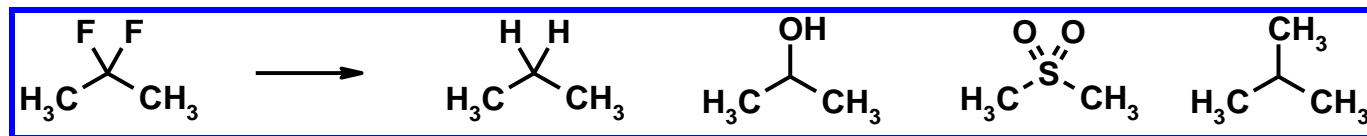


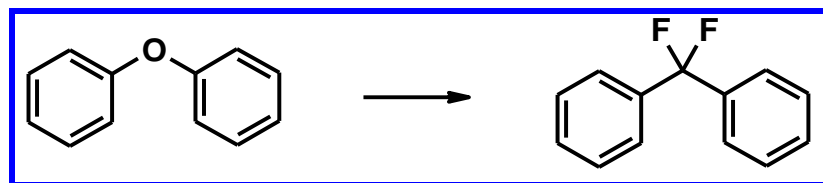
ジフルオロメチレン基と生物学的に等価な官能基

Bioster (Accelrys社データベース)による検索

◆DB中では、ジフルオロメチレン基と生物学的の等価な官能基として、下記の4つが関連付けられていました。

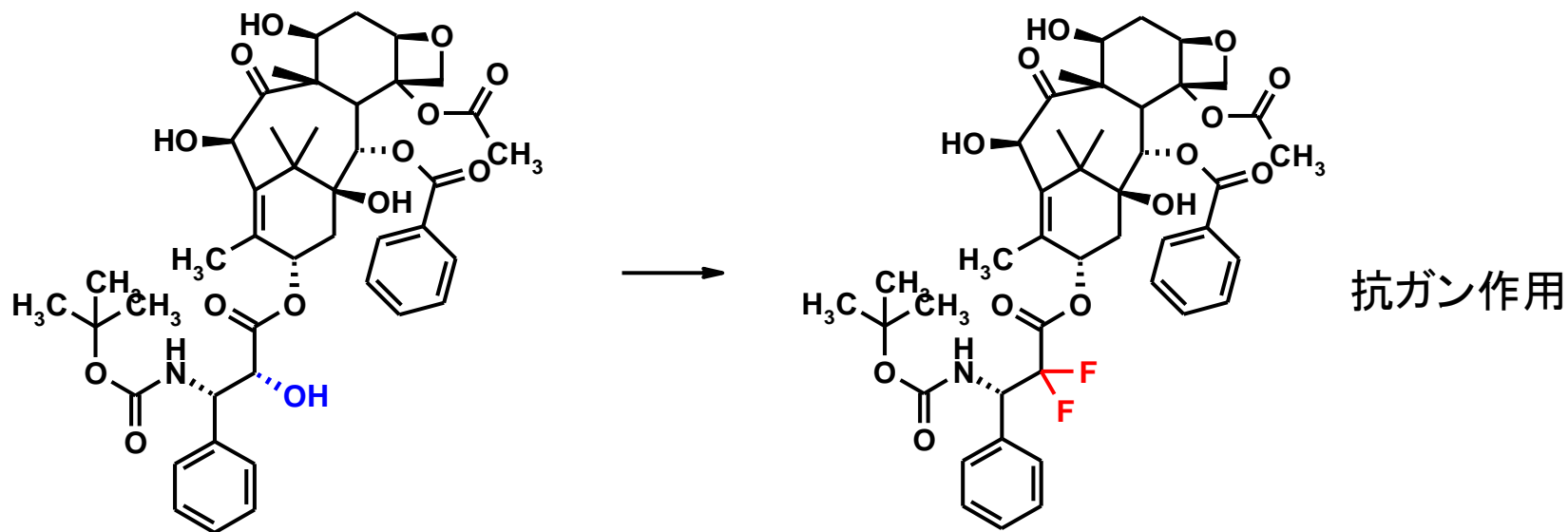


◆先生からお問い合わせいただいたエーテル酸素の変換については、下記のようにジフェニルエーテルに限定された例が1件見つかりました。
他のタイプのエーテル酸素の変換に対してどれだけ一般性があるかは、不明です。

