMF中の(3S, 5S, 6R)-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール(実施例36、1. 50g、4. 73mmol)の0°Cで攪拌された懸濁液に、イミダゾール(0. 40g、5. 68mmol)、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロリド(0. 81g、5. 2mmol)を加えた。反応物を室温まで温め、一晩攪拌し、その後、水(100ML)で希釈し、そしてクロロホルム(100ML)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下除去した。50%酢酸エチル-ヘキサンで溶出する、シリカゲル60でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、0. 40gの回収された原料と共に、標題化合物を白色固体(1. 00g、50%)として得た；m. p. 143-155°C；

¹H NMR (DMS

0-d₆, 200MHz) δ 8. 51, 8. 09, 8. 00 (s, 各々1H), 4. 90 (d, J=5. 6Hz, 1H), 4. 89 (m, 1H), 4. 26 (m, 1H), 3. 91 (m, 1H), 3. 86 (m, 1H), 3. 55-3. 42 (m, 1H), 3. 32-3. 24 (m, 2H), 2. 29-2. 19 (m, 1H), 1. 97-1. 83 (m, 1H), 0. 91 (s, 9H), 0. 97, 0. 78 (s, 各々3H)。

元素分析：C₁₉H₂₈C₁₂N₂O₃S i. 0. 40 H₂O：計算値：C, 52. 03；H, 6. 62；N, 6. 39；C1, 16. 16. 実測値：C, 52. 20；H, 6. 57；N, 6. 39；C1, 16. 02。

b) (3S, 6R)-5, 6-ジクロロ-1-(3, 6-ジヒドロ-6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

20MLの無水メチレンクロリド中の(3S, 5S, 6R)-5, 6-ジクロロ-1-(6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミ

ダゾール（この実施例の a 項、1. 51 g、3. 58 mmol）の 0°C で攪拌された溶液に、トリエチルアミン（1. 50 mL、10. 74 mmol）を加え、次いでメタンスルホニルクロリド（0. 42 mL、5. 37 mmol）を滴下した。反応物を 10 分間攪拌し、その後氷水（50 mL）にあけ、そしてメチレンクロシド（2 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化アンモニウムと食塩水（各々 50 mL）で順次洗浄し、その後硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過しそして溶媒を減圧下除去して、白色発泡体として粗メシレート（1. 83 g）を得た。このものを、トルエン（25 mL）に溶解し、1, 8-ジアゾビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（1. 40 mL、8. 95 mmol）で処理し、次いで 48 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（100 mL）で希釈し、そして飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）次いで食塩水（50 mL）で洗浄した。有機抽出物をフラッショシリカゲルのプラグを通して吸引濾過し、追加の酢酸エチル（50 mL）で洗浄し、そして減圧下に溶媒を蒸発させて、1. 37 g（94%）の標題化合物を黄褐色油状体として得た。;

¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 8. 39, 8. 14, 7. 98 (s, 各々 1H), 6. 25 (bd, J=10. 5 Hz, 1H), 6. 10 (bd, J=10. 2 Hz, 1H), 5. 15 (m, 1H), 4. 28 (m, 1H), 3. 84 (m, 4H), 0. 91 (s, 9H), 0. 11, 0. 97 (s, 各々 3H)。

c) (3S, 4S, 5S, 6R)-1-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-2H-ピラン-3-イル)-5, 6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール

30 mL のアセトン-水（8:1）中のオレフィン（この実施例の b 項、1. 30 g、3. 14 mmol）の攪拌された溶液に、4-メチルモルホリンN-オキシド（0. 42 g、3. 45 mmol）、次いで四酸化オスミウム（0. 60 mL の 2. 5% tert-ブタノール溶液）を加えた。反応物を 24 時間攪拌し、その後追加の 0. 6 mL の四酸化オスミウム溶液で処理し、さらに 24

時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲル60でのクロマトグラフに付した。標題化合物は2%メタノールークロロホルムで溶出し、溶媒留去後に、白色固体として(1. 14 g, 81%)を得た。; m. p. 128-130°C;

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 8.52, 8.01, 7.98 (s, 各々1H), 5.49 (d, J=4 Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.96, 0.07 (s, 各々3H)。

元素分析: C₁₉H₂₈C1₂N₂O₄S i. 1. 0 H₂O: 計算値: C, 49.03; H, 6.50; N, 6.02; C1, 15.23. 実測値: C, 49.03; H, 6.54; N, 5.98; C1, 15.13。

d) (3R, 4S, 5S, 6R)-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

THF (100ML) 中の (3S, 4S, 5S, 6R)-1-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-2H-ピラン-3-イル)-5, 6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール(この実施例のc項、1.08 g, 3.00 mmol) と1N HCl (3ML) の溶液を一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残留物をシリカゲル60でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物は10%メタノールークロロホルムで溶出し、溶媒留去後に、白色結晶性固体として0.704 g (88%)を得た。; m. p. 160-162°C;

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ: 8.59, 8.00 (s, 各々1H), 5.46 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.72 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.70-3.39 (m, 4H)。

元素分析: $C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_{40} \cdot 1.5H_2O$: 計算値: C, 43.35; H, 4.76; N, 7.78; Cl, 19.69。

実測値: C, 43.63; H, 4.60; N, 7.53; Cl, 19.94。

e) (3R, 4S, 5S, 6R) - 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

無水ピリジン (50 mL) 中の (3R, 4S, 5S, 6R) - 5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール (この実施例の d 項、0.600 g、1.80 mmol) の攪拌された溶液に、無水酢酸 (2.00 mL、21.0 mmol) を加えた。12 時間後、反応混合物を、トルエンと共に沸留去しながら、減圧下に粘性油状体へ濃縮した。エタノール (約 5 mL) を加え (外部から氷で冷やしながら)、そして混合物を、酢酸臭がなくなるまで、再び、トルエン (2 x) で共沸留去した。油状体をクロロホルム (500 mL) に再溶解し、0.1 NHCl (100 mL)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL)、および食塩水 (50 mL) で順次洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、その後、クロロホルムで洗浄しながら、フラッシュシリカゲル 60 のプラグ (3 x 4 cm) を通して吸引濾過した。減圧下で溶媒を蒸発させると、灰色がかかった白色発泡体 (0.867 g、1.89 mmol) が得られ、このものを無水テトラヒドロフラン (アルドリッチ、Sure Seal、15 mL) に溶解し、攪拌しながら窒素下に加熱還流し、次いで N-ブロモコハク酸イミド (アルドリッチ、0.670 g、3.78 mmol) を一度に加えた。還流 10 分後、10% メタノール-クロロホルムで展開したシリカゲルプレートでの TLC は、反応が完了したことを示した。黄色溶液を室温まで冷却し、クロロホルム (200 mL) で希釈し、そして重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (3 x 50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濾過し、そして減圧下濃縮した。粗残留物をシリカゲル 60 でのフラッシュクロマトグラフ

イーにより精製した。2%メタノール-クロロホルムで溶出すると、溶媒留去後に黄色発泡体が得られた。エタノール-水中で微粉末化し、濾過すると、標題化合物を白色結晶性固体(0.98g、83%)として得た。; m. p. 196-199°C;

¹HNMR (DM
SO-d₆, 200MHz) δ: 8.27, 8.00 (s, 各々1H), 5.58 (dd, J=8.4, 3.1Hz, 1H), 5.17 (t, J=2.8Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.55-4.17 (m, 5H), 2.15, 2.04, 1.93 (s, 各々3H)。

元素分析: C₁₉H₁₉BrCl₂N₂O₇: 計算値: C, 42.40; H, 3.56; N, 5.21; Clとしての全ハロゲン, 13.18. 実測値: C, 42.58; H, 3.64; N, 5.16; Clとしての全ハロゲン, 13.22。

f) (3R, 4S, 5S, 6R)-2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラノ-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール(3R, 4S, 5S, 6R)-2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(4, 5-ジアセトキシ-6-(アセトキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール(この実施例のe項、0.810g、1.53mmol)を、1:1のメタノール-エタノール(100mL)に溶解し、水(10mL)中の炭酸ナトリウム(0.163g、1.53mmol)溶液で処理した。室温で0.5時間後、TLC分析は単一の新たなスポットを示した(シリカゲル、10%メタノール-クロロホルム)。その後、氷酢酸でpHを5に調整し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残留した固体を、固体が自由に流動するまで、水中でスラリー化し、その後吸引濾過し、そして減圧下に一晩乾燥して、標題化合物を白色固体(0.510g、81%)として得た: m. p. 207-209°C; [α]D-162°(c 0.26, EtOH):

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 8.3
0, 8.28 (s, 各々1H), 5.26 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.13 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.05 (t, J=4.7Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.33-4.00 (m, 3H), 3.84-3.68 (m, 3H),

元素分析: C₁₃H₁₃Br C₁₂N₂O₄: 計算値: C, 37.89; H, 3.18; N, 6.80; C1としての全ハロゲン, 17.20. 実測値: C, 38.08; H, 3.2; N, 6.86; C1としての全ハロゲン, 17.15。

実施例41

(3R, 4S, 5S, 6R)-5, 6-ジクロロ-2-(シクロプロピルアミノ)-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

無水エタノール(10mL)中の(3R, 4S, 5S, 6R)-2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール(実施例40、e項、0.300g、0.728mmol)およびシクロプロピルアミン(アルドリッヂ、2.50ML、36mmol)の溶液を窒素下で24時間還流した。1Nの水酸化ナトリウム(0.73mL)を加え、そして反応混合物を減圧下で濃縮した。残留した固体をシリカゲル60でのクロマトグラフに付した。標題化合物が、10%メタノール-クロロホルムで溶出し、溶媒留去後に白色発泡体(0.100g、34%)として得られた; m. p. 244°C(分解); [α] 20D +6.4(c 0.25, MeOH);

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 7.65, 7.41 (s, 各々1H), 7.37 (bs, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.69 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 0.72-0.51 (m, 4H)。

元素分析: $C_{16}H_{19}Cl_2N_3O_4 \cdot 3 \cdot 0H_2O$: 計算値: C, 43.10; H, 5.74; N, 9.42; Cl, 15.90. 実測値: C, 43.27; H, 5.56; N, 9.37; Cl, 15.64。

