

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02007/119624

発行日 平成21年8月27日(2009.8.27)

(43) 国際公開日 平成19年10月25日(2007.10.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07H 19/173 (2006.01)	C07H 19/173 CSP	4C057
A61K 31/7076 (2006.01)	A61K 31/7076	4C086
A61P 31/22 (2006.01)	A61P 31/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

出願番号 特願2008-510904 (P2008-510904)	(71) 出願人 504173471 国立大学法人 北海道大学 北海道札幌市北区北8条西5丁目8番地
(21) 国際出願番号 PCT/JP2007/057206	
(22) 国際出願日 平成19年3月30日(2007.3.30)	
(31) 優先権主張番号 特願2006-111397 (P2006-111397)	(74) 代理人 230104019 弁護士 大野 聖二
(32) 優先日 平成18年4月13日(2006.4.13)	(74) 代理人 100106840 弁理士 森田 耕司
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100105991 弁理士 田中 玲子
	(74) 代理人 100114465 弁理士 北野 健
	(74) 代理人 100119183 弁理士 松任谷 優子
	(74) 代理人 100156915 弁理士 伊藤 奈月

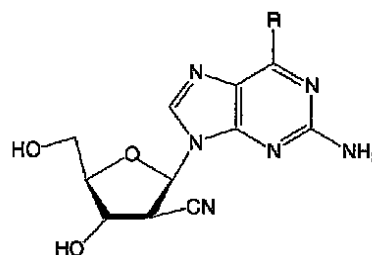
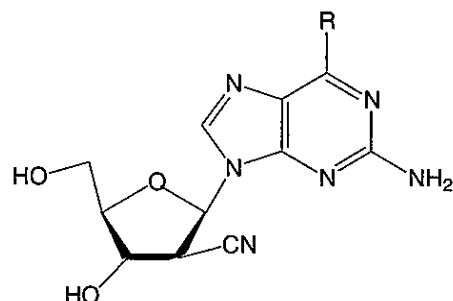
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ヘルペスウイルス活性を有するヌクレオシド誘導体

(57) 【要約】

式 I :

【化 2 3】



[式中、Rは、ヒドロキシ、C₁ - 6のアルコキシ、ハロゲン、NR¹R² (ここで、R¹およびR²は、独立して、水素またはC₁ - 3のアルキルである)、シアノまたはフェニルである]

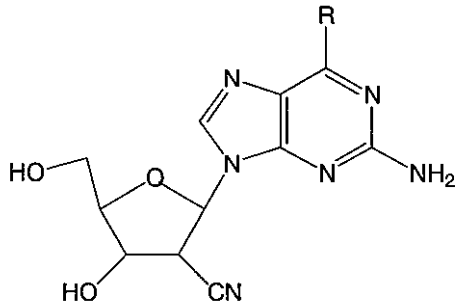
で表される化合物またはその塩、および式 I の化合物またはその塩を有効成分として含有する、ヘルペスウイルス感染症を予防または治療するための医薬組成物が開示

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 2 1】



10

[式中、Rは、ヒドロキシ、C₁ - 6のアルコキシ、ハロゲン、NR¹R²（ここで、R¹およびR²は、独立して、水素またはC₁ - 3のアルキルである）、シアノまたはフェニルである]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

式 I において、Rは、ヒドロキシ、C₁ - 6のアルコキシ、ハロゲンまたはアミノである、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

20

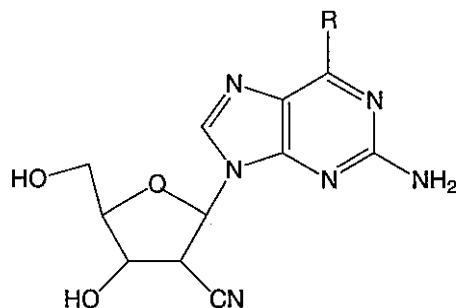
【請求項 3】

化合物が、2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノペントフラノシル)-6-メトキシプリン、9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノペントフラノシル)-2,6-ジアミノプリン、2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノペントフラノシル)-6-クロロプリン、および9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノペントフラノシル)グアニンからなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

式 I :

【化 2 2】



30

[式中、Rは、ヒドロキシ、C₁ - 6のアルコキシ、ハロゲン、NR¹R²（ここで、R¹およびR²は、独立して、水素またはC₁ - 3のアルキルである）、シアノまたはフェニルである]

40

で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する、ヘルペスウイルス感染症を予防または治療するための医薬組成物。

【請求項 5】

式 I において、Rは、ヒドロキシ、C₁ - 6のアルコキシ、ハロゲンまたはアミノである、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

化合物が、2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノペントフラノシル)-6-メトキシプリン(1a)、9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノペントフラノシル)-2,6-

50

ジアミノプリン(1b)、2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノペントフラノシル)-6-クロロプリン(1c)および9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-β-D-アラビノペントフラノシル)グアニン(1g)からなる群より選択される、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項7】

ヘルペスウイルス感染症がエプスタインバーウイルス感染症またはカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染症である、請求項4-6のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘルペスウイルス感染症を予防または治療するための薬剤に関する。

10

【背景技術】

【0002】

ヘルペスウイルスには、単純ヘルペスウイルス(HSV)、サイトメガロウイルス(CMV)、95%の日本人がすでに感染しているエプスタイン・バー・ウイルス(EBV)、水疱瘡や帯状疱疹を引き起こす水痘帯状疱疹ウイルス(HHV3)、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス(Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus, KSHV)などが含まれる。これらのウイルス感染症の治療には、アシクロビルやガンシクロビル、インターフェロン等の抗ウイルス薬が用いられている。しかしながら、これらの抗ウイルス剤はEBVやKSHVに対しては有効ではなく、EBVやKSHV感染に対してはこれまでに有効な治療法は確立されていない。

【0003】

20

EBVは、パーキットリンパ腫患者から単離されたウイルスである。EBVによる感染は一般には不顕性感染であるが、悪性腫瘍との関連性が示唆されている。臓器移植後のEBVによる日和見感染に対しては、有効な治療法がなく、免疫療法などが試みられている。KSHVは、カポジ肉腫の原因ウイルスである。KSHVによる感染は、感染細胞の癌化を引き起こし、特に、免疫抑制剤を使用しているヒトにおいてカポジ肉腫やリン腫瘍を発症することが知られている。このため、KSHV感染は、エイズ患者における日和見感染症のみならず、臓器移植において深刻な問題となっている。カポジ肉腫の治療に現在用いられている方法は、皮膚病変に対しては切除、選択された部位の病変に対しては放射線治療または凍結療法である。また、化学療法としては、固形癌のカポジ肉腫に対してはアントラサイクリン系の抗がん剤であるドキソルピシンが有効であるが、この治療法には、骨髄機能抑制や血液毒性等の重篤な副作用が伴う。

30

【0004】

抗ウイルス活性を持つヌクレオシド誘導体としては、例えば、以下のものが知られている：AZT(抗HIV薬) Antimicrobial agents and chemotherapy 1987 31(2)274-280、アシクロビル(抗ヘルペス薬) Antiviral research 1984 4(3)99-117、BVDU(抗ヘルペス薬) Antimicrobial agents and chemotherapy 1980 17(1)8-12。しかし、これまでに抗EBV活性または抗KSHV活性を有する化合物は知られていない。

【0005】

本明細書において引用される参考文献は以下のとおりである。これらの文献に記載される内容はすべて本明細書の一部としてここに引用する。これらの文献のいずれかが、本明細書に対する先行技術であると認めるものではない。

40

【非特許文献1】 Antimicrobial agents and chemotherapy 1987 31(2)274-280

【非特許文献2】 Antiviral research 1984 4(3)99-117

【非特許文献3】 Antimicrobial agents and chemotherapy 1980 17(1)8-12

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、EBVやKSHVをはじめとするヘルペスウイルス感染症の予防または治療に有効な薬剤、ならびにヘルペスウイルス感染症の治療方法を提供することである。

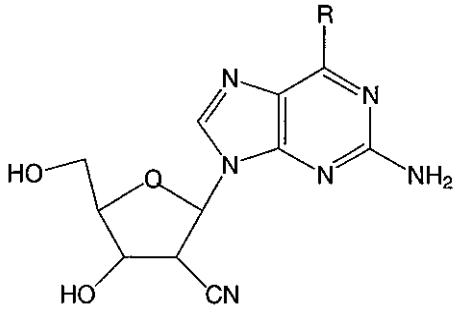
【課題を解決するための手段】

50

【0007】

本発明者らは、ある種のヌクレオシド類似体がヘルペスウイルス感染細胞特異的に殺細胞活性を示すことを見いだした。本発明は、式 I :

【化 1】



10

[式中、Rは、ヒドロキシ、C₁ - 6のアルコキシ、ハロゲン、NR¹R²（ここで、R¹およびR²は、独立して、水素またはC₁ - 3のアルキルである）、シアノまたはフェニルである]