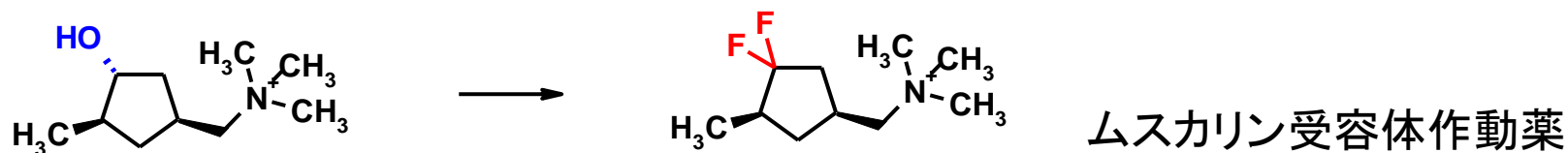


以下にそれぞれの実際の報告例を示します。

アルコール基からの変換例1



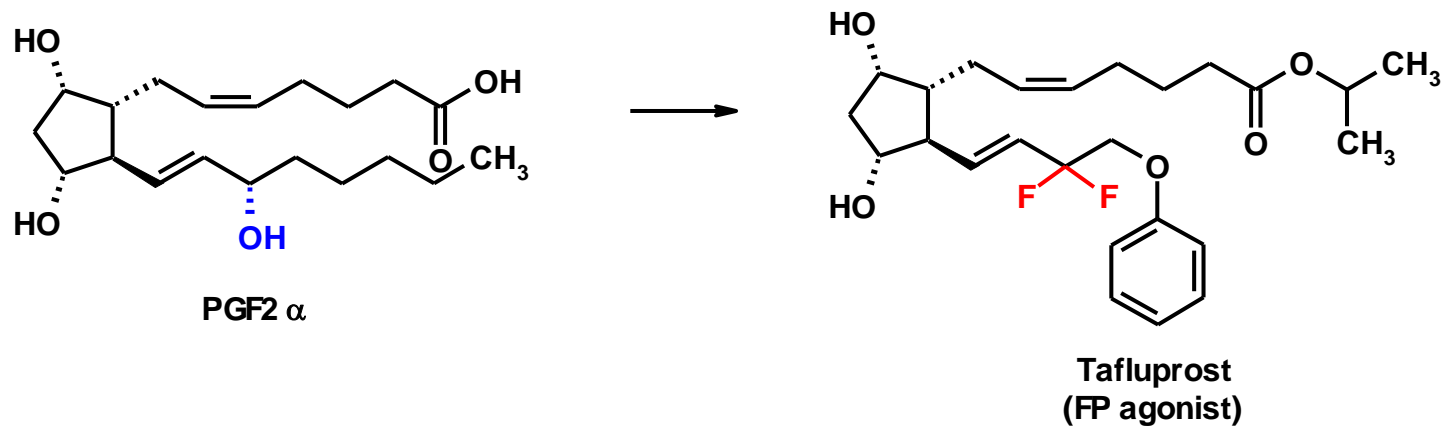
Uoto, K. *et al*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 770.



Angeli, P. *et al*, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1099.

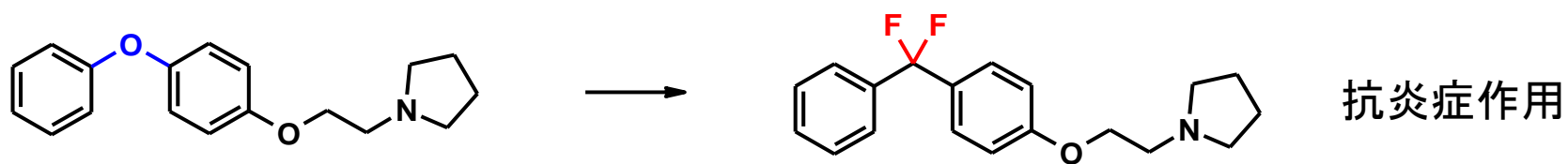
アルコール基からの変換例2

下記の例はDBIにはありませんでしたが、プロスタグランジンの領域で、ジフルオロメチレン基を生かしている例です。



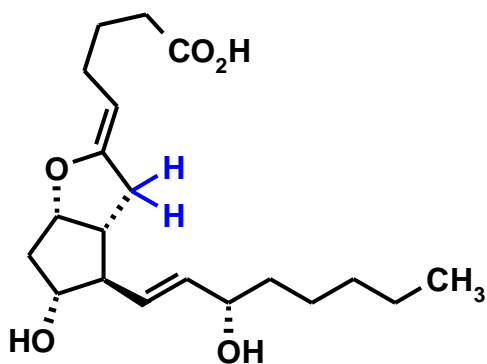
2級アルコールの変換では、不斉点をなくすることができる点も大きなメリットと考えられる

