

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-139218

(P2014-139218A)

(43) 公開日 平成26年7月31日(2014.7.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07F 9/6561 (2006.01)</b>	C07F 9/6561 CSP	4C057
<b>A61P 31/20 (2006.01)</b>	A61P 31/20	4C086
<b>A61P 1/16 (2006.01)</b>	A61P 1/16	4H050
<b>A61K 31/675 (2006.01)</b>	A61K 31/675	
<b>C07H 19/20 (2006.01)</b>	C07H 19/20	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 238 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-60859 (P2014-60859)  
 (22) 出願日 平成26年3月24日 (2014. 3. 24)  
 (62) 分割の表示 特願2009-544100 (P2009-544100)  
 の分割  
 原出願日 平成19年12月28日 (2007. 12. 28)  
 (31) 優先権主張番号 60/877, 944  
 (32) 優先日 平成18年12月28日 (2006. 12. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/936, 290  
 (32) 優先日 平成19年6月18日 (2007. 6. 18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/985, 891  
 (32) 優先日 平成19年11月6日 (2007. 11. 6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508186554  
 イデニク プハルマセウティカルス, イン  
 コーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 02139 マサチュー  
 セッツ州 ケンブリッジ ハムプシレ ス  
 トリート 60  
 (71) 出願人 505074285  
 セントレ ナショナル デ ラ レチャー  
 チェ シャーティフィック  
 フランス, F-75794 パリ セデッ  
 クス 16, リュ ミッシュール-アンジェ  
 3

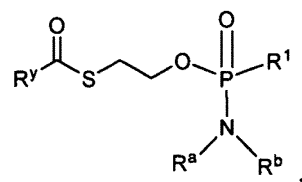
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウイルス感染の治療のための化合物、及び医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 C型肝炎ウイルス感染、及びB型肝炎ウイルス感染を含むウイルス感染の治療に使用するための化合物の提供。

【解決手段】 下式に示された化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態。



(式中; R<sup>y</sup>は、任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノなどであり、R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、それぞれ独立して水素、又は任意に置換されたアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールなどであるか、又は、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環などを形成し、及び、R<sup>1</sup>は、抗ウイルス薬のヒドロキシ基からの水素の除去によって誘導できる部分であり、式中任意に、R<sup>y</sup>がtert-ブチル、又はヒドロキシ-tert-ブチルであるときに、R<sup>1</sup>は、3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジンではない。)

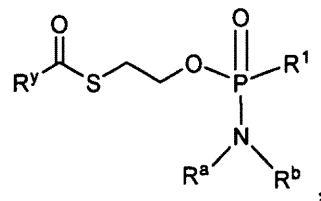
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式：

## 【化 1】



10

の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態（式中；

R<sup>y</sup>は、任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシアルキル、アミノ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり；

R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、以下の通りに選択され：

i) R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、それぞれ独立して水素、又は任意に置換されたアルキル、カルボキシアリル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、

ii) R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環若しくはヘテロアリール環を形成し；及び、

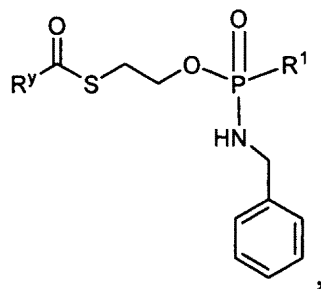
R<sup>1</sup>は、抗ウイルス薬のヒドロキシ基からの水素の除去によって誘導できる部分であり、

並びに、式中任意に、R<sup>y</sup>がtert-ブチル、又はヒドロキシ-tert-ブチルであるときに、R<sup>1</sup>は、3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジンではない。 )。

## 【請求項 2】

式：

## 【化 2】



30

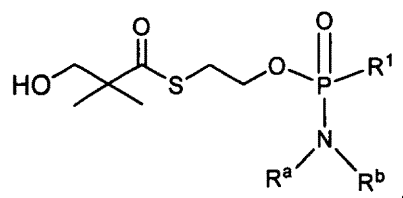
を有する、請求項1の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態。

40

## 【請求項 3】

式：

## 【化 3】



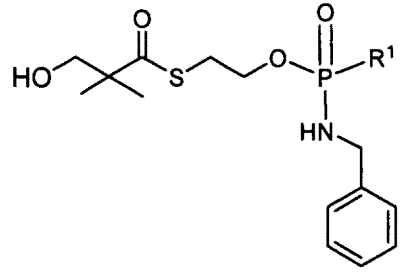
50

を有する、請求項1の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態。

【請求項4】

式：

【化4】



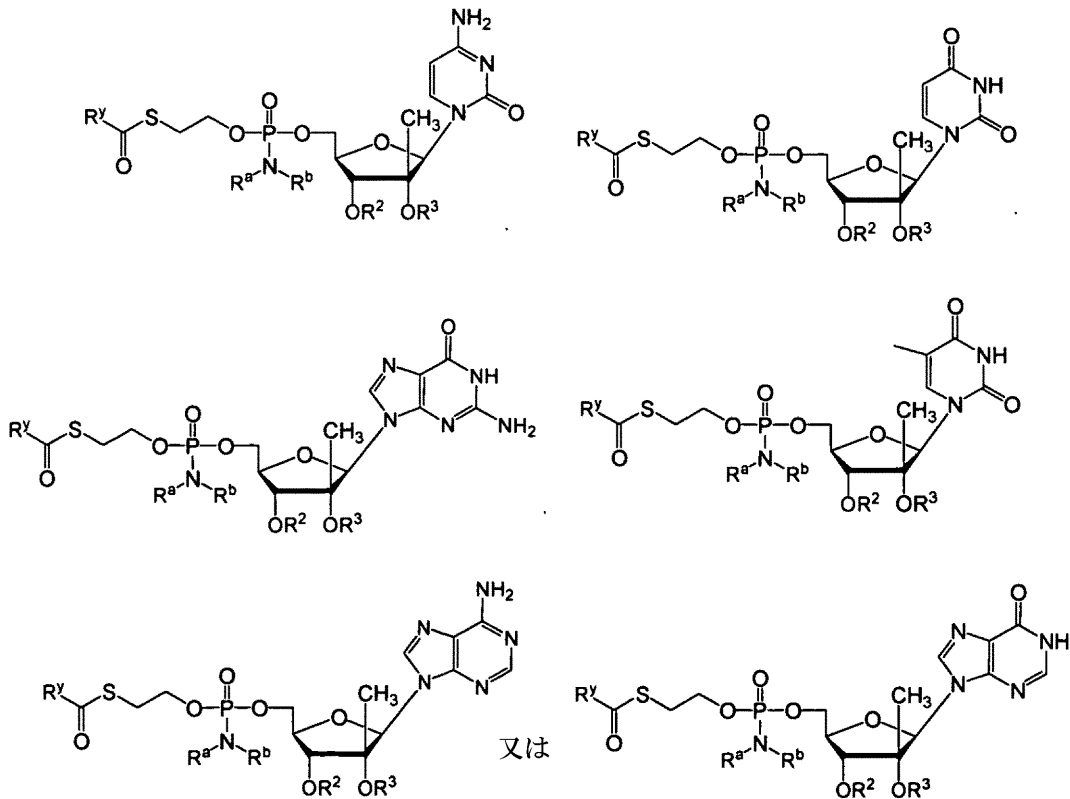
10

を有する、請求項1の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態。

【請求項5】

式：

【化5】



20

30

40

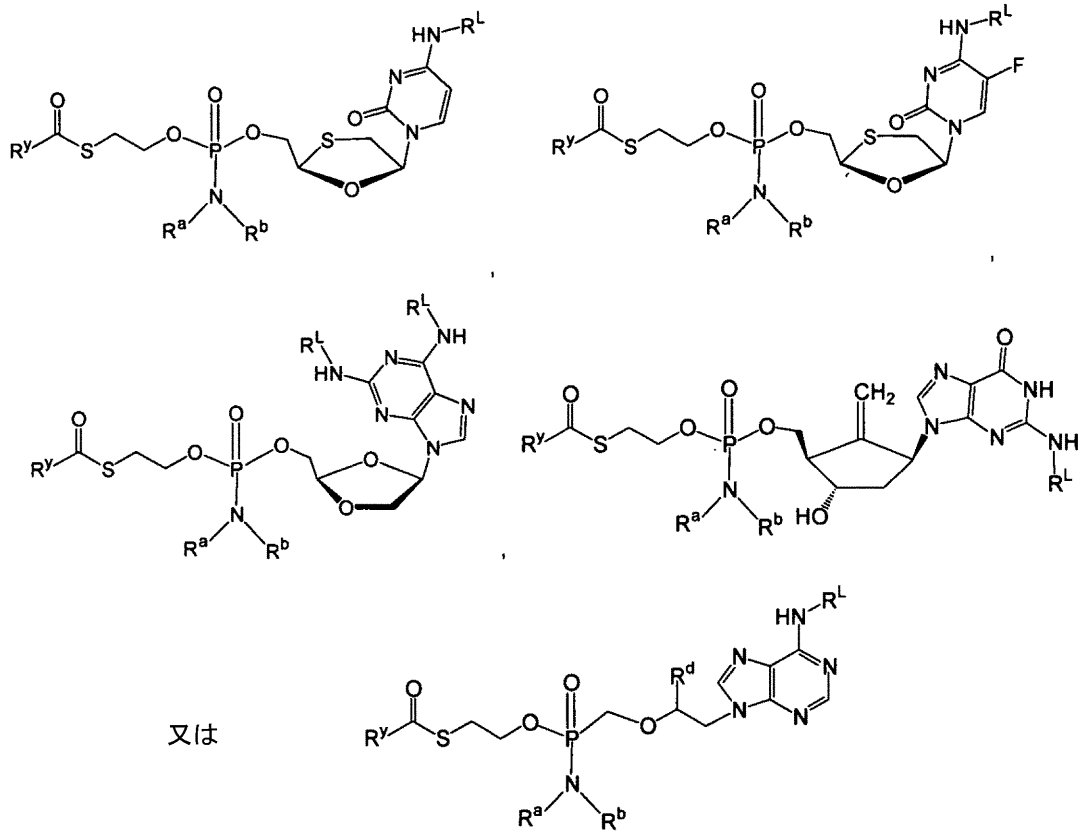
を有する、請求項1の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態

(式中、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ独立してHであるか、又は $R^2$ 、及び $R^3$ は、アルキル、エステル、又はカルバメート結合によって環状基を形成するように連結される。)

【請求項6】

式：

## 【化6】



を有する、請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態

(式中、 $R^d$ は、水素、メチル、又はメトキシであり；

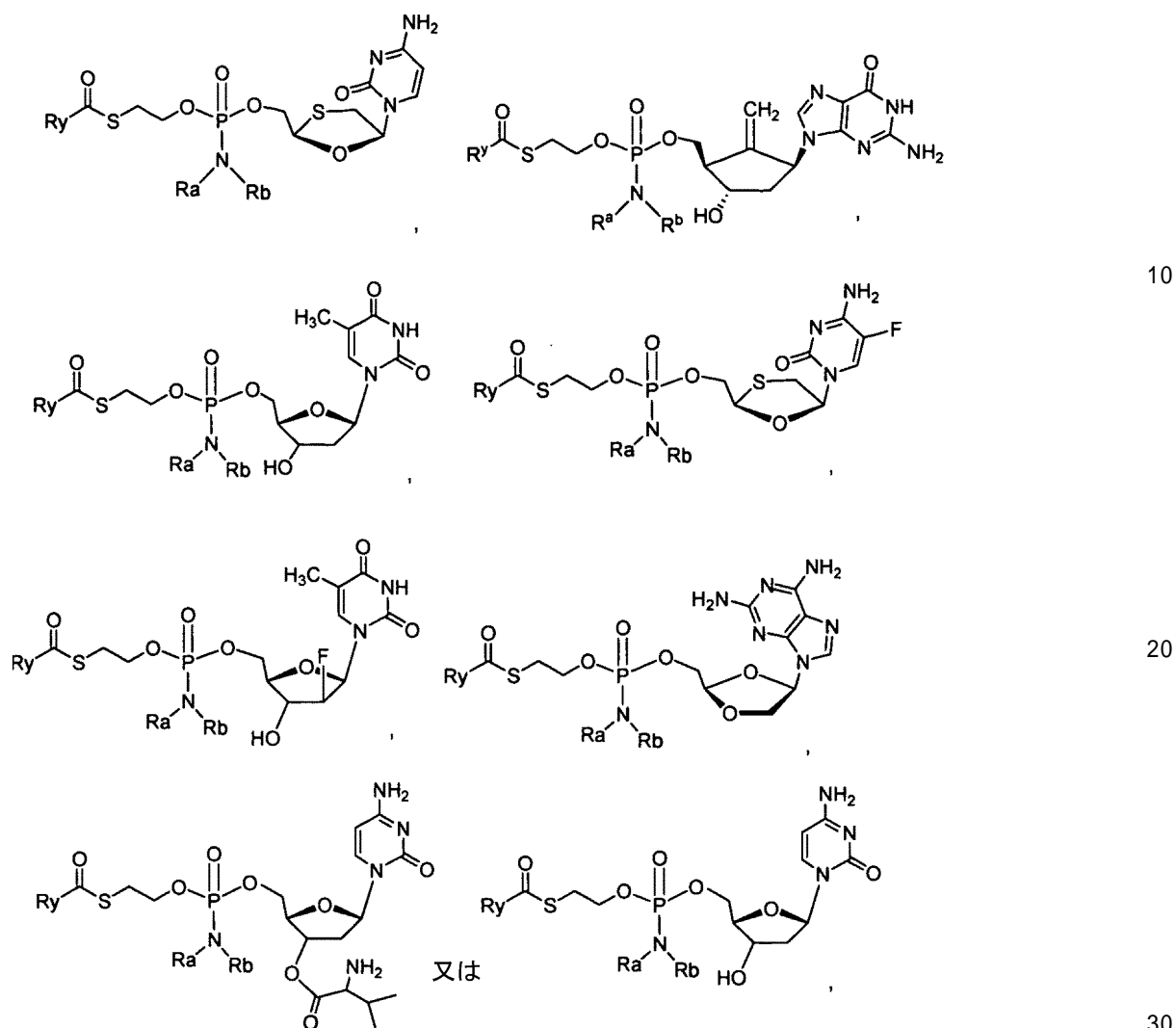
それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、若しくは環状のアルキル；アシル；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアリル、CO-アリールオキシアリル、CO-置換されたアリール、スルホナートエステル、脂質、アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。)

30

## 【請求項7】

式：

## 【化 7】



を有する、請求項1の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態。

## 【請求項 8】

R<sup>y</sup>が置換されたアルキルであり、かつR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジルである、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 9】

R<sup>y</sup>がヒドロキシアリル、又はアミノアリルである、請求項7記載の化合物。

## 【請求項 10】

R<sup>y</sup>が-OR<sup>c</sup>、-C(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>、又はNHR<sup>c</sup>-であり、式中それぞれのR<sup>c</sup>は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリールであり；かつR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジルである、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 11】

R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が独立して水素、ベンジル、又は置換されたアルキルである、請求項1～10のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sup>y</sup>がアルキル、及びヒドロキシアリルからなる群から選択される、請求項1～11のいずれか1項記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 13】

R<sup>γ</sup>が-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHある、請求項1～12のいずれか記載の化合物。

## 【請求項 14】

R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>がそれぞれの水素であり、R<sup>a</sup>が水素であり、R<sup>b</sup>がベンジルであり、かつR<sup>γ</sup>が-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである、請求項1～13のいずれか記載の化合物。

## 【請求項 15】

R<sup>1</sup>がリバピリン、ピラミジン、パロピシタピン、PSI-6130、及びMK-0608から選択される、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 16】

R<sup>1</sup>がレシキモド、又はセルゴシビルから選択される、請求項1記載の化合物。

10

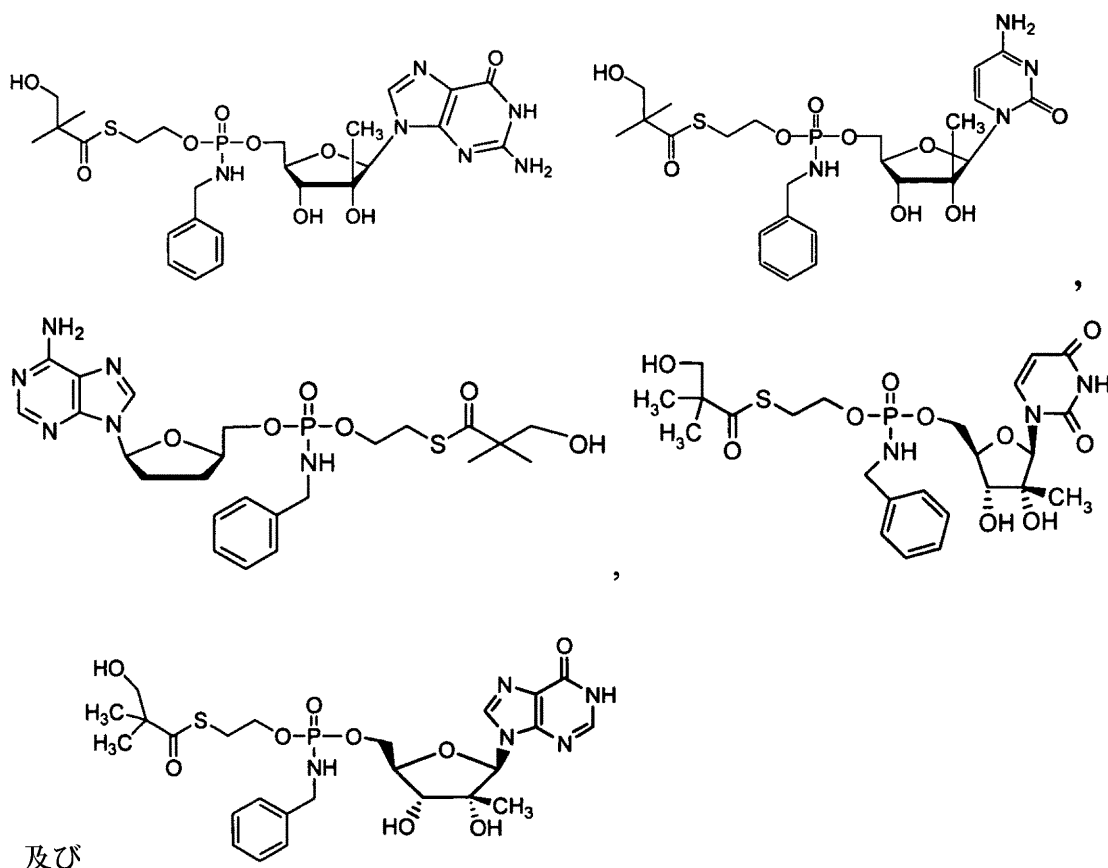
## 【請求項 17】

R<sup>1</sup>がラミブジン、エンテカビル、テルビブジン、ラシビル、エムトリシタピン、クレブジン、アムドキシビル、バルトルシタピン、テノフォビル、及びアデフォビルから選択される、請求項1記載の化合物

## 【請求項 18】

以下から選択される請求項1記載の化合物：

## 【化 8】



20

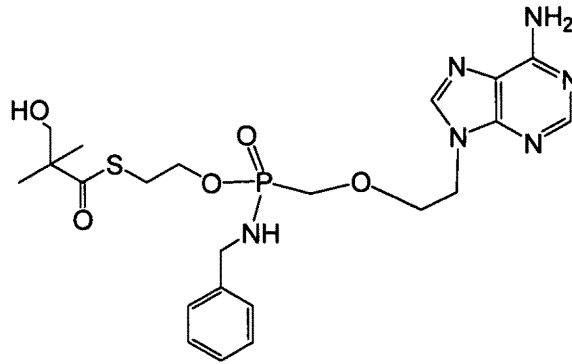
30

40

## 【請求項 19】

以下の構造を有する請求項1記載の化合物：

## 【化9】



10

## 【請求項20】

フラビウイルス科ウイルス、又はB型肝炎ウイルスに感染した宿主の治療のための方法であって、請求項1、2、3、4、又は5のいずれか1項記載の化合物の有効な治療量を投与することを含む、前記方法。

## 【請求項21】

前記ウイルスがC型肝炎である、請求項20記載の方法。

## 【請求項22】

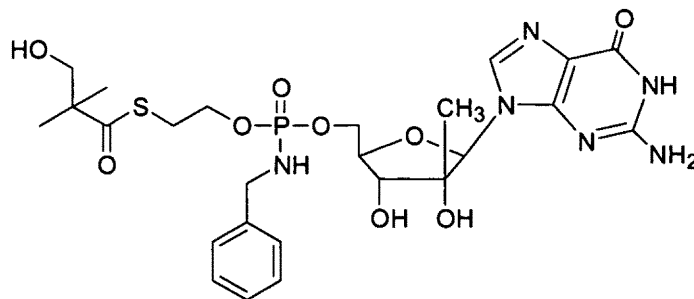
前記宿主がヒトである、請求項21記載の方法。

20

## 【請求項23】

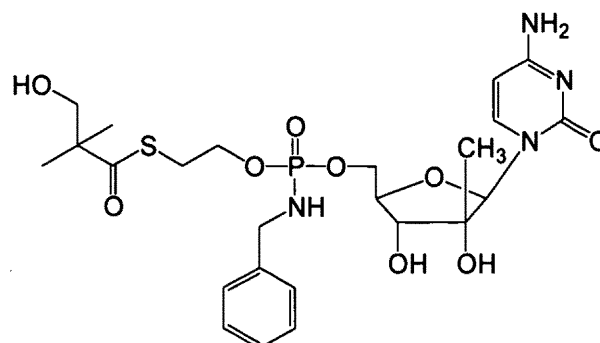
前記化合物が

## 【化10】



30

又は



40

、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体である、請求項21記載の方法。

## 【請求項24】

前記投与が前記宿主の肝臓に前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体の相当量を指示する、請求項21記載の方法。

## 【請求項25】

前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体が、インターフェ

50

ロン、リバビリン、インターロイキン、NS3プロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、フェナントレンキノン、チアゾリジン誘導体、チアゾリジン、ベンズアニリド、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、グリオトキシシン、セルレニン、アンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド、IRES依存的翻訳の阻害剤、及びリボザイムからなる群から任意に選択される第2の抗ウイルス薬と組み合わせ、又は交互に投与される、請求項21記載の方法。

【請求項26】

前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体が、インターフェロン、リバビリン、インターロイキン、NS3プロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、フェナントレンキノン、チアゾリジン誘導体、チアゾリジン、ベンズアニリド、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、グリオトキシシン、セルレニン、アンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド、IRES依存的な翻訳の阻害剤、及びリボザイムからなる群から任意に選択される第2の抗ウイルス薬と組み合わせ、又は交互に投与される、請求項24記載の方法。

10

【請求項27】

前記第2の薬剤が、ペグ化されたインターフェロン 2a、インターフェロンアルファコン-1、天然のインターフェロン、アルプフェロン、インターフェロン -1a、オメガインターフェロン、インターフェロン 、インターフェロン 、インターフェロン 、インターフェロン 、及びインターフェロン -1bからなる群から選択される、請求項26記載の方法。

20

【請求項28】

前記宿主がヒトである、請求項24記載の方法。

【請求項29】

前記投与が、前記宿主の肝臓に前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体の相当量を向ける、請求項28記載の方法。

【請求項30】

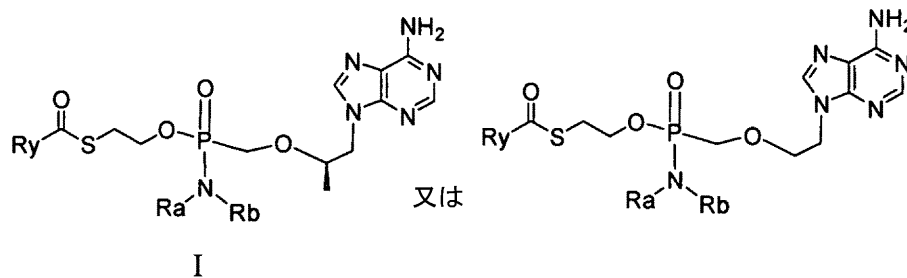
B型肝炎ウイルスに感染したヒト宿主を治療することを含む、請求項20記載の方法。

【請求項31】

前記化合物が

【化11】

30



のものであり、

40

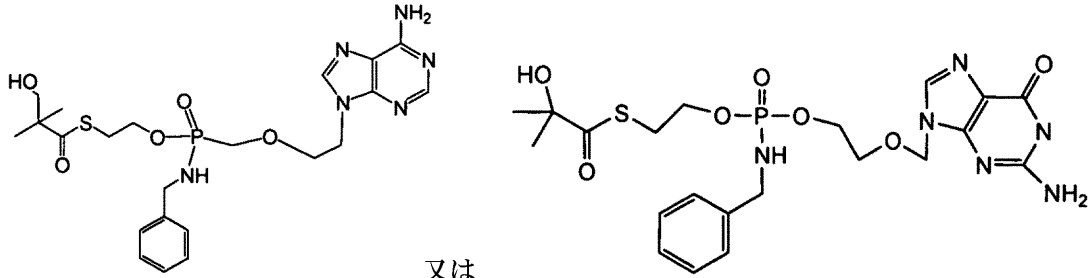
式中、R<sup>y</sup>は、ヒドロキシアルキルであり、及び任意に-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHであり；

式中、R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジルであり；かつ、

式中任意に、該化合物は、



## 【化 1 2】



又は

;

10

であり、かつ、

式中任意に、前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩は、インターフェロン -2b、ペグインターフェロン -2a、ラミブジン、エンテカビル、テルビブジン、ラシビル、エムトリシタピン、クレブジン、アムドキシビル、パルトルシタピン、テノフォビル、及びアデフォビルから任意に選択される第2の抗ウイルス薬と組み合わせて、又は交互に投与される、請求項30記載の方法。

## 【請求項 3 2】

前記投与が、前記宿主の肝臓に、前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩の相当量を向ける、請求項31記載の方法。

## 【請求項 3 3】

C型肝炎、又はB型肝炎感染の治療方法であって、その必要のある個体にヌクレオシド若しくはヌクレオシド類似体のホスホラミダート又はホスホノアミダート誘導体、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体の治療有効量を投与することを含む、前記方法。

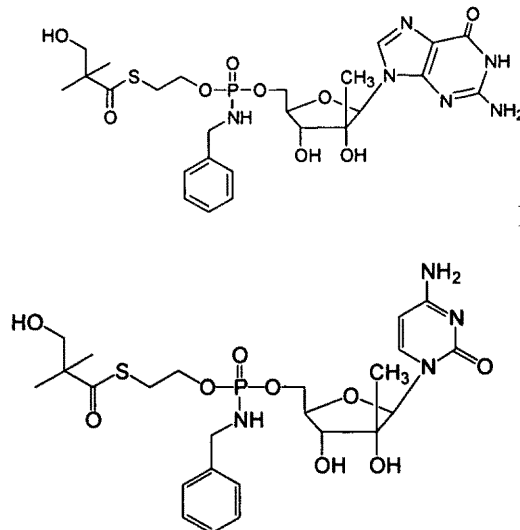
## 【請求項 3 4】

請求項1、2、3、4、又は5のいずれかの化合物、及び医薬として許容し得る賦形剤、担体、又は希釈剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 3 5】

前記化合物が、

## 【化 1 3】



又は

30

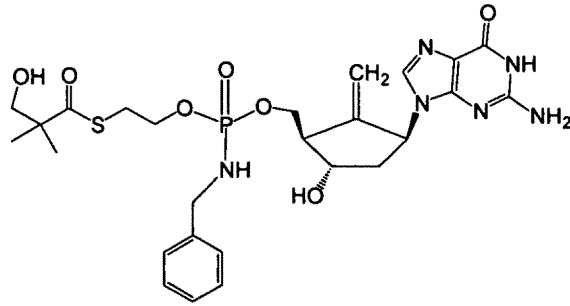
40

又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体である、請求項34記載の組成物。

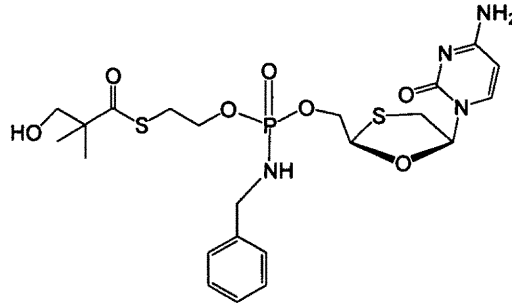
## 【請求項 3 6】

前記化合物が、

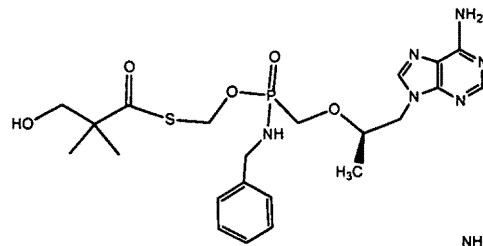
【化 1 4】



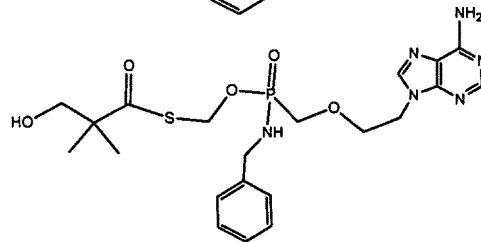
10



20

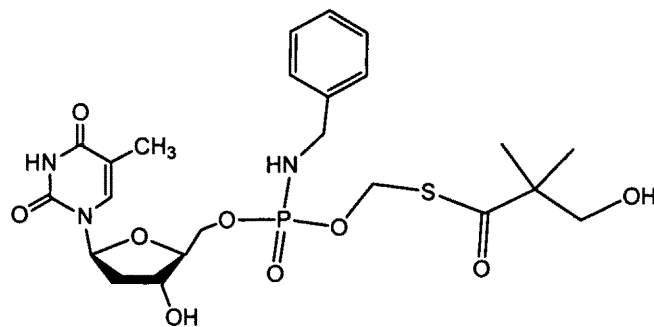


30



40

及び



又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体から選択される、請求項34記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記組成物が経口製剤である、請求項34記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物が経口製剤である、請求項36記載の組成物。

50

## 【請求項 39】

フラビウイルス科ウイルス、又はB型肝炎ウイルスに感染した宿主の治療のための、請求項1、2、3、4、又は5のいずれか1項記載の化合物の使用。

## 【請求項 40】

前記ウイルスがC型肝炎である、請求項39記載の使用。

## 【請求項 41】

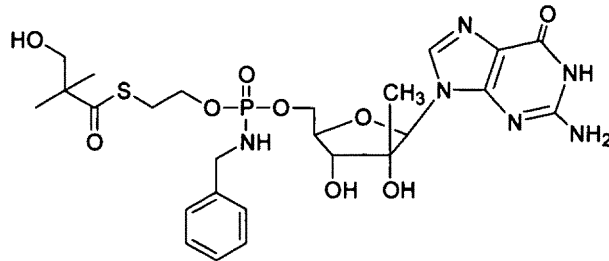
前記宿主がヒトである、請求項40記載の使用。

## 【請求項 42】

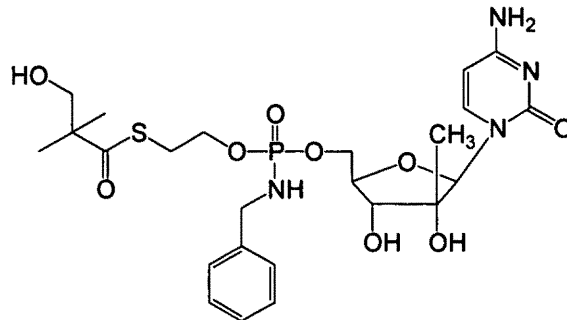
前記化合物が、

## 【化 15】

10



又は



20

、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体である、請求項39記載の使用。

## 【請求項 43】

30

前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体の相当量が、前記宿主の肝臓に向けられる、請求項39記載の使用。

## 【請求項 44】

前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体が、インターフェロン、リバビリン、インターロイキン、NS3プロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、フェナントレンキノン、チアゾリジン誘導体、チアゾリジン、ベンズアニリド、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、グリオトキシシン、セルレニン、アンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド、IRES依存的翻訳阻害剤、及びリボザイムからなる群から任意に選択される第2の抗ウイルス薬と組み合わせて、又は交互に投与される、請求項39記載の使用。

40

## 【請求項 45】

前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体が、インターフェロン、リバビリン、インターロイキン、NS3プロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、フェナントレンキノン、チアゾリジン誘導体、チアゾリジン、ベンズアニリド、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、グリオトキシシン、セルレニン、アンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド、IRES依存的翻訳阻害剤、及びリボザイムからなる群から選択される第2の抗ウイルス薬と組み合わせて、又は交互において投与される、請求項44記載の使用。

## 【請求項 46】

前記第2の薬剤が、ペグ化されたインターフェロン 2a、インターフェロンアルファコ

50

ン-1、天然のインターフェロン、アルプフェロン、インターフェロン -1a、オメガインターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、及びインターフェロン -1bからなる群から選択される、請求項45記載の使用。

【請求項 47】

前記宿主がヒトである、請求項43記載の使用。

【請求項 48】

前記投与が、前記宿主の肝臓に、前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体の相当量を用いる、請求項47記載の使用。

【請求項 49】

前記治療が、B型肝炎ウイルスに感染したヒト宿主に対して該化合物を投与することを含む、請求項39記載の使用。

10

【請求項 50】

前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩が、インターフェロン -2b、ペグインターフェロン -2a、ラミブジン、エンテカビル、テルビブジン、ラシビル、エムトリシタピン、クレブジン、アムドキシビル、パルトルシタピン、テノフォビル、及びアデフォビルから任意に選択される第2の抗ウイルス薬と組み合わせて、又は交互に投与される、請求項49記載の使用。

【請求項 51】

前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩の相当量が前記宿主の肝臓に向けられる、請求項50記載の使用。

20

【請求項 52】

C型肝炎、又はB型肝炎感染の治療のための、ヌクレオシド若しくはヌクレオシド類似体のホスホラミダート又はホスホノアミダート誘導体、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは立体異性体の使用。

【請求項 53】

フラビウイルス科ウイルス、又はB型肝炎ウイルスに感染した宿主の治療のための医薬を調製するための、請求項1～19のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 54】

前記ウイルスがC型肝炎である、請求項53記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本特許出願は、1) 2006年12月28日に提出された米国仮特許出願第60/877,944号；2) 2007年6月18日に提出された米国仮特許出願第60/936,290号；及び3) 2007年11月6日に提出された米国仮特許出願第60/985,891号に対する優先権の利益を主張する。上述した出願の開示は、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

(分野)

その必要のある宿主において、C型肝炎ウイルス感染、及びB型肝炎ウイルス感染を含むウイルス感染の治療に使用するための化合物、方法、並びに医薬組成物が、本明細書に提供される。特定の実施態様において、肝臓における薬物の濃縮が可能なホスホラミダート又はホスホノアミダートヌクレオシド化合物が提供される。

40

【背景技術】

【0002】

(背景)

(フラビウイルス科 (flaviviridae) ウイルス)

ウイルスのフラビウイルス科ファミリーには、少なくとも3つの異なる属：ウシ、及びブタにおいて疾患を生じさせるペスチウイルス；デング熱、及び黄色熱などの疾患の原因であるフラビウイルス；並びにその唯一のメンバーがHCVであるヘパシウイルス；を含む