で表される化合物またはその塩を提供する。本発明はまた、上記式 I の化合物またはその塩を有効成分として含有する、ヘルペスウイルス感染症を予防または治療するための医薬組成物を提供する。

【0008】

20

好ましくは、式 I において、Rは、ヒドロキシ、C₁ - 6のアルコキシ、ハロゲンまたはアミノである。より好ましくは、式 I の化合物は、2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-D-アラビノペントフラノシル)-6-メトキシプリン(1a)、9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-D-アラビノペントフラノシル)-2,6-ジアミノプリン(1b)、2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-D-アラビノペントフラノシル)-6-クロロプリン(1c)および9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-D-アラビノペントフラノシル)グアニン(1g)からなる群より選択される。

【0009】

さらに別の観点においては、本発明は、上記式 I の化合物またはその塩を投与することにより、ヘルペスウイルス感染症を予防または治療する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

30

【0010】

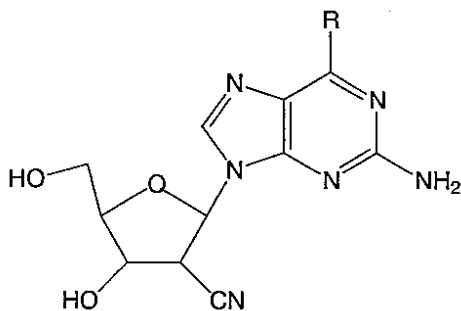
【図 1】 図 1 は本発明の化合物のEBV感染細胞およびKSHV感染細胞の増殖抑制効果を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の化合物は、式 I :

【化 2】



40

[式中、Rは、ヒドロキシ、C₁ - 6のアルコキシ、ハロゲン、NR¹R²（ここで、R¹およびR²は、独立して、水素またはC₁ - 3のアルキルである）、シアノまたはフェニルである]

で表される 9 - (2 - C - シアノ - 2 - デオキシ - 1 - D - アラビノペントフラノシ

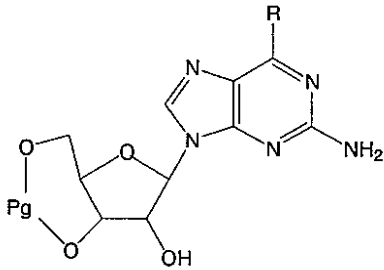
50

ル)プリン誘導体である。好ましくは、式 I の化合物において、R は、ヒドロキシ、C₁-₃ のアルコキシ、ハロゲンまたはアミノである。より好ましくは、式 I の化合物において、R はヒドロキシ、メトキシ、クロロ、またはアミノである。

【0012】

本発明の式 I の 9 - (2 - C - シアノ - 2 - デオキシ - 1 - β - D - アラビノペントフラノシル) プリン誘導体は、以下のようにして製造することができる。まずグアノシンの 3' および 5' のヒドロキシル基を適切に保護し、プリン環の 6 位に所望の R 基を導入した式 I I :

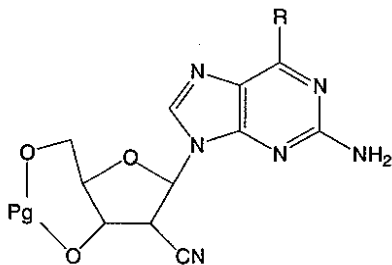
【化 3】



10

[式中、R は式 I で定義したとおりであり、Pg はヒドロキシル基の保護基である] のグアノシン誘導体を製造する。次に、2' 位にシアノ基を導入して式 I I I :

【化 4】



20

のシアノ化 2' -デオキシグアノシン誘導体とし、最後にこれを脱保護することにより製造することができる。ヌクレオシドの 3' および 5' のヒドロキシル基の種々の保護基、およびその導入方法および脱保護方法は、当該技術分野においてよく知られている。なお、上記の方法は本発明を限定するものではなく、有機化学の分野の当業者であれば、他の方法を用いて本発明の化合物を容易に合成することができる。

30

【0013】

式 I I のグアノシン誘導体は、グアノシンから出発して、公知の方法により製造することができる。R がアルコキシである式 I I の化合物 (2a) は、市販の 2-アミノ-6-クロルプリンリボシドから出発して、文献 (Org. Biomol. Chem., 2004, 2, 120-126) に記載の方法にしたがって合成することができる。R がアミノである式 I I の化合物 (2b) は、2-アミノ-6-クロルプリンリボシドから出発して、文献 (Tetrahedron 2000, 56, 1047-1056) に記載の方法により合成することができる。R がハロゲンである式 I I の化合物 (2c) は、2-アミノ-6-クロルプリンリボシドから出発して、文献 (Can. J. Chem., 1983, 61, 1911-1920) に記載の方法により合成することができる。R がモノアルキルアミノまたはジアルキルアミノである式 I I の化合物 (2d) は、対応する 2-アミノ-6-アルキルアミノプリンリボシドに保護基を付加することにより容易に合成することができる。R がシアノまたはフェニルである式 I I の化合物は、ハロゲン化合物 (2c) から容易に誘導することができる。

40

【0014】

式 I I I のシアノ化グアノシン誘導体は、式 I I のグアノシン誘導体の 2' 位にシアノ基を導入することにより合成することができる。簡単には、3' -5' -水酸基をテトライソプロピルジシロキサン基にて保護した 6-置換-2-アミノプリンリボシドの 2' -水酸基を酸化しケトン体へと導く。このケトン体に対してテトラブチルアンモニウムシアニドを反応

50

させシアノヒドリンへと変換し、生じた水酸基をチオノカーボネート化する。続いてトリブチルチンヒドリドを用いたラジカル還元を行う事で、2'-位選択的にシアノ基を導入できる。

【0015】

次に、式IIIのシアノ化グアノシン誘導体を脱保護して、所望の式Iの化合物を得ることができる。また、Rがヒドロキシである式Iの化合物(1g)は、Rがメトキシである化合物(1a)にアデノシンデアミナーゼを作用させることにより製造することができる。

【0016】

本発明の化合物は、ヘルペスウイルスの増殖を阻害する活性を有し、ヘルペスウイルス感染症の治療に有用である。下記の実施例において示されるように、本発明の化合物は、EBVおよびKSHVの増殖を有意に阻害することができる。本発明の化合物により増殖が阻害されるヘルペスウイルスとしては、HSV、CMV、EBV、HHV3、KSHVなどが含まれる。

10

【0017】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の方法で製剤化することができる。例えば、本発明の化合物を、薬学的に許容しうる担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などと適宜組み合わせ、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することができる。

【0018】

経口投与用には、本発明の化合物またはその塩を当該技術分野においてよく知られる薬学的に許容しうる担体と混合することにより、錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液等として処方することができる。担体としては、当該技術分野において従来公知のものを広く使用することができ、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリンカカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、澱粉等の保湿剤；澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を用いることができる。さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

20

30

【0019】

非経口投与用には、本発明の化合物またはその塩を当該技術分野においてよく知られる薬学的に許容しうるベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

【0020】

注射剤用の水溶性ベヒクルとしては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80(TM)、HCO-50と併用してもよい。

40

【0021】

油性ベヒクルとしてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンブルに充填させる。

50

【0022】

本発明の医薬組成物の適当な投与経路には、限定されないが、経口、直腸内、経粘膜、または腸内投与、または筋肉内、皮下、骨髓内、鞘内、直接心室内、静脈内、硝子体内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射が含まれる。投与経路は、患者の年齢や病状、併用する他の薬剤等を考慮して適宜選択することができる。

【0023】

本発明の医薬組成物の投与量としては、1回投与あたり0.001mg~10mg/kg体重の範囲で選ぶことが可能である。あるいは、1回投与あたり0.1~100mgの範囲で投与量を選ぶことができるが、これらの数値に必ずしも制限されるものではない。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状、併用する他の薬剤など等を考慮して担当の医師が適宜選択することができる。

10

【0024】

本明細書において明示的に引用される全ての特許および参考文献の内容は全て本明細書の一部としてここに引用する。また、本出願が有する優先権主張の基礎となる出願である日本特許出願2006-111397号の明細書および図面に記載の内容は全て本明細書の一部としてここに引用する。

【実施例】

【0025】

以下に実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

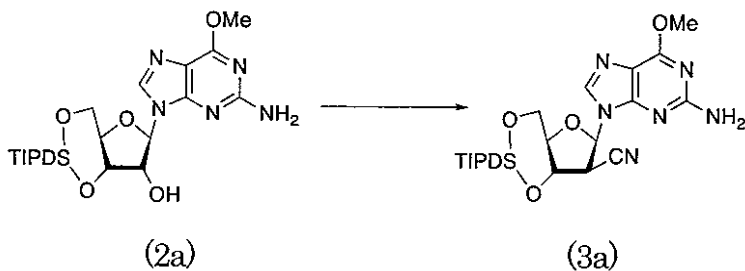
20

【0026】

実施例 1

9-[2-C-シアノ-2-デオキシ-3,5-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-D-アラビノペントフラノシル]-6-メトキシプリン(3a)の合成