実施例4 2

(3S, 4R, 5R, 6S) - 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

L-グルコース由来の2S, 4- α -S, 7S, 8- α -R-ペーヒドロ-7-ヒドロキシ-2-フェニルピラノ(3, 2-D) 1, 3) ダイオキシン(Tetrahedron Letters, 1996, 8147とその中に記載の参考文献)から出発して、標題化合物を実施例4 0に記述した対掌体と同様の方法で製造した; m. p. 207-208°C; $[\alpha]_{D}^{20} +175$ (c 0.25, EtOH); 1H -NMR (CDCl₃, 200MHz) データは対掌体のそれと同一であった。

元素分析: $C_{13}H_{13}BrCl_2N_2O_4$: 計算値: C, 37.89; H, 3.18; N, 6.80; Clとしての全ハロゲン, 17.20. 実測値: C, 38.17; H, 3.24; N, 6.76; Clとしての全ハロゲン, 17.13。

実施例4 3

(3S, 4R, 5R, 6S) - 5, 6-ジクロロ-2-(シクロプロピルアミノ)-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール

標題化合物はエナンチオマー(実施例4 1)と同様にL-グルコース-誘導2S, 4- α -S, 7S, 8- α -R-ペルヒドロ-7-ヒドロキシ-2-フェニルピラノ(3, 2-D) 1, 3) ダイオキシン((Tetrahedron Letters, 1996, 8147およびその引例)から得た: 融点164°C; $[\alpha]_{D}^{20} -8.4$ (c 0.25, MeOH); 1H -NMR (CDCl₃, 200MHz) 実施例4 1に記載したものと同一。

$C_{16}H_{19}C_1N_3O_4$ の分析計算値。0. 60 H_2O : C、48. 16; H、5. 10, N、10. 53, C1、17. 77。実測値: C、48. 18; H、5. 05, N、10. 38, C1、17. 65。

実施例44

(3S, 4R, 5R, 6S) -5, 6-ジクロロ-2-(イソプロピルアミノ)-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

イソプロピルアミン (10 ml) における (3S, 4R, 5R, 6S) -2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2H-ピラン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール (実施例42、0. 328 g、0. 795 mmol) の溶液を密封管中で一晩で 100°C に加熱した。1N 水酸化ナトリウム (0. 80 ml) を添加し反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル 60 のクロマトグラフィーで精製した。溶剤 (0. 15 g、51%) の蒸発後、白色の泡である 2~10% のメタノール-クロロホルムで標題化合物を溶出した: 融点 122°C; $[\alpha]_D^{20} -23.6$ (c 0.25, MeOH);

1H -NMR (DMSO-d6, 200 MHz)

δ 7.59, 7.39 (s, 各 1H), 7.15 (bs, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.14-3.61 (m, 7H), 1.23 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

$C_{16}H_{21}C_1N_3O$ の分析計算値。0.30 H_2O . 0.20 EtOH: C、48.82; H、5.66; N、10.17; C1、17.16。実測値: C、48.84; H、5.69, N、10.08; C1、17.07。

実施例53

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(4-デオキシ- β -D-エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾール

Townsend および Drach (米国特許 5, 248, 672) の方法によって調製可能な 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-ベンゾイミダゾール (0.

5 g、1. 9 mmol e s) を1, 2-ジクロロエタン (アルドリッヂ、シュアシール、35 ml) に添加した。N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (0. 23 ml、0. 95 mmol e s、1当量) を添加し反応物を30分間90°Cの油浴で加熱還流した。Kinoshita等 (Carbohydrate Research, 1982, 102, 298~301) の方法により調製可能な4-デオキシ-1-メトキシ-2, 3-ジアセチル-D-エリトロ-ペントピラノシド (0. 5 g、2. 1 mmol e s) をトルエン中で沸騰させて水を除去した。過剰のトルエンを減圧で留去し残渣を1, 2-ジクロロエタン (15 ml) に溶解した。炭水化物溶液を反応物に添加しトリメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート (0. 5 ml、2. 3 mmol e s、1. 2当量) にした。反応物を18時間加熱した。氷水 (100 ml) を添加した。有機層を集めて飽和重炭酸ナトリウムで洗浄しブラインを添加した。有機溶液をMgSO₄で乾燥、濾過し、溶剤を減圧で除去した。2. 5 × 10 cmのシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで生成物を精製しクロロホルム/メタノール (98: 2, v/v) で溶出した。画分を含む生成物を合わせ溶媒を減圧で留去した。65%の収率の2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(4-デオキシ-2, 3-ジアセチル- β -D-エリトロ-ペントピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールを得た。MS (GC-C1+): m/z, 465, M+H⁺。EtOH/H₂O中 (1/1, v/v, 16 ml) Na₂CO₃ (0. 1 g, 0. 95 mmol e s、4当量) で室温で1時間ジアセチル化合物の一部分 (0. 11 g, 0. 24 mmol e s) を処理した。酢酸エチル/ヘキサン (1: 1, v/v) で溶出するシリカゲルの4 × 6. 5 cmのカラムクロマトグラフィーで生成物を精製した。MS (GC-C1+): m/z, 381, M+H⁺。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

7.98 (s, 1H, アリール)、7.92 (s, 1H, アリール)、5.67 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 9 Hz)、5.18 (bs, 1H, OH)、5.02 (bs, 1H, OH)、4.06 (m, 2H, H-2', 3')、3.8 (m, 2H, H-5')、2.1 (m, 1H, H-4')、1.67 (m, 1H, H-4')。

実施例 5.41-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -L-リキソピラノシル-2, 5, 6-トリクロロベンゾイミダゾール

攪拌器を備えた三首100m1の丸い底のフラスコに2, 5, 6-トリクロロベンゾイミダゾール (PCT明細書WO 92/07867に記載された方法によって調製してよい、354mg; 1.6mmol) を装填しシステムを排気しアルゴンを逆流させた。乾燥したアセトニトリル (40m1) をこの懸濁液に添加し次にN, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (325mg, 1.6mmol) を添加した。攪拌した溶液に1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル- α -L-リキソピラノシド (M. F u e r t e s, J. T. W i t k o w s k i および R. K. R o b i n s, J. Org. Chem., 40巻, (1975), 2372~2377頁, 488mg, 1.53mmol) を添加した直後トリメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート (466mg, 2.1mmol) を気密注射器で添加した。反応を室温で18時間継続させた。溶剤を減圧で蒸発させて得た黄色い油にカラムクロマトグラフィーを行った (シリカ、40×200mm、ジクロロメタン中の2%メタノール)。適当な画分を合わせて303mg (42.7%) の標題化合物を白色の泡として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆; 200 MHz) δ 8.012 (s, 1 H), 6.013 (d, 1 H, J = 9.4 Hz), 5.502 (d, 1 H, J = 9.53 Hz), 5.426 (s, 1 H), 5.051 (d, 1 H, J = 3.81 Hz), 4.220 (dd, 2 H, J = 13.70 Hz, J = 22.45 Hz), 2.269 (s, 3 H), 1.801 (s, 3 H)。

実施例 5 5

1-(α -L-リキソピラノシル)-2,5,6-トリクロロベンゾイミダゾール

100 ml の丸い底のフラスコに 1-(2,3,4-トリ-O-アセチル- α -L-リキソピラノシル)-2,5,6-トリクロロベンゾイミダゾール (3.03 mg, 0.65 mmol) を装填してこれを 50 ml のエタノールと水との等分子混合物に溶解した。攪拌した溶液に無水炭酸ナトリウム (2.12 mg, 2.0 mmol) を添加し反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶液を酢酸で中和し溶剤を減圧で蒸発させた。得られた固体を酢酸エチルに溶解しこれを水、飽和 NaHCO₃ 溶液、および飽和 NaCl 溶液 (各 1 × 50 ml) で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ溶剤を減圧で蒸発させ、真空乾燥で 2.05 mg (89.1%) の標題化合物を白色の泡として得た。融点 184 ~ 184.5 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆, 360 MHz) δ 7.980 (s, 1 H), 7.922 (s, 1 H), 5.644 (d, 1 H, J = 9.26 Hz), 5.489 (d, 1 H, J = 3.24 Hz), 5.401 (d, 1 H, J = 3.76 Hz), 5.266 (d, 1 H, J = 6.52 Hz), 4.245 (m, 1 H), 3.924 (d, 1 H, J = 2.81 Hz), 3.905 (dd, 2 H, J = 11.64 Hz, J = 7.2.50 Hz)。

C の分析計算値、40.76; H、3.14; N、7.92。実測値: C、40.78; H、3.28; N、7.75。

実施例 5 6

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3'-デオキシ-3'-C-ヒドロキシメチル-β-D-リボピラノシリ)-1H-ベンゾイミダゾール

a. 2, 4-ジ-O-アセチル-4, 6-アンヒドロ-3-デオキシ-3-C-ヒドロキシメチル-α-D-リボピラノース

3-デオキシ-3-C-ヒドロキシメチル-1, 2-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース (2. 8 g, 13. 7 mmol es) は A c t o n, G o e r n e r 等 (J. M e d. C h e m. (1979), 22(5), 518~25) の方法により調製可能であるが、ジオキサン (75 ml) および 0. 1 N H C l (75 ml) に溶解し 80°C の油浴で一晩加熱した。反応物の pH を 0. 1 N N a O H で非常に注意深く 5 に調節した。水のほとんどは減圧で蒸発により除去した。エタノールを添加し減圧 (3 X) で蒸発させ残留水を除去した。トルエンを添加し蒸発させた (3 X)。残渣を乾燥ピリジン (50 ml, 無水、A l d r i c h C h e m i c a l C o.) に溶解し無水酢酸 (10. 4 ml, 100 mmol es) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。メタノールを添加し溶剤を減圧で留去した。トルエン (50 ml) を添加し減圧で (5 X) 留去させ残留ピリジン、無水酢酸、および酢酸を除去した。ヘキサン/酢酸エチル (7:3, v/v) で溶出したシリカゲルの 4 × 15 cm のカラムクロマトグラフィーにより生成物を隔離した。M S (G C-C 1+): m/z, 350, M+NH4⁺。