エーテル酸素の変換例

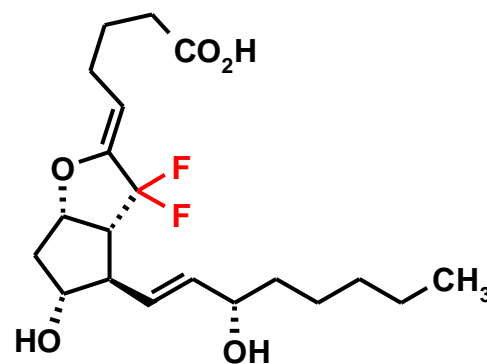


Penning T. D. et al, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 721.

メチレンからの変換例



Prostaglandin I₂ (PGI₂)

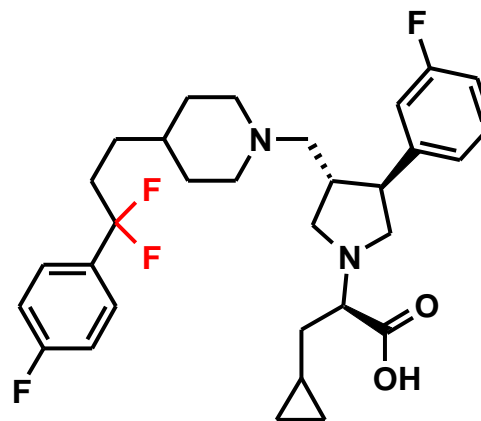
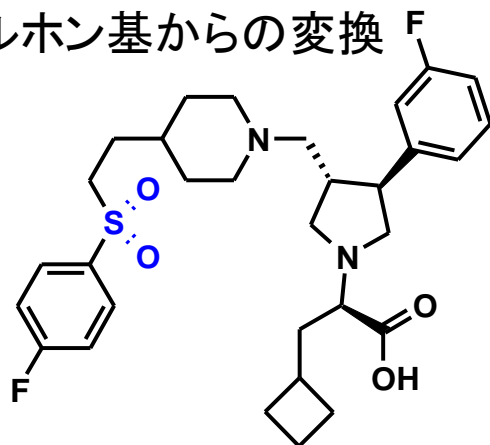


PGI₂安定化誘導体
(エノールエーテルの安定化)

Nakano, T. *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1019.

その他の変換例1

●スルホン基からの変換

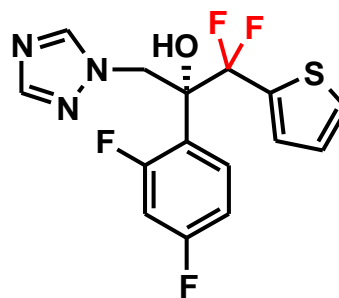
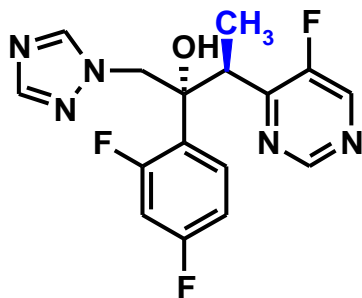


抗ウイルス作用

Lynch, C. L. et al, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 119.

Lynch, C. L. et al, *Org Lett*, **2003**, *5*, 2473.

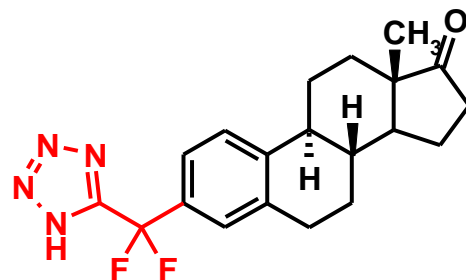
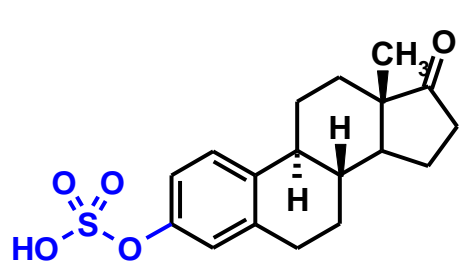
●メチル基からの変換



抗真菌作用

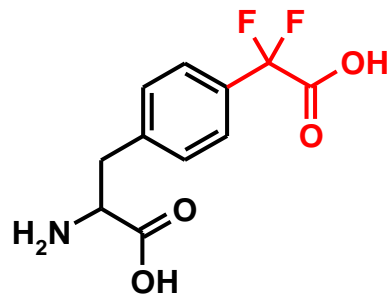
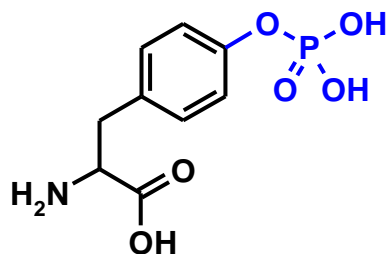
Eto, H et al, *Chem Pharm Bull*, **2000**, *48*, 982.