【化5】



30

【0027】

アルゴン雰囲気下、CrO₃(490mg, 4.86mmol)及びMS4A(1.3g)をCH₂Cl₂(16mL)に懸濁させ、0℃にてピリジン(0.79mL, 9.72mmol)を加え30分撹拌した。Ac₂O(0.92mL, 9.72mmol)を加え更に20分撹拌した後、2a(875mg, 1.62mmol, Org. Biomol. Chem., 2004, 2, 120-126)のCH₂Cl₂(2mL)溶液を滴下し15分撹拌した。反応液をEt₂O(50mL)に滴下し、Et₂O溶液をセライト・フロリジル濾過した。濾液を0.1N HCl水溶液、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をCH₂Cl₂(16mL)に溶解し、0℃にてBu₄NCN(651mg, 2.43mmol)を加え15分撹拌した。反応液をEt₂Oで希釈した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。

40

【0028】

アルゴン雰囲気下、CH₂Cl₂(16mL)にDMAP(297mg, 2.43mmol)、PhOSCl(0.34mL, 2.43mmol)を加え、0℃にて得られた残渣及びEt₃N(0.34mL, 2.43mmol)を加え20分撹拌した。反応液に飽和重層水を加え反応を停止させ、15分激しく撹拌した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4×10cm, ヘキサン:EtOAc=3:1)にて粗精製後、生成物の含まれる画分を減圧下濃縮し薄黄色泡状物質を得た。

50

【0029】

得られた泡状物質をトルエン(6.3mL)に溶解し、AIBN(156mg, 0.95mmol)及びBu₃SnH(0.22ml, 0.94mmol)を加え、100℃に加熱し15分撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3×7cm, ヘキサン:EtOAc=3:1-2:1)にて精製し、無色泡状物質 3a(122mg, 4工程 14%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 7.90(s, 1H, H-8), 6.35(d, 1H, H-1', J_{1',2'}=7.3Hz), 5.07(t, 1H, H-3', J_{3',2'}=J_{3',4'}=8.5Hz), 4.87(brs, 2H, NH₂), 4.15(dd, 1H, H-5'a, J_{5'a,4'}=3.7Hz, J_{5'a,5'b}=12.0Hz), 4.10-4.05(m, 4H, H-5'b, OMe), 3.87(ddd, 1H, J_{4',3'}=8.5Hz, J_{4',5'a}=J_{4',5'b}=12.0Hz), 3.70(dd, 1H, H-2', J_{2',1'}=7.3Hz, J_{2',3'}=8.5Hz), 1.18-0.98(m, 28H, イソプロピル×4);

10

¹³C NMR(CDCl₃, 125MHz) 161.71, 159.44, 153.04, 136.50, 115.84, 115.27, 84.09, 80.78, 73.11, 60.07, 53.91, 42.90, 17.41, 17.31, 17.26, 17.24, 16.98, 16.89, 16.83, 13.40, 12.99, 12.41.

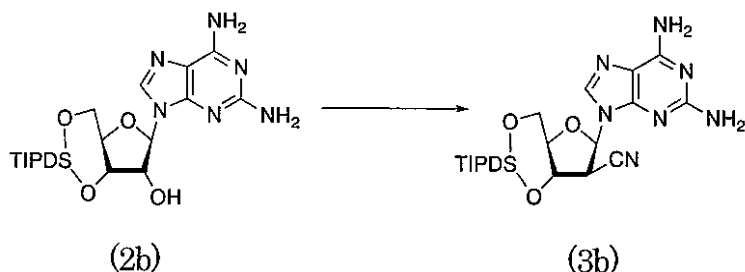
【0030】

実施例 2

9-[2-C-シアノ-2-デオキシ-3,5-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-β-D-アラビノペントフラノシル]-2,6-ジアミノプリン(3b)の合成

【化6】

20



【0031】

アルゴン雰囲気下、CrO₃(490mg, 4.86mmol)及びMS4A(1.3g)をCH₂Cl₂(16mL)に懸濁させ、0℃にてピリジン(0.79mL, 9.72mmol)を加え30分撹拌した。Ac₂O(0.92ml, 9.72mmol)を加え更に20分撹拌した後、2b(875mg, 1.62mmol, Tetrahedron 2000,56,1047-1056)のCH₂Cl₂(2mL)溶液を滴下し15分撹拌した。反応液をEt₂O(50mL)に滴下し、Et₂O溶液をセライト・フロリジル濾過した。濾液を0.1N HCl水溶液、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をCH₂Cl₂(16mL)に溶解し、0℃下にてBu₄N(CN)(651mg, 2.43mmol)を加え15分撹拌した。反応液をEt₂Oで希釈した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。

30

【0032】

アルゴン雰囲気下、CH₂Cl₂(16mL)にDMAP(297mg, 2.43mmol)、PhOSCCl(0.34ml, 2.43mmol)を加え、0℃下にて得られた残渣及びEt₃N(0.34ml, 2.43mmol)を加え20分撹拌した。反応液に飽和重層水を加え反応を停止させ、15分激しく撹拌した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4×10cm, ヘキサン:EtOAc=3:1)にて粗精製後、生成物の含まれる画分を減圧下濃縮し薄黄色泡状物質を得た。

40

【0033】

得られた泡状物質をトルエン(6.3mL)に溶解し、AIBN(156mg, 0.95mmol)及びBu₃SnH(0.22ml, 0.94mmol)を加え、100℃に加熱し15分撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3×7cm, ヘキサン:EtOAc=3:1-2:1)にて精製し、無色泡状物質 3b(122mg, 4工程 14%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 7.81(s, 1H, H-8), 6.34(d, 1H, H-1', J_{1',2'}

50

=7.5Hz), 5.65(brs, 2H, NH_2), 5.03(t, 1H, H-3', $J_{3',2'}=J_{3',4'}=8.5\text{Hz}$), 4.81(brs, 2H, NH_2), 4.14(dd, 1H, H-5' a, $J_{5',a,4'}=3.8\text{Hz}$, $J_{5',a,5',b}=13.0\text{Hz}$), 4.06(dd, 1H, H-5' b, $J_{5',b,4'}=3.8\text{Hz}$, $J_{5',b,5',a}=13.0\text{Hz}$), 3.85(ddd, 1H, $J_{4',3'}=8.5\text{Hz}$, $J_{4',5',a}=J_{4',5',b}=13.0\text{Hz}$), 3.70(dd, 1H, H-2', $J_{2',1'}=7.5\text{Hz}$, $J_{2',3'}=8.5\text{Hz}$), 1.18-0.98(m, 28H, イソプロピル $\times 4$);

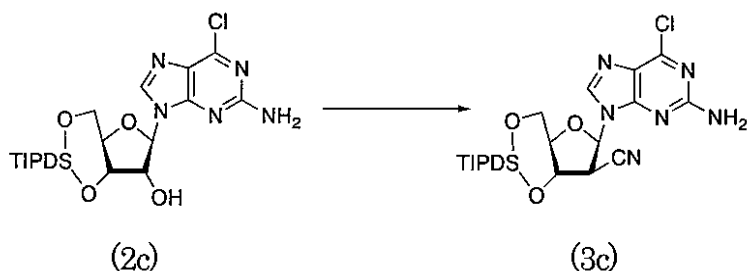
^{13}C NMR(CDCl_3 , 125MHz) 161.54, 157.55, 152.95, 136.81, 117.10, 115.93, 85.62, 82.24, 74.99, 62.39, 44.53, 18.99, 18.91, 18.87, 18.82, 18.61, 18.52, 18.49, 18.43, 15.03, 14.59, 14.52, 14.01.