50

。フラビウイルス属は、血清学的な関連性に基づいてグループ分けされた68を超えるメンバーを含む (Calisherらの文献、*J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43)。臨床症状は、一様ではなく、熱、脳炎、及び出血熱を含む (フィールズウイルス学 (Fields Virology)、編集者: Fields, B. N., Knipe, D. M. 及び Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Chapter 31, 931-959)。ヒト疾患に関連した世界的懸念のフラビウイルスには、デング出血熱ウイルス (DHF)、黄熱ウイルス、ショック症候群、及び日本脳炎ウイルスを含む (Halstead, S. B.の文献、*Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251-264; Halstead, S. B.の文献、*Science*, 239: 476-481, 1988; Monath, T. P.の文献、*New Eng. J. Med.*, 1988, 319, 641-643)。

#### 【0003】

ペスチウイルス属には、ウシウイルス性下痢ウイルス (BVDV)、古典的ブタ熱ウイルス (CSFV、豚コレラウイルスとも呼ばれる)、及びヒツジのボーダー病ウイルス (BDV) を含む (Moennig, V.らの文献、*Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98)。家畜化された家畜類 (ウシ、ブタ、及びヒツジ) のペスチウイルス感染は、世界的にかなりの経済的損失を生じさせる。BVDVは、ウシにおいて粘膜症を引き起こし、家畜産業にとってきわめて経済的に重要である (Meyers, G. 及び Thiel, H.J.の文献、*ウイルス研究の進歩 (Advances in Virus Research)*, 1996, 47, 53-118; Moennig V.らの文献、*Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98)。ヒトペスチウイルスは、動物ペスチウイルスほど広範に特徴づけられていない。しかし、血清学的調査では、ヒトにおけるかなりのペスチウイルス曝露を示す。

#### 【0004】

ペスチウイルス、及びヘパシウイルスは、フラビウイルス科内の密接に関連したウイルス群である。この科のその他の密接に関連したウイルスには、GBウイルスA、GBウイルスA様病原体、GBウイルス-B、及びGBウイルス-C (肝炎Gウイルス (HGV) とも呼ばれる) を含む。ヘパシウイルス群 (C型肝炎ウイルス; HCV) は、多数の、密接に関連しているが、遺伝子型的に識別可能なヒトに感染するウイルスからなる。およそ6つのHCV遺伝子型、及び50を超えるサブタイプがある。ペスチウイルスとヘパシウイルスとの間の類似性により、ヘパシウイルスが細胞培養において効率的に増殖する能力が乏しいことと合わせて、ウシウイルス性下痢ウイルス (BVDV) は、HCVウイルスを研究するための代用として使用されることが多い。

#### 【0005】

ペスチウイルス、及びヘパシウイルスの遺伝的組成は、非常に類似している。これらのポジティブ鎖RNAウイルスは、ウイルス複製のために必要な全てのウイルスタンパク質をコードする単一の大きなオープンリーディングフレーム (ORF) を有する。これらのタンパク質は、ポリタンパク質として発現され、細胞、及びウイルスでコードされたプロテイナーゼの両方によって翻訳と同時に、及び翻訳後にプロセスされて、成熟ウイルスタンパク質を産生する。ウイルスゲノムRNAの複製を担うウイルスタンパク質は、ほぼカルボキシ末端内に位置する。ORFの2/3は、非構造 (NS) タンパク質と名付けられている。ペスチウイルス、及びヘパシウイルスのORFの非構造タンパク質部分の遺伝的組成、及びポリタンパク質プロセッシングは、非常に類似している。ペスチウイルス、及びヘパシウイルスの両者について、成熟した非構造 (NS) タンパク質は、ORFの非構造タンパク質コード領域のアミノ末端からカルボキシ末端への順序で、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、及びNS5Bからなる。

#### 【0006】

ペスチウイルス、及びヘパシウイルスのNSタンパク質は、特異的なタンパク質機能の特徴である配列ドメインを共有する。例えば、両群のウイルスのNS3タンパク質は、セリンプロテイナーゼに、及びヘリカーゼに特徴的なアミノ酸配列モチーフを有する (Gorbalenyaらの文献 (1988) *Nature* 333: 22; Bazan及びFletterickの文献 (1989) *Virology* 171: 637-639; Gorbalenyaらの文献 (1989) *Nucleic Acid Res.* 17: 3889-3897)。同様に、ペスチウイルス、及びヘパシウイルスのNS5Bタンパク質は、RNA特異的RNAポリメラーゼに特徴的なモチーフを有する (Koonin, E.V. 及び Dolja, V.V.の文献 (1993) *Crit. Rev. Bi*

10

20

30

40

50

ochem. Molec. Biol. 28:375-430)。

【0007】

ウイルスのライフサイクルにおけるペスチウイルス、及びヘパシウイルスのNSタンパク質の実際の役割並びに機能は、まさに類似している。いずれの場合においても、NS3セリンプロテナーゼが、ORFのその位置の下流のポリタンパク質前駆体の全てのタンパク質分解プロセッシングを担う (Wiskerchen及びCollettの文献 (1991) *Virology* 184 : 341-350 ; Bartenschlagerらの文献 (1993) *J. Virol.* 67 : 3835-3844 ; Eckartらの文献 (1993) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192 : 399-406 ; Grakouiらの文献 (1993) *J. Virol.* 67 : 2832-2843 ; Grakouiらの文献 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 : 10583-10587 ; Hijikataらの文献 (1993) *J. Virol.* 67 : 4665-4675 ; Tomeらの文献 (1993) *J. Virol.* 67 : 4017-4026)。NS4Aタンパク質は、いずれの場合においても、NS3セリンプロテナーゼと共に補因子として作用する (Bartenschlagerらの文献 (1994) *J. Virol.* 68 : 5045-5055 ; Fallaらの文献 (1994) *J. Virol.* 68 : 3753-3760 ; Linらの文献 (1994) 68 : 8147-8157 ; Xuらの文献 (1997) *J. Virol.* 71 : 5312-5322)。また、両ウイルスのNS3タンパク質は、ヘリカーゼとしても機能する (Kimらの文献 (1995) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 215 : 160-166 ; Jin、及びPetersonの文献 (1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, 323 : 47-53 ; Warrener、及びCollettの文献 (1995) *J. Virol.* 69 : 1720-1726)。最後に、ペスチウイルス、及びヘパシウイルスのNS5Bタンパク質は、予測されたRNA特異的RNAポリメラーゼ活性を有する (Behrensらの文献 (1996) *EMBOJ.* 15 : 12-22 ; Lchmannらの文献 (1997) *J. Virol.* 71 : 8416-8428 ; Yuanの文献 (1997) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 232 : 231-235 ; Hagedornの文献、PCT WO97/12033号 ; 米国特許第5,981,247号 ; 第6,248,589号、及び第6,461,845号、Zhongらの文献 (1998) *J. Virol.* 72.9365-9369)。

【0008】

(C型肝炎ウイルス)

C型肝炎ウイルス (HCV) は、世界的な慢性肝疾患の主因である。(Boyer, N.らの文献、*J. Hepatol.* 32 : 98-112, 2000)。HCVは、ゆっくりと増殖してウイルス感染を生じさせ、かつ肝硬変、及び肝臓癌の主な原因である (Di Besceglie, A. M.及びBacon, B. R.の文献、*Scientific American*, 10月 : 80-85, (1999) ; Boyer, N.らの文献 *J. Hepatol.* 32 : 98-112, 2000)。ほぼ170,000,000人の人々が、世界中でHCVに感染している。(Boyer, N.らの文献 *J. Hepatol.* 32 : 98-112, 2000)。慢性C型肝炎感染によって生じる肝硬変は、米国において1年あたり8000~12,000人の死亡の原因となっており、HCV感染は、肝移植のための主要な指標である。

【0009】

HCVは、輸血後肝炎の少なくとも80%、及び散発性の急性肝炎の相当な割合を引き起こすことが知られている。予備的な証拠も、「特発性の」慢性肝炎、「原因不明の」肝硬変、及びおそらくB型肝炎ウイルス (HBV) などのその他の肝炎ウイルスとは無関係な肝臓癌の多くの場合にHCVを関係づけている。少数の健康な人々は、慢性HCV保菌者であると思われる、地理学的、及びその他の疫学的要因で変化する。数は、HBVに対するものを実質的に上回っているであろうが、情報は、いまだ予備的であり ; これらの人々のどの程度が無症状性慢性肝疾患であるかどうかは、不明である。(Merck Manual、ch. 69、p.901、第16版、(1992))。

【0010】

HCVは、およそ9.4kbのポジティブ-センス一本鎖RNAゲノムを含む外膜ウイルスである。ウイルスゲノムは、5'非翻訳領域 (UTR)、およそ3011アミノ酸のポリタンパク質前駆体をコードする長いオープンリーディングフレーム、及び短い3'UTRからなる。5'UTRは、HCVゲノムで最も高度に保存された部分であり、ポリタンパク質翻訳の開始、及び制御に重要である。HCVゲノムの翻訳は、配列内リボソーム進入として知られるcap非依存的メカニズムによって開始される。このメカニズムは、配列内リボソーム進入部位 (IRES) として知られるRNA配列に対してリボソームを結合することを含む。RNAシュドノット構造は、HCV IRESの必須な構造エレメントであることが最近決定された。ウイルス構造タンパク質

には、ヌクレオカプシドコアタンパク質 (C)、並びに2つのエンベロープ糖タンパク質、E1、及びE2を含む。また、HCVは、2つのプロテイナーゼ、NS2-NS3領域によってコードされる亜鉛依存的メタロプロテイナーゼ、及びNS3領域においてコードされるセリンプロテイナーゼをコードする。これらのプロテイナーゼは、前駆体ポリタンパク質の特異的領域を成熟ペプチドに切断するために必要とされる。非構造タンパク質5のカルボキシルの半分であるNS5Bは、RNA依存的RNAポリメラーゼを含む。残りの非構造タンパク質、NS4A、及びNS4Bの機能、並びにNS5A (非構造タンパク質5のアミノ末端の半分)の機能は、わかっていない。

【 0 0 1 1 】

現在の抗ウイルス薬研究の重要な焦点は、ヒトにおける慢性HCV感染の改善された治療方法の開発に向けられている (Di Besceglie, A. M.及びBacon, B. R., Scientific American, 10月: 80-85, (1999))。

【 0 0 1 2 】

HCV感染は、世界的な流行レベルに達しており、感染した患者に対して悲劇的影響があるという事実を考慮すると、宿主に対して低毒性を有するC型肝炎を治療するための新たな有効な医薬品を提供することに、強い需要が残っている。

【 0 0 1 3 】

更に、その他のフラビウイルス科感染の脅威が増大していることを考慮すると、宿主に対して低毒性を有する新たな有効な医薬品を提供することに、強い需要が残っている。

【 0 0 1 4 】

(B型肝炎)

B型肝炎ウイルスは、世界的な流行レベルに達している。宿主が感染に気付かない2~6月のインキュベーション期間の後、HBV感染は、急性肝炎、及び肝障害を引き起こしうるし、これが腹痛、黄疸、及び特定の酵素の血液濃度の上昇を生じさせる。HBVは、肝臓の大部分の区画が破壊される、急速に進行し、多くは致命的な疾患の形態である劇症肝炎を生じさせ得る。患者は、典型的には急性ウイルス性肝炎から回復する。しかし、一部の患者では、高レベルのウイルス抗原が長期間、又は不定期の間、血液中で持続して、慢性感染を生じさせる。慢性感染は、慢性遷延性肝炎を引き起こし得る。慢性遷延性HBVに感染した患者は、開発途上国において最も広まっている。慢性遷延性肝炎は、疲労、肝硬変、及び原発性肝臓癌である肝細胞癌を引き起こし得る。西側の先進工業国において、HBV感染に対する危険性が高い群には、HBV保菌者、又は彼らの血液試料と接触する者を含む。HBVの疫学は、実際に後天性免疫不全症候群のものと非常に類似しており、これは、なぜHBV感染がAIDS、又はHIVに付随した感染患者の中で共通しているかの理由を説明する。しかし、HBVは、HIVよりも接触感染性である。

【 0 0 1 5 】

遺伝的に操作されたタンパク質である  $\alpha$ -インターフェロンでの毎日の治療は、見込みが示された。また、ヒト血清由来ワクチンも、患者をHBVに対して免疫するために開発された。ワクチンは、遺伝子工学によって調製された。ワクチンは、有効なことが見いだされたが、慢性保菌者からのヒト血清の供給が限られており、また精製手順が長く、かつ高価であるため、ワクチンの調製は厄介である。更に、異なる血清から調製されたワクチンのそれぞれのバッチをチンパンジーで試験して、安全性を保証しなければならない。加えて、ワクチンは、すでにウイルスに感染した患者を助けられない。

【 0 0 1 6 】

ウイルス疾患、特にHBV、及びHCVに対するプリン、及びピリミジンヌクレオシドの作用様式における必須工程は、細胞キナーゼによるこれらの代謝活性化であり、一、二、及び三リン酸誘導体を産生する。多くのヌクレオシドの生物学的に活性な種は、三リン酸形態であり、これがウイルスDNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、若しくは逆転写酵素を阻害し、又は鎖終結を生じさせる。

【 0 0 1 7 】

B型肝炎、及びC型肝炎ウイルスが世界的な流行レベルに達しており、感染した患者に対

10

20

30

40

50

して重篤かつ多くは悲劇的な影響があるという事実を考慮すると、宿主に対して低毒性を有するウイルスに感染したヒトを治療するための新たな有効な医薬品を提供することに、強い需要が残っている。

【0018】

従って、HCV、及びHBV感染の有効な治療に対して、依然として需要がある。

【発明の概要】

【0019】

(要旨)

種々の治療薬のホスホラミダート及びホスホノアミダート化合物、並びにこれらの調製のための方法、及び肝臓障害を含む種々の障害の治療における使用が、提供される。この  
10  
ような化合物は、一部の実施態様において、肝臓における治療薬の濃縮を可能にするよう  
に使用することができる。一つの実施態様において、化合物は、S-ピパロイル-2-チオエ  
チルホスホラミダート、S-ピパロイル-2-チオエチルホスホノアミダート、S-ヒドロキシ  
ピパロイル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-ヒドロキシピパロイル-2-チオエチル  
ホスホノアミダートである。

【0020】

種々の治療薬のホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物が提供される。本明細  
書に使用される「治療薬のホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物」には、ホス  
ホラミダート又はホスホノアミダート基を含むように誘導体化された治療薬を含む。治療  
薬は、例えば、ホスホラミダート又はホスホノアミダート部分の付着のための、ヒドロキシ  
20  
シルなどの反応基を含む薬剤を含むか、又は含むように誘導体化された抗ウイルス薬であ  
る。このような治療薬には、非環式ヌクレオシドを含むヌクレオシド及びヌクレオシド類  
似体を含むが、限定されない。一部の実施態様において、1'、2'、3'分枝、及び4'分枝し  
たヌクレオシドのホスホラミダートなどの、ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体のホス  
ホラミダートも提供される。このような化合物は、その耐性株を含むB型肝炎、及びC型肝  
炎感染を含む感染症などの肝臓障害の治療のために有効量で投与することができる。

【0021】

特定の実施態様において、任意の理論に限定されないが、親薬物は、肝臓におけるホス  
ホラミダート又はホスホノアミダート化合物の選択的代謝によって得ることができ、従っ  
て、親薬物を宿主の肝臓に蓄積することができる。肝臓において化合物を選択的にターゲ  
30  
ットし、及び活性化することにより、潜在的に望まれない胃腸管における活性化化合物の分  
布を低減させることができる。その上、肝臓における感染部位における活性化化合物の治  
療量を増加させることができる。

【0022】

特定の実施態様において、親ヌクレオシド(、又はヌクレオシド誘導体)薬物の5'-モ  
ノホスフェート又はホスホナートは、肝臓におけるホスホラミダート又はホスホノアミダ  
ート化合物の代謝によって形成され、該モノホスフェート又はホスホナートを宿主の肝臓  
において形成して蓄積させることができる。従って、特定の実施態様において、ホスホラ  
ミダートは、事実上、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体上に安定化されたホスフェー  
40  
トを提供する。特定の実施態様において、化合物が、活性になるためにトリリン酸化され  
る必要がある場合、これにより都合よく最初のリン酸化工程のための必要が無くなり、標  
的酵素を阻害する活性なトリホスフェートのより手早い形成を促進することができ、ヌク  
レオシド又はヌクレオシド類似体の全体的な活性を増強することができる。

【0023】

任意の理論に限定されないが、一つの実施態様において、2'-C-メチル-リボヌクレオシ  
ドなどのヌクレオシドのホスホラミダートが提供され、これは、経口投与後に肝臓におい  
て選択的に濃縮され、肝細胞において代謝されて5'-モノホスフェートを産生し、これをH  
CVポリメラーゼを阻害する5'-トリホスフェートの活性型に酵素的に変換させることがで  
50  
きる。従って、潜在的治療用量は、ヌクレオシド親分子を投与することと比較して減少さ  
せることができる。



## 【0024】

従って、一部の実施態様において、本明細書に記述したホスホラミダート及びホスホノアミダート化合物の経口投与後に、化合物を、都合よく感染部位の肝細胞において濃縮して、肝細胞においてホスフェート又はホスホナートに変換することができ、次いでこれが任意に更にリン酸化されてその治療効果を発揮する。

## 【0025】

これらの方法により、宿主の肝臓に本明細書に開示したホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物を蓄積することができるので、本明細書に記述した方法は、例えばB型肝炎若しくはC型肝炎などの肝臓の疾患又は障害の治療及び/又は予防のために有用であり得る。

10

## 【0026】

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、フラビウイルス科感染、並びに抗フラビウイルス科抗体陽性、及びフラビウイルス科陽性状態、HCVによって生じる慢性的な肝臓炎症、肝硬変、線維症、急性肝炎、劇症肝炎、慢性遷延性肝炎、及び疲労などのその他の関連した状態の予防、並びに治療に有用である。また、これらの化合物、又は製剤は、抗フラビウイルス科抗体、若しくはフラビウイルス科抗原陽性であるか、又はフラビウイルス科に曝露された個体における臨床的疾患の進行を予防し、又は遅延させるために予防的に使用することができる。一つの具体的実施態様において、フラビウイルス科は、C型肝炎である。特定の実施態様において、化合物は、RNA依存性RNAポリメラーゼを介して複製する任意のウイルスを治療するために使用される。

20

## 【0027】

また、本明細書に提供した化合物の有効量を投与することを含み、単独で、又は任意に医薬として許容し得る担体において、別の抗フラビウイルス科薬と組み合わせて、若しくは交互に、いずれかで投与される、ヒトを含む宿主におけるフラビウイルス科感染の治療のための方法が提供される。

## 【0028】

特定の実施態様において、B型肝炎感染、並びに抗HBV抗体陽性及びHBV陽性状態、HBVによって生じる慢性肝臓炎症、線維症、肝硬変、急性肝炎、劇症肝炎、慢性遷延性肝炎、及び疲労などのその他の関連した状態の治療、及び/又は予防のための方法が、本明細書に提供される。

30

## 【0029】

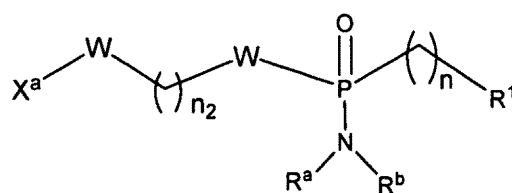
特定の実施態様において、種々の医薬品のホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物を、本明細書に記述したように、調製し、及び治療的に使用して、肝臓への薬物の送達を増強することができる。一つの実施態様において、化合物は、S-アシル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-アシル-2-チオエチルホスホノアミダート誘導体、例えばS-ピバロイル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-ヒドロキシピバロイル-2-チオエチルホスホノアミダート誘導体である。

## 【0030】

本明細書に提供した、ホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物、並びにその塩、及び該化合物を含む組成物は、HBV、及び/又はHCV感染などの肝臓の障害の治療のために有用である。一つの実施態様において、本明細書に提供される化合物は、式Iの化合物

40

## 【化1】



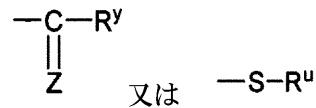
I

50

又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態であり、式中、

X<sup>a</sup>は、

【化2】



であり、

Zは、O、又はSであり；

それぞれのWは、独立してO、又はSであり；

R<sup>Y</sup>、及びR<sup>U</sup>は、それぞれ独立して、全て任意に置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールを表し；

R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、以下の通りに選択され；

i) R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、それぞれ独立して、全て任意に置換された、水素、アルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は

ii) R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環若しくはヘテロアリール環を形成し；

nは、0~3であり；n<sub>2</sub>は、1~4であり；かつ、

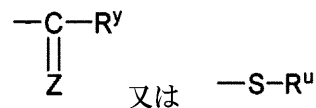
R<sup>1</sup>は、抗ウイルス薬のヒドロキシ基からの水素の除去によって誘導体化できる部分である。

【0031】

別の実施態様において、

X<sup>a</sup>は、

【化3】



であり、

Zは、O、S、NH、又はNR<sup>W</sup>であり、式中R<sup>W</sup>は、例えば全て任意に置換された、アルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミノアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり；

それぞれのWは、O、S、NH、又はNR<sup>W</sup>であり、式中R<sup>W</sup>は、例えば全て任意に置換された、アルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミノアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり；

R<sup>Y</sup>、及びR<sup>U</sup>は、それぞれ独立して、全て任意に置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミノアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールを表し；

R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、以下の通りに選択され；

i) R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、それぞれ独立して、全て任意に置換された、水素、アルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、アリール

10

20

30

40

50

アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、  
ii)  $R^a$ 、及び $R^b$ は、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環若しくはヘテロ  
アリール環を形成し；

$n$ は、0~3であり； $n_2$ は、1~4であり；かつ、

$R^1$ は、本明細書に記載したとおりである。

【0032】

当業者であれば、式Iの化合物は、例えば縮合、又は脱水を経て、例えば前記抗ウイルス薬のヒドロキシ基における反応によってデザインし、又は調製することができることを認識するであろう。便宜のために、本明細書の記述において、例示的な $R^1$ 基などの置換基を薬物として同定するときに、当業者であれば、例えば式Iの化合物には、抗ウイルス薬のラジカルなどの誘導体を含むことを認識するであろう。これらの誘導体は、例えば脱水反応において、例えば薬物のヒドロキシ基からの水素ラジカルの除去によって調製することができる。適切な場合、抗ウイルス薬のホスフェート、又はホスホナートの修飾によって、特定の誘導体を調製して、式Iの化合物を生成することができる。

10

【0033】

式Iの特定の実施態様において、 $R^1$ は、環状、若しくは非環式の糖を含むヌクレオシド、又はその類似体である。

【0034】

特定の実施態様において、 $R^1$ は、リバビリン、ピラミジン、2'-C-メチルシチジン、2'-C-メチルグアノシン、パロピシタピン (NM 283)、MK-0608、及びPSI-6130から選択されるHCVウイルス感染の治療のために有用な抗ウイルスのヌクレオシド類似体である。

20

【0035】

特定の実施態様において、 $R^1$ は、ラミブジン (エピビル-HBV、ゼフィックス (Zeffix)、又はヘプトジン (Heptodin))、アデフォビル、エンテカビル (バラクルード (Baraclude))、テルビブジン (タイゼカ (Tyzeka)、セビボ (Sebivo))、エムトリシタピン (FTC)、クレブジン (L-FMAU)、ビリード (viread) (テノフォビル)、トルシタピン (torcitabine)、パルトルシタピン (valtorcitabine) (モノバル (monoval) LdC)、アムドキシビル (DAPD)、及びRCV (ラシビル (Racivir)) から選択されるHBVウイルス感染の治療のために有用な抗ウイルスのヌクレオシド類似体である。

【0036】

特定の実施態様において、 $R^1$ は、レシキモド (resiquimod)、又はセルゴシビル (celgosivir) から選択されるHBVウイルス感染の治療のために有用な非ヌクレオシドの抗ウイルス薬である。

30

【0037】

式Iに従った特定の実施態様において、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

40

【0038】

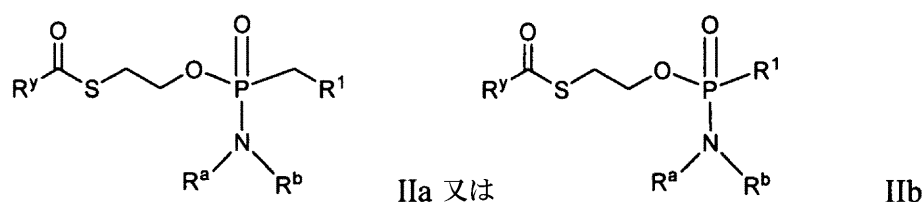
特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 $R^1$ が3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジンではないように選択される。

【0039】

50

別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、式IIa、又はIIbの化合物：

【化4】



又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態であり、式中、

$R^y$ は、全て任意に置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリーラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり；

$R^a$ 、及び $R^b$ は、以下の通りに選択され：

i)  $R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して、全て任意に置換された、水素、アルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリーラルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、アリーラルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、

ii)  $R^a$ 、及び $R^b$ は、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環、又はヘテロアリール環を形成し；かつ、

$R^1$ は、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体などの抗ウイルス剤である（本明細書に使用される、 $R^1$ が抗ウイルス剤である場合は、その実施態様には、抗ウイルス薬のヒドロキシ基からの水素の除去によって誘導体化できる部分を含む）。

【0040】

式IIa、又はIIbに従った特定の実施態様において、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【0041】

別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、式：

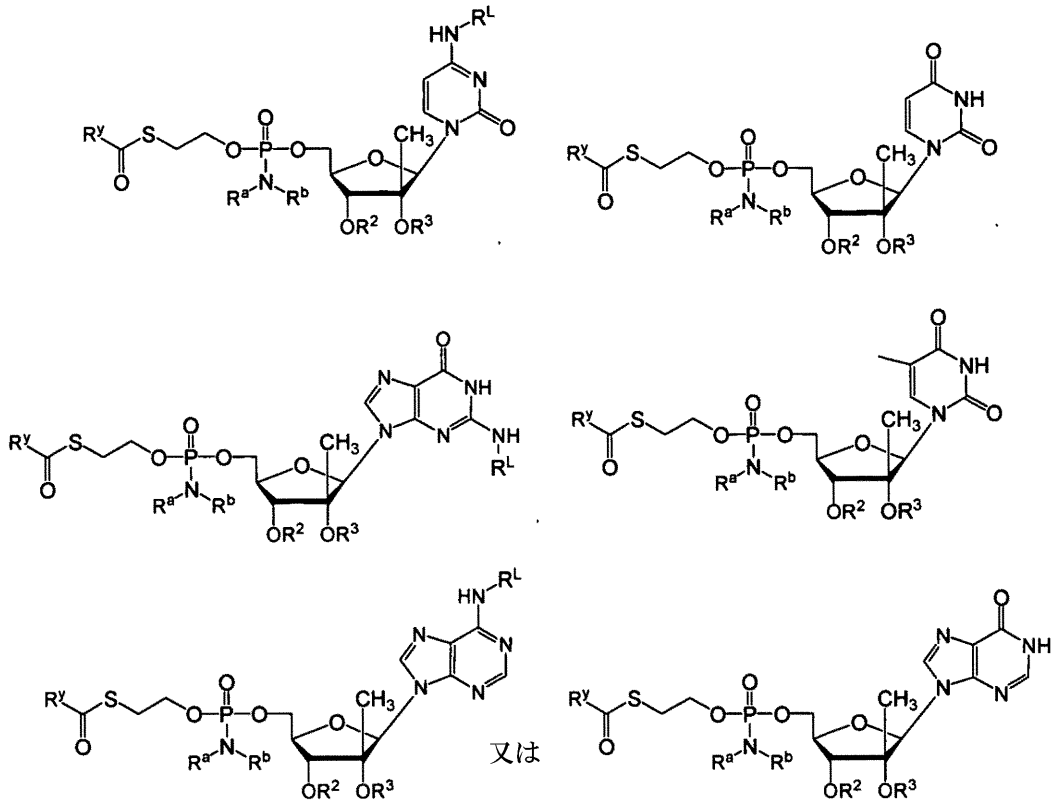
10

20

30

40

## 【化5】



10

20

の化合物であり、

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、式Iに記載したとおりであり、かつ

式中、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ独立してH、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリアル、CO-アルコキシアリル、CO-アリアルオキシアリル、CO-置換されたアリアル、メタンスルホニルを含むアルキルスルホニル、又はアリアルアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；及びアミノ酸残基、炭水化物；ペプチド；コレステロール；例えば、インビボで投与されたときに、式中 $R^2$ 、及び $R^3$ が独立してHである化合物を提供することができるその他の医薬として許容し得る脱離基か；又は $R^2$ 、及び $R^3$ は、アルキル、エステル、又はカルバメート結合によって環状基を形成するように連結され；かつ、それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリアル、CO-アルコキシアリル、CO-アリアルオキシアリル、CO-置換されたアリアル、メタンスルホニルを含むアルキルスルホニル若しくはアリアルアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアリル、又はアミノアルキルであり；かつ、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリアル、又は置換されたアリアル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリアルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換され

30

40

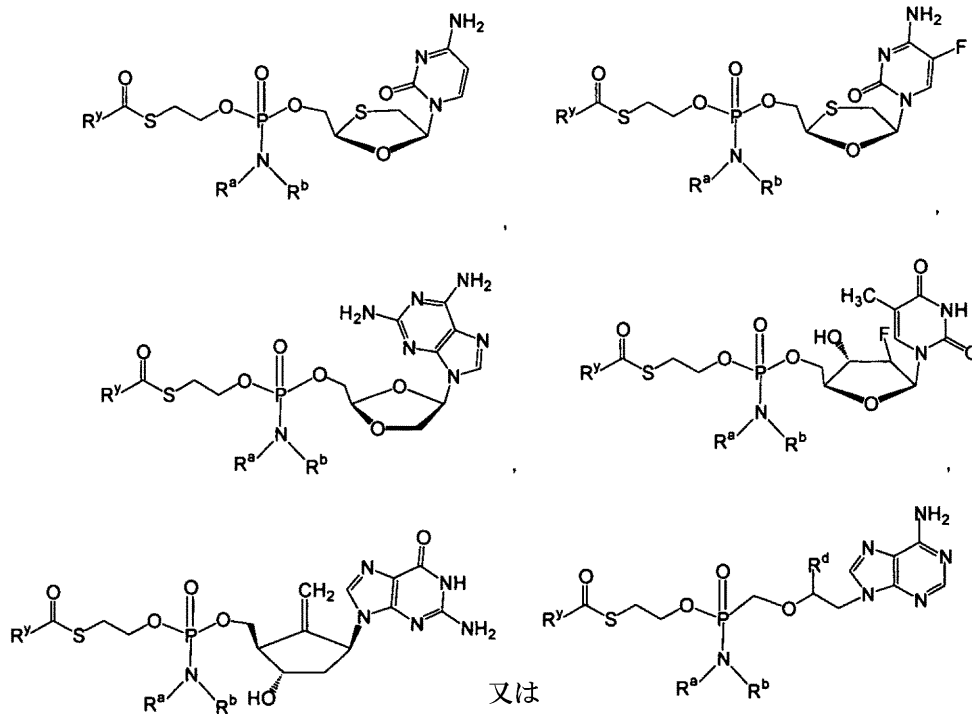
50

たベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ水素であり、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-CH_2-C_6H_5$ であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【0042】

別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、式：

【化6】



10

20

30

の化合物であり、

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、式Iに記載したとおりである。 $R^d$ は、水素、アルキル、及びアルコキシからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^d$ は、水素、メチル、又はメトキシである。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ水素であり、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-CH_2-C_6H_5$ であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-CH_2-C_6H_5$ であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