¹H N M R (D M S O-d₆) δ 5. 2 (s, 1 H, H 1), 4. 9 (m, 1 H, H 4), 4. 75 (s, 1 H, H-2), 4. 1 (d, 1 H, H-6), 3. 85 (dd, 1 H, H-6), 3. 75 (dd, 1 H, H-5), 3. 2 (t, 1 H, H-5), 2. 8 (m, 1 H, H-3), 2. 05 (s, 6 H, アセチル)。

b. 1, 2, 4-トリアセチル-3-デオキシ-3-C-ヒドロキシメチル-D-リボピラノース

2, 4-ジ-O-アセチル-1, 6-アンヒドロ-3-デオキシ-3-C-ヒドロキシメチル- α -D-リボピラノース (0. 5 g, 1. 5 mmol es)

を無水酢酸 (7. 5 m l) および酢酸 (19. 5 m l) に溶解した。濃縮硫酸 (1. 3 m l) を添加し反応物を室温で一晩攪拌した。G C-M S は二つの主生成物の生成を約 1 : 1 の比率で二つの重要でない生成物に沿って示した。氷 (50 g) を反応物に添加した。生成物をエーテル (2 X) で抽出した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶剤を減圧で留去した。トルエンを残渣に添加し減圧 (3 X) で蒸発させて残留水を除去した。ヘキサン／酢酸エチル (7 : 3、 v / v) で溶出したシリカゲルの 4 × 15 cm のカラムクロマトグラフィーによって、所望の生成物、1, 2, 4-トリアセチル-3-デオキシ-3-C-ヒドロキシメチル-D-リボピラノースをアノマーの混合物として第二生成物に沿って隔離した。混合物は、それ以上の精製を行うことなく次の段階で使用した。

c. 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3'-デオキシ-3'-C-ヒドロキシメチル-β-D-リボピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾール

Townsend および Drach (米国特許 5, 248, 672) の方法により調製可能な 2-ブロモ-5, 6-ジクロロベンゾイミダゾール (0.36 g、1.4 mmol e s) を 1, 2-ジクロロエタン (アルドリッヂ、シュアシール、20 m l) に添加した。N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (0.19 m l、0.76 mmol e s、1 当量) を添加し反応物を 30 分間 95 °C の油浴で加熱還流した。1, 2, 4-トリアセチル-3-デオキシ-3-C-ヒドロキシメチル-D-リボピラノース (0.45 g、1.4 mmol e s、1 当量) をトルエン中沸騰させて水を除去した。過剰のトルエンを減圧で留去し残渣を 1, 2-ジクロロエタン (15 m l) に溶解した。炭水化物溶液を反応物に添加し次にトリメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート (0.365 m l、1.7 mmol e s、1.2 当量) を添加した。50 分間 85 °C の油浴で反応物を加熱した。反応物を室温まで冷却し氷水 (100 m l) を添加した。有機層を集めて飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機溶液を Mg SO₄ で乾燥し、濾過し、且つ溶剤を減圧で留去し

た。クロロホルム／メタノール（98：2、v/v）で溶出したシリカゲルの4×15cmのカラムクロマトグラフィーで生成物を精製した。画分を含む生成物を合わせて溶剤を減圧で留去した。

最終生成物はアセチル基を分離することによって隔離した。15m1エタノール／水（1：1、v/v）にアセチル化生成物を溶解しNa₂CO₃（1.2g）を添加し反応物を室温で一晩攪拌した。1NHC1の添加で反応物を中和させた後、飽和NaCl（1容量）で希釀した。酢酸エチル（2X）で生成物を抽出した。溶剤を減圧で除去した後、クロロホルム／メタノール（95：5、v/v）で溶出したシリカゲルの4×6cmのカラムクロマトグラフィーで生成物を隔離した。MS (ES+) : m/z、411, M+H⁺。1-Br, 2-Clパターンを認めた。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.99 (s, 1H, アリール)、7.96 (s, 1H, アリール)、5.94 (d, 1H, H-1'、J_{1',2'}=9Hz)、5.45 (bs, 1H, OH)、5.25 (bs, 1H, OH)、4.45 (bs, 1H, OH)、4.25 (m, 1H, H-2')、4.1 (m, 1H, H-4') 4.0 (m, 2H, H-6') 3.8 (m, 1H, H-5')、3.7 (m, 1H, H-5')、2.3 (m, 1H, H-3')。

実施例57

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-ベータ-L-キシロピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール

a. 1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチルベータ-L-キシロピラノース

L-キシロース（11.48g、76.5mmol）をピリジン（アルドリッチ、250m1）と組み合わせて50m1の容量まで濃縮した。溶液を氷浴で冷却し、無水酢酸（アルドリッチ、30m1、321mmol）を30分間滴下した。4時間後、反応物を室温まで加温して一晩攪拌した。エタノール（100m1）を添加して反応物を1時間攪拌した。反応物を50m1まで濃縮し、

200 ml エタノールで希釈し蒸発させた。残渣を酢酸エチルと水に分配した。水、7%重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で酢酸エチルを順次洗浄し、次に無水硫酸マグネシウムで乾燥し蒸発させた。残渣を冷却し生じた固体をイソプロパノールから再晶出化し13.99 g (44.0 mmol、57%収率) の1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-ベータ-L-キシロピラノースを得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 5.79-5.77 (d, 1H)、5.28-5.24 (t, 1H)、4.89-4.82 (m, 2H)、3.98-3.94 (dd, 1H)、3.67-3.62 (dd, 1H)、2.03 (s, 3H)、1.98 (s, 3H)、1.97 (s, 3H)、1.96 (s, 3H)。

b. 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-L-キシロピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール 一般的手順IIIに記載されているように、2-ブロモ-5, 6-ジクロロベンゾイミダゾール(1.0 g、3.8 mmol)、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(アルドリッヂ、1.0 ml、4.1 mmol)、および1, 2-ジクロロエタン(アルドリッヂュアシール、25 ml)を組み合わせて窒素下0.5時間還流させた。溶液を50°Cまで冷却しトリメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート(アルドリッヂ、0.8 ml、4.1 mmol)を添加した。すぐに、1.4 g (4.4 mmol) 固体1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-ベータ-L-キシロピラノースを添加した。溶液を窒素下還流せながら0.25時間攪拌し、7%重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウム(無水)で有機層を乾燥し、濾過し、蒸発させた。クロロホルムおよびヘキサンから粗残渣を晶出し1.11 g (56%の収率) の2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-L-キシロピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールを得た。

¹H NMR

R (CDCl₃) δ 7.80 (s, 1 H)、7.76 (s, 1 H)、5.68-5.64 (m, 1 H)、5.55-5.51 (m, 1 H)、5.32-5.25 (m, 1 H)、4.48-4.43 (dd, 1 H)、3.69-3.61 (t, 1 H)、2.15 (s, 3 H)、2.10 (s, 3 H)、1.90 (s, 3 H)。

c. 2-プロモ-5, 6-ジクロロ-1-ベータ-L-キシロピラノシリ-1H-ベンゾイミダゾール

一般的手順 VI の変形例において 0.64 g (6.03 mmol) の炭酸ナトリウムで 5 ml の水中、2-プロモ-5, 6-ジクロロ-1- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-アルファ-L-キシロピラノシリ) -1H-ベンゾイミダゾール (0.81 g, 1.54 mmol) のエタノール溶液を脱保護した。

周囲温度で一晩攪拌した後、一般的手順 VI に記載されているように混合物を処理して 1-クロロブタン、酢酸エチルおよびヘキサンから粗生成物を再晶出し 0.21 g (0.53 mmol, 34% 収率) の 2-プロモ-5, 6-ジクロロ-1-ベータ-L-キシロピラノシリ-1H-ベンゾイミダゾール、融点 164~165°Cを得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.04 (s, 1 H)、7.83 (s, 1 H)、5.53-5.50 (d, 1 H)、4.14-4.09 (dd, 1 H)、3.93 (b m, 1 H)、3.83-3.75 (m, 1 H)、3.55-3.46 (m, 2 H)。

実施例 58

5, 6-ジクロロ-N-1-(1-メチルエチル)-1-ベータ-L-キシロピラノシリ-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

2-プロモ-5, 6-ジクロロ-1- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-L-キシロピラノシリ) -1H-ベンゾイミダゾール (0.25 g, 0.48 mmol) を 10 ml の絶対エタノールに溶解し、5 ml のイソプロピルアミン (Fluka, Ronkonkoma, NY) で処理し、ガラス圧力管 (Acea, Vineland, NJ) で加熱し磁気攪拌棒で攪拌した。ね

じ込キャップで管を密閉し85°Cの油浴で40時間加熱した。この時、TLCは出発材料の完全な変換を示し回転蒸発器で溶剤を除去した。クロロホルム中10%のメタノールで溶出するシリカゲルパッドで濾過することによって生成物残渣を精製し5, 6-ジクロロ-1-(1-メチルエチル)-1-ベータ-L-キシロピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン(0.15g, 0.40mmol, 83%収率)を得た。

¹HNMR (CD₃OD) δ 7.38 (s, 1H)、7.31 (s, 1H)、5.34-5.31 (d, 1H)、4.10-4.02 (m, 2H)、3.90-3.84 (t, 1H)、3.77-3.69 (m, 1H)、3.51-3.42 (m, 2H)、1.30 (d, 3H)、1.28 (d, 3H)。

実施例59

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3, 4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-アルファ-D-エリトロ-ペントピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールおよび2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3, 4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-ベータ-D-エリトロ-ペントピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール

一般的手順IIIに記載されているように、2-ブロモ-5, 6-ジクロロベンゾイミダゾール(0.52g, 2.0mmol)、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(アルドリッヂ、0.53ml、2.2mmol)、および1, 2-ジクロロエタン(アルドリッヂ シュアシール、20ml)を組み合わせて窒素下0.25時間還流した。溶液を50°Cに冷却しトリメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート(アルドリッヂ、0.42ml、2.2mmol)を添加した。直ちに、0.51g(2.0mmol)の固体状1, 3, 4-トリー-O-アセチル-2-デオキシ-D-エリトロ-ペントピラノースを(R. AllertonおよびW. G. OverendによりJ. Chem. Soc. 1951, 1480~1484頁に作成および記載されているように)添加した。窒素下50°Cで0.5時間、溶液を攪拌し7%の重炭酸ナトリウム水溶液に注入しジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウム(無水)で有機