【 0 0 3 4 】

実施例 3

2-アミノ-9-[2-C-シアノ-2-デオキシ-3,5-0-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-D-アラビノペントフラノシル]-6-クロロプリン(3c) の合成

【化 7】



【 0 0 3 5 】

アルゴン雰囲気下、 CrO_3 (245mg, 2.45mmol) 及びMS4A(0.70g)を CH_2Cl_2 (5.00mL)に懸濁させ、0 にてピリジン(0.40mL, 4.90mmol)を加え30分撹拌した。 Ac_2O (0.46ml, 4.90mmol)を加え更に20分撹拌した後、2c(380mg, 0.70mmol, Can. J. Chem., 1983, 61, 1911-1920)の CH_2Cl_2 (1mL) 溶液を滴下し15分撹拌した。反応液を Et_2O (15.0mL)に滴下し、 Et_2O 溶液をセライト・フロリジル濾過した。濾液を0.1N HCl 水溶液、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液に CH_2Cl_2 (16mL)及び、 Bu_4NCN (380mg, 1.40mmol)を加え室温にて30分撹拌した。反応液を Et_2O で希釈した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。

【 0 0 3 6 】

アルゴン雰囲気下、 CH_2Cl_2 (7.00mL)にDMAP(130mg, 1.05mmol)、 PhOSCCl (0.15ml, 2.05mmol)を加え、0 下にて得られた残渣及び Et_3N (0.15ml, 1.05mmol)を加え20分撹拌した。反応液に飽和重層水を加え反応を停止させ、15分激しく撹拌した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($3 \times 8\text{cm}$, ヘキサン : $\text{EtOAc}=5 : 1-4 : 1$)にて粗精製後、生成物の含まれる画分を減圧下濃縮し薄黄色泡状物質を得た。

【 0 0 3 7 】

得られた泡状物質をトルエン(3.60mL)に溶解し、AIBN(88mg, 0.54mmol)及び Bu_3SnH (0.13ml, 0.54mmol)を加え、100 に加温し15分撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー($3 \times 10\text{cm}$, ヘキサン : $\text{EtOAc}=5 : 1-2 : 1$)にて精製し、無色泡状物質 3c(126mg, 4工程 33%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) 8.07(s, 1H, H-8), 6.37(d, 1H, H-1', $J_{1',2'}=7.5\text{Hz}$), 5.09(brs, 2H, NH_2), 5.02(t, 1H, H-3', $J_{3',2'}=J_{3',4'}=9.0\text{Hz}$), 4.16(dd, 1H, H-5' a, $J_{5',a,4'}=3.0\text{Hz}$, $J_{5',a,5',b}=13.1\text{Hz}$), 4.08(dd, 1H, H-5' b, $J_{5',b,4'}=3.0\text{Hz}$, $J_{5',b,5',a}=13.1\text{Hz}$), 3.89(ddd, 1H, $J_{4',3'}=9.0\text{Hz}$, $J_{4',5',a}=J_{4',5',b}=13.1\text{Hz}$), 3.72(dd, 1H, H-2', $J_{2',1'}=7.5\text{Hz}$, $J_{2',3'}=9.0\text{Hz}$), 1.18-0.94(m, 28H, イソプロピル $\times 4$);

^{13}C NMR(CDCl_3 , 125MHz) 160.14, 153.86, 152.58, 140.13, 126.02, 115.90,

10

20

30

40

50

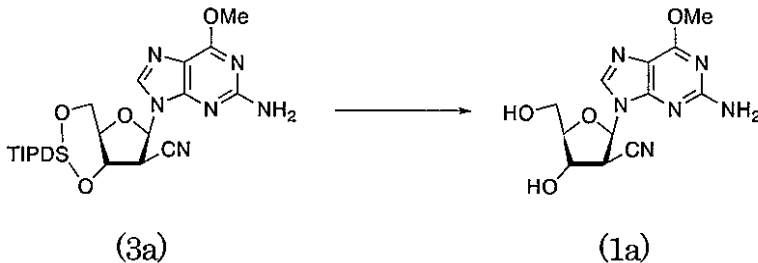
84.63, 81.36, 72.97, 60.56, 42.85, 17.56, 17.42, 17.38, 17.31, 17.25,
16.99, 16.91, 16.85, 13.58, 13.44, 12.95, 12.65.

【0038】

実施例 4

2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ--D-アラビノペントフラノシル)-6-メトキシプリン(1a) の合成

【化 8】



10

【0039】

0 下にて3a(200mg, 0.37mmol)をTHF(4.0mL)に溶解し、AcOH(42 μ L, 0.37mmol)及びBu₄NF(0.73mL, 0.73mmol)を加え1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2 \times 7cm, CHCl₃:MeOH=15:1)にて精製した。生成物を含む画分を濃縮し、CHCl₃にて結晶化を行い、白色結晶1a(81mg, 73%)を得た。

20

¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 8.14(s, 1H, H-8), 6.52(brs, 2H, NH₂), 6.35(d, 1H, H-1', J_{1',2'}=7.5Hz), 6.25(brd, 1H, OH-3', J_{OH-3',3'}=5.8Hz), 5.14(brt, 1H, OH-5', J_{OH-5',5'a}=J_{OH-5',5'b}=5.3Hz), 4.76(ddd, 1H, H-3', J_{3',2'}=8.4Hz, J_{3',4'}=6.5Hz, J_{3',OH-3'}=5.8Hz), 4.03(dd, 1H, H-2', J_{2',1'}=7.5Hz, J_{2',3'}=8.4Hz), 3.81-3.78(m, 1H, H-4'), 3.77-3.73(m, 1H, H-5'a), 3.69-3.65(m, 1H, H-5'b);

¹³C NMR(DMSO-d₆, 125MHz) 160.67, 159.90, 153.36, 137.94, 117.05, 113.58, 113.49, 85.35, 84.89, 81.25, 80.20, 79.91, 71.17;

FAB-LRMS m/z 307.1(MH⁺); FAB-HRMS(DMSO) 計算値:C₁₂H₁₄N₆O₄306.277, 実測値:307.1152(MH⁺)

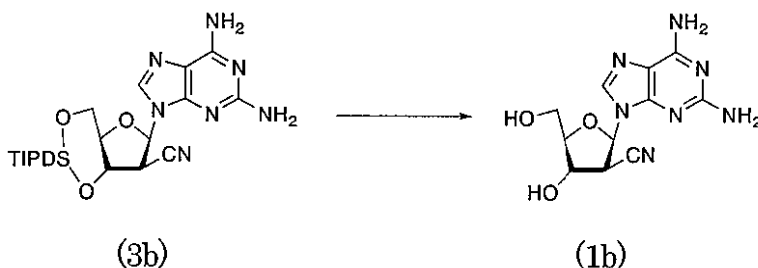
30

【0040】

実施例 5

9-(2-C-シアノ-2-デオキシ--D-アラビノペントフラノシル)-2,6-ジアミノプリン(1b) の合成

【化 9】



40

【0041】

0 下にて 3b(200mg, 0.37mmol)をTHF(4.0mL)に溶解し、AcOH(42 μ L, 0.37mmol)及びBu₄NF(0.73mL, 0.73mmol)を加え 1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2 \times 7cm, CHCl₃:MeOH=15:1)にて精製した。生成物を含む画分を濃縮し、CHCl₃にて結晶化を行い、白色結晶1b(81mg, 73%)を得た。

【0042】

¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 7.96(s, 1H, H-8), 6.76(brs, 2H, NH₂), 6.2

50

9(d, 1H, H-1', $J_{1',2'}=7.4\text{Hz}$), 6.23(brd, 1H, OH-3', $J_{\text{OH-}3',3'}=5.8\text{Hz}$), 5.81(brs, 2H, NH₂), 5.18(brt, 1H, OH-5', $J_{\text{OH-}5',5'}=J_{\text{OH-}5',5'}=5.3\text{Hz}$), 4.77(dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}=8.4\text{Hz}$, $J_{3',4'}=5.3\text{Hz}$), 3.99(t, 1H, H-2', $J_{2',1'}=J_{2',3'}=7.4\text{Hz}$), 3.95 - 3.76(m, 1H, H-4'), 3.73-3.23(m, 1H, H-5' a). 3.68-3.63(m, 1H, H-5' b);

¹³C NMR(DMSO-d₆, 125MHz) 160.29, 156.17, 151.12, 135.79, 134.12, 117.19, 112.91, 85.23, 84.79, 81.08, 79.76, 71.71, 71.19;

FAB-LRMS m/z 292.1(MH⁺); FAB-HRMS(DMSO) 計算値: C₁₁H₁₃N₇O₃291.266, 実測値: 292.1154(MH⁺);

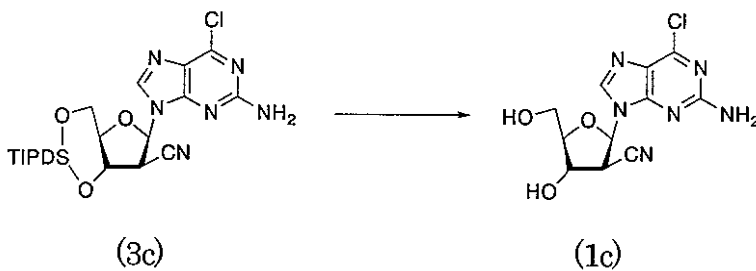
【 0 0 4 3 】

10

実施例 6

2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-D-アラビノペントフラノシル)-6-クロロプリン(1c) の合成

【 化 1 0 】



20

【 0 0 4 4 】

0 下にて3c(271mg, 0.50mmol)をTHF(5.0mL)に溶解し、AcOH(62 μL, 1.08mmol)及びBu₄NF(1.00mL, 1.00mmol)を加え1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2×20cm, CHCl₃:MeOH=12:1)にて精製した。生成物を含む画分を濃縮し、EtOAc.MeOHにて結晶化を行い、白色結晶1c(110mg, 73%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 8.41(s, 1H, H-8), 7.04(brs, 2H, NH₂), 6.38(d, 1H, H-1', $J_{1',2'}=7.4\text{Hz}$), 6.31(brd, 1H, OH-3', $J_{\text{OH-}3',3'}=3.7\text{Hz}$), 5.18(brs, 1H, OH-5'), 4.77(dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}=7.4\text{Hz}$, $J_{3',4'}=3.8\text{Hz}$), 4.08(t, 1H, H-2', $J_{2',1'}=J_{2',3'}=7.4\text{Hz}$), 3.82-3.80(m, 1H, H-4'), 3.77-3.74(m, 1H, H-5' a). 3.69-3.65(m, 1H, H-5' b);

30

¹³C NMR(DMSO-d₆, 125MHz) 159.85, 153.21, 149.72, 141.31, 139.68, 123.19, 123.10, 117.01, 86.06, 81.37, 80.55, 71.32;

FAB-LRMS m/z 311.1(MH⁺); FAB-HRMS(DMSO) 計算値: C₁₁H₁₁ClN₆O₃310.696, 実測値: 311.0633(MH⁺).