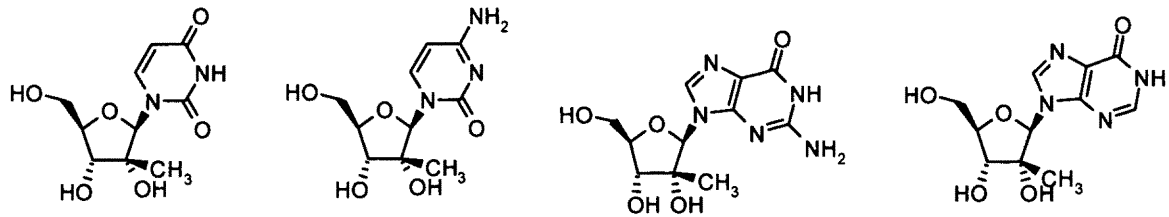
40

50

【0043】

一つの実施態様において、例えば5'位置にホスホラミダート又はホスホノアミダートを  
含むように誘導体化することができるヌクレオシドには：

【化7】



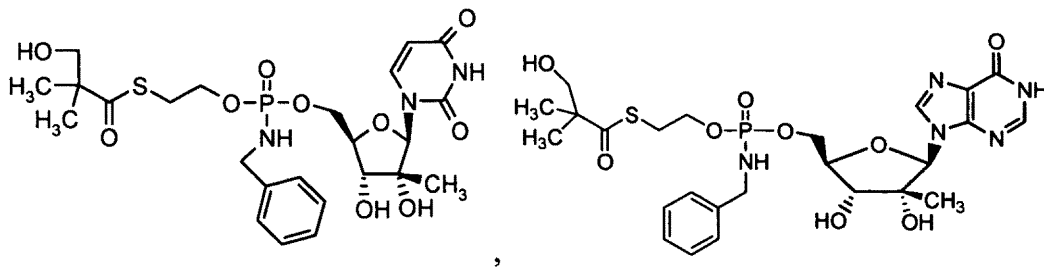
10

を含む。

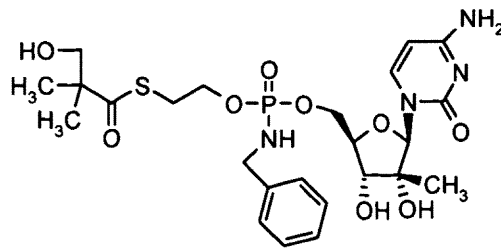
【0044】

ホスホラミダート又はホスホノアミダートヌクレオシド化合物の例には

【化8】

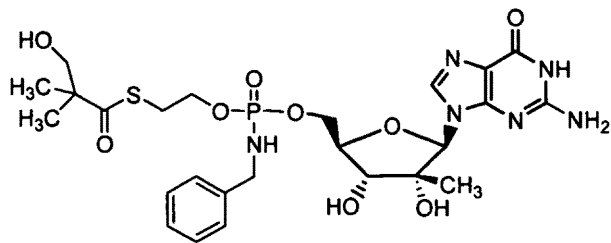


20



30

及び



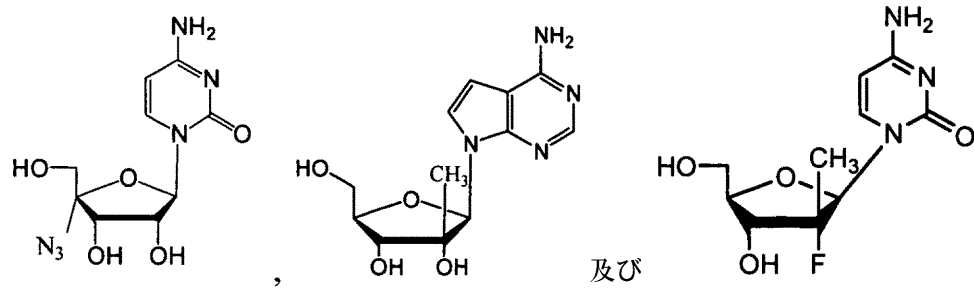
40

を含む。

【0045】

一つの実施態様において、例えば5'位置にホスホラミダート又はホスホノアミダートを  
含むように誘導体化することができるヌクレオシドには：

## 【化9】



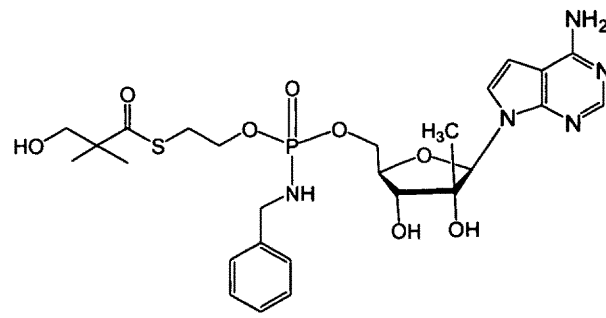
10

を含む。

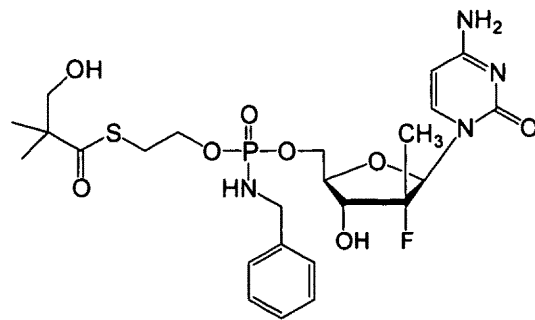
## 【0046】

一つの実施態様において、ホスホラミダート又はホスホノアミダートヌクレオシド化合物には：

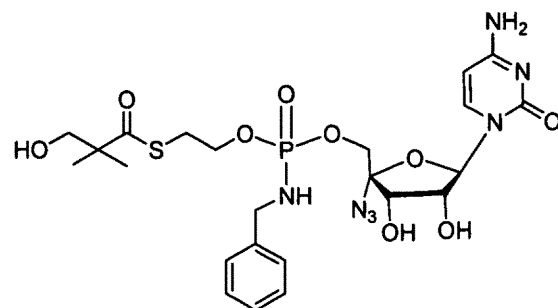
## 【化10】



20



30



40

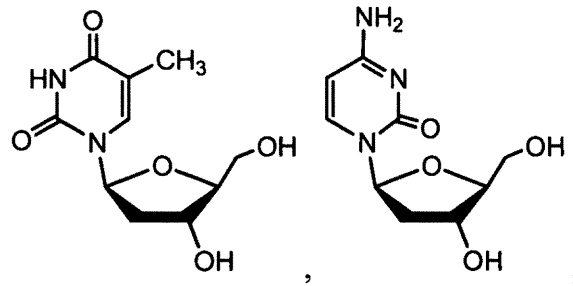
を含む。

## 【0047】

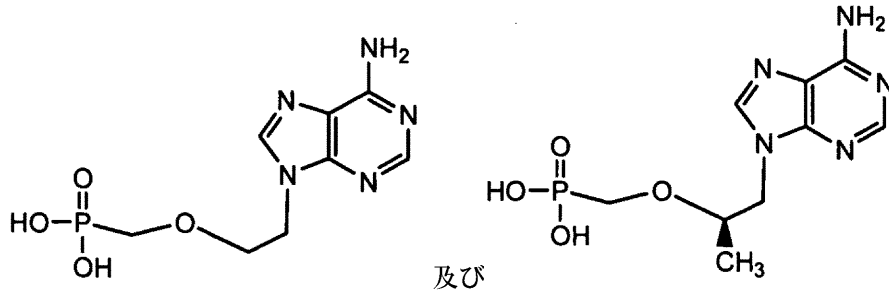
一つの実施態様において、例えば5'位置にホスホラミダート又はホスホノアミダートを含有するように誘導体化することができるヌクレオシドには：



【化 1 1】



10



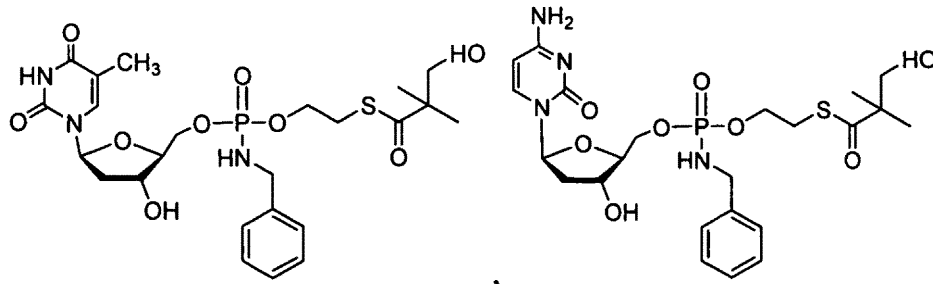
20

を含む。

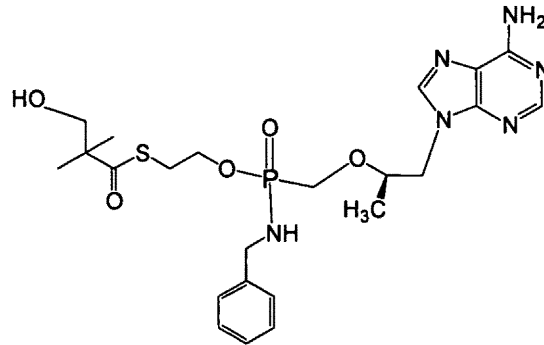
【 0 0 4 8 】

一つの実施態様において、ホスホラミダート又はホスホノアミダートヌクレオシド化合物は：

## 【化 1 2】

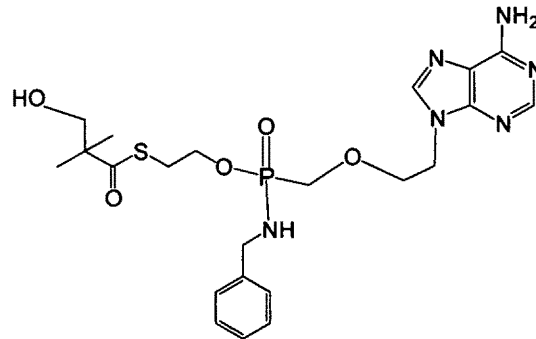


10



及び

20



30

を含む。

## 【0049】

一つの態様において、本明細書に記述した化合物は、HBV及び/若しくはHCV感染の治療、又は予防のために有用なものなどの第2の治療薬と組み合わせて提供され、又は投与される。例示的な治療薬は、下記の節に詳細に記述してある。

## 【0050】

別の態様において、例えば式I、IIa、若しくはIIbの本明細書に記述した化合物の治療的、又は予防的有効量と、HBV及び/若しくはHCV感染の治療若しくは予防のために有用なものなどの第2の治療薬の治療的又は予防的有効量とを含む、HBV及び/若しくはHCV感染などの障害を治療し、又は予防するために使用するために適した医薬組成物、単一単位剤形、及びキットが提供される。

40

## 【0051】

特定の実施態様において、その必要のある個体にヌクレオシド又はヌクレオシド類似体のホスホラミダート又はホスホノアミダート誘導体の治療有効量を投与することを含む肝臓障害の治療の方法が提供され、任意に該誘導体は、S-ピバロイル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-ピバロイル-2-チオエチルホスホノアミダート誘導体である。誘導体は、本明細書に開示した化合物から、任意に選択される。

## 【0052】

一部の実施態様において、以下のものが本明細書に提供される：

(a) 例えば式I、IIa、又はIIbの本明細書に記述したとおりの化合物、並びにその医薬

50

として許容し得る塩、及び組成物；

(b) 特にフラビウイルス科感染を有するか、又はC型肝炎に感染することとなるリスクがあると診断された個体における、フラビウイルス科感染を含む肝臓障害の治療、及び/又は予防に使用するための、例えば式I、IIa、又はIIbの本明細書に記述したとおりの化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、及び組成物；

(c) 以下により詳細に記載したような、例えば式I、IIa、又はIIbの本明細書に記述したとおりの化合物の調製のための方法；

(d) 医薬として許容し得る担体又は希釈剤と共に例えば式I、IIa、若しくはIIbの本明細書に記述したとおりの化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含む医薬品製剤；

(e) 1つ以上のその他の有効な抗HCV薬剤と共に、任意に医薬として許容し得る担体又は希釈剤中に、例えば式I、IIa、若しくはIIbの本明細書に記述したとおりの化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含む医薬品製剤；

(f) 例えば式I、IIa、又はIIbの本明細書に記述したとおりの化合物、その医薬として許容し得る塩、又は組成物の有効量の投与を含む、フラビウイルス科に感染した宿主の治療、及び/又は予防のための方法；

(g) 1つ以上の有効な抗HCV薬剤と組み合わせ、及び/又は交互に、例えば式I、IIa、若しくはIIbの本明細書に記述したとおりの化合物、その医薬として許容し得る塩、又は組成物の有効量の投与を含む、フラビウイルス科に感染した宿主の治療、及び/又は予防のための方法；

(h) 特にHBV感染を有するか、又はB型肝炎に感染することとなるリスクがあると診断された個体における、HBV感染の治療及び/又は予防に使用するための、例えば式I、IIa、又はIIbの本明細書に記述したとおりの化合物、並びにその医薬として許容し得る塩、及び組成物；

(i) 1つ以上のその他の有効な抗HBV薬剤と共に、任意に医薬として許容し得る担体又は希釈剤中に、例えば式I、IIa、若しくはIIbの本明細書に記述したとおりの化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含む医薬品製剤；

(j) 本明細書に記述したとおりの、例えば式I、IIa、若しくはIIbの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、若しくは組成物の有効量を投与することを含む、B型肝炎感染、並びに抗HBV抗体陽性及びHBV陽性状態、HBVによって生じる慢性肝臓炎症、肝硬変、急性肝炎、劇症肝炎、慢性遷延性肝炎、並びに疲労などのその他の関連した状態の治療及び/又は予防のための方法。

(k) 抗HBV抗体、若しくはHBV抗原陽性であるか、又はHBVに曝露された個体における臨床疾患の進行を予防し、又は遅延させるための予防法。

#### 【0053】

治療することができるフラビウイルス科は、例えば一般にフィールドウイルス学 (Fields Virology)、編集者: Fields, B. N., Knipe, D. M. 及び Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 31章、1996において論議されている。本発明の特定の実施態様において、フラビウイルス科は、HCVである。代替の実施態様において、フラビウイルス科は、フラビウイルス、又はペスチウイルスである。具体的なフラビウイルスには、以下を含むが、限定されない: アブセッタロブ (Absettarov)、アルフイ (Alfuy)、アポイ (Apoi)、アロア (Aroa)、バガザ (Bagaza)、バンジ (Banzi)、ボウボウイ (Bouboui)、ブスクアラ (Bussuquara)、カシパコレ (Cacipacore)、クレイアイランド (Carey Island)、ダカルバット (Dakar bat)、デング1 (Dengue 1)、デング2 (Dengue 2)、デング3 (Dengue 3)、デング4 (Dengue 4)、エッジヒル (Edge Hill)、エンテババット (Entebbe bat)、ガジェッツガリー (Gadgets Gully)、ハンザロバ (Hanzalova)、ハイプル (Hypr)、イレウス (Ilheus)、イスラエルターキー髄膜脳炎 (Israel turkey meningoencephalitis)、日本脳炎 (Japanese encephalitis)、ジュグラ (Jugra)、ジュチアパ (Jutiapa)、カダム (Kadam)、カルシ (Karshi)、ケドウゴウ (Kedougou)、ココベラ (Kokobera)、コウタンゴ (Koutango)、クムリング (Kumlinge)、クンジン (Kunjin)、キャサヌール森林病 (Kysanur Forest disease)、ランガト

10

20

30

40

50

(Langat)、跳躍病m (Louping ill)、ミーバン (Meaban)、モドク (Modoc)、モンタナホウヒゲコウモリ属白質脳炎 (Montana myotis leukoencephalitis)、マリー谷脳炎 (Murray valley encephalitis)、ナランジャル (Naranjal)、ネギシ (Negishi)、ンタヤ (Ntaya)、オムスク出血熱 (Omsk hemorrhagic fever)、プノンペンバット (Phnom-Penh bat)、ポワッサン (Powassan)、リオブラボー (Rio Bravo)、ロシオ (Rocio)、ロイヤルファーム (Royal Farm)、ロシア春夏脳炎 (Russian spring-summer encephalitis)、サボヤ (Saboya)、セントルイス脳炎 (St. Louis encephalitis)、サルビエジャ (Sal Vieja) サンペルリタ、(San Perlita)、ソーマレズリーフ (Saumarez Reef)、セピク (Sepik)、ソクルク (Sokuluk)、スpondウェニ (Spondweni)、ストラトフォード (Stratford)、テムブス (Tembusu)、チュエニー (Tyuleniy)、ウガンダS (Uganda S)、ウスツ (Usutu)、ベッセルスブロン (Wesselsbron)、西ナイル (West Nile)、ヤウンデ (Yaounde)、黄熱 (Yellow fever)、及びジカ (Zika)。

10

## 【0054】

治療することができるペスチウイルスは、一般にフィールドウイルス学 (Fields Virology)、編集者: Fields, B. N., Knipe, D. M.及びHowley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 33章、1996において論議されている。具体的なペスチウイルスには、以下を含むが、限定されない: ウシウイルス性下痢ウイルス (「BVDV」)、古典的ブタ熱ウイルス (「CSFV」、豚コレラウイルスとも呼ばれる)、及び境界疾患ウイルス (「BDV」)。

## 【図面の簡単な説明】

20

## 【0055】

【図1】サル肝臓S9におけるNADPHと共に、及びなしでインキュベーション後の、NM108ヒドロキシSATEホスホラミダート (B299) の枯渇を示す。

## 【0056】

【図2】サル肝臓S9におけるNADPHと共に、及びなしでインキュベーション後の、NM107ヒドロキシSATEホスホラミダート (B102) の枯渇を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0057】

(例示的实施態様の記述)

対象におけるHBV、及び/又はHCV感染などの肝臓障害を治療するために有用な化合物、組成物、及び方法が、本明細書に提供される。このような方法のために有用な剤形を更に提供してある。

30

## 【0058】

(定義)

本明細書に提供される化合物について言及するときに、以下の用語は、特に明記しない限り以下の意味を有する。

## 【0059】

本明細書に使用される「アルキル」という用語は、特に明記しない限り、典型的にはC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の飽和した直鎖、分枝、又は環状の、一級、二級、又は三級の炭化水素を含み、特に、メチル、CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、CFC<sub>12</sub>、CF<sub>2</sub>Cl、エチル、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、secブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、及び2,3-ジメチルブチルを含む。本用語には、置換及び非置換のアルキル基の両方を含み、特にハロゲン化されたアルキル基、及びより詳細には更にフッ素化されたアルキル基を含む。アルキル基を置換することができる部分の非限定的な例には、当業者に公知のように、例えば、参照として本明細書に組み込まれるGreeneらの文献、有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 第二版、1991において教示されるように、必要に応じて保護されていないか、又は保護されているかのいずれかで、ハロゲン (フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨード)、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリ

40

50

ールアミノ、アルコキシ、アリーロキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、硫酸塩、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホナートからなる群から選択される。

【0060】

本明細書に使用される「低級アルキル」という用語は、特に明記しない限り、置換、及び非置換の部分を含む、 $C_1 \sim C_4$ の飽和した直線、分枝、又は適切な場合、環状（例えば、シクロプロピル）のアルキル基を含む。

【0061】

「アルキレン」は、直鎖、又は分枝していることができる、特に約11炭素原子まで、及びより詳細には1~6炭素原子を有する二価の脂肪族飽和炭化水素基を含む。本用語は、メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、エチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、プロピレン異性体（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ）その他などの基によって例証される。

10

【0062】

「アルケニル」は、特定の実施態様において、直鎖、又は分枝であること、及び少なくとも1つ、又は1~2個のオレフィン不飽和の部位を有することができる、約11炭素原子まで、2~8炭素原子まで、又は2~6炭素原子を有する、一価のオレフィンの不飽和の炭化水素基を含む。例示的なアルケニル基には、エテニル（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、*n*-プロペニル（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、イソプロペニル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ）、ビニル、及び置換ビニル、その他を含む。

【0063】

「アルケニレン」は、特定の実施態様において、直鎖、又は分枝であること、及び少なくとも1つ、又は1~2個のオレフィン不飽和の部位を有することができる、約11炭素原子まで、又は2~6炭素原子を有する、二価のオレフィンの不飽和の炭化水素基を含む。本用語は、エテニレン（ $-\text{CH}=\text{CH}-$ ）、プロペニレン異性体（例えば、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、及び $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、及び $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ）その他などの基によって例証される。

20

【0064】

「アルキニル」は、特定の実施態様において、直鎖、又は分枝であること、及び少なくとも1つ、又は1~2個のアルキニル不飽和の部位を有することができる、約11炭素原子まで、又は2~6炭素原子を有するアセチレン的に不飽和の炭化水素基を含む。アルキニル基の非限定的な例には、アセチレン、エチニル（ $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、プロパルギル（ $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、その他を含む。

【0065】

本明細書に使用される「アリール」という用語は、特に明記しない限り、フェニル、ピフェニル、又はナフチル、及び好ましくはフェニルを含む。本用語は、置換、及び非置換の部分を含む。アリール基は、当業者に公知のように、例えば、参照として本明細書に組み込まれるGreeneらの文献、有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons 第二版、1991において教示されるように、必要に応じて保護されていないか、又は保護されているかのいずれかで、ハロゲン（フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨード）、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリーロキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホナートからなる群から選択される1つ以上の部分を含むが、限定されない、任意の記述された部分で置換することができる。

30

40

【0066】

「アルコキシ」には、Rがアルキルである-OR基を含む。特定のアルコキシ基には、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、その他を含む。

【0067】

「アルコキシカルボニル」には、アルコキシが本明細書で定義したとおりであるラジカル-C(=O)-アルコキシを含む。

【0068】

「アミノ」には、ラジカル-NH<sub>2</sub>を含む。

50

## 【0069】

「カルボキシル」には、ラジカル-C(O)OHを含む。

## 【0070】

「アルキルアミノ」、又は「アリールアミノ」という用語には、それぞれ1つ、若しくは2つのアルキル、又はアリール置換基を有するアミノ基を含む。本出願において他に具体的に明示されていなければ、アルキルが適切な部分であるときは、低級アルキルが好ましい。同様に、アルキル、又は低級アルキルが適切な部分であるときは、非置換のアルキル、又は低級アルキルが好ましい。

## 【0071】

「ハロゲン」、又は「ハロ」は、クロロ、プロモ、フルオロ、又はヨードを含む。

10

## 【0072】

「モノアルキルアミノ」は、R'が水素、及びアルキルから選択される基アルキル-NR'-を含む。

## 【0073】

「チオアルコキシ」は、Rがアルキルである基-SRを含む。

## 【0074】

本明細書に使用される「保護された」という用語は、他に定義されない限り、さらなる反応を防止するために、又はその他の目的のために、酸素、窒素、又はリン原子に付加される基をいう。多種多様な酸素及び窒素保護基が、有機合成の当業者に公知である。

## 【0075】

「医薬として許容し得る塩」には、その生物学的性質を保持し、かつ医薬としての使用のために有毒でないか、又はさもなければ望ましくないものではない、本明細書に提供した化合物の任意の塩を含む。このような塩は、当該技術分野において周知の種々の有機及び無機の対イオンに由来してもよい。このような塩には、以下を含む：(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、グルタル酸、ピルピン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、ソルビン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ピクリン酸、ケイ皮酸、マンデル酸、フタル酸、ラウリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、樟脳酸、樟脳スルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボキシル酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫黄酸、グルコン酸、安息香酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、キナ酸、ムコン酸、及び同様の酸などの有機酸又は無機酸と形成された酸付加塩；(2)親化合物に存在する酸性プロトンが(a)金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオン、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化亜鉛、及び水酸化バリウムなどのアルカリ金属、若しくはアルカリ土類金属水酸化物、アンモニアによって置換されたか、或いは(b)アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、N-メチルグルカミンピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、その他などの、脂肪族、脂環式、又は芳香族有機アミンなどの有機塩基と配位したとき、のいずれかに形成される塩。

20

30

40

## 【0076】

塩は、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、その他を更に含み、化合物が塩基性の官能性を含むときは、

50

ヒドロハライド、例えば塩酸塩、及び臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンチルプロピオン酸塩、グリコール酸塩、グルタル酸塩、ビルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ソルビン酸塩、アスコルビン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、ピクリン酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、ラウリン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシレート)、エタンスルホン酸塩、1,2-エタン-ニスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシレート)、4-クロロベンゼンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナ酸塩、ムコン酸塩、その他などの無毒の有機酸又は無機酸の塩をさらに含む。

10

## 【0077】

「アルカリール」、又は「アルキルアリーール」という用語には、アルキル置換基をもつアリーール基を含む。アラルキル、又はアリーールアルキルという用語には、アリーール置換基をもつアルキル基を含む。

## 【0078】

「プリン」、又は「ピリミジン」塩基という用語には、アデニン、N<sup>6</sup>-アルキルプリン、N<sup>6</sup>-アシルプリン(式中、アシルは、C(O)(アルキル、アリーール、アルキルアリーール、又はアリーールアルキルである)、N<sup>6</sup>-ベンジルプリン、N<sup>6</sup>-ハロプリン、N<sup>6</sup>-ビニルプリン、N<sup>6</sup>-アセチレンプリン、N<sup>6</sup>-アシルプリン、N<sup>6</sup>-ヒドロキシアルキルプリン、N<sup>6</sup>-アルキルアミノプリン、N<sup>6</sup>-チオアルキルプリン、N<sup>2</sup>-アルキルプリン、N<sup>2</sup>-アルキル-6-チオプリン、チミン、シトシン、5-フルオロシトシン、5-メチルシトシン、6-アザシトシンを含む6-アザピリミジン、2-及び/又は4-メルカプトピリミジン、ウラシル、5-フルオロウラシルを含む5-ハロウラシル、C<sup>5</sup>-アルキルピリミジン、C<sup>5</sup>-ベンジルピリミジン、C<sup>5</sup>-ハロピリミジン、C<sup>5</sup>-ビニルピリミジン、C<sup>5</sup>-アセチレンピリミジン、C<sup>5</sup>-アシルピリミジン、C<sup>5</sup>-ヒドロキシアルキルプリン、C<sup>5</sup>-アミドピリミジン、C<sup>5</sup>-シアノピリミジン、C<sup>5</sup>-ヨードピリミジン、C<sup>6</sup>-ヨード-ピリミジン、C<sup>5</sup>-Br-ビニルピリミジン、C<sup>6</sup>-Br-ビニルピリミジン、C<sup>5</sup>-ニトロピリミジン、C<sup>5</sup>-アミノ-ピリミジン、N<sup>2</sup>-アルキルプリン、N<sup>2</sup>-アルキル-6-チオプリン、5-アザシチジニル、5-アザウラシル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、及びピラゾロピリミジニルを含むが、限定されない。プリン塩基には、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、2,6-ジアミノプリン、及び6-クロロプリンを含むが、限定されない。塩基上の機能的な酸素及び窒素基は、必要に応じて保護することができ、又は望ましい。適切な保護基は、当業者に周知であり、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、及びt-ブチルジフェニルシリル、トリチル、アセチル、及びプロピオニルなどのアルキル基、及びアシル基、メタンスルホニル、及びp-トルエンスルホニルを含む。

20

30

## 【0079】

「アシル」、又は「O連結されたエステル」という用語は、式C(O)R'の基を含み、式中R'は、直鎖、分枝、又は環状のアルキル(低級アルキルを含む)、アミノ酸のカルボン酸残基、フェニルを含むアリーール、アルカリール、ベンジルを含むアリーールアルキル、メトキシメチルを含むアルコキシアルキル、フェノキシメチルなどのアリーールオキシアルキル;又は置換されたアルキル(低級アルキルを含む)、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシで任意に置換されたフェニルを含むアリーール、メタンスルホニルを含むアルキルスルホニル、若しくはアリーールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、モノ、ジ、若しくはトリリン酸エステル、トリチル、若しくはモノメトキシ-トリチル、置換されたベンジル、アルカリール、ベンジルを含むアリーールアルキル、メトキシメチルを含むアルコキシアルキル、フェノキシメチルなどのアリーール

40

50

オキシアルキルである。エステルのアリール基は、至適には、フェニル基を含む。特に、アシル基には、以下を含む：アセチル、トリフルオロアセチル、メチルアセチル、シクロプロピルアセチル(cyclopropylacetyl)、プロピオニル、ブチリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ネオ-ヘプタノイル、フェニルアセチル、2-アセトキシ-2-フェニルアセチル、ジフェニルアセチル、 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -トリフルオロメチル-フェニルアセチル、プロモアセチル、2-ニトロ-ベンゼンアセチル、4-クロロ-ベンゼンアセチル、2-クロロ-2,2-ジフェニルアセチル、2-クロロ-2-フェニルアセチル、トリメチルアセチル、クロロジフルオロアセチル、パーフルオロアセチル、フルオロアセチル、プロモジフルオロアセチル、メトキシアセチル、2-チオフエンアセチル、クロロスルホンアセチル、3-メトキシフェニルアセチル、フェノキシアセチル、tert-ブチルアセチル、トリクロロアセチル、モノクロロ-アセチル、ジクロロアセチル、7H-ドデカフルオロ-ヘプタノイル、パーフルオロ-ヘプタノイル、7H-ドデカ-フルオロヘプタノイル、7-クロロドデカフルオロヘプタノイル、7-クロロ-ドデカフルオロヘプタノイル、7H-ドデカフルオロヘプタノイル、7H-ドデカ-フルオロヘプタノイル、ノナ-フルオロ-3,6-ジオキサ-ヘプタノイル、ノナ-フルオロ-3,6-ジオキサヘプタノイル、パーフルオロヘプタノイル、メトキシベンゾイル、メチル3-アミノ-5-フェニルチオフエン-2-カルボキシル、3,6-ジクロロ-2-メトキシ-ベンゾイル、4-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-ベンゾイル、2-プロモ-プロピオニル、オメガ-アミノカプリル、デカノイル、n-ペンタデカノイル、ステアリル、3-シクロペンチル-プロピオニル、1-ベンゼン-カルボキシル、0-アセチルマンデルル、ピバロイルアセチル、1-アダマンタン-カルボキシル、シクロヘキサン-カルボキシル、2,6-ピリジンジカルボキシル、シクロプロパン-カルボキシル、シクロブタン-カルボキシル、パーフルオロシクロヘキシルカルボキシル、4-メチルベンゾイル、クロロメチルイソキサゾリルカルボニル、パーフルオロシクロヘキシルカルボキシル、クロトニル、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニル、2-プロベニル、イソバレリル、1-ピロリジンカルボニル、4-フェニルベンゾイル。

#### 【0080】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在する、及び合成の、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、又は アミノ酸を含み、タンパク質において見いだされるアミノ酸、すなわちグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、プロリン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、及びヒスチジンを含むが、限定されない。好ましい実施態様において、アミノ酸は、L-配置のものである。或いは、アミノ酸は、アラニル、バニル、ロイシニル、イソロイシニル、プロリニル、フェニルアラニル、トリプトファニル、メチオニル、グリシニル、セリニル、スレオニル、システイニル、チロシニル、アスパラギニル、グルタミル、アスパルトイル、グルタロイル、リジニル、アルギニル、ヒスチジニル、 $\alpha$ -アラニル、 $\alpha$ -バニル、 $\alpha$ -ロイシニル、 $\alpha$ -イソロイシニル、 $\alpha$ -プロリニル、 $\alpha$ -フェニルアラニル、 $\alpha$ -トリプトファニル、 $\alpha$ -メチオニル、 $\alpha$ -グリシニル、 $\alpha$ -セリニル、 $\alpha$ -スレオニル、 $\alpha$ -システイニル、 $\alpha$ -チロシニル、 $\alpha$ -アスパラギニル、 $\alpha$ -グルタミル、 $\alpha$ -アスパルトイル、 $\alpha$ -グルタロイル、 $\alpha$ -リジニル、 $\alpha$ -アルギニル、又は  $\alpha$ -ヒスチジニルの誘導体であることができる。

#### 【0081】

本明細書に使用される、ヌクレオシド組成物に関する「実質的に含まない」、又は「実質的に存在しない」という用語には、そのヌクレオシドの示されたエナンチオマーの少なくとも85重量%、又は90重量%、好ましくは95重量%、98重量%、99重量%、又は100重量%を含むヌクレオシド組成物を含む。好ましい実施態様において、本発明の方法、及び化合物において、化合物は、実質的にエナンチオマーを含まない。

#### 【0082】

同様に、ヌクレオシド組成物に関して「単離された」という用語には、ヌクレオシドの少なくとも85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%~100重量%を含み、残りは、その他の化学種、又はエナンチオマーを含むヌクレオシド組成物を含む。

10

20

30

40

50



## 【0083】

「溶媒和物」は、本明細書に提供した化合物、又はその塩を含み、非共有結合性の分子間力によって結合した溶媒の化学量論量、又は非化学量論量を更に含む。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

## 【0084】

本明細書に使用される「宿主」という用語は、株化細胞、及び動物、好ましくはヒトを含むウイルスが複製することができる任意の単細胞、又は多細胞の有機体を含む。或いは、宿主は、その複製、又は機能を本発明の化合物によって変化させることができるフラビウイルス科ウイルスゲノムの一部を保有することができる。宿主という用語には、具体的には、感染細胞、フラビウイルス科ゲノム、及び動物、特に霊長類（チンパンジーを含む）、及びヒトの全部、又は一部がトランスフェクトされた細胞を含む。本発明の大部分の動物適用において、宿主は、ヒト患者である。しかし、獣医学的適用も、特定の指標において、本発明（チンパンジーなど）によって、明白に予想される。

10

## 【0085】

本明細書に使用される「対象」、及び「患者」という用語は、本明細書において同義的に使用される。「対象」、及び「対象群」という用語は、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、及びマウス）、及び霊長類（例えば、カニクイザルなどのサル、チンパンジー、及びヒト）、例えばヒトを含む哺乳類などの動物をいう。一つの実施態様において、対象は、C型肝炎感染について現在の治療に抵抗性、又は非応性である。別の実施態様において、対象は、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタ、その他）、又はペット（例えば、イヌ、又はネコ）である。一つの実施態様において、対象は、ヒトである。

20

## 【0086】

本明細書に使用される「治療薬」、及び「治療薬類」という用語は、障害、若しくはその1つ以上の症候の治療、又は予防に使用することができる任意の薬剤をいう。特定の実施態様において、「治療薬」という用語には、本明細書に提供した化合物を含む。一つの実施態様において、治療薬は、障害、若しくはその1つ以上の症候の治療、又は予防のために有用であることが知られているか、又はそのために使用されていたか、若しくは現在使用されている薬剤である。

## 【0087】

「治療上有効量」には、疾患を治療するために対象に投与されたときに、十分にこのような疾患のための治療の効果を及ぼす化合物、又は組成物の量を含む。「治療上有効量」は、とりわけ、化合物、疾患、及びその重症度、並びに治療される対象の年齢、体重などに応じて変更することができる。

30

## 【0088】

任意の疾患、又は障害の「治療すること」、又は「治療」とは、一つの実施態様において、対象に存在する疾患、又は障害を寛解させることをいう。別の実施態様において、「治療すること」、又は「治療」は、少なくとも1つの物理的パラメーターを寛解させることを含み、これは、対象によって識別することができなくともよい。更に別の実施態様において、「治療すること」、又は「治療」は、疾患、又は障害を、物理的に（例えば、識別可能な症候の安定化）、若しくは生理的に（例えば、物理的パラメーターの安定化）のいずれか、又は両方で調整することを含む。更に別の実施態様において、「治療すること」、又は「治療」には、疾患、又は障害の発病を遅延させることを含む。

40

## 【0089】

本明細書に使用される、使用される「予防薬」、及び「予防薬類」という用語は、障害、又はその1つ以上の症候の予防に使用することができる任意の薬剤（類）をいう。特定の実施態様において、「予防薬」という用語には、本明細書に提供した化合物を含む。特定のその他の実施態様において、「予防薬」という用語は、本明細書に提供した化合物をいわない。例えば、予防薬は、障害の発病、発症、進行、及び/若しくは重症度を予防し、又は妨げるために有用であることが知られているか、又はそのために使用されていたか

50

、若しくは現在使用されている薬剤である。

【0090】

本明細書に使用される「予防的有効量」という句には、障害と関連する1つ以上の症候の発症、再発、若しくは発病の予防、又は低減を生じるために（、又は別の療法（例えば、別の予防薬）の予防効果を増強し、又は改善するために）十分である療法（例えば、予防薬）の量を含む。

【0091】

（化合物）

治療薬の種々のホスホラミダート及びホスホノアミダート化合物を、当該技術分野において利用可能な方法、及び本明細書に開示した方法を使用して形成することができる。このような化合物は、一部の実施態様において、肝臓への薬物の送達を増強するために使用することができる。一つの実施態様において、化合物は、S-アシル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-アシル-2-チオエチルホスホノアミダート誘導体、例えばS-ピバロイル-2-チオエチルホスホロアミダート、S-ヒドロキシピバロイル-2-チオエチルホスホロアミダート、S-ピバロイル-2-チオエチルホスホノアミダート、又はS-ヒドロキシピバロイル-2-チオエチルホスホノアミダートである。化合物形態に誘導体化することができる治療薬には、非環式ヌクレオシドを含むヌクレオシド及びヌクレオシド類似体を含むが、限定されない、ホスホラミダート又はホスホノアミダート部分の付着のための反応基を含むか、又は含むように誘導体化された抗ウイルス薬を含む。また、化合物形態に誘導体化することができる治療薬には、非環式ヌクレオシドを含むヌクレオシド及びヌクレオシド類似体を含むが、限定されない、ホスホラミダート又はホスホノアミダート部分を形成するように誘導体化することができるホスフェート又はホスホナートを含むか、又は含むように誘導体化された抗ウイルス薬を含む。

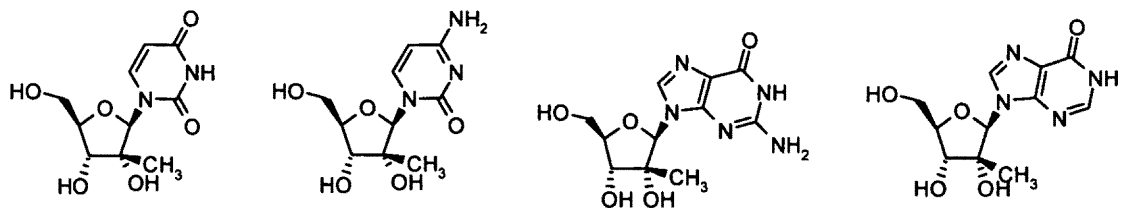
10

20

【0092】

誘導体化することができるヌクレオシドには、本明細書に開示したような任意のR<sup>1</sup>を含む。例えば、5'、3'、又は2'位にてホスホラミダート又はホスホノアミダートを含むように誘導体化することができるヌクレオシドの例には：