層を乾燥し、濾過し蒸発させた。0. 1%～1%の段階勾配のメタノールでジクロロメタン中で溶出するシリカゲルカラム上で粗残渣を精製して0. 47 g (1. 0 mmol、52%収率) の2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3, 4-ジ- O -アセチル-2-デオキシ-アルファ- D -エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールを得た、

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.11-6.07 (dd, 1H), 5.37-5.32 (m, 2H), 4.24-4.19 (dd, 1H), 4.05-4.00 (dd, 1H), 2.68-2.56 (q, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), さらに0.13 g (0.28 mmol, 14%収率) の2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3, 4-ジ- O -アセチル-2-デオキシ-ベータ- D -エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールを得た、 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.13-6.10 (d, 1H), 5.62 (bs, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 2.76-2.70 (t, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15-2.14 (m, 1H), 2.00 (s, 3H)。

実施例 60

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2-デオキシ-アルファ- D -エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾール

一般的手順 VI の変形例において0.12 g (1.17 mmol) の炭酸ナトリウムで1mLの水中、2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3, 4-ジ- O -アセチル-2-デオキシ-アルファ- D -エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールのエタノール溶液 (0.21 g, 0.45 mmol) を脱保護した。周囲温度で一晩攪拌した後、一般的手順・に記載されているように混合物を処理した。酢酸エチル中で粗生成物を摩碎して0.11 g (0.29 mmol, 65%収率) の2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2-デオキシ-アルファ- D -エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.80-5.77 (d, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H)。

実施例 6 1

5, 6-ジクロロ-N-1-(1-メチルエチル)-1-(2-デオキシーアルファ-D-エリトロ-ペントピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3, 4-ジ-O-アセチル-2-デオキシーアルファ-D-エリトロ-ペントピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール (0.098 g, 0.21 mmol) を4m1の絶対エタノールに溶解し、2m1のイソプロピルアミン (Fluka, Ronkonkoma, NY) で処理し、ガラス圧力管 (Acea, Vineyard, NJ) で加熱し磁気攪拌棒で攪拌した。ねじ込キャップで管を密閉し85°Cの油浴で24時間加熱した。この時、TLCは出発材料の完全な変換を示し回転蒸発器で溶剤を除去した。ジクロロメタン中、残渣を摩碎して0.062 g (0.17 mmol, 82%収率) の5, 6-ジクロロ-N-1-(1-メチルエチル)-1-(2-デオキシーアルファ-D-エリトロ-ペントピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミンを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.64-5.60 (d, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.60-3.55 (d, 1H), 2.41-2.29 (q, 1H), 1.68-1.65 (d, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。

実施例 6 2

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2-セオキシベータ-D-エリトロ-ペントピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール

一般的手順 VI の変形例において 0. 077 g (0. 73 mmol) の炭酸ナトリウムで 1 mL の水中、2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(3, 4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-ベータ-D-エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールのエタノール溶液 (0. 13 g, 0. 28 mmol) を脱保護した。周囲温度で一晩攪拌した後、一般的手順 VI に記載されているように混合物を処理した。ジクロロメタンおよびヘキサン中で粗生成物を摩碎して 0. 06 g (0. 16 mmol, 56% 収率) の 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(2-デオキシ-ベータ-D-エリトロ-ペントピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8. 01 (s, 1H)、7. 92 (s, 1H)、5. 96-5. 94 (d, 1H)、5. 02 (s, 1H)、4. 90-4. 89 (d, 1H)、4. 01 (s, 1H)、3. 94-3. 86 (m, 1H)、3. 74-3. 72 (d, 2H)、2. 42-2. 39 (m, 1H-部分的に残留 DMSO 信号下で)、1. 90-1. 87 (d, 1H)。

実施例 6 3

2-ブロモ-5-クロロ-6-メチルチオ-1-ベータ-D-リボピラノシリル-1H-ベンゾイミダゾールおよび 2-ブロモ-6-クロロ-5-メチルチオ-1-ベータ-D-ピボピラノシリル-1H-ベンゾイミダゾール

a. 4-クロロ-2-ニトロ-5-メチルチオアニリン

80 mL のジメチルホルムアミドにメタンチオール酸ナトリウム (4. 06 g, 58. 0 mmol, アルドリッヂ) を懸濁させた。4, 5-ジクロロ-2-ニトロアニリン (10. 0 g, 48. 3 mmol, アルドリッヂ) を少しづつ添加した。追加のメタンチオール酸ナトリウム (4. 38 g, 62. 5 mmol) を数時間かけて添加し出発材料を消費した。反応混合物を水中 (400 mL) に注入し得られた沈殿物を濾過して集め乾燥することにより 9. 05 g (41. 4 mmol, 86% 収率) の標題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H)、6.44 (s, 1H)、2.52 (s, 3H)。

b. 3-クロロ-4-メチルチオ-1, 2-フェニレンジアミン

200mlのエタノールおよび80mlの水中1時間9.05g (41.4mmol) の4-クロロ-2-ニトロ-5-メチルチオアニリンと28.82g (165.6mmol、アルドリッヂ) のハイドロサルファイトとの混合物を還流した。反応混合物を蒸発させ、残渣を水で希釈しジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し濾過した。減圧で溶剤を除去し7.58g (40.2mmol、97%収率) の標題化合物を得た。

¹HNMR (CDCl₃) δ 6.79 (s, 1H)、6.73 (s, 1H)、2.44 (s, 3H)。

c. 5-クロロ-6-メチルチオベンゾイミダゾール

トリエチルオルトホルメート (6.6ml、39.7mmol、アルドリッヂ) および三弗化酢酸 (0.51ml、6.6mmol、アルドリッヂ) で75mlのエタノール中の3-クロロ-4-メチルチオ-1, 2-フェニレンジアミン (5.0g、26.5mmol) の溶液を処理した。0.25時間攪拌した後、反応混合物を減圧で濃縮した。ジクロロメタン、酢酸エチルおよびヘキサンから残渣を晶出し第一収量で2.19g、第二収量で1.54gの標題化合物を得た。全収量は3.73g (18.8mmol、71%収率) であった。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.52 (s, 1H)、2.56 (s, 3H)。

d. 5-クロロ-6-メチルチオ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-リボフィラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールおよび6-クロロ-5-メチルチオ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D

—リボフィラノシリ）—1H—ベンゾイミダゾール

一般的手順 III に記載されているように、5—クロロ—6—メチルチオベンゾイミダゾール(3. 73 g、18. 8 mmol)、N, O—ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(アルドリッヂ、4. 9 ml、20. 7 mmol)、および1, 2—ジクロロエタン(アルドリッヂ シュアシール、100 ml)を組み合わせて窒素下0. 25時間還流した。溶液を40°Cに冷却しトリメチルシリル・トリフルオロメタンスルホネート(アルドリッヂ、4. 0 ml、20. 7 mmol)を添加した。直ちに、2. 17 g(22. 5 mmol)の固体状1, 2, 3; 4—テトラ—O—アセチル—ベータ—D—リボピラノースを添加した。窒素下で3時間、溶液を還流させながら攪拌し7%の重炭酸ナトリウム水溶液に注入しジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウム(無水)で有機層を乾燥し、濾過し蒸発させた。ジクロロメタンで溶出する二つの連続したシリカゲルカラムにより0~50%のアセトンの段階勾配で残渣を精製して0. 36 g(0. 8 mmol、4%収率)の標題化合物を位置異性混合物(~1. 7: 1)として得た。

¹H N

MR (DMSO-d₆) δ 8. 46 (s, 1. 6 H)、8. 22 (s, 1 H)、7. 82 (s, 0. 6 H)、7. 72 (s, 0. 6 H)、7. 58 (s, 1 H)、6. 12—6. 03 (m, 1. 6 H)、5. 79—7. 76 (m, 3. 2 H)、4. 06—4. 00 (m, 3. 2 H)、2. 63 (s, 3 H)、2. 27—2. 26 (d, 7. 8 H)、1. 76 (s, 6. 6 H)。

e. 2—ブロモ—5—クロロ—6—メチルチオ—1—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル—ベータ—D—リボピラノシリ)—1H—ベンゾイミダゾールおよび2—ブロモ—6—クロロ—5—メチルチオ—1—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル—ベータ—D—リボピラノシリ)—1H—ベンゾイミダゾール

一般的手順 IV に従って位置異性体としての5—クロロ—6—メチルチオ—1—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル—ベータ—D—リボピラノシリ)—1H—ベンゾイミダゾールおよび6—クロロ—5—メチルチオ—1—(2, 3, 4—トリ—O—アセチル—ベータ—D—リボピラノシリ)—1H—ベンゾイミダ

ゾール(0. 36 g、0. 79 mmol)、30 mlのテトラヒドロフラン(アルドリッヂ シュアシール、ミルウォーキー)、および2時間かけて添加した合計1. 68 g (9. 4 mmol) のN-ブロモスクシニミドを用いて標題化合物を調製した。ジクロロメタンで且つ0~0. 5%のメタノールからの段階勾配でシリガゲルカラム上で一般的手順IVにより仕上げた生成物を精製した。これにより0. 18 g (0. 34 mmol) の標題化合物を位置異性体混合物として得た。位置異性体混合物は、90%の二酸化炭素および10%のメタノールの移動相および2. 0 ml/minの流量で溶出する半調製のキラルセルODロット番号S017OD00CJ-HC001上でさらに3000psiの圧力、40°Cの温度および254 nmの信号検出でSFCにより分離した。2-ブロモ-5-クロロ-6-メチルチオ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-リボピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールが最初に溶出し (RT=5. 78分) 溶剤の蒸発後0. 047 gを得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 7. 79 (s, 1H)、7. 68 (s, 1H)、6. 03-6. 00 (d, 1H)、5. 78-5. 74 (m, 2H)、5. 57 (m, 1H)、4. 23-4. 17 (m, 1H)、4. 09-4. 01 (t, 1H)、2. 64 (s, 3H)、2. 26 (s, 3H)、2. 04 (s, 3H)、1. 80 (s, 3H)。