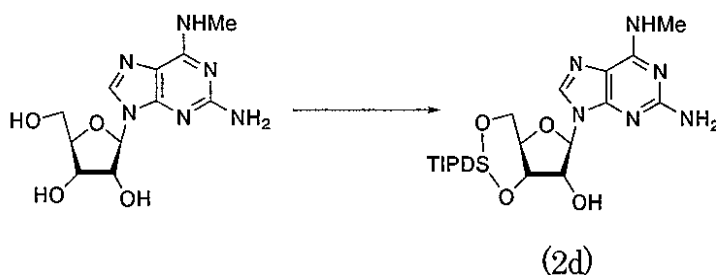
【 0 0 4 5 】

実施例 7

2-アミノ-9-[3,5-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-D-アラビノペントフラノシル]-6-メチルアミノプリン(2d)の合成

40

【 化 1 1 】



50

9-アミノ-6-メチルアミノ-9-(2'-デオキシ--D-アラビノペントフラノシル)プリン(1.39g, 4.68mmol)のピリジン(47mL)溶液に、アルゴン雰囲気下0℃にてTIPDSC12(1.8mL, 5.62mmol)を滴下し、室温下6時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をEtOAcで希釈した後、有機層を飽和重曹水・飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6.5×7cm, ヘキサン:EtOAc=1:1-1:3-1:5-0:1)にて精製し、白色泡状物質2d(2.13g, 92%)を得た。

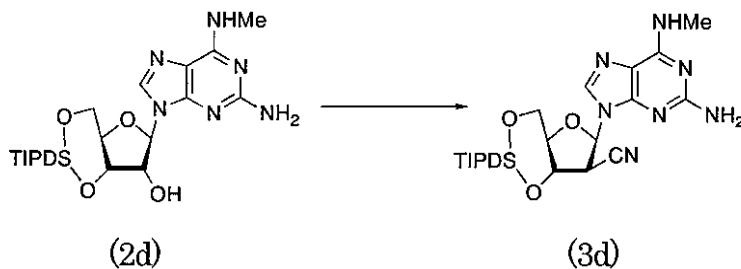
¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 7.62(s, 1H, H-8), 5.85(s, 1H, H-1'), 5.59(brs, 1H, NHMe), 4.87(dd, 1H, H-3', J_{3',2'}=5.5Hz, J_{3',4'}=6.1Hz), 4.68(brs, 2H, NH₂), 4.54(d, 1H, H-2', J_{2',3'}=5.5Hz), 4.09-4.02(m, 3H, H-4', H-5'), 3.36(brs, 1H, OH-2'), 3.10(brs, 3H, NHMe), 1.11-1.00(m, 28H, イソプロピル×4);

【0046】

実施例 8

2-アミノ-9-[2-C-シアノ-2-デオキシ-3,5-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)--D-アラビノペントフラノシル]-6-メチルアミノプリン(3d)の合成

【化12】



【0047】

アルゴン雰囲気下、CrO₃(650mg, 6.51mmol)及びMS4A(1.9g)をCH₂Cl₂(10mL)に懸濁させ、0℃にてピリジン(1.00mL, 13.0mmol)を加え30分撹拌した。Ac₂O(1.30ml, 13.0mmol)を加え更に20分撹拌した後、2d(1.00g, 1.86mmol)のCH₂Cl₂(4mL)溶液を滴下し15分撹拌した。反応液をEt₂O(30mL)に滴下し、Et₂O溶液をセライト・フロリジル濾過した。濾液を0.1N HCl水溶液、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をCH₂Cl₂(16mL)に溶解し、0℃下にてBu₄NCN(651mg, 2.43mmol)を加え15分撹拌した。反応液をEt₂Oで希釈した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を濾過後、濾液にCH₂Cl₂(19mL)及び、Bu₄NCN(1.25g, 4.65mmol)を加え室温にて30分撹拌した。反応液をEt₂Oで希釈した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。

【0048】

アルゴン雰囲気下、CH₂Cl₂(19mL)にDMAP(340mg, 2.79mmol)、PhOSCCl(0.39ml, 2.79mmol)を加え、0℃下にて得られた残渣及びEt₃N(0.39ml, 2.79mmol)を加え20分撹拌した。反応液に飽和重層水を加え反応を停止させ、15分激しく撹拌した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4×7cm, ヘキサン:EtOAc=1:1)にて粗精製後、生成物の含まれる画分を減圧下濃縮し薄黄色泡状物質を得た。

【0049】

得られた泡状物質をトルエン(1.0mL)に溶解し、AIBN(25mg, 0.15mmol)及びBu₃SnH(0.035ml, 0.15mmol)を加え、100℃に加温し15分撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1×7cm, ヘキサン:EtOAc=1:1-1:2)にて精製し、無色泡状物質3d(19.2mg, 4工程 1.9%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 7.73(s, 1H, H-8), 6.33(d, 1H, H-1', J_{1,2},

10

20

30

40

50

=7.3Hz), 5.72(brs, 1H, NHMe), 5.07(t, 1H, H-3', $J_{3',2'}=J_{3',4'}=8.5\text{Hz}$), 4.82(brs, 2H, NH₂), 4.14(dd, 1H, H-5' a, $J_{5'a,4'}=4.3\text{Hz}$, $J_{5'a,5'b}=12.8\text{Hz}$), 4.06(dd, 1H, H-5' b, $J_{5'b,4'}=4.5\text{Hz}$, $J_{5'b,5'a}=12.8\text{Hz}$), 3.85(ddd, 1H, $J_{4',3'}=8.3\text{Hz}$, $J_{4',5'a}=4.3\text{Hz}$, $J_{4',5'b}=4.5\text{Hz}$), 3.69(dd, 1H, H-2', $J_{2',1'}=7.3\text{Hz}$, $J_{2',3'}=8.3\text{Hz}$), 3.11(brs, 3H, NHMe), 1.23-1.03(m, 28H, イソプロピル × 4);

¹³C NMR(CDCl₃, 125MHz) 158.88, 134.42, 115.52, 84.01, 80.57, 79.52, 73.63, 61.47, 60.95, 55.65, 43.03, 17.40, 17.32, 17.29, 17.24, 17.03, 16.95, 16.90, 16.85, 13.43, 13.02, 12.92, 12.62, 12.42;

FAB-LRMS 計算値: C₂₄H₄₁N₇O₄Si₂ 533.771, 実測値: m/z 548.3(MH⁺);

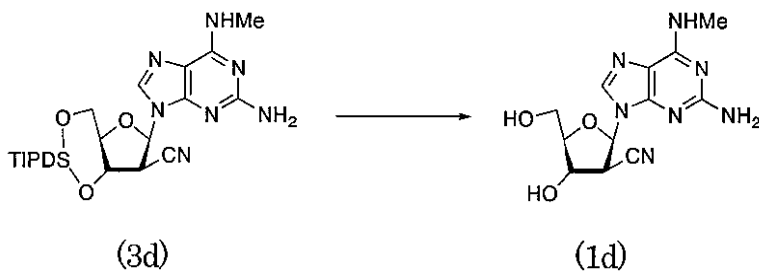
10

【0050】

実施例 9

2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ--D-アラビノペントフラノシル)-6-メチルアミノプリン(1d) の合成

【化13】



20

【0051】

0 下にて3d(18mg, 0.033mmol)をTHF(0.33mL)に溶解し、AcOH(4.0 μL, 0.072mmol)及びBu₄NF(72 μL, 0.072mmol)を加え1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をPTLC(CHCl₃:MeOH=3:1)にて精製し、白色結晶1d(6.6mg, 65%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 7.94(s, 1H, H-8), 7.27(brs, 1H, NHMe), 6.29(d, 1H, H-1', $J_{1',2'}=7.5\text{Hz}$), 6.29(brs, 1H, OH-3'), 5.89(brs, 2H, NH₂), 5.21(brs, 1H, OH-5'), 4.77(dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}=7.5\text{Hz}$, $J_{3',4'}=8.2\text{Hz}$), 4.00(t, 1H, H-2', $J_{2',1'}=J_{2',3'}=7.5\text{Hz}$), 3.79-3.64(m, 3H, H-4', H-5'), 2.87(brs, 3H, NHMe);