【化13】

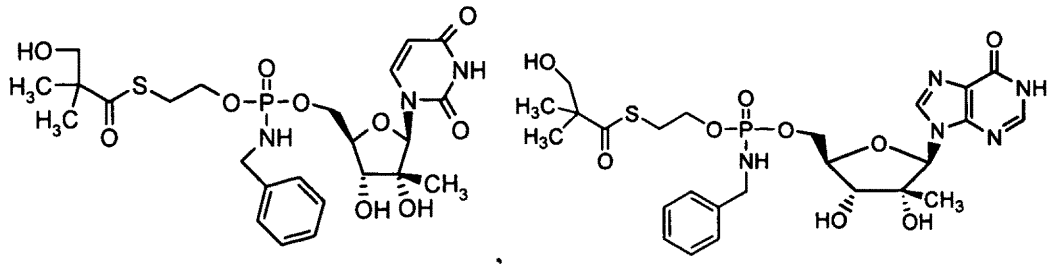


30

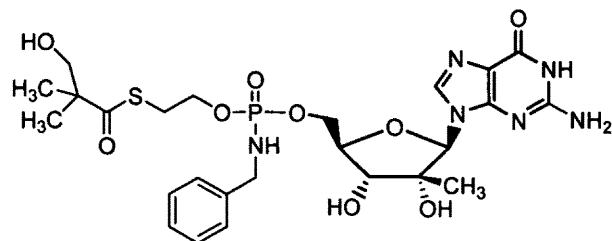
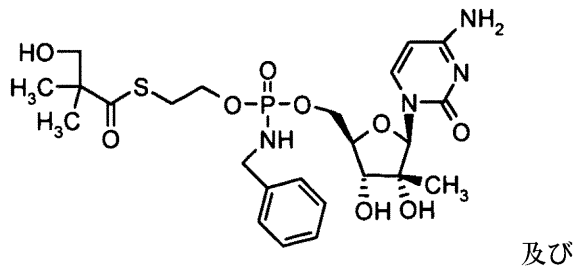
を含む。

ホスホラミダート又はホスホノアミダートヌクレオシド化合物の例には：

## 【化14】



10



20

を含む。

## 【0093】

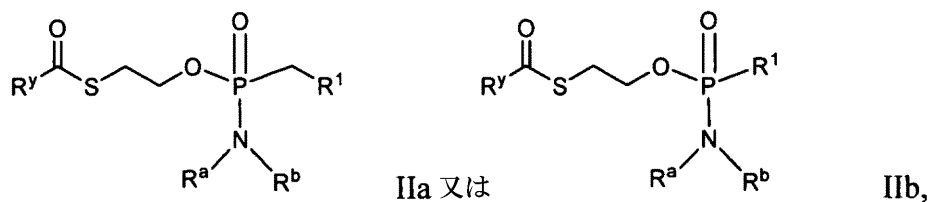
本明細書に記述され、及び当該技術分野に公知のその他のヌクレオシド、並びにヌクレオシド類似体のホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物は、本明細書に記述したように形成すること、及び肝臓障害の治療のために使用することができる。ホスホラミダート又はホスホノアミダート部分は、例えば5'位であることができる。

30

## 【0094】

一つの実施態様において、HBV、及び/又はHCV感染を含む肝臓の障害の治療のために有用である化合物、並びにその塩、及び該化合物を含む組成物が、本明細書に提供される。一つの実施態様において、本明細書に提供されるホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物は、IIa、又はIIbの化合物：

## 【化15】



40

、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性、若しくは多形形態であり、式中；

R<sup>y</sup>は、全て任意に置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリーラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり、

R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、以下の通りに選択され：

50

i)  $R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して、全て任意に置換された、水素、アルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、  
ii)  $R^a$ 、及び $R^b$ は、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環、又はヘテロアリール環を形成し；かつ、

$R^1$ は、抗ウイルス薬である（これには、抗ウイルス薬のヒドロキシ基からの水素の除去によって誘導体化できる部分を含む）。

特定の実施態様において、式IIa、又はIIbの化合物は、 $R^y$ がtert-ブチル、又はヒドロキシ-tert-ブチルであるときに、 $R^1$ が3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジンではないことを条件として選択される。

10

【0095】

特定の実施態様において、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、任意に、定義に記載したとおりの1つ以上の置換基で置換される。

【0096】

特定の実施態様において、化合物は、式IIa、又はIIbのものであり、式中 $R^y$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり；

$R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して、全て任意に置換された、水素、アルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；かつ、

20

$R^1$ は、抗ウイルス薬である（これには、抗ウイルス薬のヒドロキシ基からの水素の除去によって誘導体化できる部分を含む）。

【0097】

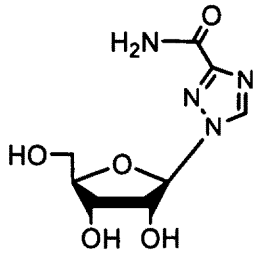
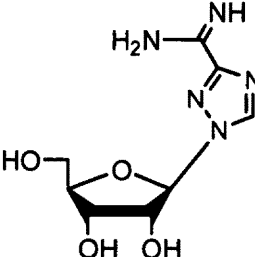
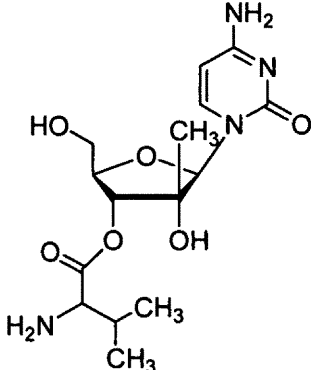
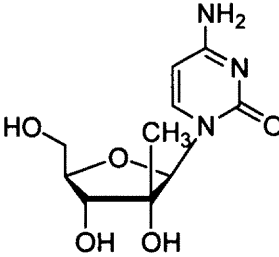
一つの実施態様において、 $R^1$ は、本明細書に記述したか、若しくは当該技術分野において公知の任意のヌクレオシド、若しくはその類似体を含む、環状、若しくは非環式の糖を含むヌクレオシド、又はその類似体である。

【0098】

本明細書に記述したように誘導体化することができるC型肝炎感染の治療に有用な例示的なヌクレオシド薬物は、以下の通りである：

30

【表 1】

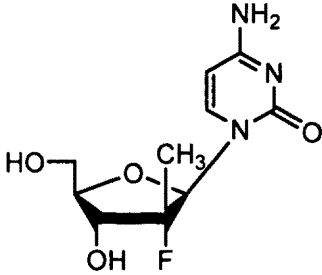
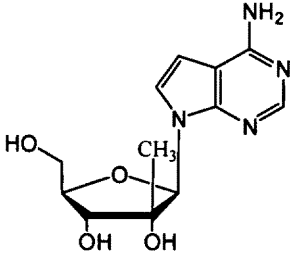
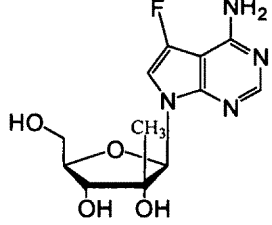
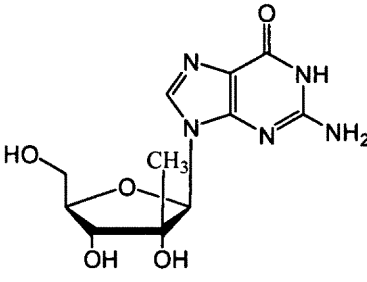
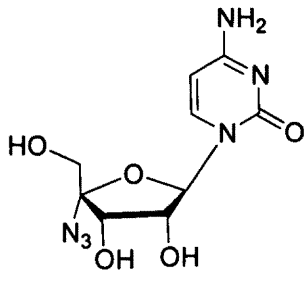
名称	構造
リバビリン	
ピラミジン	
バロピシタビン (NM283)	
2'-C-メチルシチジン (NM107)	

10

20

30

40

名称	構造
PSI-6130	
MK-0608	
7-フルオロ- MK-0608	
NM108	
	

10

20

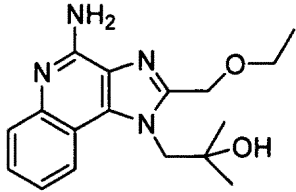
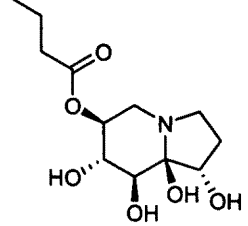
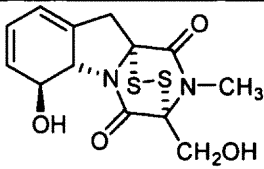
30

40

## 【 0 0 9 9 】

本明細書に記述したように誘導体化することができる例示的な非ヌクレオシドの薬物は、以下の通りである：

【表 2】

名称	構造
レンキモド	
セルゴシビル	
グリトキシ	

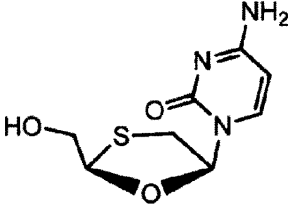
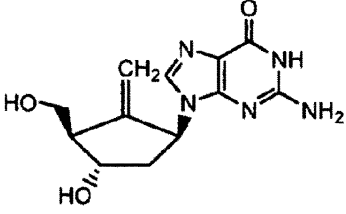
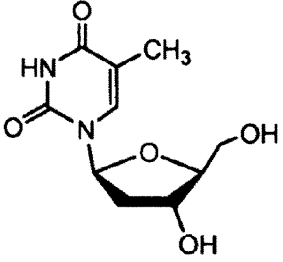
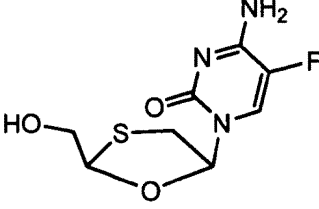
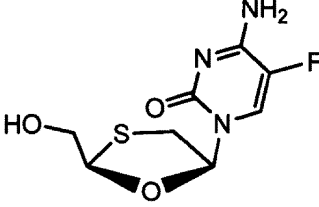
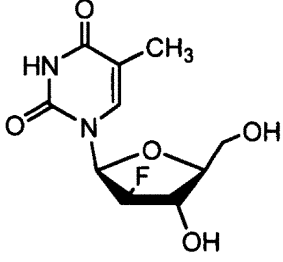
10

20

## 【 0 1 0 0 】

本明細書に記述したように誘導体化することができるB型肝炎感染の治療に有用な例示的なヌクレオシド薬物は、以下の通りである：

【表 3】

名称	構造
ラミブジン又は3TC又は Epivir(登録商標)	
エンテカビル	
テルビブジン又はL-dT	
ラシビル	
エムトリシタビン又は(-)FTC	
クレブジン又はL-FMAU	

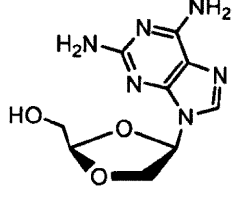
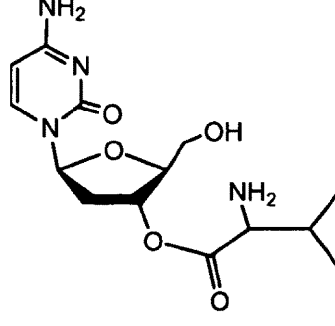
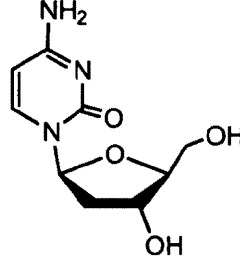
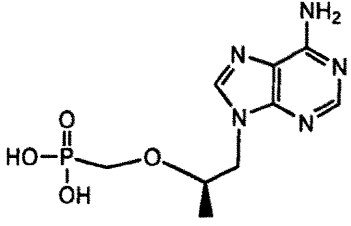
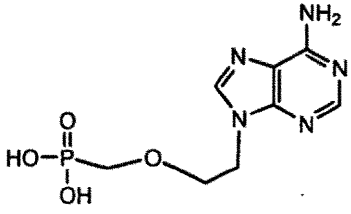
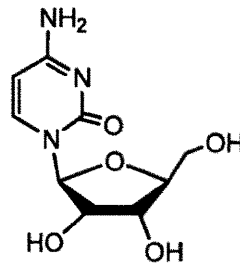
10

20

30

40



名称	構造
アムドキシビル	
バルトルシタピン	
トルシタピン(L-dC)	
テノフォビル又はPMPA	
アデフォビル又はPMEA	
L-シチジン	

10

20

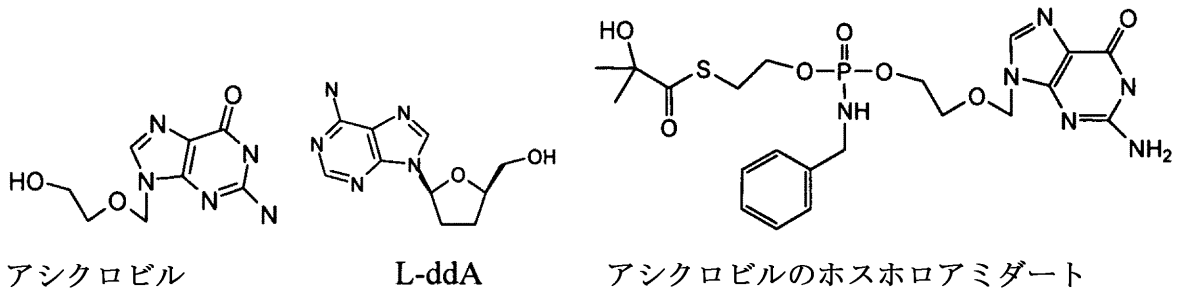
30

40

50

アシクロビル、L-ddA、若しくはD-ddAのホスホロアミダート、又はホスホノアミダート化合物は、B型肝炎の治療のために投与することができ、その例を下記に示してある：

【化16】

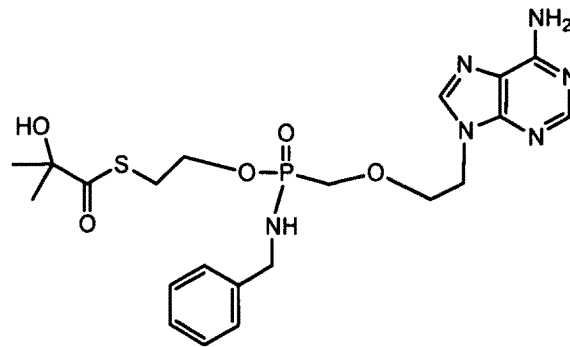


10

【0102】

ヌクレオシド類似体が、すでに以下のホスホナートを含む場合：そのホスホナート基は、アデフォビルのホスホノアミダート：

【化17】



20

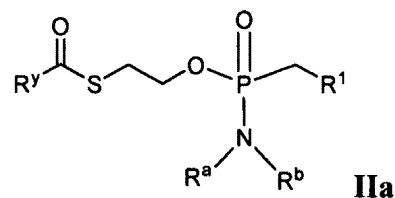
の例によって示したように、本明細書において式に示したホスホノアミダート部分に組み込むことができる。

【0103】

従って、下記の式IIaの化合物：

30

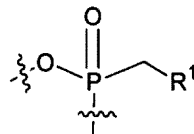
【化18-1】



の特定の実施態様において、部分：

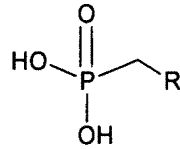
【化18-2】

40



は、非環式ヌクレオシドホスホナート、すなわち：

## 【化 19】



である薬物に由来し、これは、例えばPMEA (9-[2-(ホスホノメトキシ)エチル]アデニン (アデフォビル)である。

## 【0104】

式IIa、又はIIbに従った特定の実施態様において、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。

## 【0105】

さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)CH_2OH$ である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ水素であり、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-CH_2-C_6H_5$ であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

## 【0106】

一つの実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、又はヒドロキシアルキルである。一つの実施態様において、 $R^y$ は、メチル、tert-ブチル、ヒドロキシ-tert-ブチル、又はヒドロキシエチルである。特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

## 【0107】

一つの実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、又はアリールアルキルであり、式中アルキル基は、1つ以上の置換基で更に置換されることができる。一つの実施態様において、 $R^a$ 、又は $R^b$ の少なくとも1つは、水素以外である。一つの実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して、水素、メチル、又はベンジルである。

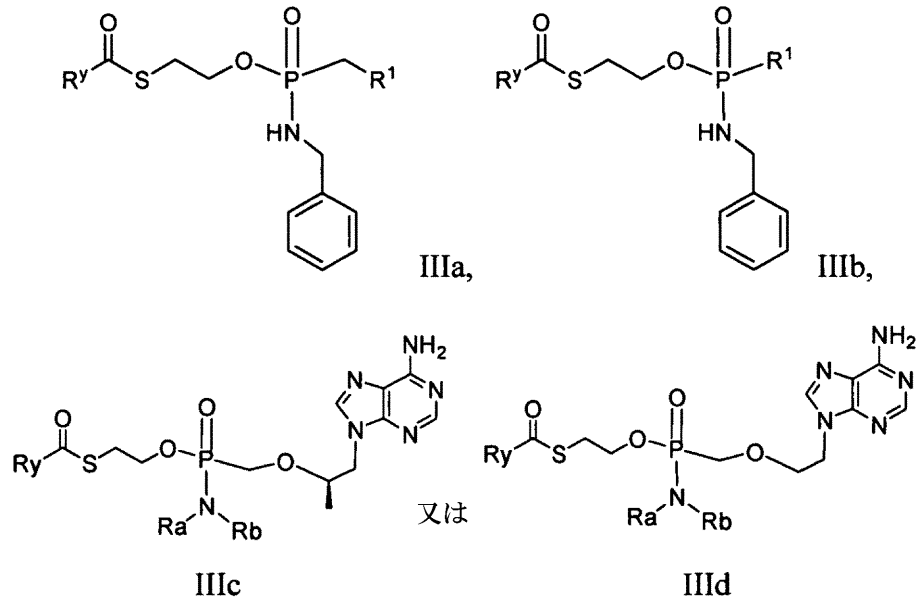
## 【0108】

特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ であり、かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して水素、メチル、又はベンジルである。特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ であり、かつ $R^a$ は、水素であり、かつ $R^b$ は、ベンジルである。

## 【0109】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

## 【化20】



10

の化合物であり、

式中、 $R^1$ 、及び $R^y$ は、IIIa、又はIIIbにおいて定義したとおりである。

20

式IIIa、b、c、又はdの特定の実施態様において：

$R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；及び、

別の実施態様において、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換、若しくはアミノ置換されたアルキル、又はヒドロキシ-、アミノ-、アルキル-、ハロアルキル-、若しくはトリフルオロメチル-置換されたベンジルである。特定の実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環、又はヘテロアリール環を形成する。

30

一つの実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、又はヒドロキシアルキルである。一つの実施態様において、 $R^y$ は、メチル、tert-ブチル、ヒドロキシ-tert-ブチル、又はヒドロキシエチルである。一つの実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

## 【0110】

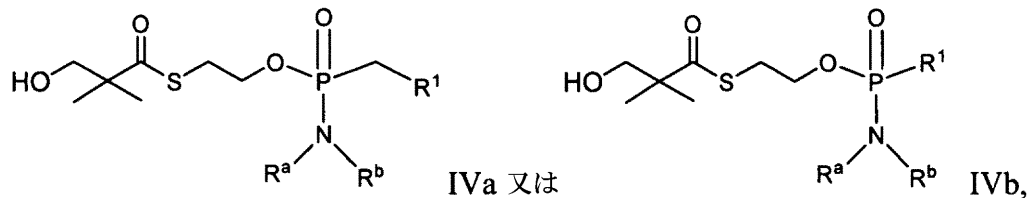
式IIIa、又はIIIbに従った特定の実施態様において、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルである。別の実施態様において、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

40

## 【0111】

別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、式の化合物：

## 【化21】



であり、

式中、 $R^1$ 、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、例えば式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。

10

## 【0112】

式IVa、又はIVbの特定の実施態様において：

$R^1$ は、ヌクレオシド、又はヌクレオシド誘導体などの抗ウイルス剤であり；かつ、

$R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換、若しくはアミノ置換されたアルキル、又はヒドロキシ-、アミノ-、アルキル-、ハロアルキル-、若しくはトリフルオロメチル-置換されたベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してH、ベンジル、又は置換されたアルキルである。特定の実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環、又はヘテロアリール環を形成する。

20

## 【0113】

式IVa、又はIVbの特定の実施態様において：

$R^1$ は、ヌクレオシド、又はヌクレオシド誘導体などの抗ウイルス剤であり；かつ、

$R^a$ 、及び $R^b$ は、それぞれ独立して、全て任意に置換された、水素、アルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；かつ、

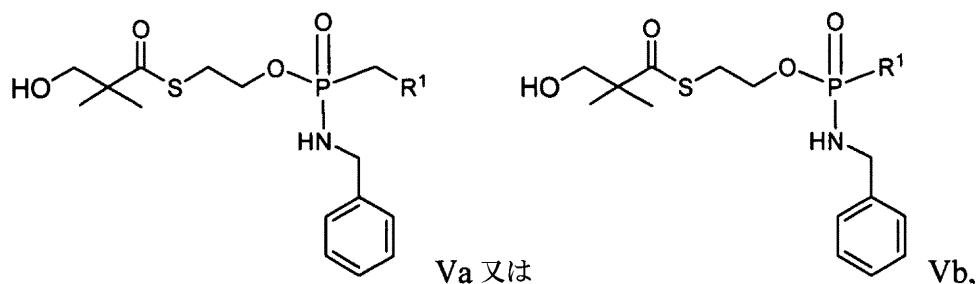
式中、一つの実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ はの一方は、Hであり、かつ他方は、アリール、ベンジル、又はヘテロアリールで任意に置換されたアルキルであり、それぞれ任意に置換される。

30

## 【0114】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

## 【化22】



40

の化合物であり、

式中、 $R^1$ は、IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。

## 【0115】

特定の実施態様において、 $R^1$ は、リバピリン、ピラミジン、2'-C-メチルシチジン、2'-C-メチルグアノシン、パロピシタピン(NM 283)、MK-0608、及びPSI-6130から選択されるHCVウイルス感染の治療のために有用な抗ウイルスのヌクレオシド類似体である。本明細書に使用される、アシクロビルなどの、式中 $R^1$ がヌクレオシドの類似体は、それ自体がホスホナート基を含み；そのホスホナートは、本明細書に開示した式のホスホノアミダートの形態であることができる。従って、例えば、式Va、又はVbにおいて、 $R^1P(O)O$ -断片は

50

、ホスホナートを含むヌクレオシド類似体由来する。

【0116】

特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、ラミブジン（エピビル-HBV、ゼフィックス（Zeffix））、又はヘプトジン（Heptodin）、アデフォビル、エンテカビル（バラクルード（Baraclude））、テルビブジン（タイゼカ（Tyzeka）、セビボ（Sebivo））、エムトリシタピン（FTC）、クレブジン（L-FMAU）、ビリード（viread）（テノフォビル）、トルシタピン（torcitabine）、バルトルシタピン（valtorcitabine）（モノバル（nomoval）LdC）、アムドキシビル（DAPD）、及びRCV（ラシビル（Racivir））から選択されるHBVウイルス感染の治療のために有用な抗ウイルスヌクレオシド類似体である。

【0117】

R<sup>1</sup>として使用することができるさらなる例示的な抗ウイルスのヌクレオシド類似体は、国際公開番号WO2005021568；WO2006094347、及びWO2006093987、並びに米国特許公開番号US20050215510に開示されている。

【0118】

特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は、レシキモド（resiquimod）、又はセルゴシビル（celgosivir）から選択されるHBVウイルス感染の治療のために有用な非ヌクレオシド抗ウイルス薬である。

【0119】

一つの実施態様において、R<sup>1</sup>は、コンプレタスタチンA-4、ミコフェノール酸、ペントスタチン、ネララビン、又はミトキサントロンなどの免疫抑制薬である。

【0120】

一つの実施態様において、R<sup>1</sup>は、低分子干渉RNA（siRNA）に基づいた抗ウイルス薬を含む干渉、RNA（iRNA）に基づいた抗ウイルス薬である。このよう化合物は、国際出願公開番号WO/03/070750、及びWO2005/012525、米国特許第7,176,304号；第7,109,165号；第7,041,817号；第7,034,009号；第7,022,828号；第6,852,535号、及び第6,849,726号、並びに米国特許公開番号US2004/0209831に記述されている。

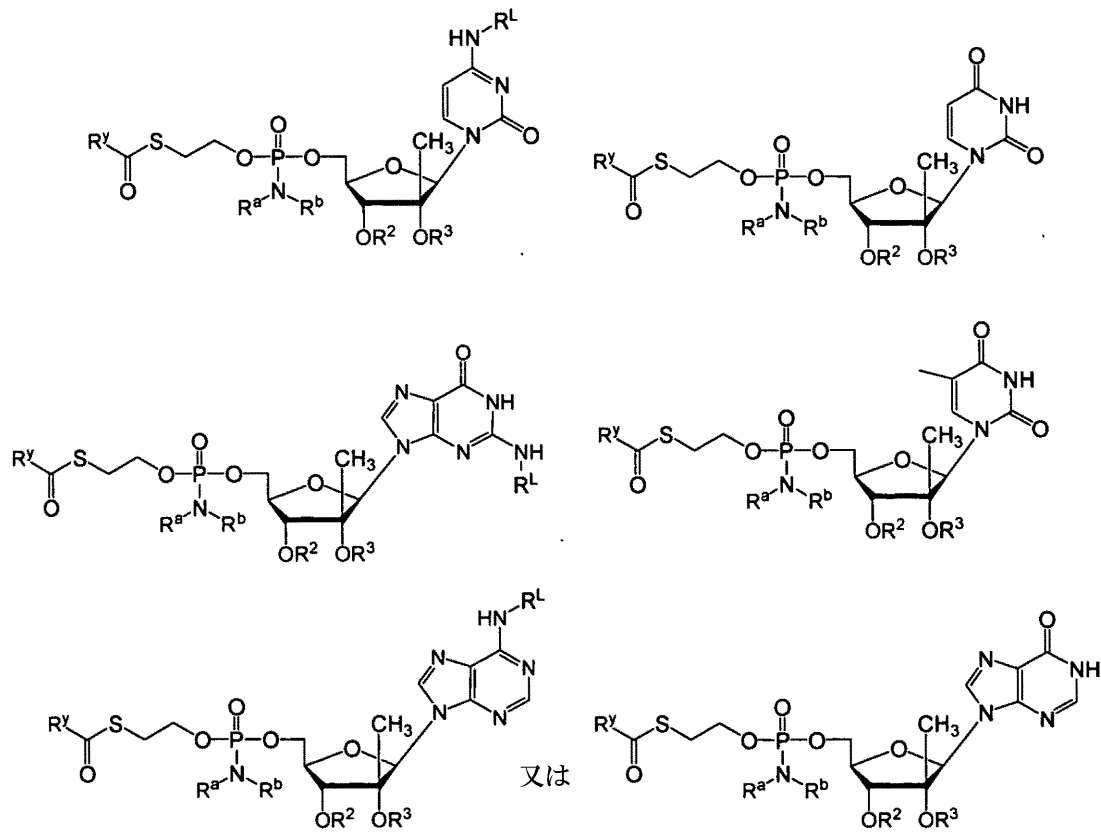
【0121】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

10

20

## 【化 2 3】



10

20

の化合物であり、

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^Y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりであり、かつ $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ独立してH；直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアリル、CO-アリールオキシアリル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；及びアミノ酸残基、炭水化物；ペプチド；コレステロール；例えばインビボで投与されたときに、 $R^2$ 、及び $R^3$ が独立してH、又はホスフェート（モノ、ジ、又はトリホスフェートを含む）である化合物を提供することができるその他の医薬として許容し得る脱離基か；又は $R^2$ 、及び $R^3$ は、アルキル、エステル、又はカルバメート結合によって環状基を形成するように連結される。それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキルであり；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアリル、CO-アリールオキシアリル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ水素であり、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ であり、かつ $R^Y$ は、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^Y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアリル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^Y$ は、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{R}^c)_3$ 、又は $-\text{NHR}^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立して

30

40

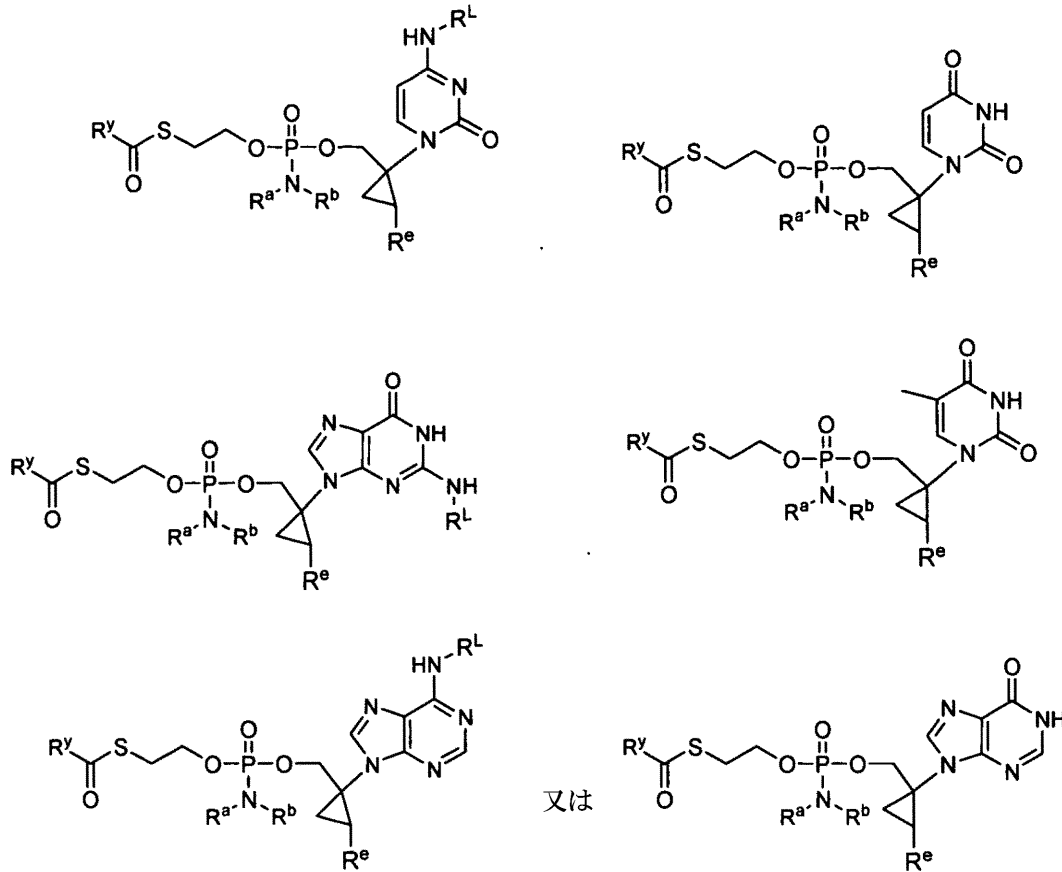
50

アルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換、若しくはアミノ-置換されたアルキル、又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【0122】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化24】



の化合物であり、式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりであり、かつ $R^e$ は、水素、又はアルキルである。それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキルであり；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアルキル、CO-アリールオキシアルキル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中、フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。特定の実施態様において、 $R^e$ は、メチル、エチル、又はプロピルであり、かつ $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-CH_2-C_6H_5$ であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^e$ は、メチル、エチル、又はプロピルであり； $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であ

10

20

30

40

50



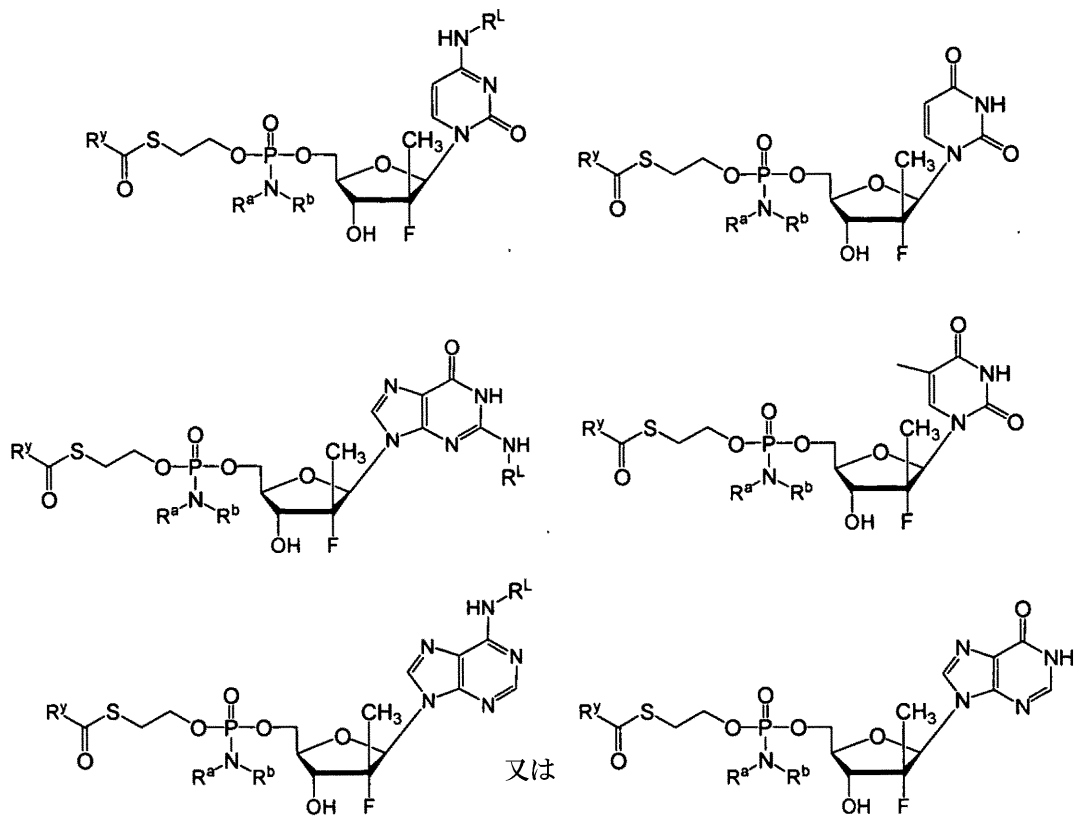
り、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^e$ は、メチル、エチル、又はプロピルであり； $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^e$ は、メチル、エチル、又はプロピルであり； $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり； $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^1$ は、その内容が参照としてその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開番号US2006/011324 A1に記載されたヌクレオシドから選択される。

10

## 【 0 1 2 3 】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

## 【 化 2 5 】



20

30

の化合物であり、式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアルキル、CO-アリールオキシアルキル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又