2-ブロモ-6-クロロ-5-メチルチオ-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-リボピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールがキラルカラムから最後に溶出し (RT=7. 22分) 溶剤の蒸発後0. 057 gを得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 8. 27 (s, 1H)、7. 51 (s, 1H)、5. 98-5. 95 (d, 1H)、5. 78-5. 72 (m, 3H)、4. 17-4. 16 (m, 1H)、4. 06-3. 98 (t, 1H)、2. 26 (s, 3H)、2. 04 (s, 3H)、1. 79 (s, 3H)。

f. 2-ブロモ-5-クロロ-6-メチルチオ-1-ベータ-D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール

一般的手順VIの変形例において0.036g (0.34mmol) の炭酸ナトリウムで0.5mlの水中、2-ブロモ-5-クロロ-6-メチルチオ-1-(2,3,4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-リボピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールのエタノール溶液 (0.047g, 0.09mmol) を脱保護した。周囲温度で1時間攪拌した後、一般的手順VIに記載されているように混合物を処理した。減圧で生成物を一晩乾燥して2-ブロモ-5-クロロ-6-メチルチオ-1-ベータ-D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール (0.035g, 0.09mmol, 98%収率)を得た。

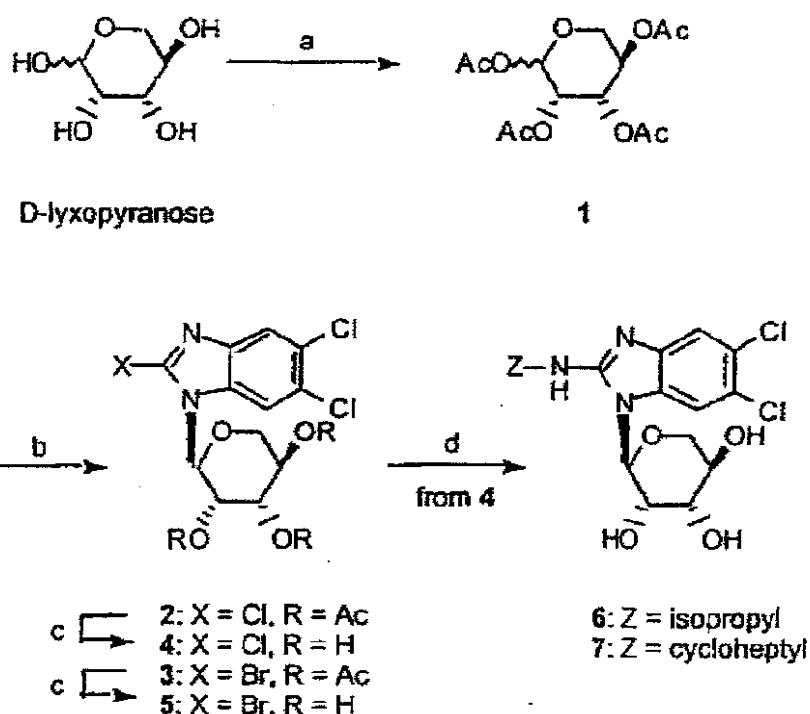
¹H NMR (DMSO-d₆)

g) δ 7.73 (s, 1H)、7.37 (s, 1H)、5.63-5.60 (d, 1H)、5.16-5.14 (m, 2H)、4.91-4.89 (d, 1H)、4.00-3.99 (m, 2H)、3.86 (m, 1H)、3.71-3.68 (m, 2H)、2.52 (s, 3H)。

g. 2-ブロモ-6-クロロ-5-メチルチオ-1-ベータ-D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール

一般的手順VIの変形例において0.044g (0.41mmol) の炭酸ナトリウムで0.5mlの水中、2-ブロモ-6-クロロ-5-メチルチオ-1-(2,3,4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-リボピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールのエタノール溶液 (0.057g, 0.09mmol) を脱保護した。周囲温度で1.5時間攪拌した後、一般的手順VIに記載されているように混合物を処理した。減圧で生成物を一晩乾燥して2-ブロモ-6-クロロ-5-メチルチオ-1-ベータ-D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール (0.042g, 0.08mmol, 98%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)、5.61-5.59 (d, 1H)、5.16-5.12 (m, 2H)、4.86-4.84 (d, 1H)、3.98 (m, 3H)、3.68-3.65 (m, 2H)、2.49 (s, 3H)。

実施例 6.4 ~ 6.8

a) Ac_2O , pyr. b) 2 or 3, BSA, TMSOTf, CH_3CN . c) Na_2CO_3 , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$. d) ZNH_2 , EtOH , 60 °C.

一般的の化学手順：融点は Thomas-Hooover 装置で決定し訂正していない。シリカゲル、SilicAR 40~63 ミクロン 230~400 メッシュ (Mallinckrodt) をカラムクロマトグラフィーに使用した。予め筋をつけた SilicAR 7GF 板に薄層クロマトグラフィー (TLC) を行った (Analtech, Newark, DE)。以下の溶剤システムにおいて TLC 板を現像した：システム 1 (35% EtOAc / ヘキサン, v/v)、システム 2 (50% EtOAc / ヘキサン, v/v)、システム 3 (10% MeOH / CH_2Cl_2 , v/v)、システム 4 (15% MeOH / CH_2Cl_2 , v/v)。紫外線 (254 nm) の照射および/または 10% のメタノール硫酸で処置後、熱板上で炭化することによって化合物を可視化した。特に記載がないかぎり、蒸発は減圧下で (水アスピレーター) 50 °C を越えない浴温で行われた。Bruker 300 および 500 MHz 計器のいずれかに NMR スペクトルを記録した。化学的移行は溶剤 DMSO-d_6 に含まれる残留 DMSO-d_5 ($d = 2.5$)

0 ppm) の化学的移行に対して d 値 (ppm) で表す。報告されている NMR 帰属はすべて等核減結合実験によって得た。特にことわらない限り、材料はすべて業者から入手した。

実施例 6.4

1, 2, 3, 4-テトラ-O-アセチル-D-リキソピラノース (1) :

室温でピリジン (90 mL) において D-リキソースの攪拌溶液 (4.5 g, 30 mmol) に無水酢酸 (23 mL, 240 mmol) を添加した。15 時間後、反応混合物を冰水 (200 mL) に注入しジクロロメタン (1 × 300 mL) で抽出した。有機抽出物を水 (1 × 50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し濾過物を減圧下で濃縮した。トルエン (3 × 10 mL) で数回、共蒸発した後、酢酸エチルおよびヘキサン (1 : 1, v/v) の溶液を使用してシリカゲルクロマトグラフィー (5 × 15 cm) を残渣に行った。画分 7 は乾燥結晶化した 1 [R_f (システム 1) : 0.40] の純粋な a アノマーを 1.6 g (17%) 含有し、画分 8 ~ 40 は同様に乾燥結晶化した 1 [R_f (システム 1) : 0.40 (大) および 0.35 (小)] のアノマー混合物を 6.8 g (71%) 含有した。純粋な a アノマーの特徴：

融点：96 ~ 98 °C；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : d 5.89 (d, 1H, J = 3.1 Hz, H-1), 5.20 (dd, 1H, J = 9.1 および 3.4 Hz, H-3), 5.12 (t, 1H, J = 3.3 Hz, H-2), 5.1 ~ 5.0 (m, 1H, H-4), 3.92 (dd, 1H, J = 11.6 および 4.9 Hz, H-5), 3.7 ~ 3.6 (m, 1H, H-5')。

分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_9$) C, H。

アノマー混合物の特徴：融点：87 ~ 89 °C。

実施例 6.5

2, 5, 6-トリクロロ-1-(a-D-リキソピラノシリル)ベンゾイミダゾール (4) :

2, 5, 6-トリクロロベンゾイミダゾール (3. 0 g, 13. 6 mmol) をアセトニトリル (250 mL) に懸濁し混合物を55°Cで攪拌した。B S A (4. 9 mL, 20 mmol) を添加し、さらに15分間反応混合物を攪拌した。アセトニトリル (20 mL) およびTMSOTf (3. 8 mL, 20 mmol) における化合物1 (4. 8 g, 15 mmol) を透明溶液に添加し、55°Cでさらに18時間混合物を攪拌した。NaHCO₃ (10 mL) の飽和水溶液を添加し混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機抽出物を水 (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し減圧下で濃縮した。残渣にシリカゲルクロマトグラフィーを行った [5 × 15 cm、溶出液：ジクロロメタンにおけるメタノール (0～1%) の勾配]。化合物 (4. 9 g) は画分9～48 [R_f(システム1) : 0. 16] から隔離したが、エタノールと水との溶液 (9 : 1, v/v, 150 mL) に溶解し炭酸ナトリウム (6. 5 g, 61 mmol) を次に添加した。反応混合物を18時間攪拌し、次に酢酸 (3 mL) を添加し混合物を蒸発乾燥させた。水 (20 mL) および酢酸エチル (100 mL) を残渣に添加した。有機抽出物を水 (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し蒸発乾燥させた。溶解が完了するまで沸騰ジクロロメタン (50 mL) において残渣を懸濁しメタノールを添加した。化合物4がこの溶液から晶出した (2. 47 g, 44%)。

R_f(システム3) : 0. 24 ; 融点 : 170～172°C(分解) ;

¹H NMR

(DMSO-d₆) : d 8. 00 および 7. 97 (2s, 2H, H-4 および H-7)、5. 64 (d, 1H, J = 9. 2 Hz, H-1')、5. 50 (d, 1H, J = 2. 9 Hz, D₂O交換可能)、5. 41 (d, 1H, J = 3. 6 Hz, D₂O交換可能)、5. 28 (d, 1H, J = 6. 4 Hz, OH-2')、4. 2 (m, 1H, H-2')、4. 02 (d, 1H, J = 11. 9 Hz)、3. 92 (m, 1H)、3. 8-3. 6 (m, 2H, H-5' および H-5") ;