30

¹³C NMR(DMSO-d₆, 125MHz) 160.29, 155.39, 135.37, 117.16, 85.16, 84.79, 81.04, 79.72, 71.66, 71.17, 59.49, 57.52;

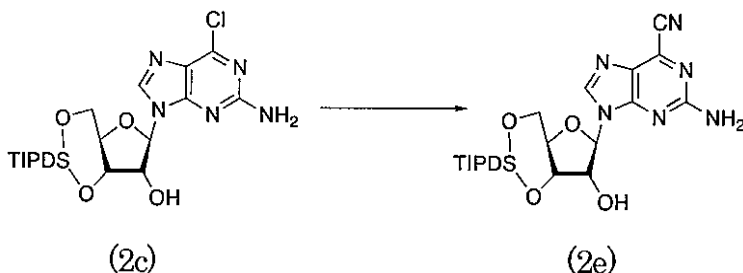
FAB-LRMS 計算値: C₁₂H₁₅N₇O₃ 305.293, 実測値: m/z 306.3(MH⁺);

【0052】

実施例 10

2-アミノ-9-[3,5-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)--D-アラビノペントフラノシル]-6-シアノプリン(2e) の合成

【化14】



40

【0053】

アルゴン雰囲気下、MeCN(1.00mL) に2c(54mg, 0.1mmol)を溶解し、Me₃N · HCl(20mg

50

, 0.2 eq), Et_4NCN (24mg, 0.15eq) 及び Et_3N (56 μL , 0.4eq) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後 EtOAc で希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($2 \times 5\text{cm}$, ヘキサン : EtOAc = 3 : 1) にて精製し、白色泡状物質 2e (51mg, 94%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 8.11(s, 1H, H-8), 5.95(d, 1H, H-1', $J_{1',2'} = 1.1\text{Hz}$), 5.33(brs, 2H, NH_2), 4.72(dd, 1H, H-3', $J_{3',2'} = 5.5\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 8.0\text{Hz}$), 4.48(dd, 1H, H-2', $J_{2',1'} = 1.1\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 5.5\text{Hz}$), 4.16-4.04(m, 3H, H-4', H-5'), 3.08(brs, 1H, OH-2'), 1.11-1.01(m, 28H, イソプロピル $\times 4$);

10

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) 159.61, 154.07, 143.33, 131.84, 130.21, 113.56, 88.87, 81.99, 74.70, 70.26, 61.13, 17.38, 17.34, 17.30, 17.23, 17.12, 17.04, 16.97, 16.86, 13.36, 13.04, 12.88, 12.61;

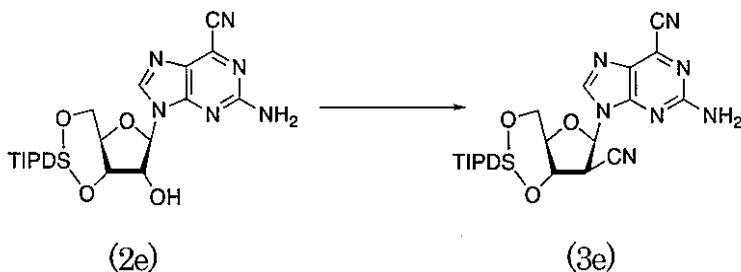
FAB-LRMS 計算値 : $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}_2$ 534.244, 実測値 : m/z 535.4 (MH^+);

【 0 0 5 4 】

実施例 1 1

2-アミノ-9-[2-C-シアノ-2-デオキシ-3,5-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-D-アラビノペントフラノシル]-6-シアノプリン(3e) の合成

【化 1 5】



20

【 0 0 5 5 】

アルゴン雰囲気下、 CrO_3 (290mg, 2.88mmol) 及び MS4A (0.80g) を CH_2Cl_2 (4.00mL) に懸濁させ、0 にてピリジン (0.47mL, 5.76mmol) を加え30分攪拌した。 Ac_2O (0.54ml, 5.76mmol) を加え更に20分攪拌した後、2e (440mg, 0.82mmol) の CH_2Cl_2 (2mL) 溶液を滴下し15分攪拌した。反応液を Et_2O (15.0mL) に滴下し、 Et_2O 溶液をセライト・フロリジル濾過した。濾液を 0.1N HCl 水溶液、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液に CH_2Cl_2 (8.0mL) 及び、 Bu_4NCN (440mg, 1.64mmol) を加え室温にて30分攪拌した。反応液を Et_2O で希釈した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。

30

【 0 0 5 6 】

アルゴン雰囲気下、 CH_2Cl_2 (8.00mL) に DMAP (150mg, 1.23mmol)、 PhOSCCl (0.17ml, 1.23mmol) を加え、0 にて得られた残渣及び Et_3N (0.17ml, 1.23mmol) を加え 20分攪拌した。反応液に飽和重層水を加え反応を停止させ、15分激しく攪拌した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($3 \times 8\text{cm}$, ヘキサン : EtOAc = 3 : 1) にて粗精製後、生成物の含まれる画分を減圧下濃縮し薄黄色泡状物質を得た。

40

【 0 0 5 7 】

得られた泡状物質をトルエン (8.0mL) に溶解し、 AIBN (202mg, 1.23mmol) 及び Bu_3SnH (0.29ml, 1.23mmol) を加え、100 に加温し15分攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($3 \times 10\text{cm}$, ヘキサン : EtOAc = 4 : 1-3 : 1-2 : 1) にて精製し、無色泡状物質 3e (145mg, 4工程 33%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) 8.24(s, 1H, H-8), 6.40(d, 1H, H-1', $J_{1',2'} = 7.2\text{Hz}$), 5.24(brs, 2H, NH_2), 4.99(t, 1H, H-3', $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 8.7\text{Hz}$),

50

4.17(dd, 1H, H-5' a, $J_{5'a,4'}=2.8\text{Hz}$, $J_{5'a,5'b}=13.2\text{Hz}$), 4.09(dd, 1H, H-5' b, $J_{5'b,4'}=2.9\text{Hz}$, $J_{5'b,5'a}=13.1\text{Hz}$), 4.09(ddd, 1H, $J_{4',3'}=8.7\text{Hz}$, $J_{4',5'a}=2.8\text{Hz}$, $J_{4',5'b}=2.9\text{Hz}$), 3.72(dd, 1H, H-2', $J_{2',1'}=7.2\text{Hz}$, $J_{2',3'}=8.7\text{Hz}$), 1.18-0.94(m, 28H, イソプロピル × 4);
 ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125MHz) 159.62, 154.19, 142.05, 132.19, 129.67, 115.05, 113.46, 84.37, 80.89, 72.45, 60.14, 42.66, 17.52, 17.38, 17.27, 17.22, 16.94, 16.86, 16.82, 13.58, 13.45, 12.96, 12.73, 12.40;
 FAB-LRMS m/z 544.4(MH^+); FAB-HRMS(CHCl_3) 計算値: $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4\text{Si}_2$ 543.245, 実測値: 545.2520(MH^+);

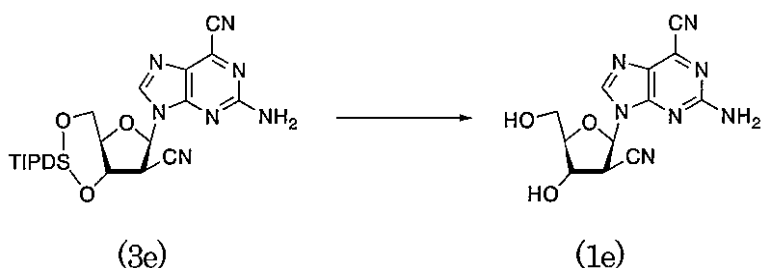
【 0 0 5 8 】

10

実施例 1 2

2-アミノ-9-(2-C-シアノ-2-デオキシ-D-アラビノペントフラノシル)-6-シアノプリン(1e) の合成

【 化 1 6 】



20

【 0 0 5 9 】

0 下にて3e(44mg, 0.08mmol)をTHF(5.0mL)に溶解し、AcOH(62 μL , 1.08mmol) 及び Bu_4NF (1.00mL, 1.00mmol)を加え1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー($2 \times 15\text{cm}$, $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}=10 : 1$)にて精製した。生成物を含む画分を濃縮し、EtOAcにて結晶化を行い、白色結晶1e(11.6mg, 75%)を得た。
 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) 8.63(s, 1H, H-8), 7.24(brs, 2H, NH_2), 6.42(d, 1H, H-1', $J_{1',2'}=7.5\text{Hz}$), 6.31(brd, 1H, OH-3', $J_{\text{OH}-3',3'}=5.8\text{Hz}$), 5.18(brt, 1H, OH-5', $J_{\text{OH}-5',5'a}=J_{\text{OH}-5',5'b}=5.3\text{Hz}$), 4.77(dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}=8.7\text{Hz}$, $J_{3',4'}=5.7\text{Hz}$), 4.10(dd, 1H, H-2', $J_{2',1'}=7.5\text{Hz}$, $J_{2',3'}=8.7\text{Hz}$), 3.84-3.82(m, 1H, H-4'), 3.75-3.74(m, 1H, H-5' a). 3.69-3.66(m, 1H, H-5' b);