40

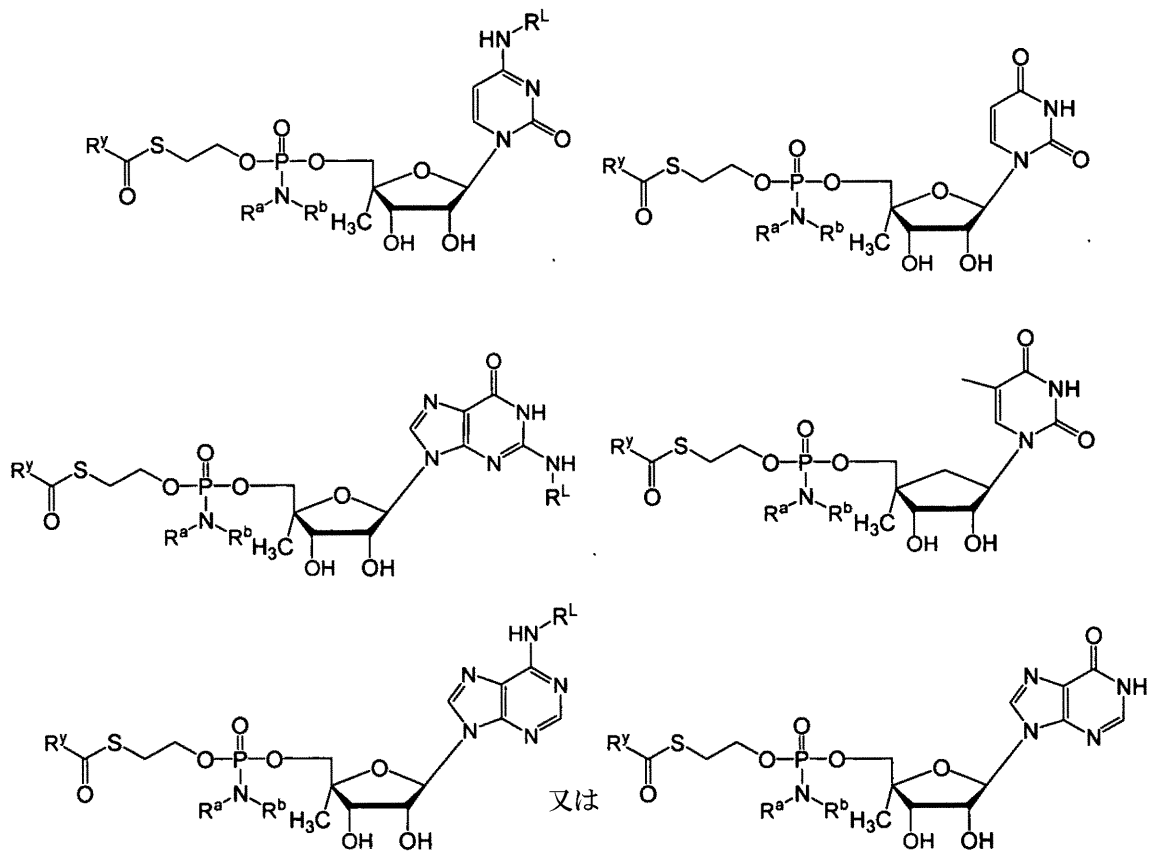
50

は-NHR<sup>c</sup>であり、式中それぞれのR<sup>c</sup>は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリー  
 ル、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル  
 又はアリールであり；かつR<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル  
 、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換された  
 アルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、それぞれのR<sup>l</sup>は、水素であり  
 、R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様  
 において、R<sup>y</sup>は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の  
 実施態様において、それぞれのR<sup>l</sup>は、水素であり、かつR<sup>y</sup>は、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである。

【0124】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化26】



の化合物であり、

【0125】

式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、及びR<sup>y</sup>は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。それぞれの  
 R<sup>l</sup>は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシル  
 を含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアルキル、CO-アリールオキシア  
 ルキル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキ  
 ルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、フェニル基は、任意に  
 置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホ  
 ニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラ  
 グラフに従った特定の実施態様において、それぞれのR<sup>l</sup>は、水素であり、R<sup>y</sup>は、置換  
 されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつR<sup>a</sup>、  
 及びR<sup>b</sup>は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換  
 されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又は  
 ベンジルである。別の実施態様において、それぞれのR<sup>l</sup>は、水素であり、R<sup>y</sup>は、  
 -OR<sup>c</sup>、-C(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>、又は-NHR<sup>c</sup>であり、式中

10

20

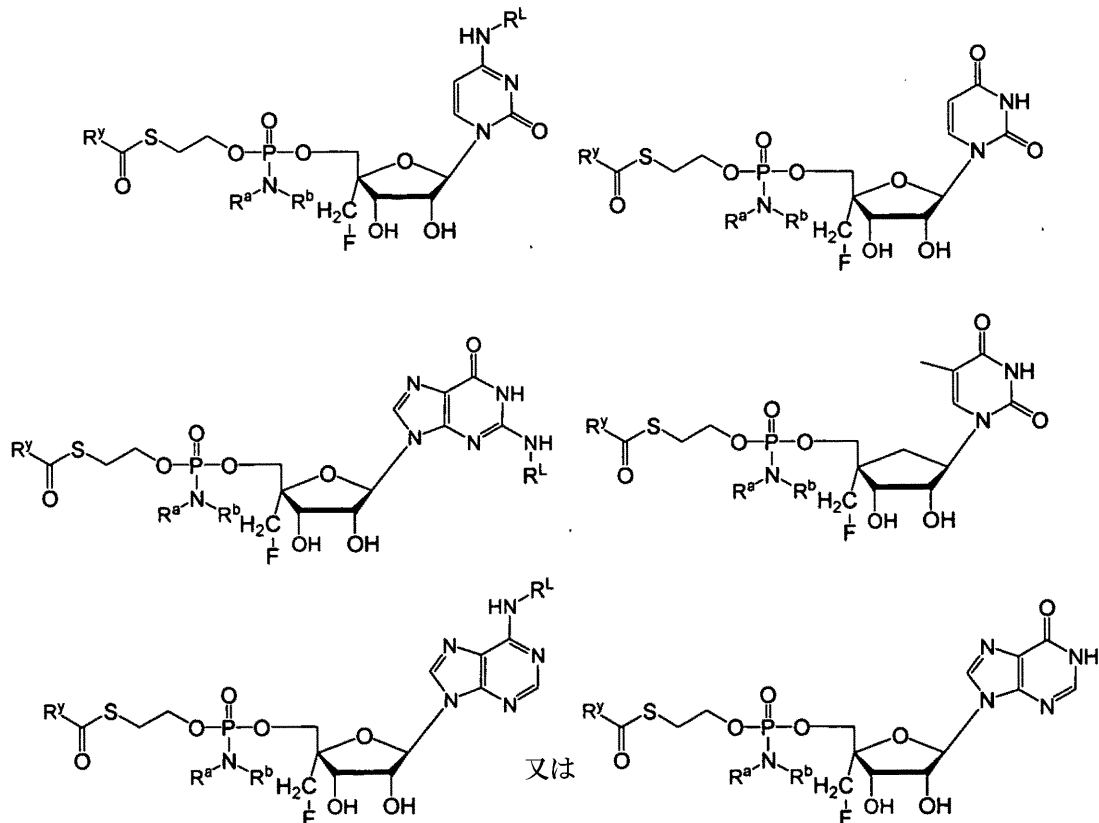
30

40

50

それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^Y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、かつ $R^Y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化 27】



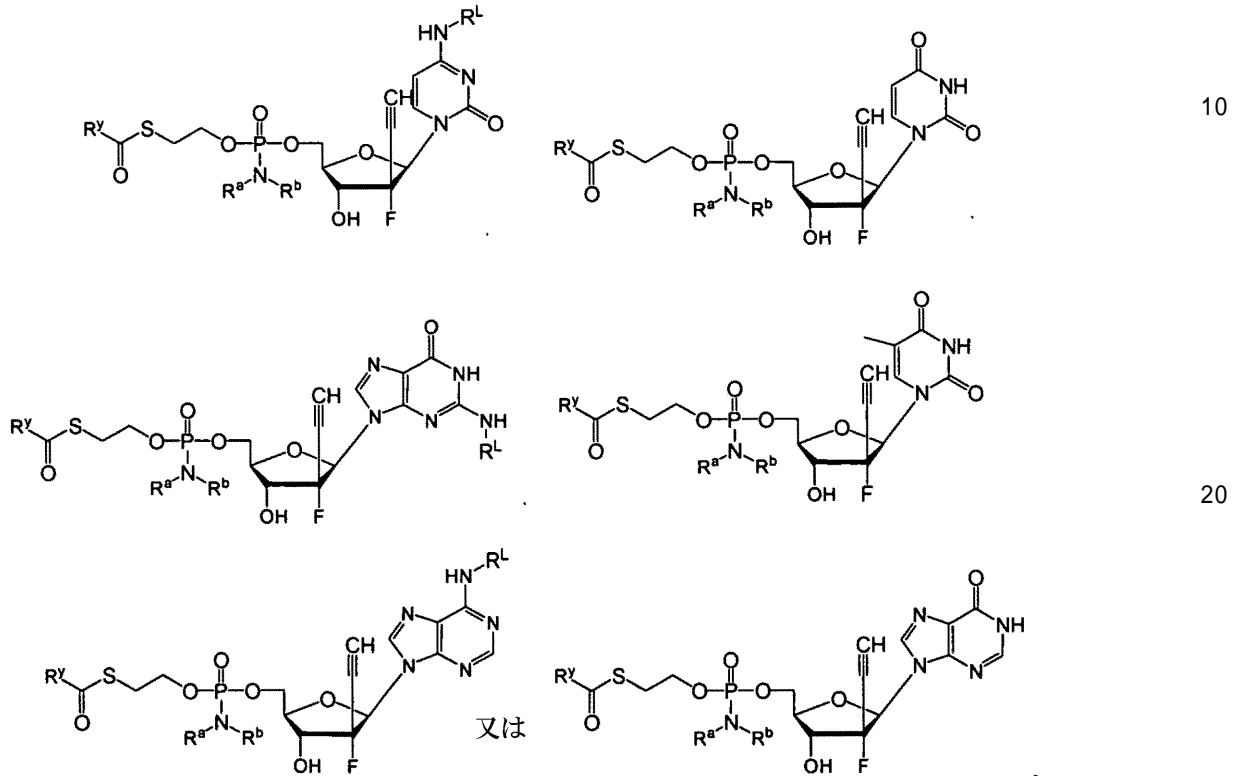
の化合物であり、式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^Y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアルキル、CO-アリールオキシアルキル、CO-置換されたアリール、はメタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^Y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^Y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であ

り、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【0126】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化28】



の化合物であり、

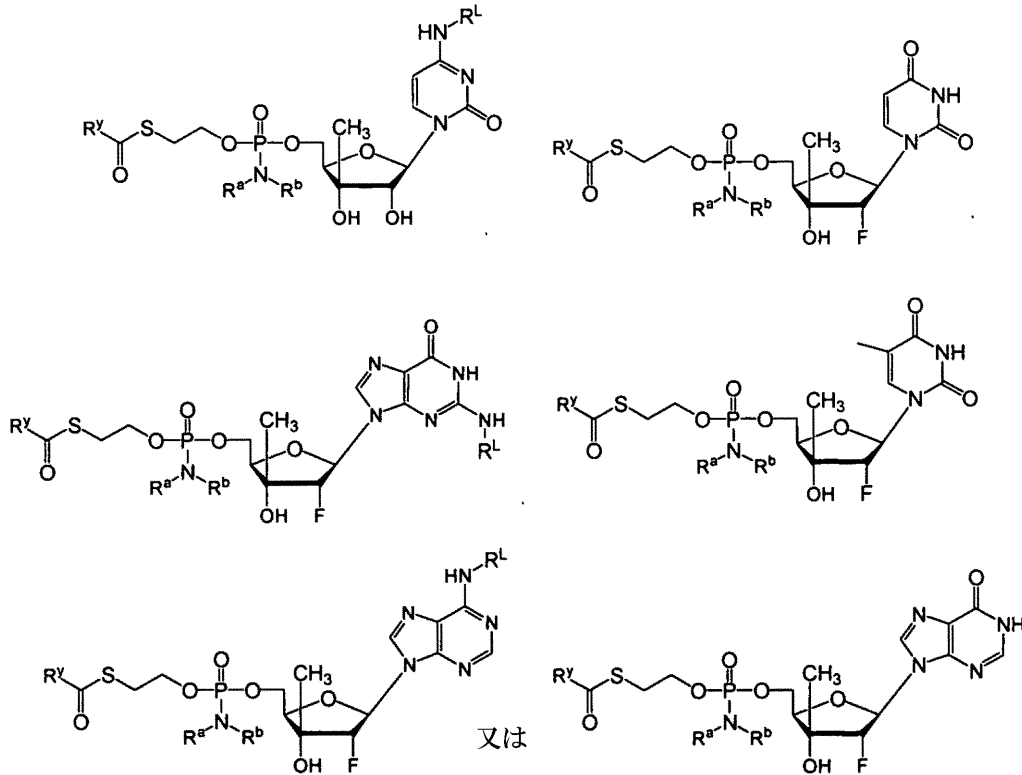
【0127】

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアルキル、CO-アリールオキシアルキル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【 0 1 2 8 】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【 化 2 9 】



10

20

の化合物であり、

【 0 1 2 9 】

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^Y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアリール、CO-アリールオキシアリール、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^Y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアリール、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^Y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、

式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^Y$ は、アルキル、及びヒドロキシアリールからなる群から選択される。特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、かつ $R^Y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

30

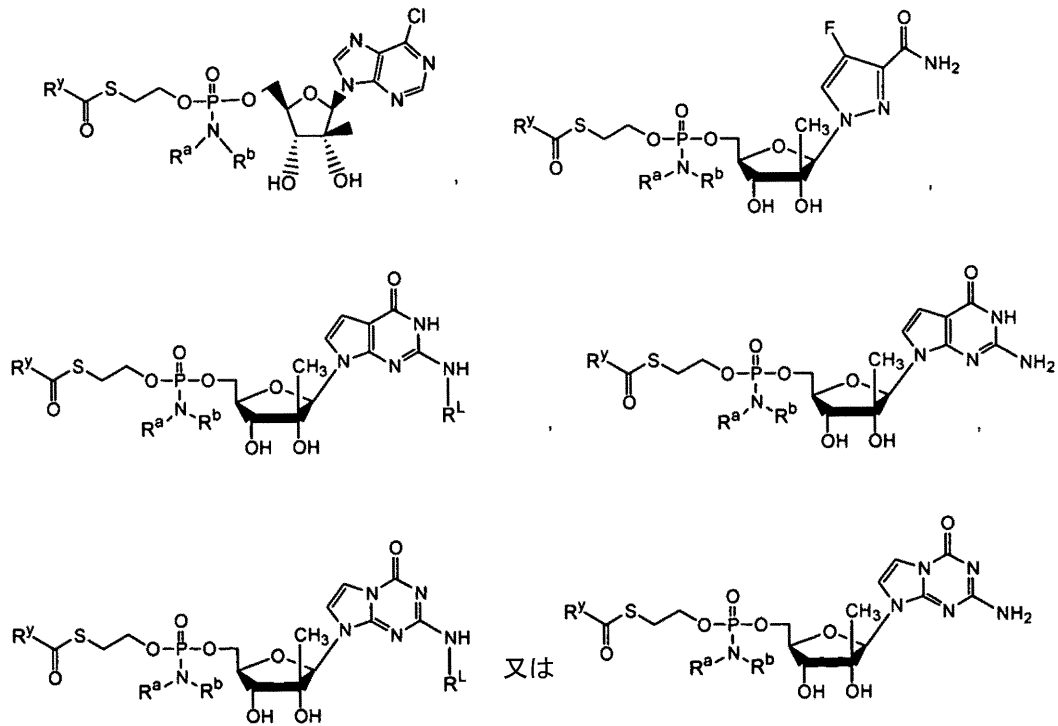
40

【 0 1 3 0 】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

50

## 【化 3 0】



10

20

の化合物であり、

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。それぞれの $R^L$ は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアルキル、CO-アリールオキシアルキル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラ

グラフに従った特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^y$ は-OR<sup>c</sup>、-C(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>、又は-NHR<sup>c</sup>であり、式中それぞれのR<sup>c</sup>は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、 $R^a$ 、及び $R^b$ は独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、それぞれの $R^L$ は、水素であり、かつ $R^y$ は-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである。

30

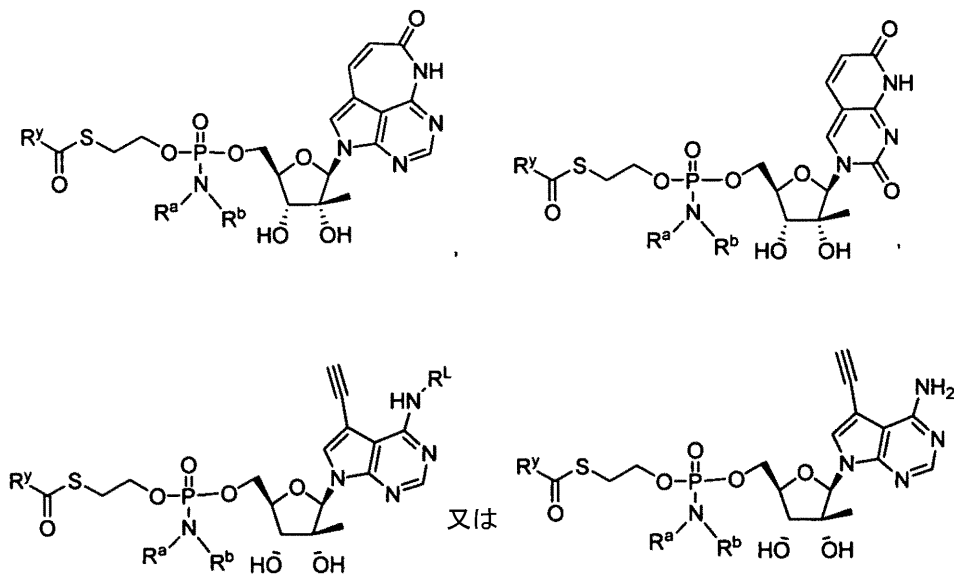
40

## 【0131】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

## 【0132】

## 【化 3 1】



10

の化合物であり、

## 【 0 1 3 3】

式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、及びR<sup>Y</sup>は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。それぞれのR<sup>L</sup>は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリアル、CO-アルコキシアリル、CO-アリアルオキシアリル、CO-置換されたアリアル、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリアルアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、それぞれのR<sup>L</sup>は、水素であり、R<sup>Y</sup>は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアリル、又はアミノアルキルであり；かつR<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、それぞれのR<sup>L</sup>は、水素であり、R<sup>Y</sup>は、-OR<sup>c</sup>、-C(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>、又は-NHR<sup>c</sup>であり、式中それぞれのR<sup>c</sup>は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリアル、又は置換されたアリアル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリアルであり；かつR<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、それぞれのR<sup>L</sup>は、水素であり、R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、R<sup>Y</sup>は、アルキル、及びヒドロキシアリルからなる群から選択される。特定の実施態様において、それぞれのR<sup>L</sup>は、水素であり、かつR<sup>Y</sup>は、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである。

20

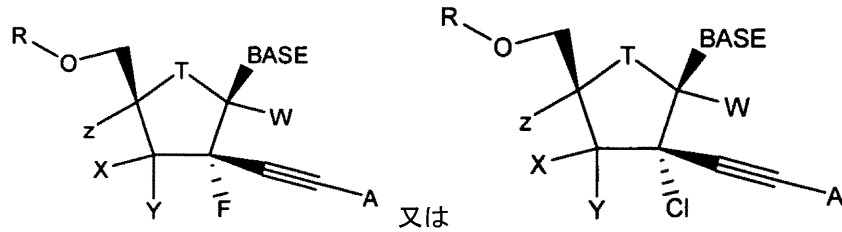
30

40

## 【 0 1 3 4】

特定の実施態様において、HCVで苦しめられている個人の肝臓への活性化モノホスフェートの送達を増強するために、例として本明細書に記述した化合物などの2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-β-D-ヌクレオシドを形成することができ、かつホスホラミダー化合物へと導くことができる。特定の実施態様において、以下の式の化合物が提供され：

## 【化32】



式中：

T = O、S、CH<sub>2</sub>CH(hal)、又はCH(hal)<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>；

n = 1、2；

hal =ハロゲン；

R=H、アシル（低級直鎖、及び非直鎖アルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-をもつ、アミノ酸）、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、(アルキル-O)<sub>2</sub>PO、(tBuSate-O)<sub>2</sub>PO、環状モノホスフェートプロドラッグ、ホスホラミダートプロドラッグ（芳香族アミン、アミノ酸）などのモノホスフェートプロドラッグ；

X、及びYは、独立してH、OH、O-アルキル（低級）、O-アシル、F、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、N-ジアルキル、NH-アシル、N-ジアシル、又はアジドであり；

Zは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、又はアジドであり；

Wは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、アジド、カルボン酸、CO<sub>2</sub>-アルキル、シアノ、又はカルボキサミドであり；

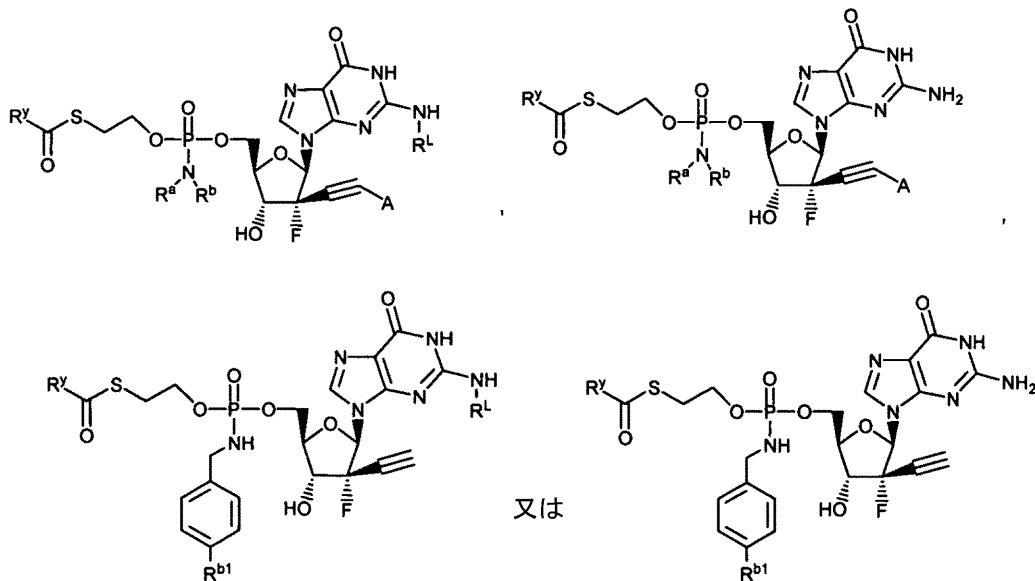
Aは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、アジド、カルボン酸、CO<sub>2</sub>-アルキル、シアノ、又はカルボキサミドであり；かつ

Baseは、天然、又は修飾された塩基である。任意に、化合物は、2'位置に塩素原子を含む。

## 【0135】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

## 【化33】



の化合物であり、

式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、及びR<sup>Y</sup>は、式IIa、又はIIbにおいて定義したようにあり；Aは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、アジド、カルボン

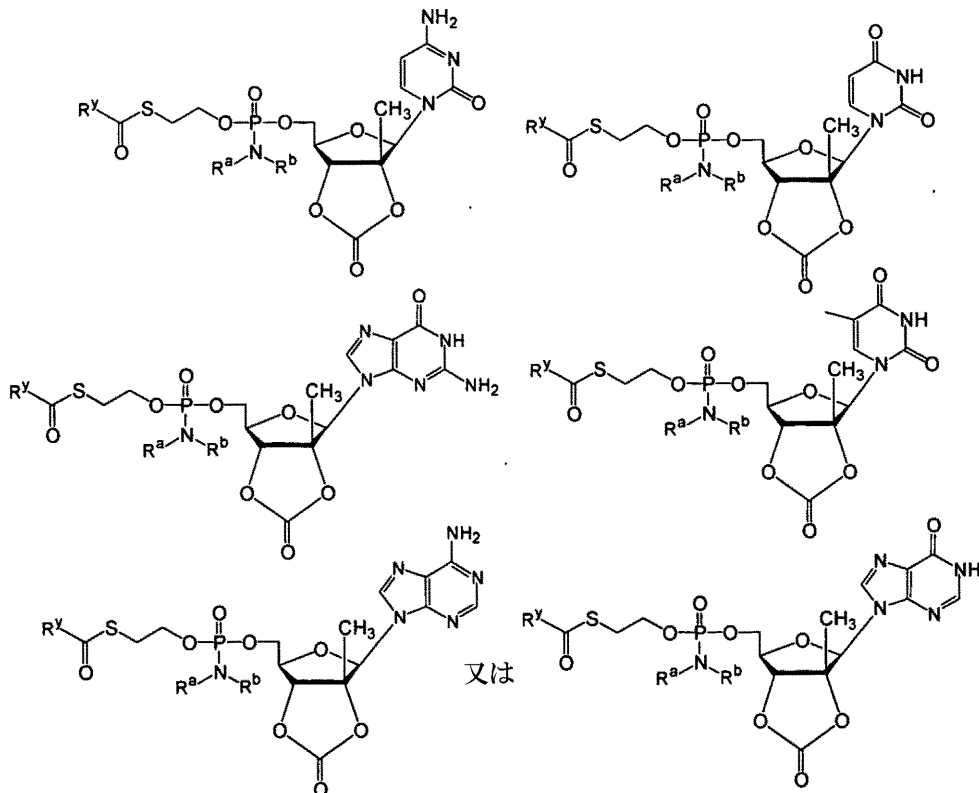


酸、CO<sub>2</sub>-アルキル、シアノ、又はカルボキサミドであり；かつR<sup>b1</sup>は、ハロ、アルコキシ、又はハロアルキルである。それぞれのR<sup>L</sup>は、独立してH、カルバミル、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアルキル、CO-アリールオキシアルキル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；アミノ酸残基；又は炭水化物である。このパラグラフに従った特定の実施態様において、それぞれのR<sup>L</sup>は、水素であり、R<sup>Y</sup>は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつR<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、それぞれのR<sup>L</sup>は、水素であり、R<sup>Y</sup>は、-OR<sup>c</sup>、-C(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>、又は-NHR<sup>c</sup>であり、式中それぞれのR<sup>c</sup>は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつR<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、それぞれのR<sup>L</sup>は、水素であり、R<sup>a</sup>、及びR<sup>b</sup>は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、R<sup>Y</sup>は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、それぞれのR<sup>L</sup>は、水素であり、かつR<sup>Y</sup>は、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである。

【0136】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化34】



の化合物であり、

式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、及びR<sup>Y</sup>は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。特定の実施態様において、R<sup>a</sup>は、水素であり、R<sup>b</sup>は、-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>であり、かつR<sup>Y</sup>は、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHで

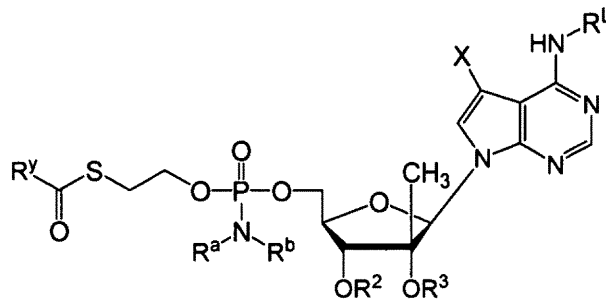
ある。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^Y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^Y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^Y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^Y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

10

【0137】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化35】



20

の化合物であり、

式中、 $X$ は、ハロゲンであり、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^Y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりであり、かつ $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ独立して、H、直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアルキル、CO-アリールオキシアルキル、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；及びアミノ酸残基、炭水化物；ペプチド；コレステロール；例えばインビボで投与されたときに、 $R^2$ 、及び $R^3$ が独立してH、又はホスフェート（モノ、ジ、又はトリホスフェートを含む）である化合物を提供することができるその他の医薬として許容し得る脱離基である。 $R^L$ は、水素、又は当業者に公知の任意の親油性基である。特定の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ水素であり、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-CH_2-C_6H_5$ であり、かつ $R^Y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。特定の実施態様において、前記親油基は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリール-アルキルから選択される。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $X$ は、フルオロであり、 $R^L$ は、水素であり、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり、 $R^Y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $X$ は、フルオロであり、 $R^L$ は、水素であり、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり、 $R^Y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ

30

40

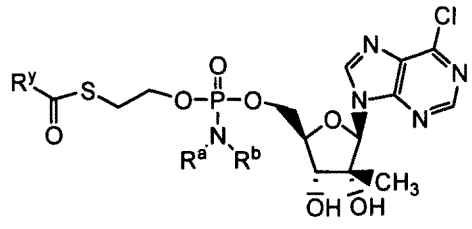
50

置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、Xは、フルオロであり、 $R^L$ は、水素であり、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、Xは、フルオロであり、 $R^L$ は、水素であり、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり、 $R^Y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、Xは、フルオロであり、 $R^L$ は、水素であり、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれHであり、 $R^Y$ は、 $-(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【0138】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化36】

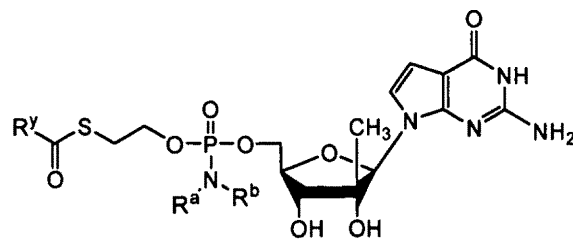


の化合物であり、式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^Y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。特定の実施態様において、 $R^Y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^Y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^Y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-CH_2-C_6H_5$ であり、かつ $R^Y$ は、 $-(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【0139】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化37】



の化合物であり、

【0140】

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^Y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。特定の実施態様において、 $R^Y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^Y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換され

10

20

30

40

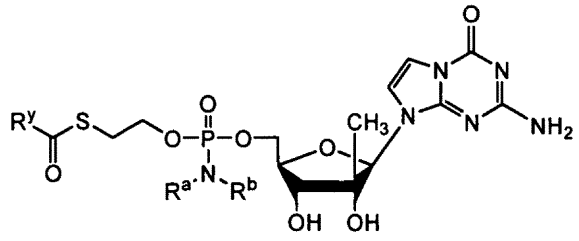
50

たアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-C_6H_5$ であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【0141】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化38】



10

の化合物であり、

【0142】

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。特定の実施態様において、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-C_6H_5$ であり、かつ $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

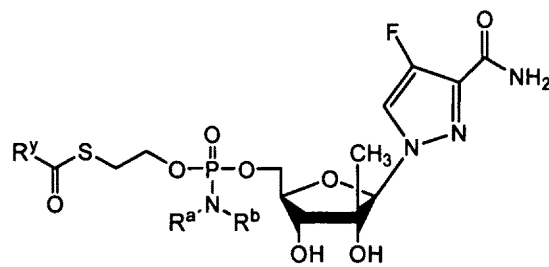
20

30

【0143】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化39】



40

の化合物であり、

【0144】

式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。特定の実施態様において、 $R^y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジ

50

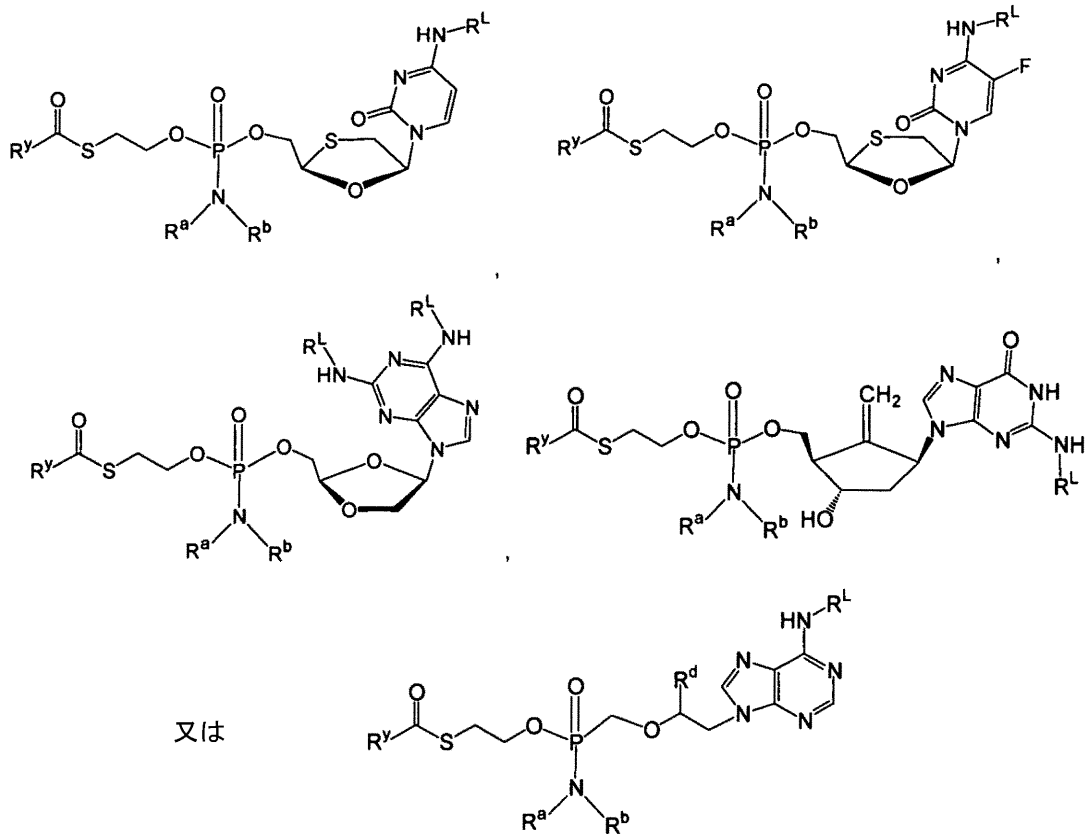
ル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^Y$ は、 $-OR^c$ 、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^Y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-C_6H_5$ であり、かつ $R^Y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

10

## 【0145】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

## 【化40】



20

30

の化合物であり、式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、及び $R^Y$ は、式IIa、又はIIbにおいて定義したとおりである。

## 【0146】

$R^L$ は、水素、又は当業者に公知の任意の親油性基である。特定の実施態様において、 $R^a$ は、水素であり、 $R^b$ は、 $-CH_2-C_6H_5$ であり、かつ $R^Y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。特定の実施態様において、前記親油基は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリール-アルキルから選択される。このパラグラフに従った特定の実施態様において、 $R^Y$ は、置換されたアルキル、例えばヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。別の実施態様において、 $R^Y$ は、 $-C(R^c)_3$ 、又は $-NHR^c$ であり、式中それぞれの $R^c$ は、独立してアルキル、置換されたアルキル、アリール、又は置換されたアリール、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はアリールであり；かつ $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立して水素、アルキル、置換されたアル