分析 (C₁₂H₁₁C₁₃N₂O₄ 1/4H₂O) C, H, N。

実施例 6 62-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1-(a-D-リキソピラノシル)ベンゾイミダゾール(5) :

2-ブロモ-5, 6-ジクロロベンゾイミダゾール(1. 06 g、4. 0 mmol)をアセトニトリル(70 mL)に懸濁し混合物を35°Cで攪拌した。BSA(1. 46 mL、6. 0 mmol)を添加し、さらに5分間反応混合物を攪拌した。アセトニトリル(10 mL)およびTMSOTf(1. 15 mL、1. 5 mmol)における化合物1(1. 52 g、4. 8 mmol)を透明溶液に添加し、35°Cでさらに17時間混合物を攪拌した。NaHCO₃(5 mL)の飽和水溶液を添加し混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈した。有機抽出物を水(3×5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し減圧下で濃縮した。残渣にシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った[3×15 cm、溶出液：クロロホルムにおけるメタノール(0～1%)の勾配]。化合物(1. 15 g)は、画分8～21[R_f(システム1)：0. 18]から隔離したが、エタノールと水との溶液(9:1、v/v、46 mL)に溶解し炭酸ナトリウム(1. 5 g、14 mmol)を添加した。反応混合物を17時間攪拌し、次に酢酸(1 mL)を添加し混合物を蒸発乾燥させた。水(30 mL)を残渣に添加し得られた沈殿物をさらに水(2×10 mL)で洗浄し、次に沸騰ジクロロメタンに懸濁した。固体の溶解が完了するまでメタノールを添加した。5がこの溶液(220 mg、26%)、さらに水溶液層(150 mg、18%)から晶出した。両バッヂとも同じNMRを有した。水に析出した5の特徴。

R_f(システム3)：0. 25；融点169～171°C(分解)；

¹H NMR(DMSO-d₆)：δ 7. 99 および 7. 95 (2 s、2 H、H-4 および H-7)、

5. 6 3 (d、1 H、J = 9. 1 Hz、H - 1')、5. 4 9 (b s、1 H、D₂O 交換可能)、5. 4 1 (b s、1 H、D₂O 交換可能)、5. 2 2 (d、1 H、J = 6. 2 Hz、OH - 2')、4. 2 4 (m、1 H、H - 2')、4. 0 - 3. 8 (m、2 H、H - 3' および H - 4')、3. 8 - 3. 6 (m、2 H、H - 5' および H - 5")；

分析 (C₁₂H₁₁BrCl₂N₂O₄H₂O) C, H, N。

実施例 6 7

5, 6-ジクロロ-2-イソプロピルアミノ-1-(a-D-リキソピラノシル)ベンゾイミダゾール (6)

化合物 4 (300 mg、0. 85 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解した。イソプロピルアミン (5. 5 mL、65 mmol) を溶液に添加し、フラスコを密閉し反応混合物を 60 °C で 2 日間攪拌した。混合物をデカントし蒸発乾燥させた。蒸発からの残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解した後水 (3 × 5 mL) で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し減圧下でろ液を蒸発させた。残渣にシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った [2 × 15 cm、溶出液：ジクロロメタンにおけるメタノール (5~8%) の勾配]。主要スポット [R_f (システム 3) : 0. 24] を含む画分を蒸発させ得られた固体を沸騰クロロホルムに懸濁した。固体の溶解が完了するまでメタノールを添加した。化合物 6 がこの溶液 (260 mg、81%) から晶出した。クロロホルムの損失がないように 6 を得るためあらゆる努力を行った。

R_f (システム 3) : 0. 24；融点 214~218 °C (分解)；

¹H NMR (D

MSO-d₆) : d 7.55 および 7.36 (2s, 2H, H-4 および H-7)、
 6.47 (d, 1H, NH, J = 6, 8 Hz) 5.5-5.3 (m, 3H, H-
 1'、OH-4' および OH-3')、4.94 (d, 1H, J = 7, 9 Hz,
 OH-2')、4.2 (m, 1H, H-2')、4.1-3.9 (m, 3H, H-
 3'、H-4' および CH (CH₃)₃)、3.7 (m, 2H, H-5'、5'')
 1.21 (d, 6H, CH (CH₃)₃, J = 6, 4 Hz);

分析 (C₁₅H₁₉C₁₂N₃O₄1/10CHCl₃) C, H, N。

実施例 6 82-シクロヘプチルアミノ-5, 6-ジクロロ-1-(a-D-リキソピラノシル)ベンゾイミダゾール (7)

化合物4 (200 mg, 0.57 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解した。シクロヘプチルアミン (3.6 mL, 28 mmol) を添加し、フラスコを密閉し反応混合物を60°Cで2日間攪拌した。混合物をデカントし65°C高真空中で蒸発乾燥させた。残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、塩化シクロヘプチルアンモニウムの結晶を濾過により除去した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し減圧下でろ液を蒸発させた。残渣にシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った [2 × 15 cm、溶出液: ジクロロメタンにおけるメタノール (0 ~ 6%) の勾配]。主要スポット [R_f (システム3): 0.30] を含む画分を蒸発させ得られた固体を沸騰ジクロロメタンに懸濁した。固体の溶解が完了するまでメタノールを添加した。化合物7がこの溶液 (150 mg, 61%) から晶出した。

R_f (システム3): 0.30; 融点 160 ~ 165°C (分解);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.52 および 7.36 (2s, 2H, H-4 および H-7), 6.43 (d, 1H, NH, J=7.0 Hz), 5.5-5.3 (m, 3H, H-1', OH-4' および OH-3'), 4.95 (d, 1H, J=8.0 Hz, OH-2'), 4.2 (m, 1H, H-2'), 4.0-3.9 (m, 3H, H-3'、H-4' および CH (CH₂)_n)、3.7 (m, 2H, H-5'、5''), 2.0-1.9 (bs, 2H, シクロヘプチル)、1.7-1.4 (m, 10H, シクロヘプチル);

分析 (C₁₉H₂₅Cl₂N₃O₄) C, H, N。

実施例 6 9

ヒト唾液腺ウイルス定量

96の空所プレートにおいて人肺の胚細胞 (MRC 5 細胞) の单層にHCMV菌株AD 169を成長させた。1細胞につき約0.01の感染ウイルス粒子の割合で細胞が感染した後、6の異なる濃度で、各濃度につき3の選択された空所にテストする化合物を添加した。化合物の細胞障害を評価するために感染していない細胞の单層を含む空所に同じ濃度の化合物も添加した。プレートは5日間培養し、顕微鏡検査から最低の細胞障害用量を推定した。Gadler (抗菌剤化学療法 1983年、24巻、370~374頁) の方法と同様、点染法および量的な特定DNAハイブリッド形成により各空所におけるHCMV DNAの測定値から抗ウイルス効果のIC50を推定した。

実施例 HCMV

IC50

1	1.0 μM
2	0.7 μM
3	2.2 μM
13	6 μM
24	0.9 μM

実施例 70B型肝炎ウイルス定量

J a n s e n 、 R. 等の抗菌剤および化学療法、37巻、3号、441～447頁、1993年に記載されているようにB型肝炎ウイルスに対する化合物の作用を評価した。本発明による化合物の代表的なIC₅₀値は0.001～10μMの範囲であった。

実施例 71錠剤製剤

以下の製剤A、BおよびCは、ポビドン溶液で成分を湿性造粒化し、次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加し、圧縮を行って調製した。

製剤A

	mg/錠
有効成分	250
ラクトース B.P.	210
ポビドン B.P.	15
デンプングリコール酸ナトリウム	20
ステアリン酸マグネシウム	5
	—
	500

製剤B

	mg/錠
有効成分	250
ラクトース B.P.	150
アビセル(Avicel)PH 101	60
ポビドン B.P.	15
デンプングリコール酸ナトリウム	20

ステアリン酸マグネシウム

5

500

製剤 C

	<u>mg/錠</u>
有効成分	250
ラクトース B.P.	200
デンプン	50
ポビドン	5
ステアリン酸マグネシウム	4
	359

混合した成分を直接圧縮することによって、以下の製剤 D および E を調製した。

製剤 E に含まれるラクトースは直接圧縮タイプ(Dairy Crest-” Zeparox”)である。

製剤 D

	<u>mg/錠</u>
有効成分	250
α 濕粉 NF15	150
	400

製剤 E

	<u>mg/錠</u>
有効成分	250

ラクトース B.P.	150
アビセル	100
	500

製剤 F(徐放製剤)

この製剤は、ポビドン溶液で成分を湿性造粒化し、次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加し、圧縮を行なって調製した。

	<u>mg/錠</u>
有効成分	500
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K4M プレミアム)	112
ラクトース B.P.	53
ポビドン B.P.	28
ステアリン酸マグネシウム	7
	700

薬剤の徐放は約6~8時間かけて起こり、12時間以降には徐放は終了している。

実施例 7 2カプセル製剤製剤 A

上記実施例1の製剤Dの成分を混合し、2つの部分からなる硬性のゼラチンカプセルに充填することより、カプセル製剤を調製した。(以下の)製剤Bを同様の方法で調製した。

製剤 B

	<u>mg/カプセル</u>
有効成分	250

ラクトース B.P.	143
デンプングリコール酸ナトリウム	25
ステアリン酸マグネシウム	2
	—
	420

<u>製剤 C</u>	<u>mg/カプセル</u>
有効成分	250
マクロゲル(Macrogel)4000B.P	350
	—
	600

マクロゲル(Macrogel)4000B.Rを溶解し、その溶解物に有効成分を分散させ、2つの部分からなる硬性のゼラチンカプセルに充填することにより、製剤 C のカプセルを調製した。