30

FAB-LRMS m/z 302.0(MH^+); FAB-HRMS(DMSO) 計算値: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_3$ 301.092, 実測値: 302.1006(MH^+);

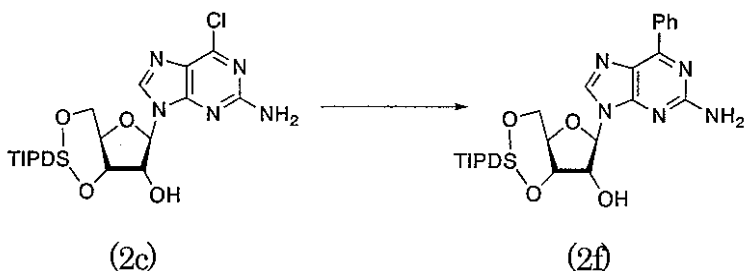
【 0 0 6 0 】

実施例 1 3

2-アミノ-9-[3,5-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-D-アラビノペントフラノシル]-6-フェニルプリン(2f) の合成

【 化 1 7 】

40



【 0 0 6 1 】

アルゴン雰囲気下、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (130mg, 0.184mmol)及び PPh_3 (100mg, 0.37mmol) の

50

トルエン(18mL) 溶液を室温下遮光して1時間撹拌した。2c(1.00g, 1.84mmol), フェニルボロン酸(450mg, 3.68mmol)及びK₂CO₃(380mg, 2.76mmol)を加え、100 にて24時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4×20cm, ヘキサン:EtOAc=3:1)にて精製し、白色泡状物質2f(723mg, 72%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 8.63-8.61(m, 2H, Ph), 7.94(s, 1H, H-8), 7.54-7.47(m, 3H, Ph), 5.96(d, 1H, H-1', J_{1',2'}=1.6Hz), 4.99(brs, 2H, NH₂), 4.90(t, 1H, H-3', J_{3',2'}=J_{3',4'}=5.7Hz), 4.63(dd, 1H, H-2', J_{2',1'}=1.6Hz, J_{2',3'}=5.7Hz), 4.12-4.06(m, 3H, H-4', H-5'), 3.15(brd, 1H, OH-2', J_{OH-2',2'}=3.15Hz), 1.13-1.02(m, 28H, イソプロピル×4); FAB-LRMS m/z 586.3(MH⁺); FAB-HRMS(CHCl₃) 計算値:C₂₈H₄₃N₅O₅Si₂585.280, 実測値:586.2885(MH⁺);

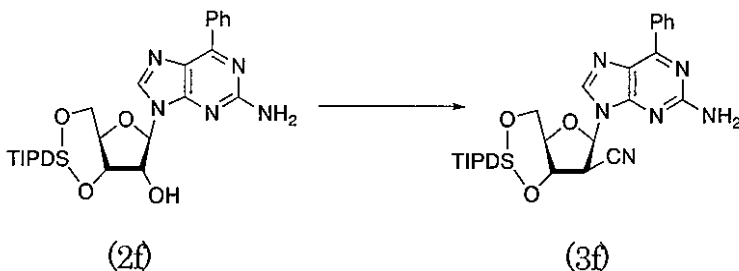
10

【0062】

実施例14

2-アミノ-9-[2-C-シアノ-2-デオキシ-3,5-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-D-アラビノペントフラノシル]-6-フェニルプリン(3f) の合成

【化18】



20

【0063】

アルゴン雰囲気下、CrO₃(341mg, 3.41mmol) 及びMS4A(1.0g)をCH₂Cl₂(5.0mL)に懸濁させ、0 にてピリジン(0.55mL, 6.82mmol)を加え30分撹拌した。Ac₂O(0.65ml, 6.82mmol)を加え更に20分撹拌した後、2f(570mg, 0.97mmol)のCH₂Cl₂(2.5mL)溶液を滴下し15分撹拌した。反応液をEt₂O(15.0mL)に滴下し、Et₂O溶液をセライト・フロリジル濾過した。濾液を0.1N HCl水溶液、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液にCH₂Cl₂(8.0mL)及び、Et₄NCN(305mg, 1.94mmol)を加え室温にて30分撹拌した。反応液をEt₂Oで希釈した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。

30

【0064】

アルゴン雰囲気下、CH₂Cl₂(10.0mL) にDMAP(180mg, 1.46mmol)、PhOSCCl(0.20ml, 1.46mmol)を加え、0 下にて得られた残渣及びEt₃N(0.20ml, 1.46mmol)を加え20分撹拌した。反応液に飽和重層水を加え反応を停止させ、15分激しく撹拌した。有機層を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3×8cm, ヘキサン:EtOAc=5:1)にて粗精製後、生成物の含まれる画分を減圧下濃縮し薄黄色泡状物質を得た。

40

【0065】

得られた泡状物質をトルエン(4.4mL)に溶解し、AIBN(108mg, 0.66mmol)及びBu₃SnH(0.15ml, 0.66mmol)を加え、100 に加温し15分加熱還流した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3×10cm, ヘキサン:EtOAc=4:1) にて精製し、無色泡状物質3f(80mg, 4工程 14%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 8.64(d 2H, Ph, J=7.0Hz), 8.06(s, 1H, H-8), 7.54-7.48(m, 3H, Ph), 6.45(d, 1H, H-1', J_{1',2'}=7.3Hz), 5.04(brs, 2H, NH₂), 5.10(t, 1H, H-3', J_{3',2'}=J_{3',4'}=8.3Hz), 4.16(dd, 1H, H-5' a, J_{5'a,4'}=4.1Hz, J_{5'a,5'b}=12.8Hz), 4.09(dd, 1H, H-5' b, J_{5'b,4'}=3.0Hz,

50

$J_{5',b,5',a}=12.8\text{Hz}$), 3.90(ddd, 1H, $J_{4',3'}=8.3\text{Hz}$, $J_{4',5',a}=4.1\text{Hz}$, $J_{4',5',b}=3.0\text{Hz}$), 3.74(dd, 1H, H-2', $J_{2',1'}=7.3\text{Hz}$, $J_{2',3'}=8.3\text{Hz}$), 1.18-1.01 (m, 28H, イソプロピル×4);

^{13}C NMR(CDCl_3 , 125MHz) 159.62, 154.19, 142.05, 132.19, 129.67, 115.05, 113.46, 84.37, 80.89, 72.45, 60.14, 42.66, 17.52, 17.38, 17.27, 17.22, 16.94, 16.86, 16.82, 13.58, 13.45, 12.96, 12.73, 12.40;

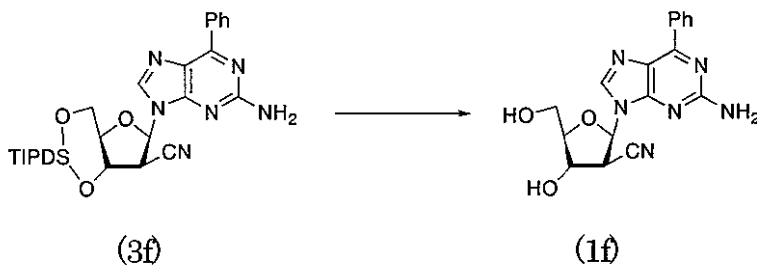
FAB-LRMS m/z 595.4(MH^+); FAB-HRMS(CHCl_3) 計算値: $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}_2$ 594.281, 実測値: 595.2897(MH^+);

【0066】

実施例 15

9-(2-C-シアノ-2-デオキシ--D-アラビノペントフラノシル)-6-フェニルプリン(1f) の合成

【化19】



10

20

【0067】

3f (62mg, 0.114mmol) を MeOH (1.1mL) に溶解し、 NH_4F (42mg, 1.14mmol) を加え 60 にて 1 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3×5+1cm, CHCl_3 :MeOH=10:1) にて精製した。生成物を含む画分を濃縮し、EtOAc にて結晶化を行い、白色結晶 1f (17.5mg, 44%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) 8.70-8.68(m, 2H, Ph), 8.44(s, 1H, H-8), 7.56-7.53(m, 3H, Ph), 6.65(brs, 2H, NH_2), 6.46(d, 1H, H-1', $J_{1',2'}=7.4\text{Hz}$), 6.29(brd, 1H, OH-3', $J_{\text{OH}-3',3'}=5.9\text{Hz}$), 5.18(brt, 1H, OH-5', $J_{\text{OH}-5',5',a}=J_{\text{OH}-5',5',b}=5.4\text{Hz}$), 4.82(dd, 1H, H-3', $J_{3',2'}=7.4\text{Hz}$, $J_{3',4'}=6.1\text{Hz}$), 4.10(t, 1H, H-2', $J_{2',1'}=J_{2',3'}=7.4\text{Hz}$), 4.12-4.06(m, 1H, H-4', H-5');