40

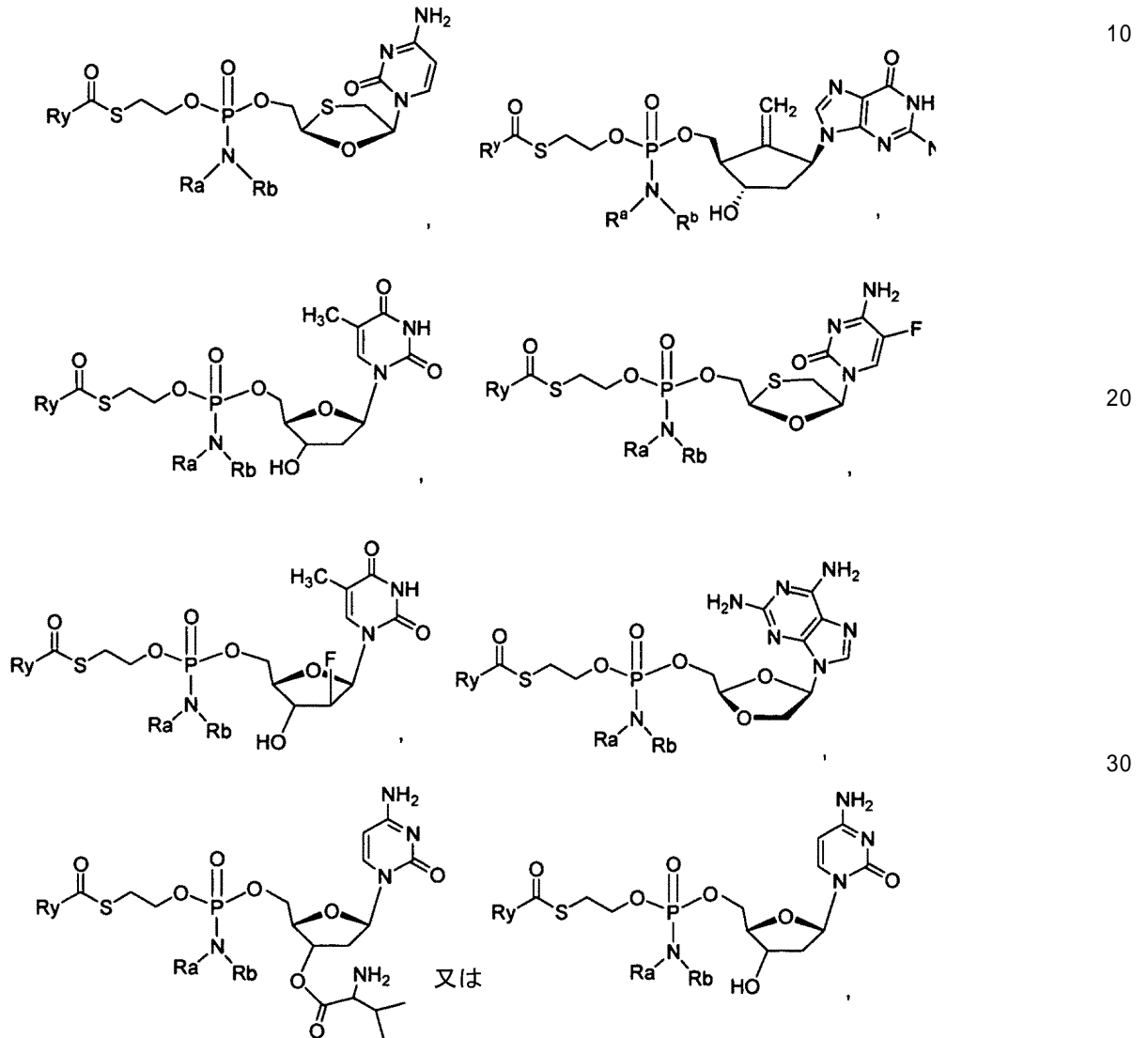
50

キル、ベンジル、又は置換されたベンジル、例えばヒドロキシ置換若しくはアミノ置換されたアルキル又はベンジルである。さらなる実施態様において、 $R^a$ 、及び $R^b$ は、独立してベンジル、又は置換されたアルキルである。さらなる実施態様において、 $R^y$ は、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される。特定の実施態様において、 $R^y$ は、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ である。

【0147】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

【化41】



の化合物であり、

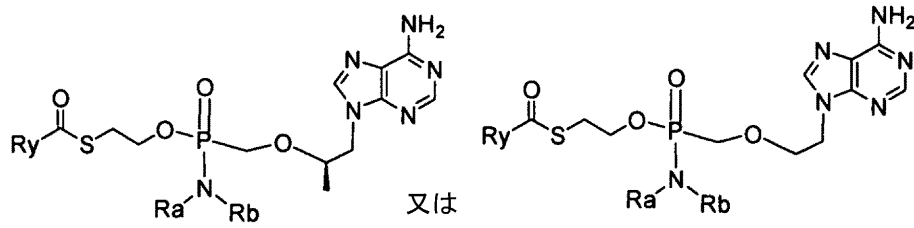
式中、変数は、上記の通りである。

40

【0148】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、式：

## 【化 4 2】



の化合物であり、

式中、変数は、上記の通りである。

## 【0149】

一つの実施態様において、 $R^1$ は、天然のヌクレオシドである。一つの実施態様において、 $R^1$ は、生物学的に活性な1'、2'、3'、若しくは4'C分枝 -D若しくは -Lヌクレオシドの2'又は3'プロドラッグである。本明細書に使用される、1'、2'、3'、又は4'C-分枝には、1'、2'、3'、又は4'位にさらなる非天然の置換基を有するヌクレオシドを含む。(すなわち、炭素は、4つの非水素置換基に結合される)。本明細書に使用される2'-プロドラッグという用語には、アシル、及び一つの実施態様において、天然又は合成のD又はLアミノ酸、一つの実施態様において、Lアミノ酸を含むが、限定されない、2'-位に生物学的に切断可能部分を有する1'、2'、3'、若しくは4'C-分枝 -D又は -Lヌクレオシドを含む。本明細書に使用される3'-プロドラッグという用語には、アシル、一つの実施態様において、天然又は合成のD又はLアミノ酸一つの実施態様において、Lアミノ酸を含むが、限定されない、3'-位に生物学的に切断可能部分を有する1'、2'、3'、若しくは4'C-分枝 -D、又は -Lヌクレオシドを含む。一つの実施態様において、アミノ酸は、バリンである。

## 【0150】

プロドラッグの例(例えば5'位に、ホスホラミダート又はホスホノアミダート部分を含むように本明細書に記述したとおり更に誘導体化することができる)には、以下を含む：  
 -D-2'-C-メチル-シチジンの2'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-チミジンの2'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-アデノシンの2'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-グアノシンの2'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-5-フルオロシチジンの2'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-ウリジンの2'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-シチジンの2'-アセチルエステル；  
 -D-2'-C-メチル-チミジンの2'-アセチルエステル；  
 -D-2'-C-メチル-アデノシンの2'-アセチルエステル；  
 -D-2'-C-メチル-グアノシンの2'-アセチルエステル；  
 -D-2'-C-メチル-5フルオロシチジンの2'-アセチルエステル；  
 及び -D-2'-C-メチル-(シチジン、5-フルオロシチジン、グアノシン、ウリジン、アデノシン、又はチミジン)の2'-エステルであって、(i)2'エステルは、アミノ酸エステルであるか；又は(ii)2'エステルは、アルキル若しくはアリアルエステルである。

## 【0151】

プロドラッグのさらなる例には、  
 -D-2'-C-メチル-シチジンの3'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-チミジンの3'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-アデノシンの3'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-グアノシンの3'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-5-フルオロシチジンの3'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-ウリジンの3'-L-バリンエステル；  
 -D-2'-C-メチル-シチジンの3'-アセチルエステル；  
 -D-2'-C-メチル-チミジンの3'-アセチルエステル；  
 -D-2'-C-メチル-アデノシンの3'-アセチルエステル；  
 -D-2'-C-メチル-グアノシンの3'-アセチルエステル；  
 -D-2'-C-メチル-5フルオロシチジンの3'-アセチルエステル；  
 及び -D-2'-C-メチル-(シチジン、5-フルオロシチジン、グアノシン、ウリジン、アデノシン、又はチミジン)の3'-エステルであって、(i)3'エステルは、アミノ酸エステルであるか；又は(ii)3'エステルは、アルキル若しくはアリアルエステルである。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 2 】

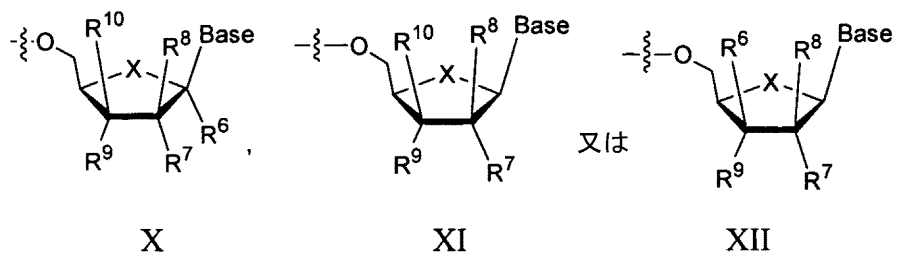
プロドラッグのさらなる例には、以下を含む： -D-2'-C-メチル-シチジンの2',3'-L-ジバリンエステル（ジバル-2'-Me-L-dC）； -D-2'-C-メチル-チミジンの2',3'-L-ジバリンエステル； -D-2'-C-メチルアデノシンの2',3'-L-ジバリンエステル； -D-2'-C-メチルグアノシンの2',3'-L-ジバリンエステル； -D-2'-C-メチル-5-フルオロシチジンの2',3'-L-ジバリンエステル； -D-2'-C-メチルウリジンの2',3'-L-ジバリンエステル； -D-2'-C-メチルシチジンの2',3'-ジアセチルエステル； -D-2'-C-メチルチミジンの2',3'-ジアセチルエステル； -D-2'-C-メチルアデノシンの2',3'-ジアセチルエステル； -D-2'-C-メチルグアノシンの2',3'-ジアセチルエステル； -D-2'-C-メチル-5フルオロシチジンの2',3'-ジアセチルエステル；及び -D-2'-C-メチル-(シチジン、5-フルオロシチジン、グアノシン、ウリジン、アデノシン、又はチミジン)の2',3'-ジエステルであって、(i) 2'エステルは、アミノ酸エステルであり、かつ3'-エステルは、アルキル若しくはアリアルエステルであるか；(ii) 両方のエステルは、アミノ酸エステルであるか；(iii) 両方のエステルは、独立してアルキル若しくはアリアルエステルであるか；又は(iv) 2'エステルは、アルキル若しくはアリアルエステルであり、かつ3'-エステルは、アミノ酸エステルである。

10

## 【 0 1 5 3 】

一つの実施態様において、R<sup>1</sup>は：

## 【 化 4 3 】



20

であり、

式中

Baseは、本明細書で定義したとおりの天然若しくは非天然のプリン又はピリミジン塩基であり；

R<sup>6</sup>は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アジド、シアノ、Br-ビニル、アルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アルケニルオキシ、ハロ、NO<sub>2</sub>、又はNR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>であり；

R<sup>6a</sup>、及びR<sup>6b</sup>は、それぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アシル、アリアル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリルであり；

R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>10</sup>は、以下の通りに選択され：

i) R<sup>7</sup>、及びR<sup>9</sup>は、それぞれ独立して、水素、OR<sup>7a</sup>、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アジド、シアノ、Br-ビニル、アルキルオキシカルボニル、アシルオキシ、ハロ、NO<sub>2</sub>、若しくはNR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>であるか

40

ii) R<sup>8</sup>、及びR<sup>10</sup>は、それぞれ独立してH、アルキル、又はハロであるか；又は、

iii) それぞれのR<sup>7</sup>及びR<sup>9</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>10</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>、又はR<sup>8</sup>及びR<sup>10</sup>は、共に二重結合を形成し；

R<sup>7a</sup>は、H；直鎖、分枝、又は環状のアルキル（低級アルキルを含む）；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリアル、CO-アルコキシアルキル、CO-アリアルオキシアルキル、CO-置換されたアリアル、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリアルアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、式中フェニル基は、本明細書に示したアリアルの定義に記載されているように、1つ以上の置換基で任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、リン脂質を含む脂質；アミノ酸；及びアミノ酸残基、炭水化物；ペプチド；コレステ

50



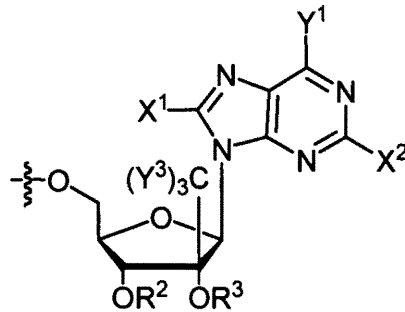
ロール；又は例えば、インピボで投与されたときに、例えば、 $R^{7a}$ がH、若しくはホスフェート（モノ、ジ、又はトリホスフェートを含む）である化合物を提供することができるその他の医薬として許容し得る脱離基であり；式中、一つの実施態様において、 $R^{7a}$ は、ホスフェート（モノ、ジ、若しくはトリホスフェート、又は安定化されたホスフェートプロドラッグを含む）ではないか、又は2つの $R^{7a}$ 基は、アルキル、エステル、若しくはカルバメート結合によって環状基を形態するように連結されており；かつ

Xは、O、S、 $SO_2$ 、又は $CH_2$ である。

【0154】

一つの実施態様において、 $R^1$ は、式：

【化44】



XIII

を有し、

【0155】

式中、並びに $R^2$ 、及び $R^3$ は、それぞれ独立してH；直鎖、分枝、又は環状のアルキル；アシル（低級アシルを含む）；CO-アルキル、CO-アリール、CO-アルコキシアリール、CO-アリールオキシアリール、CO-置換されたアリール、メタンスルホニルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホニルなどのスルホナートエステル、及びベンジルであって、フェニル基は、任意に置換されており；アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、リン脂質などの脂質；アミノ酸；及びアミノ酸残基、炭水化物；ペプチド；コレステロール；又は例えば、インピボで投与されたときに、 $R^2$ 、及び $R^3$ が独立して、H、若しくはホスフェート（モノ、ジ、又はトリホスフェートを含む）である化合物を提供することができるその他の医薬として許容し得る脱離基であるか；又は $R^2$ 、及び $R^3$ は、アルキル、エステル、若しくはカルバメート結合によって環状基を形成するように連結されており；

【0156】

式中、 $Y^1$ は、水素、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、CN、OH、 $OR^4$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^4$ 、 $NR^4R^5$ 、SH、又は $SR^4$ であり；

【0157】

$X^1$ は、直鎖、分枝、又は環状の任意に置換されたアルキル、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-エチル、 $CH_2F$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CF_2CF_3$ 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、 $CH_2OH$ 、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、 $COOH$ 、 $COOR^4$ 、COO-アルキル、COO-アリール、CO-Oアルコキシアリール、 $CONH_2$ 、 $CONHR^4$ 、 $CON(R^4)_2$ 、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、CN、 $N_3$ 、OH、 $OR^4$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^4$ 、 $NR^4R^5$ 、SH、又は $SR^5$ であり；かつ、

【0158】

$X^2$ は、H、直鎖、分枝、又は環状の任意に置換されたアルキル、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-エチル、 $CH_2F$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CF_2CF_3$ 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、 $CH_2OH$ 、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、 $COOH$ 、 $COOR^4$ 、COO-アルキル、COO-アリール、CO-Oアルコキシアリール、 $CONH_2$ 、 $CONHR^4$ 、 $CON(R^4)_2$ 、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、CN、 $N_3$ 、OH、 $OR^4$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^4$ 、 $NR^4R^5$ 、SH、又は $SR^5$ であり；かつ、

【0159】

式中それぞれの $Y^3$ は、独立してH、F、Cl、Br、又はIであり；

10

20

30

40

50

## 【0160】

それぞれの $R^4$ 、及び $R^5$ は、独立して、水素、アシル（低級アシルを含む）、アルキル（メチル、エチル、プロピル、及びシクロプロピルを含むが、限定されない）、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、又はシクロアルキルである。

## 【0161】

本明細書に記述した実施態様において、 $R^2$ 、及び $\diagup$ 又は $R^3$ は、例えばインピボで投与されたときに、 $R^2$ 、及び $\diagup$ 又は $R^3$ が独立してH、又はホスフェート（モノ、ジ、又はトリホスフェートを含む）である化合物を提供することができる医薬として許容し得る脱離基であってもよい。

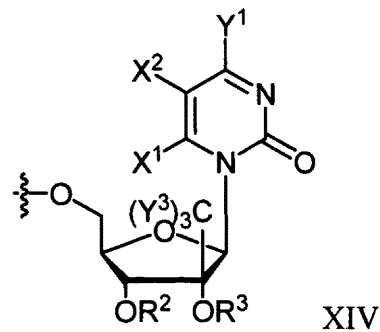
## 【0162】

別の実施態様において、それぞれの $R^2$ 、及び $R^3$ は、独立して水素、又はアシルである。別の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、アルキル、エステル、又はカルバメート結合によって環状基を形成するように連結される。

## 【0163】

別の実施態様において、 $R^1$ は：

## 【化45】



であり、

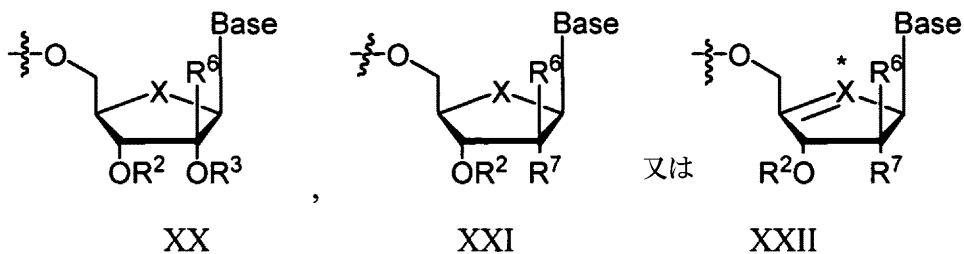
## 【0164】

式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Y^1$ 、 $Y^3$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、式XIIIにおいて定義したとおりである。

## 【0165】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

## 【化46】



であり、

式中、Baseは、

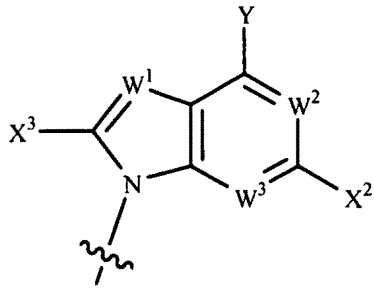
10

20

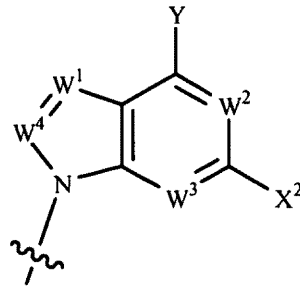
30

40

【化 4 7】

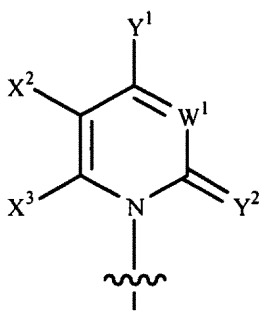


(A)

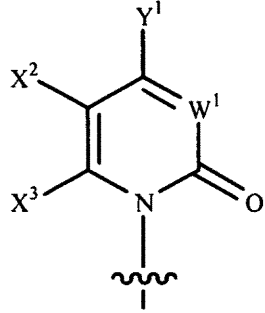


(B)

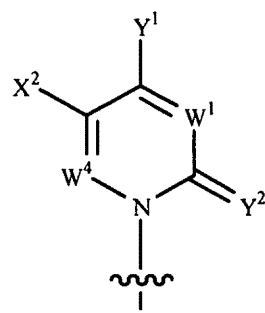
10



(C)

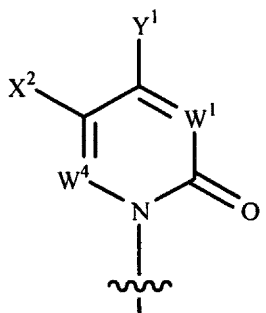


(D)

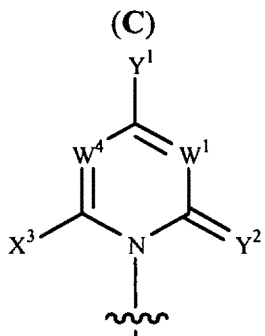


(E)

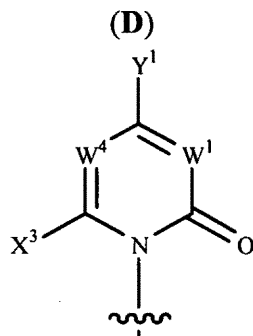
20



(F)



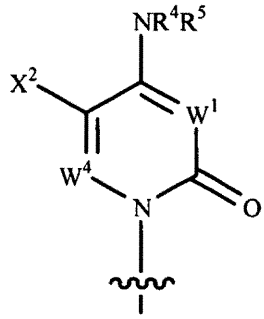
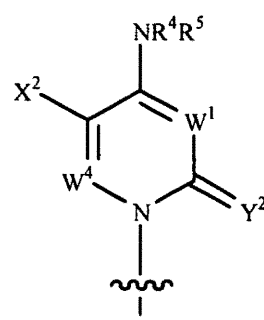
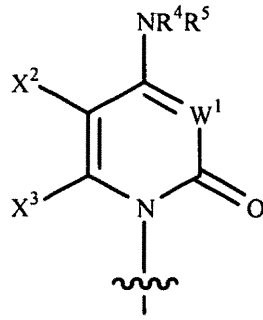
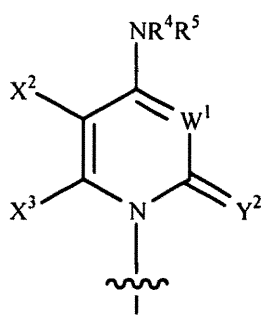
(G)



(H)

30

【化 4 8】



(I)

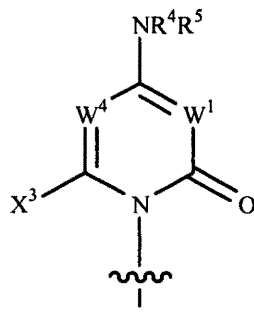
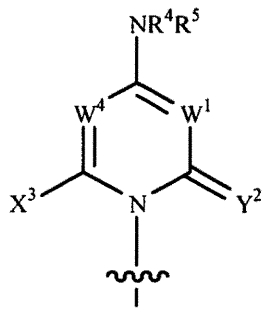
(J)

(K)

(L)

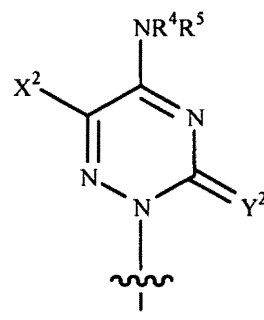
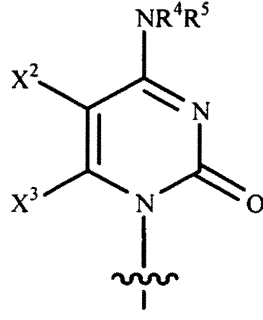
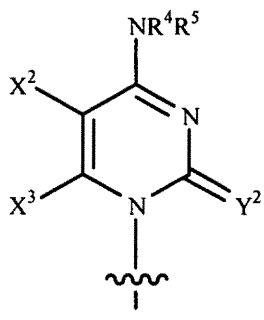
10

20



(M)

(N)



(O)

(P)

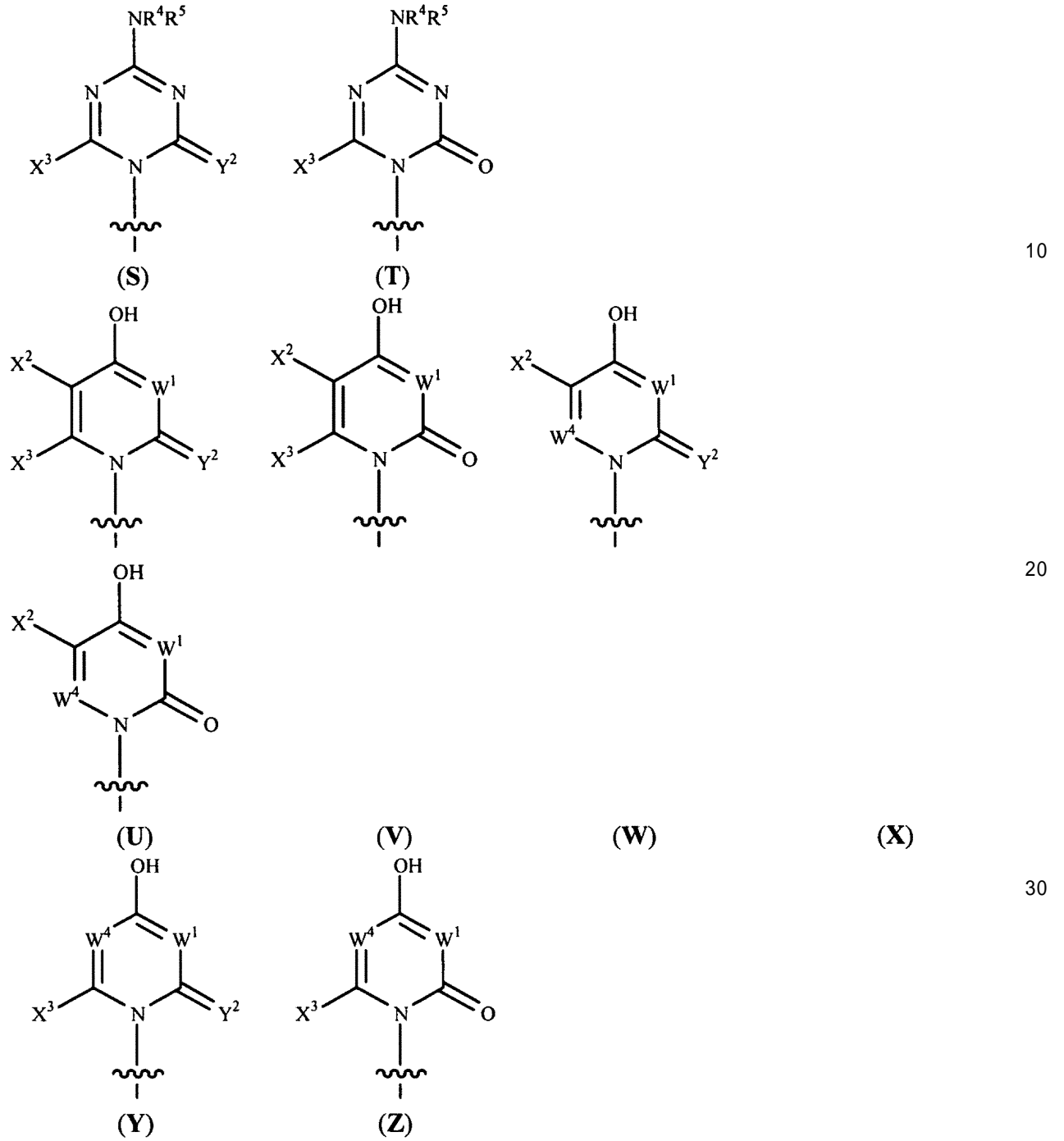
(Q)

(R)

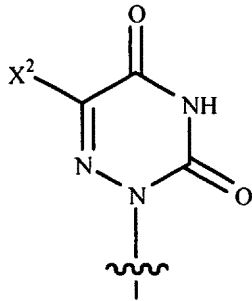
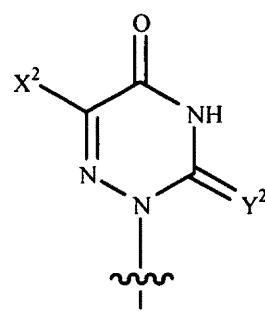
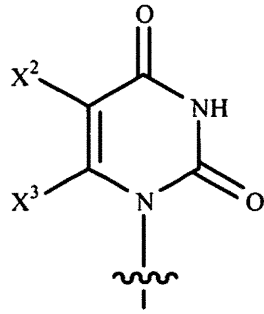
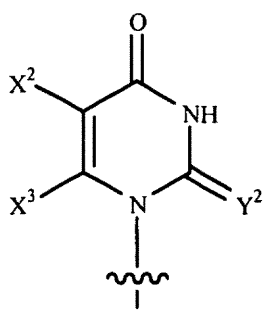
30

40

【化 4 9】



【化 5 0】

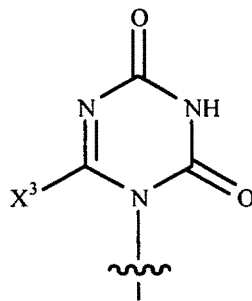
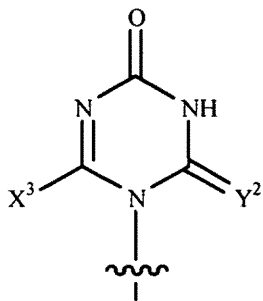


(AA)

(AB)

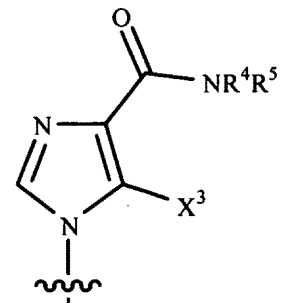
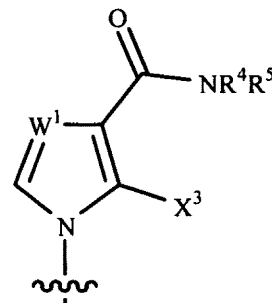
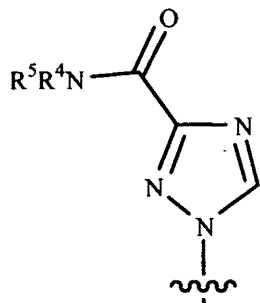
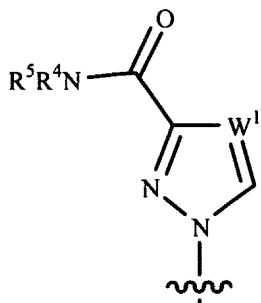
(AC)

(AD)



(AE)

(AF)

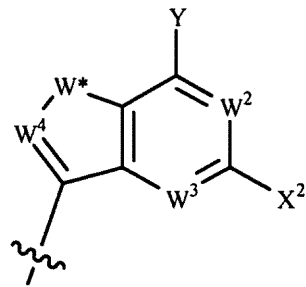
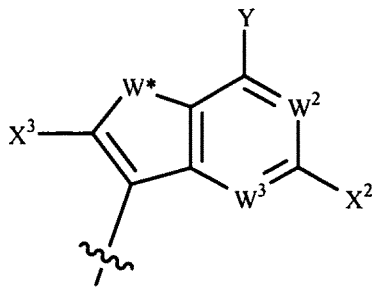


(AG)

(AH)

(AI)

(AJ)



(BA)

(BB)

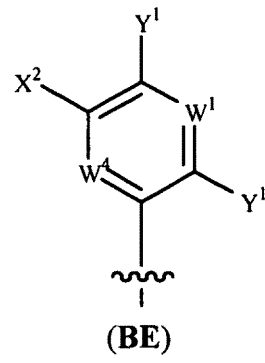
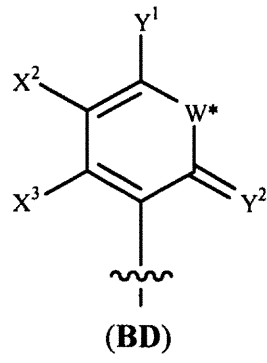
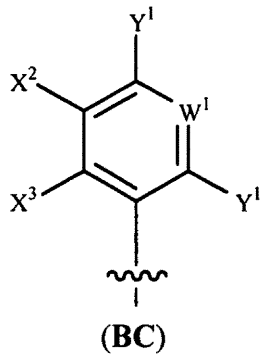
10

20

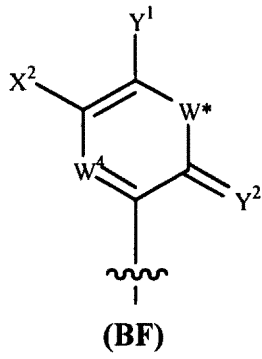
30

40

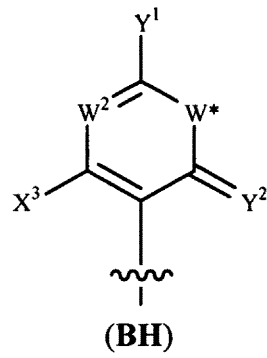
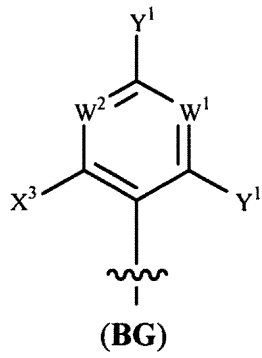
【化 5 1】



10

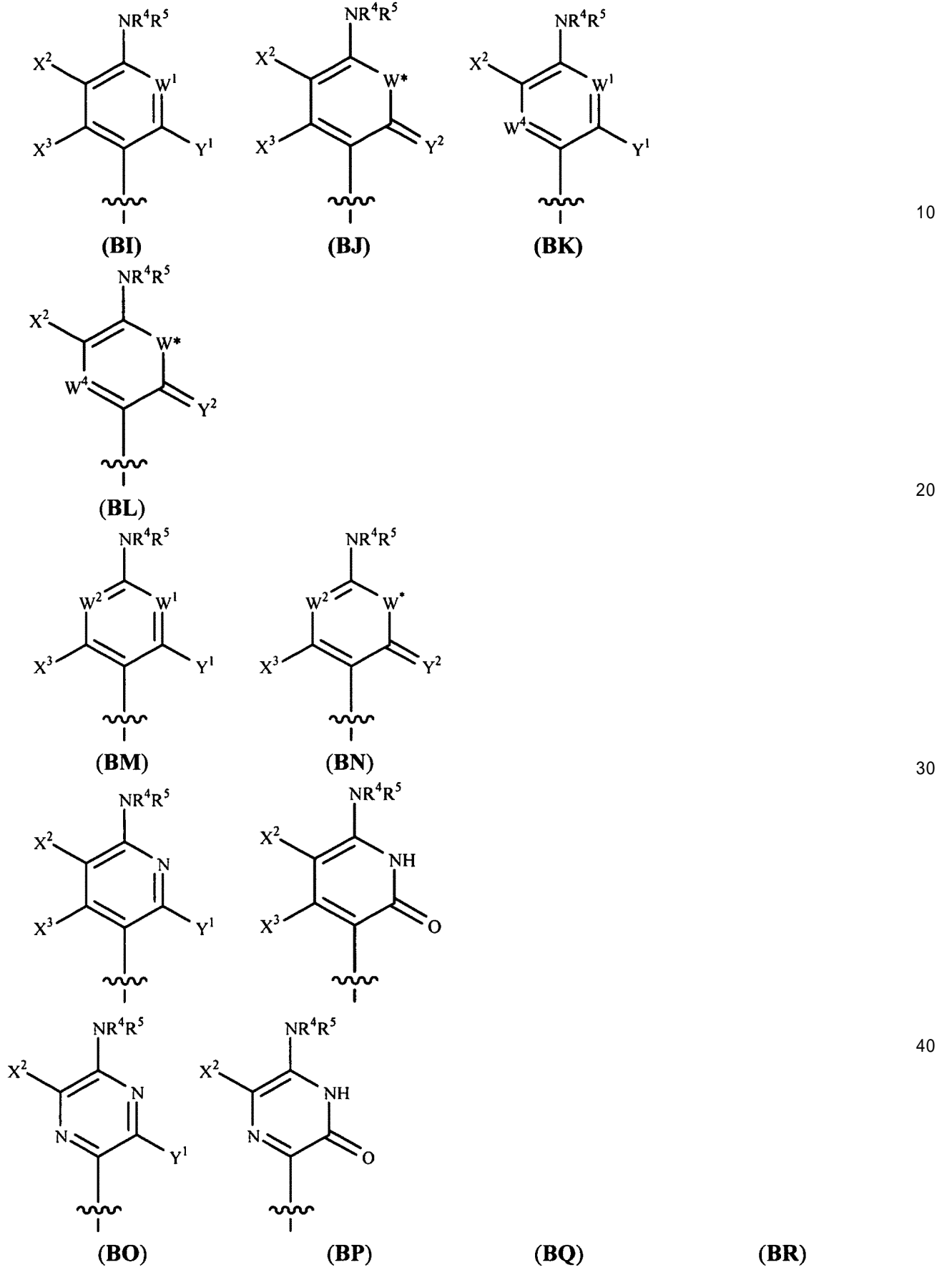


20



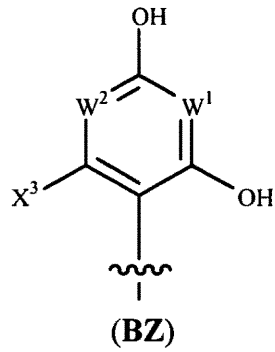
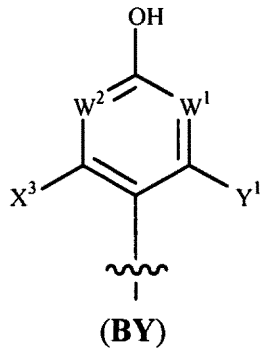
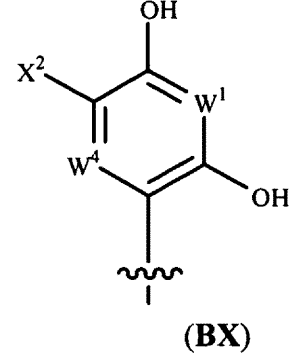
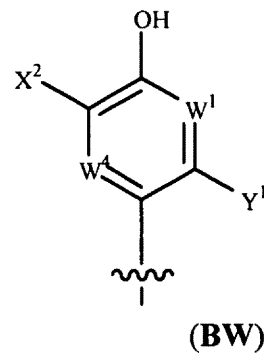
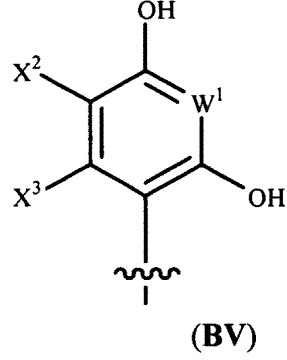
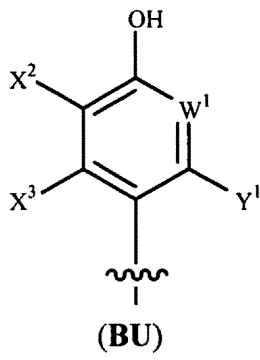
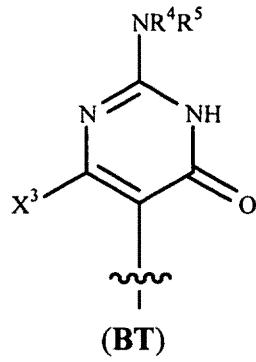
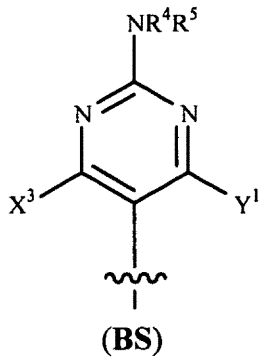
30