<u>製剤 D</u>	<u>mg/カプセル</u>
有効成分	250
レシチン	100
落花生油	100
	—
	450

レシチンおよび落花生油に有効成分を分散させ、その分散液を軟性で弾性のあるゼラチンカプセルに充填することにより、製剤 D のカプセルを調製した。

<u>製剤 E</u>	<u>mg/カプセル</u>
	110

有効成分	150.0
ビタミン E TPGS	400.0
ポリエチレングリコール 400NF	200.5
プロピレングリコール USP	39.5

4kg のビタミン E TPGS(イーストマンケミカル社(Eastman Chemical Co.)から入手)を液化するまで 50°Cで熱した。液化したビタミン E TPGS に、50°Cまで加熱した 2.005kg のポリエチレングリコール 400(PEG400) (低アルデヒド、10ppm 未満、ユニオンカーバイド社またはダウケミカル社(Union Carbide or Dow Chemical Co.)から入手)を添加し、均一溶液を形成するまで混合した。得られた溶液を 65°Cまで加熱した。ビタミン E TPGS および PEG400 の液化した溶液に有効成分 1.5kg を溶解した。室温でプロピレングリコール 0.395kg を添加し、均一溶液を形成するまで混合した。その溶液を 28~35°Cまで冷却した。その後、溶液の脱気を行なった。その混合物を、好ましくは、28~35°Cにおいて、揮発性物質を含まない化合物 150mg に相当する充填重量を、サイズ 12 の長楕円形、白色不透明、軟性のゼラチンカプセルへカプセル充填機を用いてカプセル化した。水 3~6%の一定充填水分量および 7~10 ニュートンのシェル硬度になるまでカプセルシェルを乾燥し、適当な容器に収めた。

製剤 F(徐放カプセル)

押し出し機を使用して、成分 a、b および c を押出加工し、次いで、押出物の球顆粒化と乾燥を行うことによって、次の徐放カプセルを調製した。その後、その乾燥したペレットを徐放膜(release-controlling membrane) (d) で被覆し、ツーピースの硬質ゼラチンカプセルに充填した。

mg/カプセル

(a) 有効成分	250
----------	-----

(b) 微結晶性セルロース	125
(c) ラクトース B.P.	125
(d) エチルセルロース	13
<hr/>	
	513

実施例 7.3注射用製剤製剤 A

	<u>mg</u>
有効成分	200
0.1M 塩酸溶液または	
0.1M 水酸化ナトリウム溶液 q. s. の pH	4.0～7.0
滅菌水 q. s.	10ml

有効成分を多量の水(35～40°C)に溶解し、pH の調整に適切な塩酸あるいは水酸化ナトリウムで pH4.0～7.0 の間に調整した。その混合物を水でボリュームアップし、滅菌の微細孔フィルターを通して滅菌した 10ml のアンバーガラス瓶(型1)へ濾過し、滅菌した栓とオーバーシールで封じた。

製剤 B

有効成分	125mg
滅菌し、発熱物質を含まない pH7 の磷酸緩衝液 q. s.	25ml

製剤 C

有効成分	200mg
ベンジルアルコール	0.10g
グリコフロール(Glycofurol)75	1.45g
注射用蒸留水 q. s.	3.00ml

グリコフロールに有効成分を溶解した。その後、ベンジルアルコールを加えて溶解し、さらに水を 3ml 添加した。滅菌した微細孔フィルターを通してその混合物を濾過し、滅菌した 3ml のアンバーガラス瓶(型 1)へ入れて封じた。

実施例 7 4

シロップ剤

有効成分	250mg
ソルビトール溶液	1.50g
グリセロール	2.00g
安息香酸ナトリウム	0.005g
フレーバー、ピーチ 17.42.3169	0.0125ml
精製水 q. s.	5.00ml

グリセロールと多量の純水の混合物に有効成分を溶解した。その後、その溶液に安息香酸ナトリウム水溶液を添加し、次いで、ソルビトール溶液を加え、最後にフレーバーを添加した。純水でボリュームアップし、よく混合した。

実施例 7 5

坐剤

mg/カプセル坐剤

有効成分	250
------	-----

ハードファット (Hard Fat)、B.P.

(Witepsol H15-Dynamit Nobel)

1770

2020

蒸気ジャケット釜で、最高 45°C で Witepsol H15 の 5 分の 1 を溶融した。有効成分を 200 μm の篩にかけ、その溶融した基剤に加え、むらのない均一な分散になるまでカッティングヘッドを備えたシルバーソン (Silverson) を用いて混合した。

その混合物を 45°C に維持し、剩余の Witepsol H15 をその懸濁液に加え、均一の混合物になるように攪拌した。その懸濁液全体を 250 μm のステンレススチール篩に通し、攪拌を続けて 45°C まで冷却した。38°C～40°C の温度で、その混合物 2.02g を適当な 2ml のプラスチック型に充填した。その坐剤を室温まで冷却した。

実施例 7 6

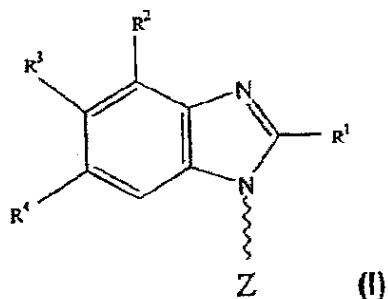
臍坐剤

	<u>mg/臍坐剤</u>
有効成分	250
無水デキストロース	380
ポテトスター α	363
ステアリン酸マグネシウム	7
	—
	1000

上記の成分を直接混合した。

請求の範囲

1. 化学式(I)の化合物:

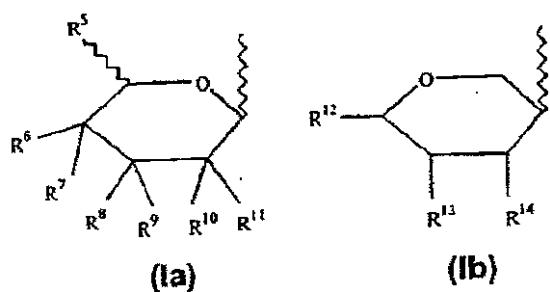


(上式において、R¹はハロゲン、ヒドロキシ、アジド、C₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルケニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルキニル、または-NR¹⁹R²⁰(ここでR¹⁹およびR²⁰は同じでも異なっていてもよく、水素、C₁₋₈アルキル、シアノC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₈アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクルC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、もしくはR¹⁹、R²⁰はそれらが結合しているN原子とともに3、4、5または6員複素環を形成する)、OR²¹(ここでR²¹は水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)、またはSR²²(ここでR²²は水素、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)であり、

R²は水素またはハロゲンであり、

R³およびR⁴は同じでも異なっていてもよく、水素、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロサイクルC₆₋₁₄アリール、C₁₋₈アルコキシ、ハロC₁₋₈アルキルまたは-SR²⁴(ここでR²⁴は水素、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、もしくはC₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル)であり、

Zは式(I a)または(I b)の置換基であり、



但し、

R^5 は水素、 C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R⁶は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキルまたはC₁₋₈アルコキシであり、

R^7 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^6 および R^7 はともにケトンもしくはアルケンを形成し、

$R^8 \sim R^{11}$ は同じでも異なってもよく、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{2-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^8 および R^9 のいずれか、または R^{10} および R^{11} はともにケトンもしくはアルケンを形成し、

$R^{12} \sim R^{14}$ は同じでも異なっていてもよく、水素、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルキルまたはヒドロキシ C_{1-8} アルキルである、

但し式 (I) の化合物は 2, 5-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-キシロピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾールまたは 5, 6-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-アラビノピラノシリル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオンではありえない。

さらにZが式 (I a) の置換基である場合、

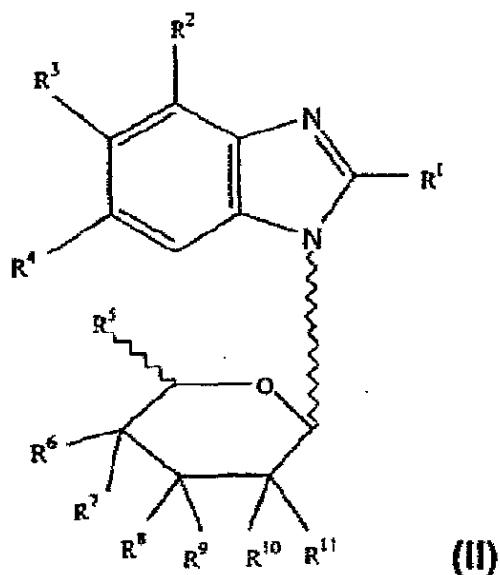
- a) R^2 、 R^3 、および R^4 が全て水素ではありえない、そして
 b) R^1 は $NR^{19}R^{20}$ ではありえないがここで R^{19} および R^{20} はそれらが結合し

ているN原子とともにSを含む5員複素環を形成し、

さらにZが式(Ib)の置換基である場合、R¹はNR¹⁹R²⁰ではありえないが
ここでR¹⁹およびR²⁰はそれらが結合しているN原子とともにSを含む5員複素
環を形成している。)

または薬学的に許容されるこれらの誘導体。

2. 化学式(II)の化合物：



(上式において、R¹はハロゲン、ヒドロキシ、アジド、C₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルケニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルキニル、または-NR¹⁹R²⁰(ここでR¹⁹およびR²⁰は同じでも異なっていてもよく、水素、C₁₋₈アルキル、シアノC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₈アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクルC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、もしくはR¹⁹、R²⁰はそれらが結合しているN原子とともに3、4、5または6員複素環を形成する)、OR²¹(ここでR²¹は水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)、ま

たはSR²² (ここでR²²は水素、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール) であり、

R²は水素またはハロゲンであり、

R³およびR⁴は同じでも異なってもよく、水素、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロサイクルC₆₋₁₄アリール、C₁₋₈アルコキシ、ハロC₁₋₈アルキルまたは-SR²⁴ (ここでR²⁴は水素、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、もしくはC₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル) であり、

R⁵は水素、C₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキルまたはC₁₋₈アルコキシであり、

R⁶は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキルまたはC₁₋₈アルコキシであり、

R⁷は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、またはR⁶およびR⁷はともにケトンもしくはアルケンを形成し、