30

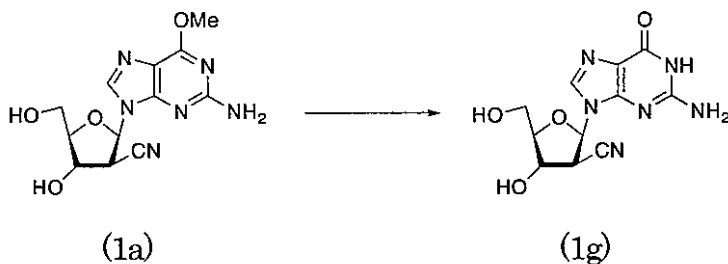
FAB-LRMS m/z 353.1(MH^+); FAB-HRMS (DMSO) 計算値: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$ 352.128, 実測値: 352.1354(MH^+);

【0068】

実施例 16

9-(2-C-シアノ-2-デオキシ--D-アラビノペントフラノシル)グアニン(1g) の合成

【化20】



40

【0069】

1a (25mg, 0.082mmol) を KH_2PO_4 - Na_2HPO_4 バッファ (pH=7.0) (8.2mL) に溶解しアデノシンデアミナーゼ (0.125mL) を加え、37 にて 24 時間恒温槽にてインキュベートした。反応液に活性炭を加え酵素及び生成物を吸着した後、 H_2O にて活性炭を洗浄した。MeOH にて

50

生成物を溶出し、MeOHを減圧下留去した。残渣をC18逆相HPLC(YMC-Pack D-ODS-5-A, 250 × 20mm, 5%MeCN, 0.1%AcOH in H₂O)にて精製し、白色固体1g(5.1mg, 22%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 10.74(brs, 1H, NH), 7.98(s, 1H, H-8), 6.34(brs, 2H, NH₂), 6.28(brs, 1H, OH-3'), 6.24(d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 7.0Hz), 5.14(brs, 1H, OH-5'), 4.71(t, 1H, H-3', J_{3',2'} = J_{3',4'} = 8.5Hz), 4.02(dd, 1H, H-2', J_{2',1'} = 7.0Hz, J_{2',3'} = 8.5Hz), 3.78-3.63(m, 1H, H-4', H-5');

AB-LRMS 計算値 : C₁₁H₁₂N₆O₄292.092, 実測値 : m/z 293.14(MH⁺);

【0070】

実施例 16

10

EBVおよびKSHV増殖抑制効果の評価

合成したCNDAG誘導体1a~gについて、以下のようにしてKSHV感染細胞増殖抑制効果の評価した。DG75(EBV- KSHV-)細胞およびRaji(EBV+ KSHV-)細胞は5000個/ウエルの濃度で、BC2(EBV+ KSHV+)細胞およびBC3(EBV- KSHV+)細胞は10000個/ウエルの濃度で96ウエルプレートに播種した。播種と同時に化合物をそれぞれの最終濃度になるように加えた。5日間培養後、WST-8(Cell counting kit, Dojindo)をそれぞれのウエルに10μl加え、3時間インキュベートした後、吸光度(Ws : 450nm、Wr : 650 nm)を測定した。結果を図1に示す。3回行った結果のS.D.をエラーバーで示した。

【0071】

その結果、1a,1b,1c,1gがEBV感染細胞およびKSHV感染細胞に対して細胞増殖抑制効果を示すことを見いだした。同様にガンシクロビルやアシクロビルについても活性を評価したが、EBVまたはKSHV感染細胞の増殖抑制効果は見られなかった。

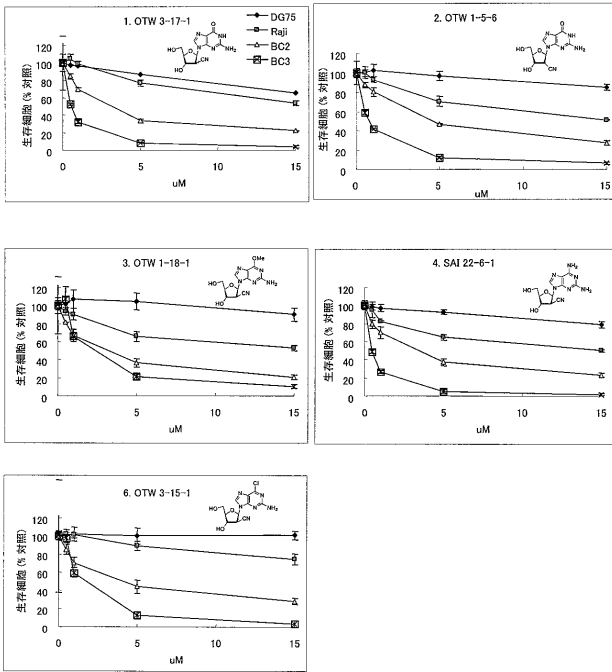
20

【産業上の利用可能性】

【0072】

本発明の化合物は、臓器移植手術時における免疫抑制剤投薬時の感染予防、またHIV潜伏感染患者のエイズ発症時の日和見感染症の治療に有用である。

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2007/057206
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H19/173(2006.01)i, A61K31/711(2006.01)i, A61P31/22(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H19/173, A61K31/711, A61P31/22		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AZUMA, A. et al., Nucleosides and Nucleotides. 122. 2'-C-Cyano-2'-deoxy-1-β-D-arabinofuranosylcytosine and Its Derivatives. A New Class of Nucleoside with a Broad Antitumor Spectrum, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1993, Vol.36, No.26, pp.4183-4189	1-7
A	FAUL, M. M. et al., Synthesis of 2',3'-Dideoxy-3'-hydroxymethylcytidine; A Unique Antiviral Nucleoside, Tetrahedron, 1997, Vol.53, No.24, pp.8085-8104	1-7
A	VELAZQUEZ, S. et al., Synthesis of 2'-C-cyano-2'-deoxy- And 2'-cyano-2',3'-dideoxy-β-D-arabinofuranosyl Nucleosides, Tetrahedron, 1992, Vol.48, No.9, pp.1683-1694	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 12 April, 2007 (12.04.07)	Date of mailing of the international search report 24 April, 2007 (24.04.07)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/057206

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-7695 A (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 January, 2000 (11.01.00), Full text & EP 967220 A1 & US 6242429 B1	1-7
A	JP 2000-95793 A (Isis Pharmaceuticals Inc.), 04 April, 2000 (04.04.00), Full text & WO 94/2501 A1 & EP 651759 A1 & US 5506351 A & US 5856466 A & US 5914396 A	1-7

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2007/057206									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07H19/173(2006.01)i, A61K31/711(2006.01)i, A61P31/22(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07H19/173, A61K31/711, A61P31/22											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2007年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2007年	日本国実用新案登録公報	1996-2007年	日本国登録実用新案公報	1994-2007年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2007年										
日本国実用新案登録公報	1996-2007年										
日本国登録実用新案公報	1994-2007年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
A	AZUMA, A. et al., Nucleosides and Nucleotides. 122. 2'-C-Cyano-2'-deoxy-1-β-D-arabinofuranosylcytosine and Its Derivatives. A New Class of Nucleoside with a Broad Antitumor Spectrum, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1993, Vol.36, No.26, pp.4183-4189	1-7									
A	FAUL, M. M. et al., Synthesis of 2',3'-Dideoxy-3'-hydroxymethylcytidine ; A Unique Antiviral Nucleoside, Tetrahedron, 1997, Vol.53, No.24, pp.8085-8104	1-7									
☞ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☞ パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日に後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 12.04.2007		国際調査報告の発送日 24.04.2007									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9450								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2007/057206
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	VELAZQUEZ, S. et al., Synthesis of 2'-C-cyano-2'-deoxy- And 2'-cyano-2',3'-dideoxy-β-D-arabinofuranosyl Nucleosides, Tetrahedron, 1992, Vol.48, No.9, pp.1683-1694	1-7
A	JP 2000-7695 A (日本臓器製薬株式会社) 2000.01.11, 全文 & EP 967220 A1 & US 6242429 B1	1-7
A	JP 2000-95793 A (アイシス・ファーマシューティカルス・インコーポレーテッド) 2000.04.04, 全文 & WO 94/2501 A1 & EP 651759 A1 & US 5506351 A & US 5856466 A & US 5914396 A	1-7

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 市川 聡

北海道札幌市北区北12条西6丁目 国立大学法人北海道大学 大学院薬学研究院内

(72)発明者 藤室 雅弘

北海道札幌市北区北12条西6丁目 国立大学法人北海道大学 大学院薬学研究院内

(72)発明者 松田 彰

北海道札幌市北区北12条西6丁目 国立大学法人北海道大学 大学院薬学研究院内

Fターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD01 LL36 LL42

4C086 AA01 AA02 AA03 EA18 MA01 MA04 NA14 ZB33

【要約の続き】

される。

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。