【化 5 2】





【化 5 3】

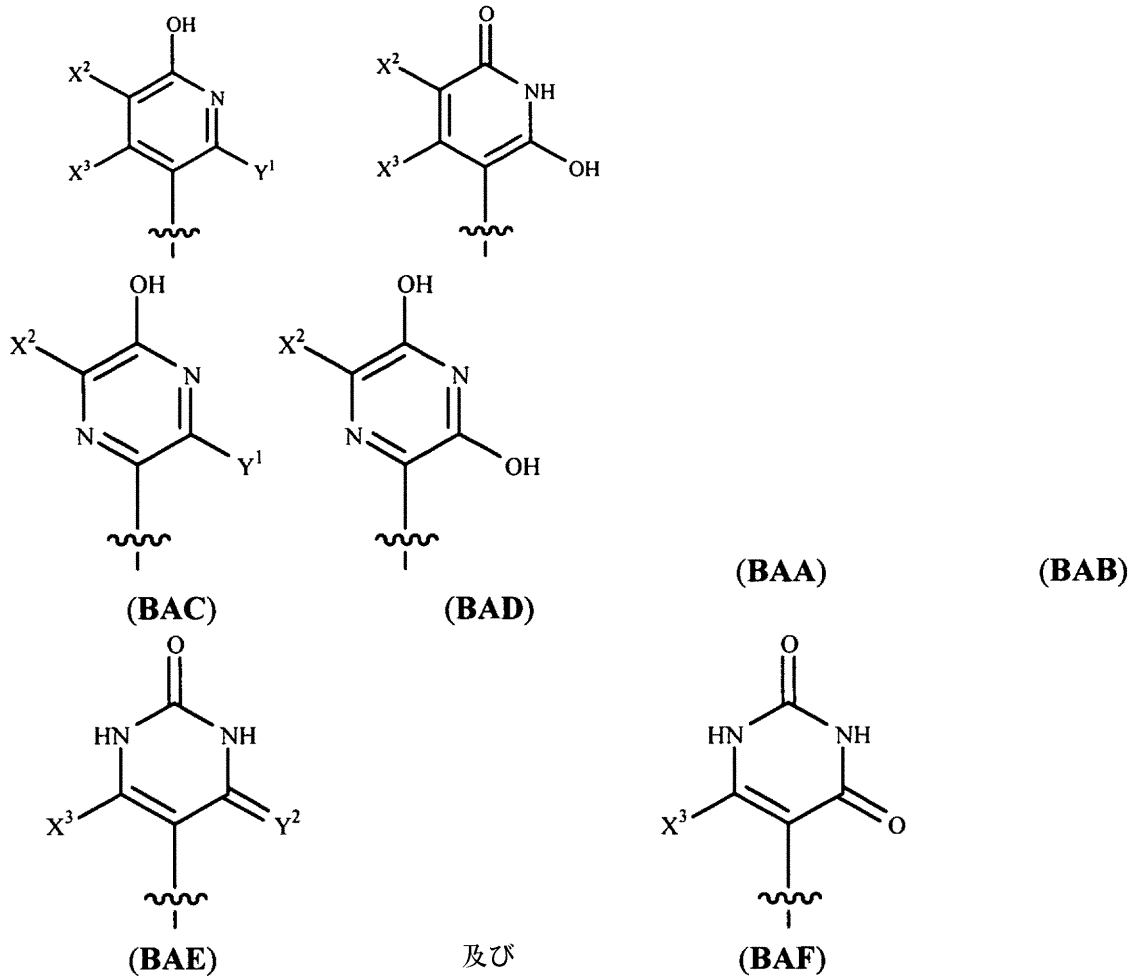


10

20

30

## 【化54】



10

20

からなる群から選択され、

## 【0166】

30

式中、それぞれの $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、及び $W^4$ は、独立してN、CH、CF、Cl、CBr、CCl、CCN、 $CCH_3$ 、 $CCF_3$ 、 $CCH_2CH_3$ 、 $CC(O)NH_2$ 、 $CC(O)NHR^4$ 、 $CC(O)N(R^4)_2$ 、 $CC(O)OH$ 、 $CC(O)OR^4$ 、又は $CX^3$ であり；

## 【0167】

それぞれの $W^*$ は、独立してO、S、NH、又は $NR^4$ であり；

## 【0168】

Xは、O、S、 $SO_2$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2OH$ 、CHF、 $CF_2$ 、 $C(Y^3)_2$ 、CHCN、 $C(CN)_2$ 、 $CHR^4$ 、又は $C(R^4)_2$ であり；

## 【0169】

$X^*$ は、CH、CF、 $CY^3$ 、又は $CR^4$ であり；

40

## 【0170】

$X^2$ は、H、直鎖、分枝、又は環状の任意に置換されたアルキル、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-エチル、 $CH_2F$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CF_2CF_3$ 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、 $CH_2OH$ 、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、 $COOH$ 、 $COOR^4$ 、COO-アルキル、COO-アリール、COOアルコシアルキル、 $CONH_2$ 、 $CONHR^4$ 、 $CON(R^4)_2$ 、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、CN、 $N_3$ 、OH、 $OR^4$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^4$ 、 $NR^4R^5$ 、SH、又は $SR^5$ であり；

## 【0171】

それぞれの $X^3$ は、独立して、直鎖、分枝、又は環状の任意に置換されたアルキル（低級アルキルを含む）、 $CH_3$ 、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2OH$ 、ハロゲン化されたアルキル（ハロゲン化された低級アルキルを含む）、 $CF_3$ 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-エチ

50

ル、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任意に置換されたアルケニル、ハロアルケニル、Br-ビニル、任意に置換されたアルキニル、ハロアルキニル、 $\text{N}_3$ 、CN、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、OH、 $\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}$ (アシル)、 $-\text{O}$ (低級アシル)、 $-\text{O}$ (アルキル)、 $-\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{O}$ (アルケニル)、 $-\text{O}$ (アルキニル)、 $-\text{O}$ (アリールアルキル)、 $-\text{O}$ (シクロアルキル)、 $-\text{S}$ (アシル)、 $-\text{S}$ (低級アシル)、 $-\text{S}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{S}$ (低級アルキル)、 $-\text{S}$ (アルケニル)、 $-\text{S}$ (アルキニル)、 $-\text{S}$ (アリールアルキル)、 $-\text{S}$ (シクロアルキル)、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}$ (アシル)、 $-\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{NH}$ (アルケニル)、 $-\text{NH}$ (アルキニル)、 $-\text{NH}$ (アリールアルキル)、 $-\text{NH}$ (シクロアルキル)、 $-\text{N}$ (アシル) $_2$ であり；

10

## 【0172】

それぞれのYは、独立してH、任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^2$ 、及び $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$ からなる群から選択され；

## 【0173】

式中、Rは、H、アルキル、又はアシルであり；

## 【0174】

$\text{Y}^1$ は、水素、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、CN、OH、 $\text{OR}^4$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^4$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^5$ 、SH、又は $\text{SR}^4$ であり；

20

## 【0175】

それぞれの $\text{Y}^2$ は、独立してO、S、NH、又は $\text{NR}^4$ であり；

## 【0176】

それぞれの $\text{Y}^3$ は、独立してH、F、Cl、Br、又はIであり；

## 【0177】

それぞれの $\text{R}^4$ 、及び $\text{R}^5$ は、独立して、水素、アシル(低級アシルを含む)、アルキル(メチル、エチル、プロピル、及びシクロプロピルを含むが、限定されない)、低級アルキル、アルケニル、アルキニル、又はシクロアルキルであり；

## 【0178】

それぞれの $\text{R}^6$ は、独立して、任意に置換されたアルキル(低級アルキルを含む)、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、ハロゲン化されたアルキル(ハロゲン化された低級アルキルを含む)、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-エチル、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任意に置換されたアルケニル、ハロアルケニル、Br-ビニル、任意に置換されたアルキニル、ハロアルキニル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、又はシアノであり；

30

40

## 【0179】

それぞれの $\text{R}^7$ は、独立して、H、OH、 $\text{OR}^2$ 、任意に置換されたアルキル(低級アルキルを含む)、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、ハロゲン化されたアルキル(ハロゲン化された低級アルキルを含む)、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-エチル、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任意に置換されたアルケニル、ハロアルケニル、Br-ビニル、任意に置換されたアルキニル、ハロアルキニル、任意に置換された炭素環式化合物(例えば、3~7員の環状炭素)、任意に置換された複素環(例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環)、任意に置換されたヘテロアリール(例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の芳香族複素環)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}$ (低級アルキル)

50

ル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{S}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{O}$ (アシル)、 $-\text{O}$ (低級アシル)、 $-\text{O}(\text{R}^4)-\text{O}$ (アルキル)、 $-\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{O}$ (アルケニル)、 $-\text{O}$ (アルキニル)、 $-\text{O}$ (アリールアルキル)、 $-\text{O}$ (シクロアルキル)、 $-\text{S}$ (アシル)、 $-\text{S}$ (低級アシル)、 $-\text{S}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{S}$ (低級アルキル)、 $-\text{S}$ (アルケニル)、 $-\text{S}$ (アルキニル)、 $-\text{S}$ (アリールアルキル)、 $-\text{S}$ (シクロアルキル)、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NR}^4$ 、 $-\text{NR}^5$ 、 $-\text{NH}$ (アシル)、 $-\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{NH}$ (アルケニル)、 $-\text{NH}$ (アルキニル)、 $-\text{NH}$ (アリールアルキル)、 $-\text{NH}$ (シクロアルキル)、 $-\text{N}$ (アシル) $_2$ 、アジド、シアノ、 $\text{SCN}$ 、 $\text{OCN}$ 、 $\text{NCO}$ 、又はハロ(フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード)であり；

10

## 【0180】

或いは、 $\text{R}^6$ 、及び $\text{R}^7$ は、共になって、任意に置換された炭素環式化合物(例えば、3~7員の環状炭素)、又は任意に置換された複素環(例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環)からなる群から選択されるスピロ化合物を形成することができる；

## 【0181】

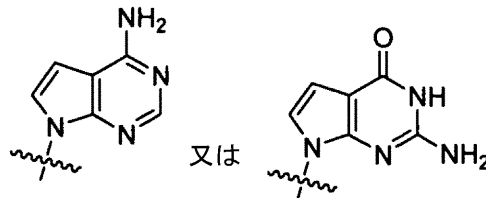
それぞれのmは、独立して0、1、又は2である。

20

## 【0182】

一つの実施態様において、塩基は

## 【化55】



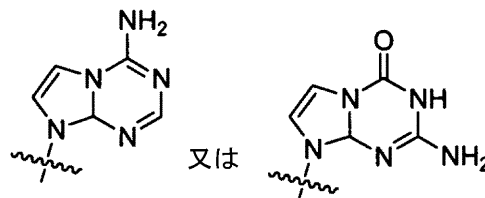
30

である。

## 【0183】

一つの実施態様において、塩基は

## 【化56】



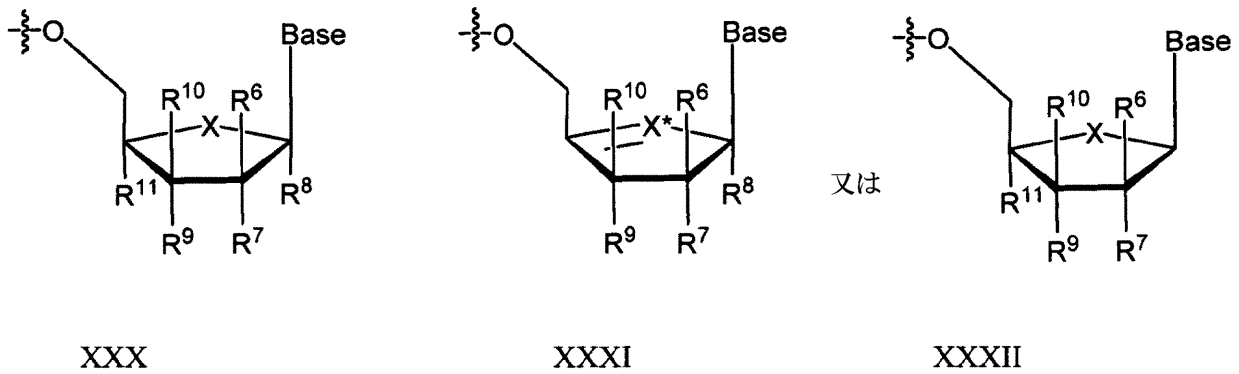
40

である。

## 【0184】

別の実施態様において、 $\text{R}^1$ は

【化57】



10

であり、

【0185】

式中、それぞれのR<sup>6</sup>、及びR<sup>7</sup>は、上記の式XX、XXI、又はXXIIにおいて定義したとおりであり；

【0186】

式中、それぞれのR<sup>8</sup>、及びR<sup>11</sup>は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル（低級アルキルを含む）、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、ハロゲン化されたアルキル（ハロゲン化された低級アルキルを含む）、CF<sub>3</sub>、C(Y<sup>3</sup>)<sub>3</sub>、2-Br-エチル、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、C(Y<sup>3</sup>)<sub>2</sub>C(Y<sup>3</sup>)<sub>3</sub>、任意に置換されたアルケニル、ハロアルケニル、Br-ビニル、任意に置換されたアルキニル、ハロアルキニル、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)O(低級アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(低級アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)O(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NHR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NH(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>4</sup>、-C(O)O(低級アルキル)、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>4</sup>、-C(O)NH(低級アルキル)、-C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、アジド、NH-アシル、又はN(アシル)<sub>2</sub>であり；

20

【0187】

それぞれのR<sup>9</sup>、及びR<sup>10</sup>は、独立して、水素、OH、OR<sup>2</sup>、任意に置換されたアルキル（低級アルキルを含む）、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、ハロゲン化されたアルキル（ハロゲン化された低級アルキルを含む）、CF<sub>3</sub>、C(Y<sup>3</sup>)<sub>3</sub>、2-Br-エチル、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、C(Y<sup>3</sup>)<sub>2</sub>C(Y<sup>3</sup>)<sub>3</sub>、任意に置換されたアルケニル、ハロアルケニル、Br-ビニル、任意に置換されたアルキニル、ハロアルキニル、任意に置換された炭素環式化合物（例えば、3~7員の環状炭素）、任意に置換された複素環（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環）、任意に置換されたヘテロアリール（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の芳香族複素環）、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)O(低級アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)SH、-CH<sub>2</sub>C(O)SR<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)S(低級アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(低級アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)O(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)SR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)S(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NHR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NH(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>4</sup>、-C(O)O(低級アルキル)、-C(O)SH、-C(O)SR<sup>4</sup>、-C(O)S(低級アルキル)、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>4</sup>、-C(O)NH(低級アルキル)、-C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-O(アシル)、-O(低級アシル)、-O(R<sup>4</sup>)、-O(アルキル)、-O(低級アルキル)、-O(アルケニル)、-O(アルキニル)、-O(アリールアルキル)、-O(シクロアルキル)、-S(アシル)、-S(低級アシル)、-S(R<sup>4</sup>)、-S(低級アルキル)、-S(アルケニル)、-S(アルキニル)、-S(アリールアルキル)、-S(シクロアルキル)、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、-NH(低級アルキル)、-NHR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NH(アシル)、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-NH(アルケニル)、-NH(アルキニル)、-NH(アリールアルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アシル)<sub>2</sub>、アジド、シアノ、SCN

30

40

50

、OCN、NCO、又はハロ（フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード）であり；

【0188】

それぞれのmは、独立して0、1、又は2つであり；

【0189】

或いは、 $R^6$ 及び $R^{10}$ 、 $R^7$ 及び $R^9$ 、 $R^8$ 及び $R^7$ 、又は $R^9$ 及び $R^{11}$ は、共になって、任意に置換された炭素環式化合物（例えば、3~7員の環状炭素）、又は任意に置換された複素環（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環）からなる群から選択される架橋された化合物を形成することができる；又は、

【0190】

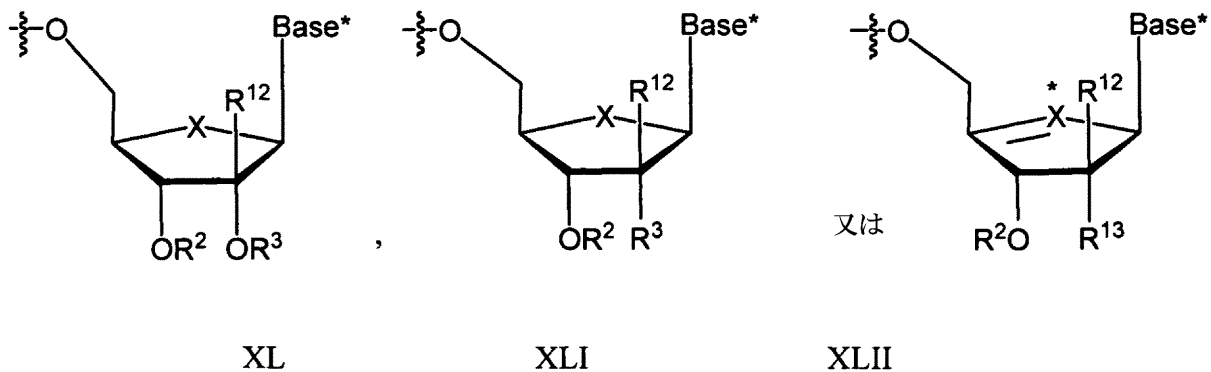
或いは、 $R^6$ 、及び $R^7$ 、又は $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、共になって、任意に置換された炭素環式化合物（例えば、3~7員の環状炭素）、又は任意に置換された複素環（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環）からなる群から選択されるスピロ化合物を形成することができる。

10

【0191】

別の実施態様において、 $R^1$ は：

【化58】



20

であり、

式中、 $Base^*$ は、本明細書で定義したとおりのプリン、又はピリミジン塩基であり；

【0192】

30

それぞれの $R^{12}$ は、独立して、置換されたアルキル（低級アルキルを含む）、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2OH$ 、ハロゲン化されたアルキル（ハロゲン化された低級アルキルを含む）、 $CF_3$ 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-エチル、 $CH_2F$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CF_2CF_3$ 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、置換されたアルケニル、ハロアルケニル（しかし、Br-ビニルでない）、置換されたアルキニル、ハロアルキニル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OR^4$ 、 $-CH_2C(O)O$ （低級アルキル）、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHR^4$ 、 $-CH_2C(O)NH$ （低級アルキル）、 $-CH_2C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CH_2C(O)N$ （低級アルキル） $_2$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)O$ （低級アルキル）、 $-(CH_2)_mC(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NH$ （低級アルキル）、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N$ （低級アルキル） $_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-C(O)NH$ （低級アルキル）、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N$ （低級アルキル） $_2$ であり；

40

【0193】

それぞれの $R^{13}$ は、独立して置換されたアルキル（低級アルキルを含む）、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2OH$ 、ハロゲン化されたアルキル（ハロゲン化された低級アルキルを含む）、 $CF_3$ 、 $C(Y^3)_3$ 、2-Br-エチル、 $CH_2F$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CF_2CF_3$ 、 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$ 、置換されたアルケニル、ハロアルケニル（しかし、Br-ビニルでない）、置換されたアルキニル、ハロアルキニル、任意に置換された炭素環式化合物（例えば、3~7員の環状炭素）、任意に置換された複素環（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環）、任意に置換されたヘテロアリール（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の芳香族複素環）、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OR^4$ 、 $-CH_2C(O)O$ （低級アルキル）、 $-CH_2C(O)SH$ 、 $-CH_2C(O)SR^4$ 、 $-CH_2C(O)S$ （低級アルキル）、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2$

50

C(O)NHR<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(低級アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)O(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)SR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)S(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NHR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NH(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>4</sup>、-C(O)SH、-C(O)SR<sup>4</sup>、-C(O)S(低級アルキル)、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>4</sup>、-C(O)NH(低級アルキル)、-C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-O(R<sup>4</sup>)、-O(アルキニル)、-O(アリーールアルキル)、-O(シクロアルキル)、-S(アシル)、-S(低級アシル)、-S(R<sup>4</sup>)、-S(低級アルキル)、-S(アルケニル)、-S(アルキニル)、-S(アリーールアルキル)、-S(シクロアルキル)、-NHR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NH(アルケニル)、-NH(アルキニル)、-NH(アリーールアルキル)、-NH(シクロアルキル)、SCN、OCN、NCO、又はフルオロであり；

10

【0194】

或いは、R<sup>12</sup>、及びR<sup>13</sup>は、共になって、任意に置換された炭素環式化合物（例えば、3~7員の環状炭素）、又は任意に置換された複素環（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環）からなる群から選択されるスピロ化合物を形成することができる；

【0195】

R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>は、式XIIに従い；かつ、

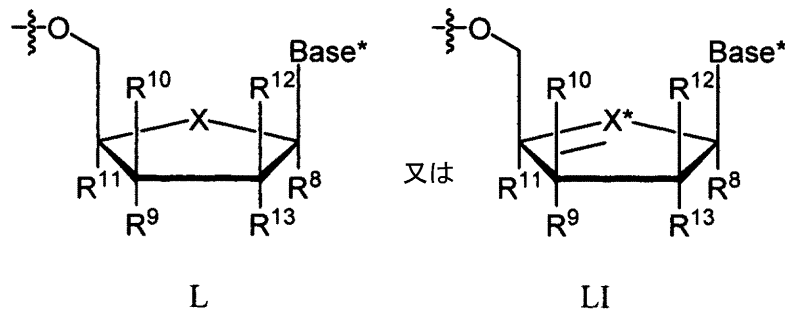
【0196】

それぞれのmは、独立して0、1、又は2である。

【0197】

別の実施態様において、Rは：

【化59】



30

であり、

式中、Base\*は本明細書に記述したとおり、プリン、又はピリミジン塩基であり；かつ、

【0198】

それぞれのR<sup>8</sup>、及びR<sup>11</sup>は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル（低級アルキルを含む）、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、ハロゲン化されたアルキル（ハロゲン化された低級アルキルを含む）、CF<sub>3</sub>、C(Y<sup>3</sup>)<sub>3</sub>、2-Br-エチル、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、C(Y<sup>3</sup>)<sub>2</sub>C(Y<sup>3</sup>)<sub>3</sub>、任意に置換されたアルケニル、ハロアルケニル、Br-ビニル、任意に置換されたアルキニル、ハロアルキニル、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)O(低級アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>4</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH(低級アルキル)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)O(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NHR<sup>4</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NH(低級アルキル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>4</sup>、-C(O)O(低級アルキル)、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>4</sup>、-C(O)NH(低級アルキル)、-C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(低級アルキル)<sub>2</sub>、シアノ、NH-アシル、又はN(アシル)<sub>2</sub>であり；

40

【0199】

それぞれのR<sup>9</sup>、及びR<sup>10</sup>は、独立して、水素、OH、OR<sup>2</sup>、任意に置換されたアルキル（低級アルキルを含む）、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、ハロゲン化されたアルキル（ハロゲン化された低級アルキルを含む）、CF<sub>3</sub>、C(Y<sup>3</sup>)<sub>3</sub>、2-Br-エ

50

チル、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、任意に置換されたアルケニル、ハロアルケニル、Br-ビニル、任意に置換されたアルキニル、ハロアルキニル、任意に置換された炭素環式化合物（例えば、3~7員の環状炭素）、任意に置換された複素環（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3-7の員の複素環式環）、任意に置換されたヘテロアリール（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の芳香族複素環）、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{S}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{O}$ (アシル)、 $-\text{O}$ (低級アシル)、 $-\text{O}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{O}$ (アルキル)、 $-\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{O}$ (アルケニル)、 $-\text{O}$ (アルキニル)、 $-\text{O}$ (アリールアルキル)、 $-\text{O}$ (シクロアルキル)、 $-\text{S}$ (アシル)、 $-\text{S}$ (低級アシル)、 $-\text{S}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{S}$ (低級アルキル)、 $-\text{S}$ (アルケニル)、 $-\text{S}$ (アルキニル)、 $-\text{S}$ (アリールアルキル)、 $-\text{S}$ (シクロアルキル)、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{NHR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}$ (アシル)、 $-\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{NH}$ (アルケニル)、 $-\text{NH}$ (アルキニル)、 $-\text{NH}$ (アリールアルキル)、 $-\text{NH}$ (シクロアルキル)、 $-\text{N}$ (アシル) $_2$ 、アジド、シアノ、SCN、OCN、NCO、又はハロ(フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード)であり；

10

20

30

40

## 【0200】

それぞれの $\text{R}^{12}$ は、独立して、置換されたアルキル(低級アルキルを含む)、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、ハロゲン化されたアルキル(ハロゲン化された低級アルキルを含む)、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、2-Br-エチル、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$ 、置換されたアルケニル、ハロアルケニル(しかし、Br-ビニルでない)、置換されたアルキニル、ハロアルキニル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (低級アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (低級アルキル) $_2$ であり；

## 【0201】

それぞれの $m$ は、独立して0、1、又は2であり；

## 【0202】

或いは、 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{11}$ 、又は $\text{R}^{10}$ 及び $\text{R}^{12}$ は、共になって、任意に置換された炭素環式化合物(例えば、3~7員の環状炭素)、又は任意に置換された複素環(例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環)からなる群から選択される架橋された化合物を形成することができる；又は、

## 【0203】

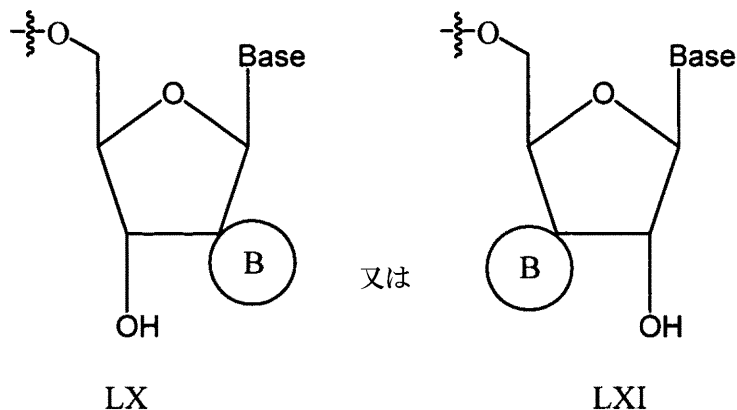
或いは、 $\text{R}^{12}$ 及び $\text{R}^{13}$ 、又は $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ は、共になって、任意に置換された炭素環式化合物(例えば、3~7員の環状炭素)、又は任意に置換された複素環(例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3~7員の複素環式環)からなる群から選択されるスピロ化合物を形成することができる。

## 【0204】

一つの態様において、 $\text{R}^1$ は：



## 【化 6 0】



10

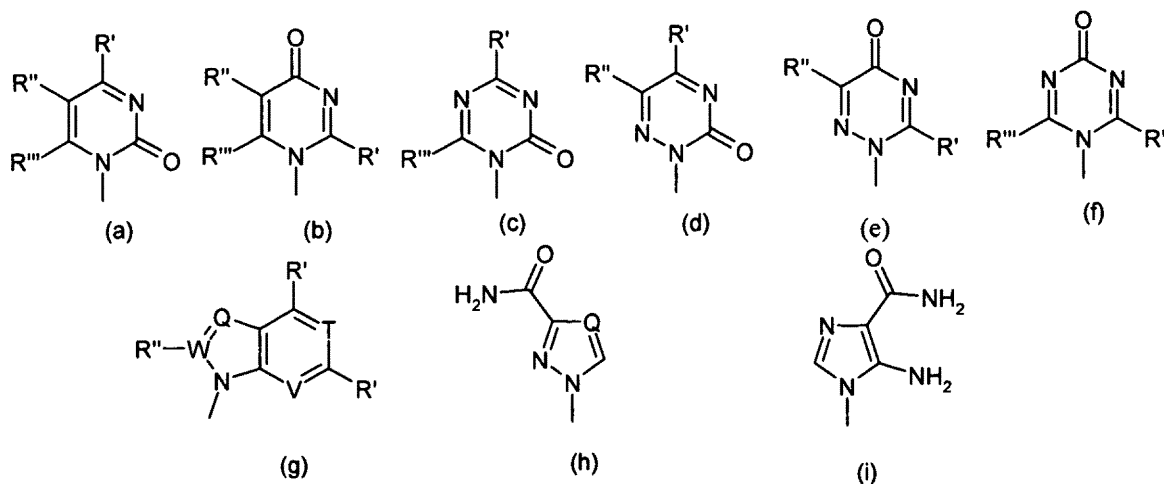
## 【 0 2 0 5】

Bは、任意に置換された炭素環式化合物（例えば、3～7員の環状炭素）、又は任意に置換された複素環（例えば、1つ以上のO、S、及び/又はNを有する3～7員の複素環式環）からなる群から選択されるスピロ化合物を示し；

## 【 0 2 0 6】

Baseは、以下からなる群から選択され：

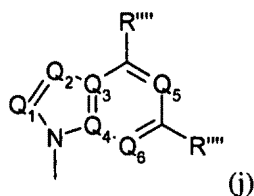
## 【化 6 1】



20

30

及び



40

## 【 0 2 0 7】

式中、それぞれのR'、R''、R'''、及びR''''は、独立してH、OH、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、シクロアルキル、Br-ビニル、-O-アルキル、O-アルケニル、O-アルキニル、O-アリール、O-アリールアルキル、-O-アシル、O-シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、N-ジアルキル、NH-アシル、N-アリール、N-アリールアルキル、NH-シクロアルキル、SH、S-アルキル、S-アシル、S-アリール、S-シクロアルキル、S-アリールアルキル、F、Cl、Br、I、CN、COOH、CONH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>-アルキル、CONH-アルキル、CON-ジアルキル、OH、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>、(C

50

$H_2)_mCOOH$ 、 $(CH_2)_mCN$ 、 $(CH_2)_mNO_2$ 、及び $(CH_2)_mCONH_2$ からなる群から選択され；

【0208】

mは、0、又は1つであり；

【0209】

それぞれのWは、独立してC-R<sup>n</sup>、又はNであり；

【0210】

T、及びVは、独立してCH、又はNであり；

【0211】

Qは、CH、-CCl、-CBr、-CF、-Cl、-CCN、-C-COOH、-C-CONH<sub>2</sub>、又はNであり；

【0212】

Q<sub>1</sub>、及びQ<sub>2</sub>は、独立してN、又はC-Rであり；

【0213】

Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub>、Q<sub>5</sub>、及びQ<sub>6</sub>は、独立してN、又はCHであり；及び

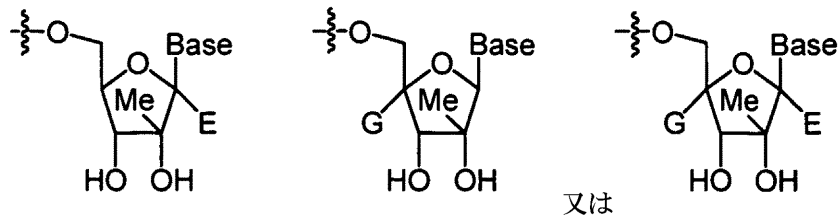
【0214】

その互変異性型である。

【0215】

別の態様において、R<sup>1</sup>は：

【化62】



20

であり、

【0216】

G、及びEは、独立してCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、 $(CH_2)_mCOOH$ 、 $(CH_2)_mCOOR$ 、 $(CH_2)_mCONH_2$ 、 $(CH_2)_mCONR^2$ 、 $(CH_2)_mCONHR$ 、N<sub>3</sub>、及びN-アシルからなる群から選択され；