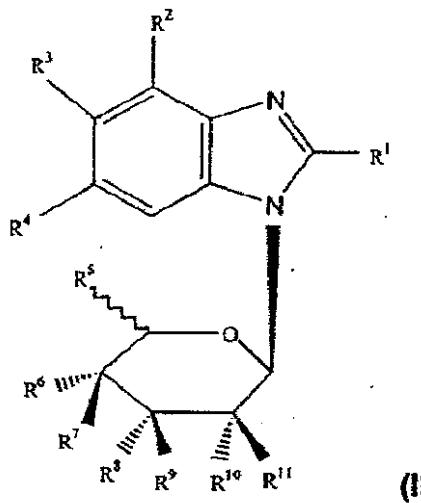
R⁸～R¹¹は同じでも異なっていてもよく、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₂₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、またはR⁸およびR⁹のいずれか、またはR¹⁰およびR¹¹はともにケトンもしくはアルケンを形成する、

但し式 (II) の化合物は2, 5-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-キシロピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールまたは5, 6-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-アラビノピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオンではありえない、

さらに、

- a) R²、R³、およびR⁴が全て水素ではありえない、そして
- b) R¹はNR¹⁹R²⁰ではありえないがここでR¹⁹およびR²⁰はそれらが結合しているN原子とともにSを含む5員複素環を形成している。) または薬学的に許容されるこれらの誘導体。

3. 化学式 (I I I) の化合物：



(上式において、R¹はハロゲン、ヒドロキシ、アジド、C₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルケニル、C₆₋₁₄アリールC₂₋₆アルキニル、または-NR¹⁹R²⁰(ここでR¹⁹およびR²⁰は同じでも異なっていてもよく、水素、C₁₋₈アルキル、シアノC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₈アルキルC₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクルC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルカルボニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、もしくはR¹⁹R²⁰はそれらが結合しているN原子とともに3、4、5または6員複素環を形成する)、OR²¹(ここでR²¹は水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)、またはSR²²(ここでR²²は水素、C₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、もしくはC₆₋₁₄アリール)であり、

R²は水素またはハロゲンであり、

R³およびR⁴は同じでも異なってもよく、水素、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロサイクルC₆₋₁₄アリール、C₁₋₈アルコキシ、ハロC₁₋₈アルキルまたは-SR²⁴(ここでR²⁴は水素、C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、もしくは

C_{6-14} アリール C_{1-8} アルキル) であり、

R^5 は水素、 C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R^6 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、

ハロ C_{1-8} アルキルまたは C_{1-8} アルコキシであり、

R^7 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、

ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^6 および R^7 はともにケトンもしくはアルケンを形成し、

R^8 ～ R^{11} は同じでも異なってもよく、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{2-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、または R^8 および R^9 のいずれか、または R^{10} および R^{11} はともにケトンもしくはアルケンを形成する、

但し式 (III) の化合物は2, 5-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-キシロピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾールまたは5, 6-ジメチル-1-(2, 3, 4-トリ-O-アセチル-ベータ-D-アラビノピラノシル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-チオンではありえない、

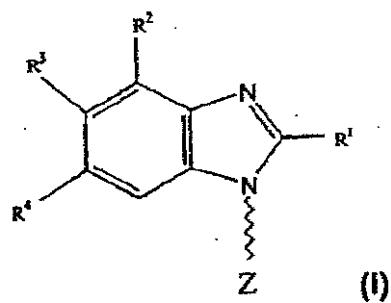
さらに、

a) R^2 、 R^3 、および R^4 が全て水素ではありえない、そして

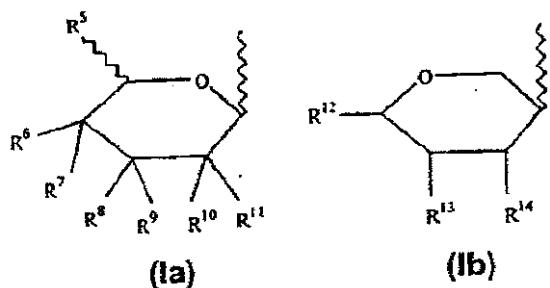
b) R^1 は $NR^{19}R^{20}$ ではありえないがここで R^{19} および R^{20} はそれらが結合しているN原子とともにSを含む5員複素環を形成している。)

または薬学的に許容されるこれらの誘導体。

4. 式 (I) の化合物：



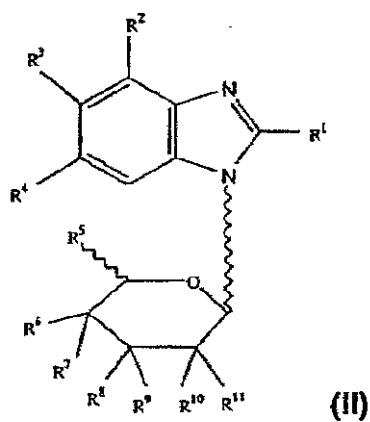
(上式において、Zは式(I a)または(I b)の置換基であり、



そしてR¹はハロゲンであり、R²は水素であり、R³およびR⁴はハロゲンであり、R⁵およびR⁷は水素であり、R⁶はヒドロキシまたは水素であり、R⁸およびR¹⁰はヒドロキシであり、R⁹およびR¹¹は水素であり、R¹²は水素、C₁₋₈アルキル、またはヒドロキシC₁₋₈アルキルであり、R¹³はヒドロキシであり、R¹⁴は水素もしくはヒドロキシである。)

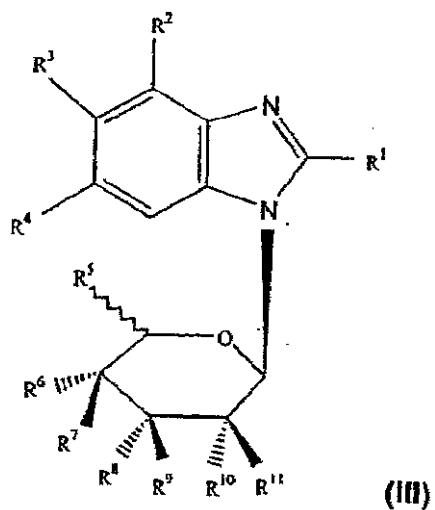
または薬学的に許容されるこれらの誘導体。

5. 式 (I I) の化合物:



(上式において、R¹はハロゲンであり、R²は水素であり、R³およびR⁴はハロゲンであり、R⁵およびR⁷は水素であり、R⁶はヒドロキシまたは水素であり、R⁸およびR¹⁰はヒドロキシであり、R⁹およびR¹¹は水素である。) または薬学的に許容されるこれらの誘導体。

6. 式 (I I I) の化合物：



(上式において、R¹はハロゲンであり、R²は水素であり、R³およびR⁴はハロゲンであり、R⁵およびR⁷は水素であり、R⁶はヒドロキシまたは水素であり、R⁸およびR¹⁰はヒドロキシであり、R⁹およびR¹¹は水素である。) または薬学的に許容されるこれらの誘導体。

7. (3S, 4R, 5R, 6S) - 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- (テトラヒドロ-4, 5-ジヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) - 2H-ピラン-3-イル) - 1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール、

5, 6-ジクロロ-N- (1-メチルエチル) - 1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール-2-アミン、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-4-フルオロー-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- (2, 3, 4-トリ-O-アセチル- β -D-リボピラノシル) - 1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -L-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-6-クロロ-5-メチル-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾール、

2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- (4-デオキシ- β -D-エリトロ-ペントピラノシル) - 1H-ベンゾイミダゾールからなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるこれらの誘導体。

8. 請求項1から7のいずれかに記載の化合物の薬学的に許容される誘導体。

9. 塩、エステルまたはエステル塩である請求項8に記載の誘導体。

10. 請求項1から7のいずれかに記載の化合物を有効成分として薬学的に許容される担体とともに含有する薬剤組成物。

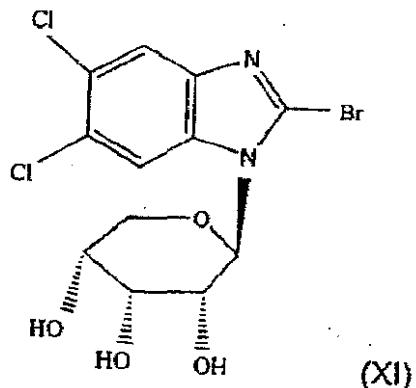
1 1. 請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物または誘導体を含有する、ウイルス感染の治療または予防のための薬剤組成物。

1 2. ウイルス感染がヘルペスウイルス感染である請求項 1 1 記載の薬剤組成物。

1 3. ウイルス感染が唾液腺ウイルス感染である請求項 1 1 記載の薬剤組成物。

1 4. ウイルス感染が B 型肝炎ウイルス感染である請求項 1 1 記載の薬剤組成物。

1 5. 式 (X I) の化合物、



または薬学的に許容されるその誘導体。

1 6. 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -D-リボピラノシル-1 H-ベンゾイミダゾール。

1 7. 請求項 1 5 または 1 6 記載の化合物の薬学的に許容される誘導体。

1 8. 塩、エステルまたはエステル塩である請求項 1 7 に記載の誘導体。

19. 2-ブロモ-5, 6-ジクロロ-1- β -D-リボピラノシル-1H-ベンゾイミダゾールを有効成分として薬学的に許容される担体とともに含有する薬剤組成物。

20. 請求項15または16記載の化合物を含有するウイルス感染の治療または予防のための薬剤組成物。

21. ウイルス感染がヘルペスウイルス感染である請求項20記載の薬剤組成物。

22. ウイルス感染が唾液腺ウイルス感染である請求項20記載の薬剤組成物。

23. 請求項1~7、15または16のいずれかに記載の化合物若しくは誘導体、または、請求項8、9、17または18のいずれかの誘導体を含む再狭窄の処置または予防のための薬剤組成物。

24. ヘルペスウイルス感染が、1型ヘルペスウイルス感染、2型単純ヘルペスウイルス感染、水痘带状疱疹ウイルス感染、エプスタイン-バーウイルス感染、ヒト6型ヘルペスウイルス感染、ヒト7型ヘルペスウイルス感染およびヒト8型ヘルペスウイルス感染から選択される請求項12または21の薬剤組成物。