その他の変換例2



抗腫瘍作用
ステロイド「サルファターゼ」阻害剤

Lapierre, J. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 151.



フォスファターゼ阻害剤

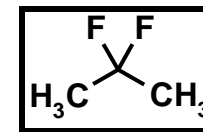
Burke, T. R. Jr. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 347.

酸性官能基変換時の酸性度調節のために導入されている？

ジフルオロメチレン基を有する上市あるいは開発中の化合物

MDDR (MDL Drug Data Report)による検索

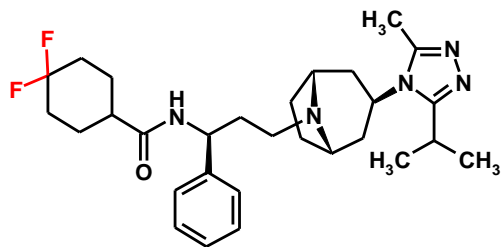
右記構造クエリーで上市あるいは臨床試験中の化合物を検索



→ 24化合物がヒットした

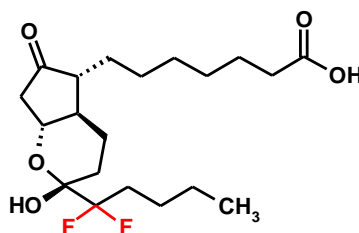
検索クエリー

エーテル酸素をジフルオロメチレン基に置き換えている化合物があるかどうかは不明であるが、そのうちperfluoroやpentafluoroethylではない遊離のジフルオロメチレン基を持つ化合物は下記の通りであった。大半は代謝ブロックを指向して導入されたと推察される。



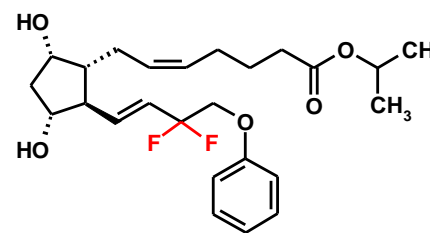
Maraviroc

(HIV感染症, Pfizer, 上市)



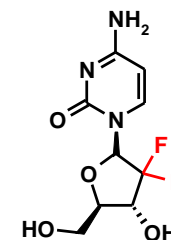
Lubiprostone

(過敏性腸症候群, Sucampo, 上市)



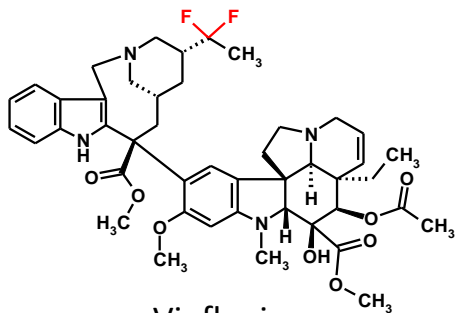
Tafluprost

(緑内障, 参天, 上市)



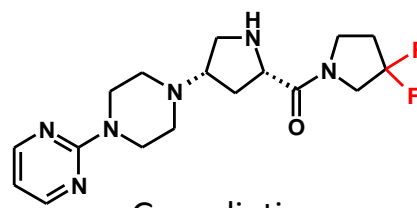
Gemcitabine

(抗腫瘍, Lilly, 上市)



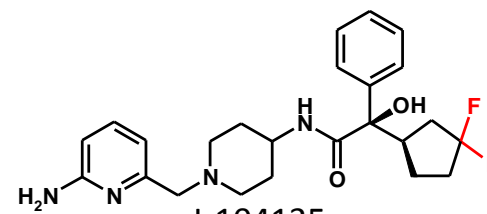
Vinflunine

(抗腫瘍, Pierre Fabre, Phase III)



Gosogliptin

(糖尿病, Pfizer, Phase II)



J-104135

(COPD, Merck, Phase I)