【0217】

mは、0、又は1であり；

【0218】

Rは、H、アルキル、又はアシルであり；かつ、

【0219】

Baseは、式(XIII)について定義したとおりである。

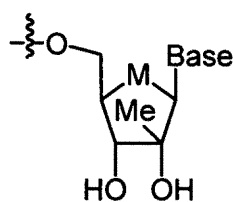
【0220】

一つの実施態様において、G、及びEの多くとも1つは、更に水素であることができる。

【0221】

別の実施態様において、R<sup>1</sup>は：

【化63】



40

であり、

【0222】

式中、Mは、0、S、SO、及びSO<sub>2</sub>からなる群から選択され；かつBaseは、式(XIII)につ

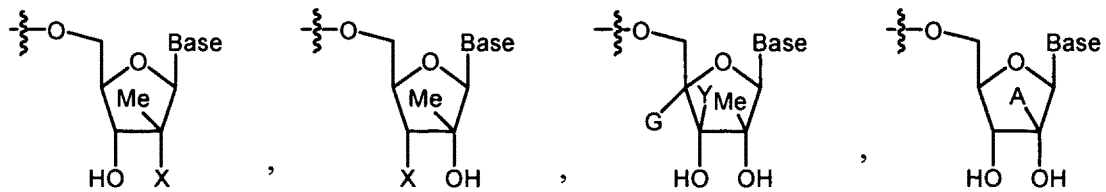
50

いて定義したとおりである。

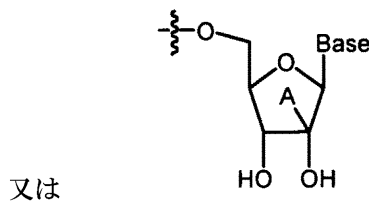
【0223】

特定の実施態様において、R<sup>1</sup>は：

【化64】



10



であり、

【0224】

式中、Aは、任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOR、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>2</sup>、及び(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>ONHRからなる群から選択され；

20

【0225】

Yは、H、任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOR、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>2</sup>、及び(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONHRからなる群から選択され；

【0226】

Xは、H、-OH、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、-O-アルキル、-O-アルケニル、-O-アルキニル、-O-アリール、-O-アリールアルキル、-O-シクロアルキル、-O-アシル、F、Cl、Br、I、CN、NC、SCN、OCN、NCO、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、NH-アシル、NH-アルキル、N-ジアルキル、NH-アルケニル、NH-アルキニル、NH-アリール、NH-アリールアルキル、NH-シクロアルキル、SH、S-アルキル、S-アルケニル、S-アルキニル、S-アリール、S-アリールアルキル、S-アシル、S-シクロアルキル、CO<sub>2</sub>-アルキル、CONH-アルキル、CON-ジアルキル、CONH-アルケニル、CONH-アルキニル、CONH-アリールアルキル、CONH-シクロアルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOR、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>0</sub>NHR、任意に置換された3~7員の炭素環式化合物、単独、若しくは組み合わせて共になってヘテロ原子として独立してO、S、及び/又はNを有する任意に置換された3~7員の複素環式環からなる群から選択され；

30

【0227】

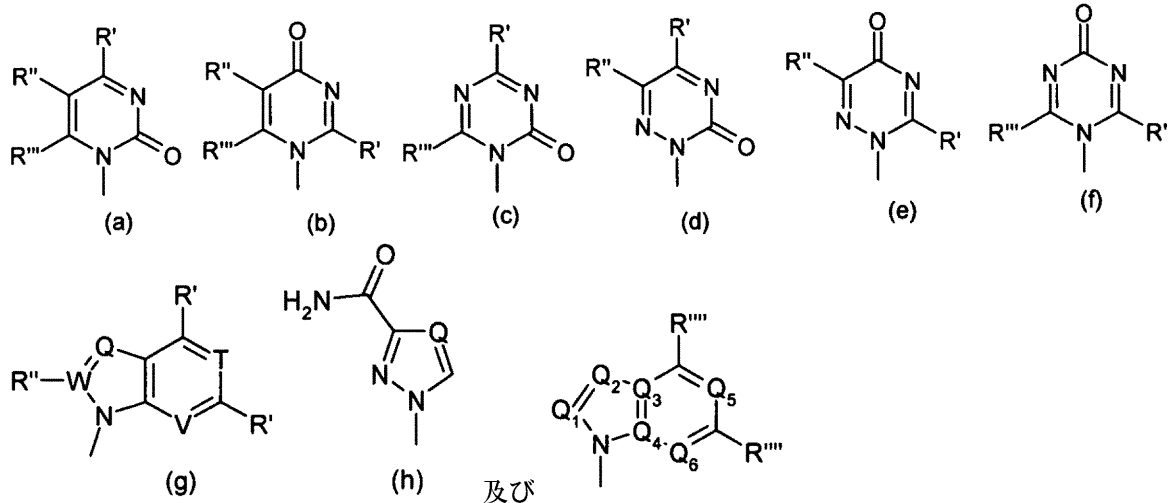
mは、0、又は1であり；

【0228】

Rは、H、アルキル、又はアシルであり；かつBaseは、以下の群から選択される非天然の塩基であり；

40

## 【化65】



10

## 【0229】

式中、それぞれの $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、独立してH、OH、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、シクロアルキル、Br-ビニル、-O-アルキル、O-アルケニル、O-アルキニル、O-アリール、O-アリールアルキル、-O-アシル、O-シクロアルキル、 $NH_2$ 、NH-アルキル、N-ジアルキル、NH-アシル、N-アリール、N-アリールアルキル、NH-シクロアルキル、SH、S-アルキル、S-アシル、S-アリール、S-シクロアルキル、S-アリールアルキル、F、Cl、Br、I、CN、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CO_2$ -アルキル、 $CONH$ -アルキル、 $CON$ -ジアルキル、OH、 $CF_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mNH_2$ 、 $(CH_2)_mCOOH$ 、 $(CH_2)_mCN$ 、 $(CH_2)_mNO_2$ 、及び $(CH_2)_mCONH_2$ からなる群から、選択され；

20

## 【0230】

$m$ は、0、又は1であり；

## 【0231】

それぞれの $W$ は、独立してC- $R^5$ 、又はNであり；

## 【0232】

T、及びVは、独立してCH、又はNであり；

30

## 【0233】

Qは、CH、-CCl、-CBr、-CF、-Cl、-CCN、-C- $COOH$ 、-C- $CONH_2$ 、又はNであり；

## 【0234】

$Q_1$ 、及び $Q_2$ は、独立してN、又はC- $R^6$ であり；かつ、

## 【0235】

$Q_3$ 、 $Q_4$ 、 $Q_5$ 、及び $Q_6$ は、独立してN、又はCHであり；

## 【0236】

ただし、塩基(g)、及び(i)において、 $R^1$ 、 $R^2$ は、H、OH、又は $NH_2$ ではなく；かつQ、T、V、 $Q_2$ 、 $Q_5$ 、及び $Q_6$ は、Nではないことを条件とする。

40

## 【0237】

一つの実施態様において、 $R^1$ は、任意の天然若しくは非天然のプリン又はピリミジン塩基と1'、2'、3'、若しくは4'C-分枝-D若しくは-Lヌクレオシドの2'-(アルキル若しくはアリール)エステル、又は3'-(アルキル若しくはアリール)エステルである。一つの実施態様において、 $R^1$ は、1'、2'、3'、若しくは4'C-分枝-D又は-Lヌクレオシドの2'又は3'-(D又はL)-アミノ酸エステルであって、該アミノ酸は、天然又は合成のアミノ酸である。別の実施態様において、 $R^1$ は、1'、2'、3'、又は4'C-分枝-D又は-Lヌクレオシドの3'-D又はL-アミノ酸エステルであって、該アミノ酸は、天然又は合成のアミノ酸である。一つの実施態様において、アミノ酸は、L-アミノ酸である。

## 【0238】

50

一つの実施態様において、アミノ酸残基は、式 $C(O)C(R^{11})(R^{12})(NR^{13}R^{14})$ のものであり、

【0239】

式中、 $R^{11}$ は、アミノ酸の側鎖であり、かつ式中、 $R^{11}$ は、任意に $R^{13}$ に対して付着させて環構造を形成することができ；又は、或いは、 $R^{11}$ は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環式部分であり；

【0240】

$R^{12}$ は、水素、アルキル（低級アルキルを含む）、又はアリールであり；かつ、

【0241】

$R^{13}$ 、及び $R^{14}$ は、独立して、水素、アシル（ $R^{11}$ に付着されたアシル誘導体を含む）、又はアルキル（メチル、エチル、プロピル、及びシクロプロピルを含むが、限定されない）である。

10

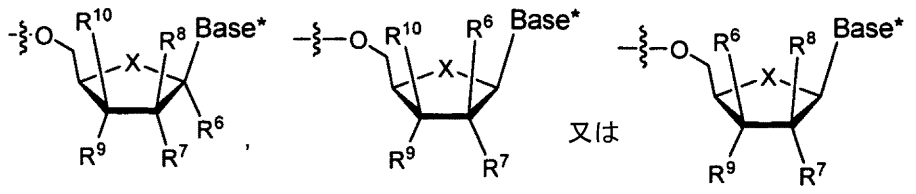
【0242】

別の実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ の少なくとも1つは、アミノ酸残基である。一つの実施態様において、 $R^2$ 、及び $R^3$ の少なくとも1つは、L-バニルである。

【0243】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

【化66】



20

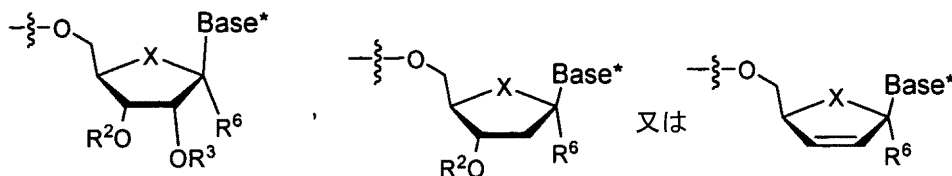
であり、

式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び $Base^*$ は、式XXX、XXXI、XL、XLI、又はXLIIにおいて定義したとおりである。

【0244】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

【化67】



30

であり、

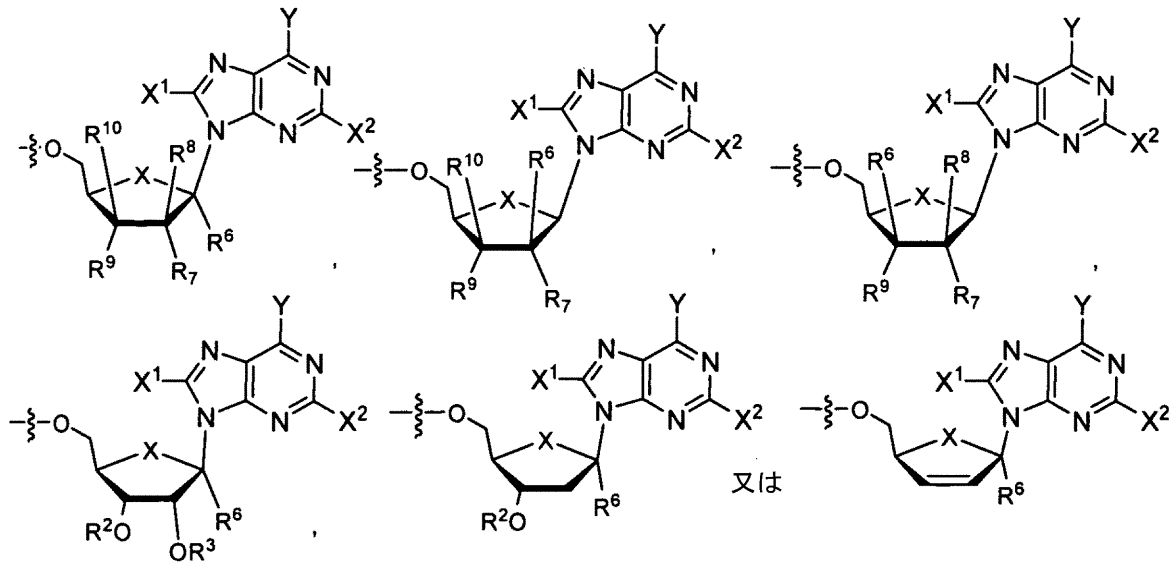
式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、及び $Base^*$ は、式XXX、XXXI、XL、XLI、又はXLIIにおいて定義したとおりである。

40

【0245】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

## 【化68】



10

であり、

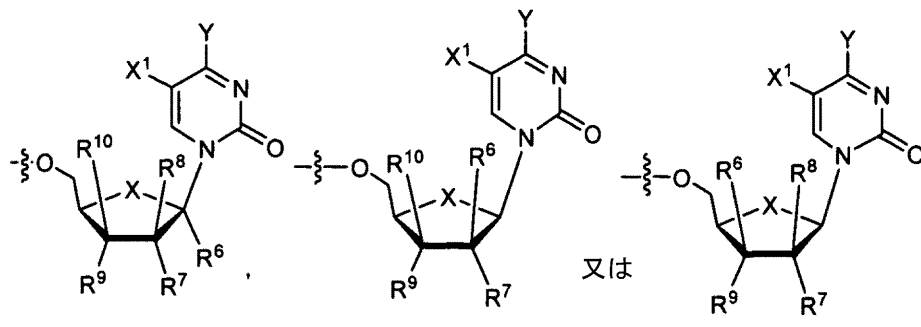
式中、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、それぞれ独立して水素、アルキル、ハロ、又はアミノであり； $Y$ は、水素、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、SH、又はチオアルキルであり； $X$ は、O、又はSであり；かつ式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ は、式XXX、XXXI、XL、XLI、又はXLIIにおいて定義したとおりである。

20

## 【0246】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

## 【化69】



30

であり、

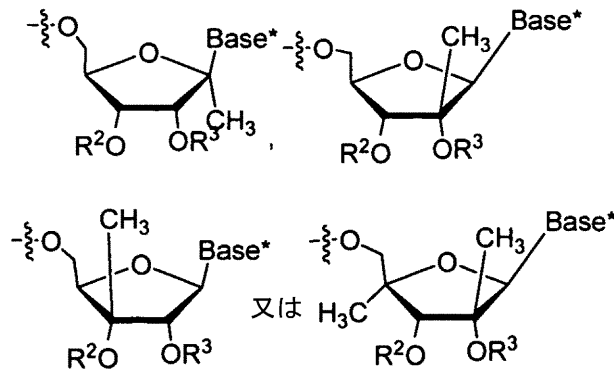
式中、 $X^1$ は、水素、アルキル、ハロ、又はアミノであり； $Y$ は、水素、アミノ、アミノアルキル、アミノシクロアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、SH、又はチオアルキルであり； $X$ は、O、又はSであり；かつ、式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ は、式XXX、XXXI、XL、XLI、又はXLIIにおいて定義したとおりである。

40

## 【0247】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

【化70】



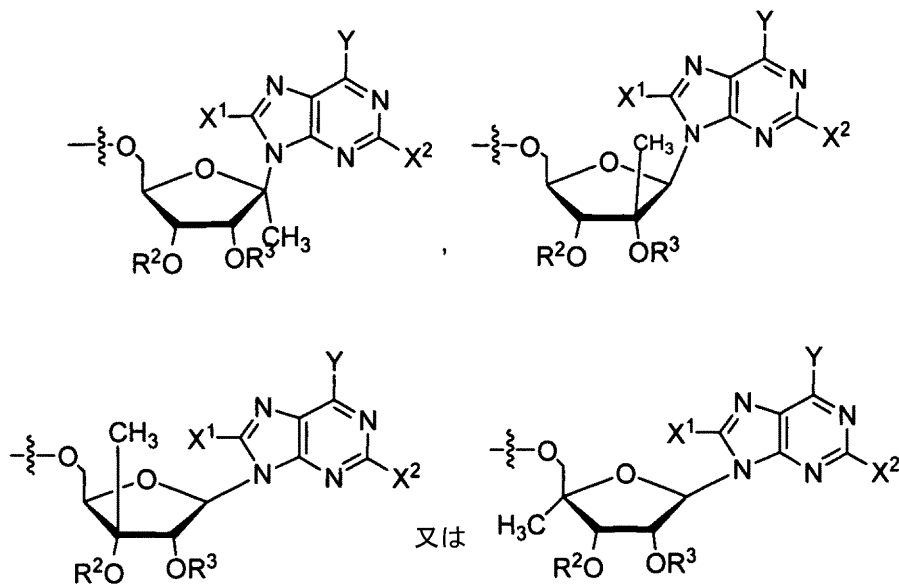
であり、

式中 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $Base^*$ は、式XIII、XXX、XXXI、XL、XLI、又はXLIIにおいて定義したとおりである。

【0248】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

【化71】



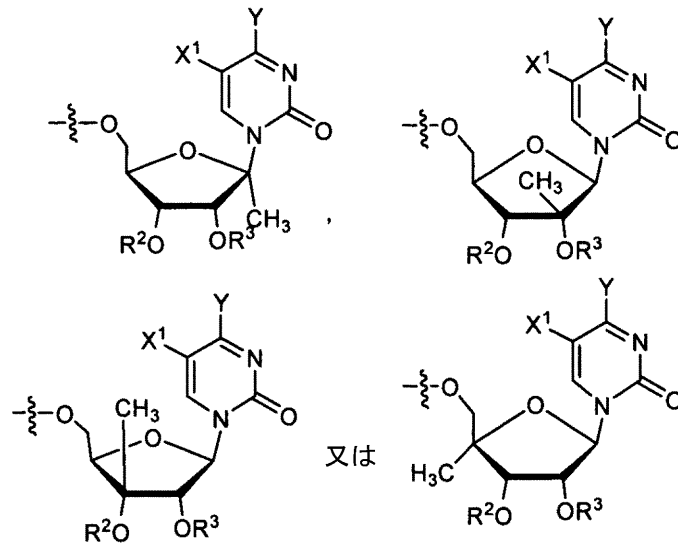
であり、

式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Y$ 、 $Y^3$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、式XIIIにおいて定義したとおりである。

【0249】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

## 【化72】



10

であり、

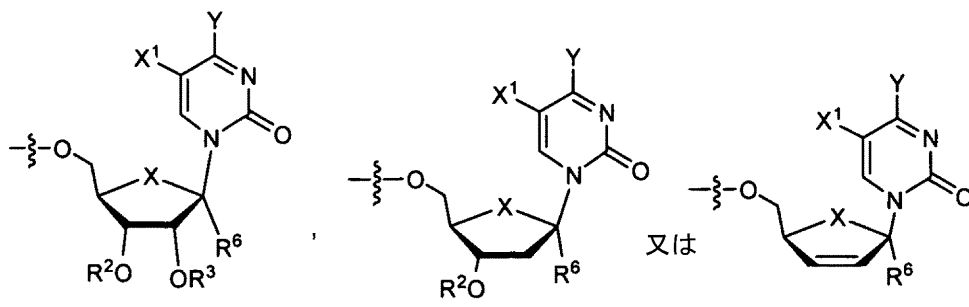
式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、X<sup>1</sup>、及びX<sup>2</sup>は、式XIIIにおいて定義したとおりである。

## 【0250】

一つの実施態様において、R<sup>1</sup>は：

20

## 【化73】



30

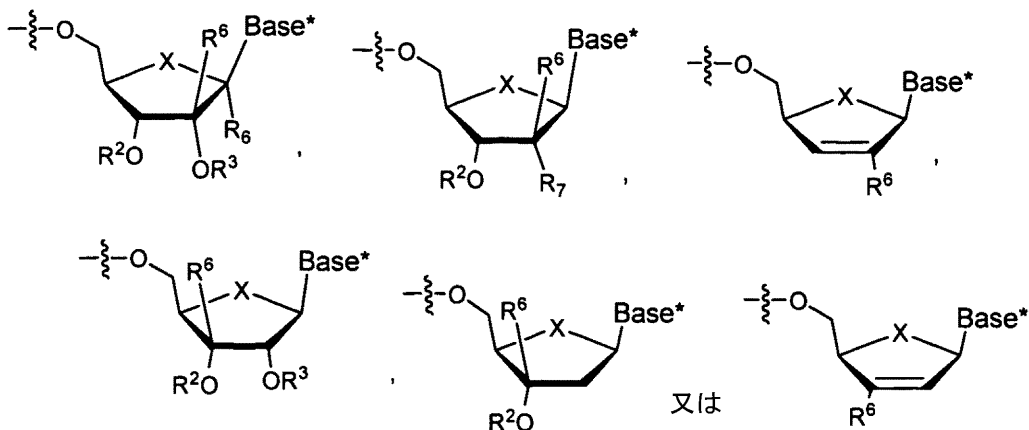
であり、

式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、Y、及びX<sup>1</sup>は、式XIII、XX、XXI、又はXXIIにおいて定義したとおりである。

## 【0251】

一つの実施態様において、R<sup>1</sup>は：

## 【化74】



40

であり、

50

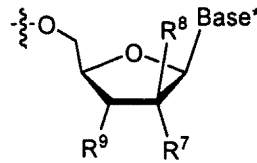


式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、及び $Base^*$ は、式XIII、XX、XXI、XXII、XL、XLI、又はXLIIにおいて定義したとおりである。

【0252】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

【化75】



10

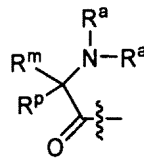
であり、

式中、 $R^8$ は、アルキル、アルケニル、又はアルキニルであり； $R^7$ は、 $OR^{7a}$ であり；

$R^9$ は、 $OR^{7a}$ であり；

$R^{7a}$ は、H、又は

【化76】



20

であり；

$R^m$ は、任意に天然又は非天然のアミノ酸の側鎖であり；かつ

$R^p$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、又はアルコキシであり；かつ

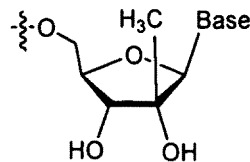
$Base^*$ は、式XL、XLI、又はXLIIにおいて定義したとおりである。

一つの実施態様において $R^8$ は、メチル、エチル、ビニル、又はエチニルであり； $R^7$ は、ヒドロキシ、又はフルオロであり； $R^9$ は、ヒドロキシであり、かつその他の変数は、本明細書に記述したとおりである。

【0253】

一つの実施態様において、 $R^1$ は：

【化77】



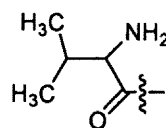
30

である。

【0254】

一つの実施態様において、 $R^8$ は、メチル、又はエチルである。一つの実施態様において、 $R^{7a}$ は、H、又は

【化78】



40

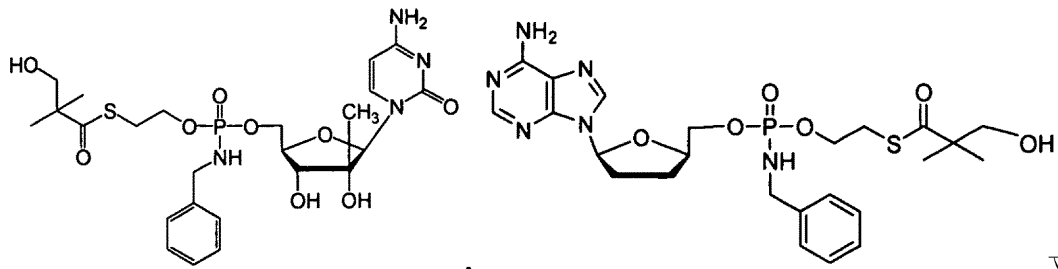
である。

【0255】

50

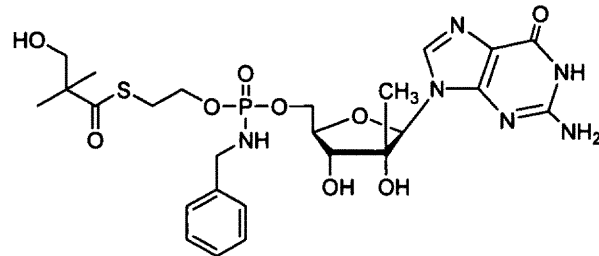
一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化79】



又は

10



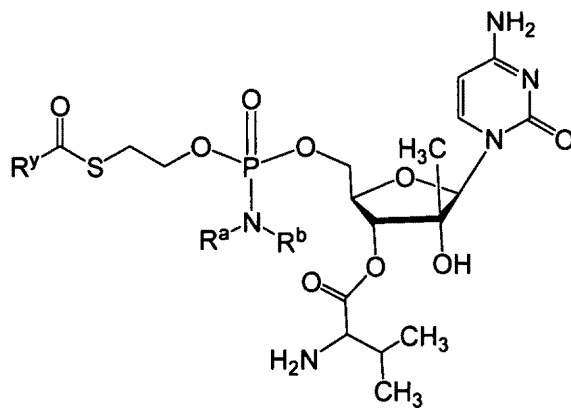
、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物である。

【0256】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

20

【化80】



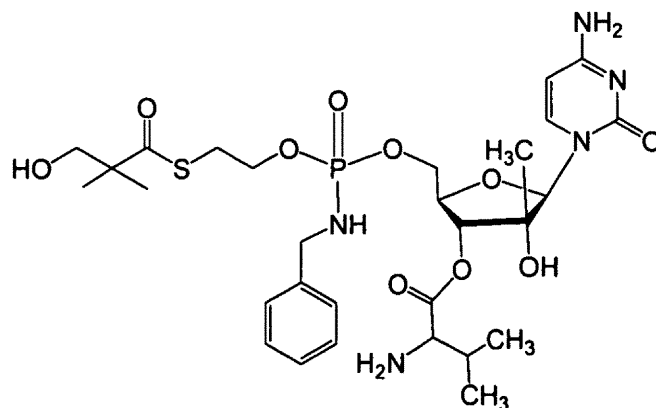
30

である。

【0257】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化81】



40

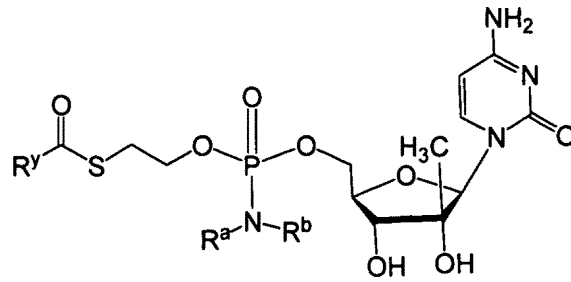
である。

50

【0258】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化82】



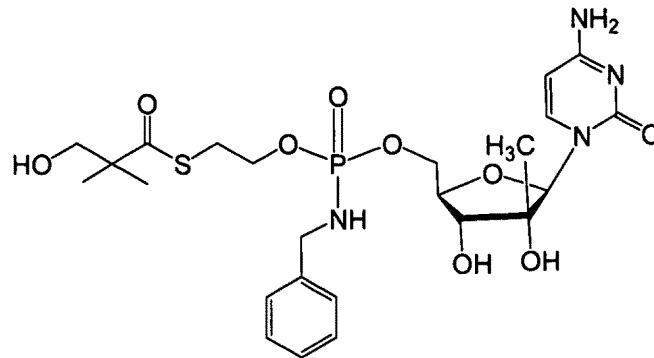
10

である。

【0259】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化83】



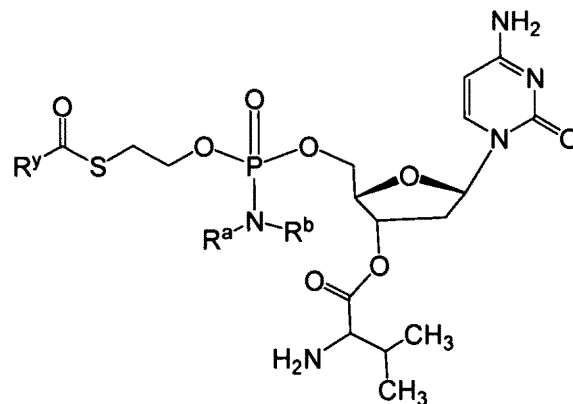
20

である。

【0260】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化84】



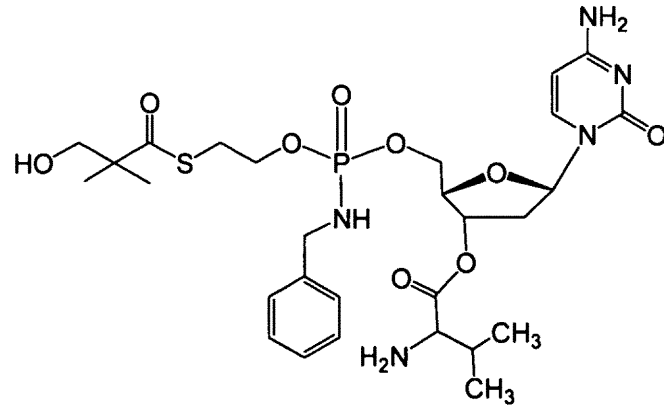
40

である。

【0261】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 8 5】



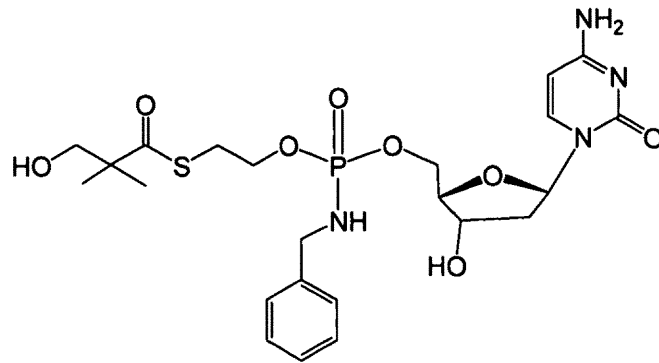
10

である。

【0262】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 8 6】



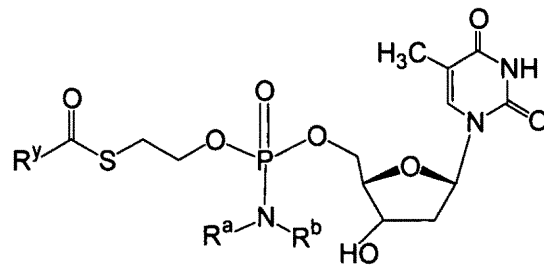
20

である。

【0263】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 8 7】



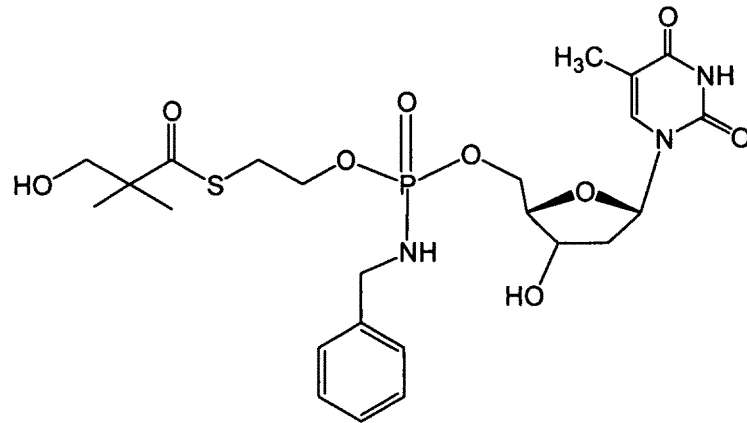
40

である。

【0264】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 8 8】



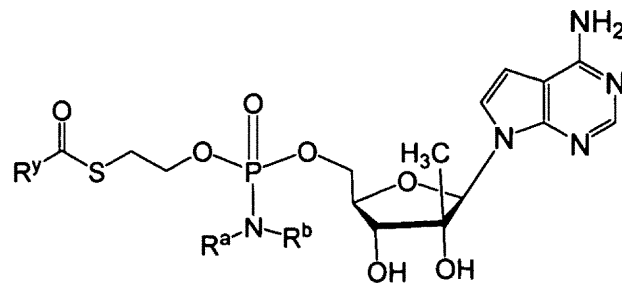
10

である。

【 0 2 6 5】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 8 9】



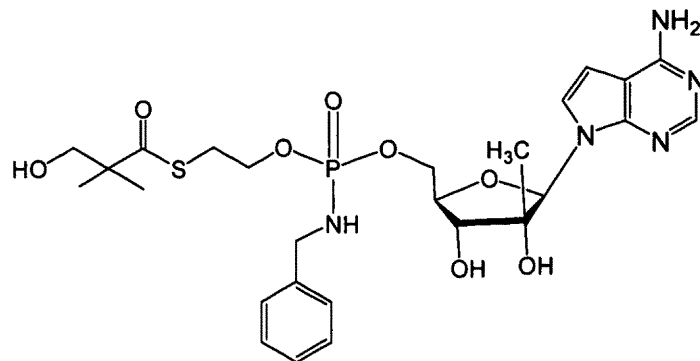
20

である。

【 0 2 6 6】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 9 0】



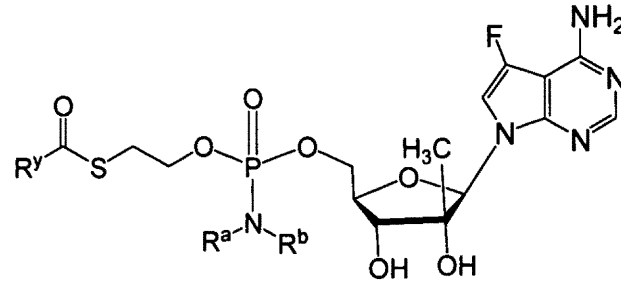
40

である。

【 0 2 6 7】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 9 1】



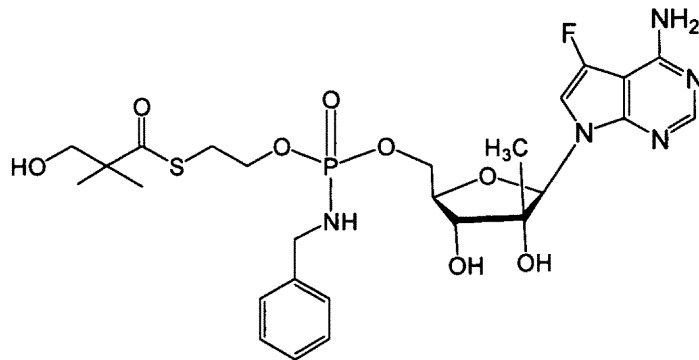
10

である。

【0268】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 9 2】



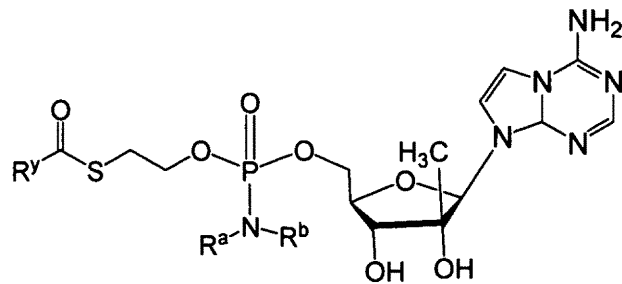
20

である。

【0269】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホラミダート化合物は：

【化 9 3】



30

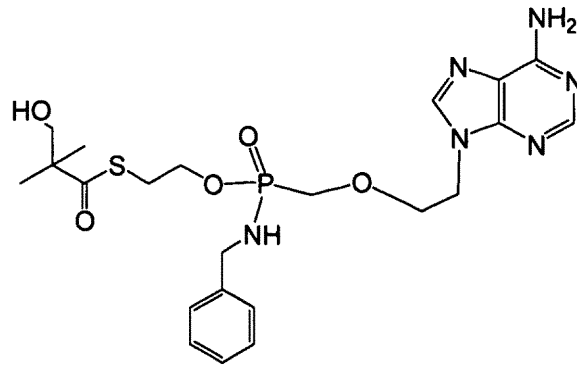
である。

【0270】

一つの実施態様において、本明細書に提供したホスホノアミダート化合物は：

40

## 【化 9 4】



10

などのPMPA又はPMEAのホスホノアミダート形態である。

## 【0271】

(光学活性化合物)

本明細書に提供した化合物は、いくつかのキラル中心を有し、かつ光学的に活性な形態、及びラセミ形態で存在しても、及び単離されていてもよいことが認識される。いくつかの化合物は、多型を示すであろう。本明細書に記述した有用な特性を有する、本明細書に提供した化合物の任意のラセミ形態、光学活性形態、ジアステレオ異性形態、多形態、若しくは立体異性形態、又はこれらの混合物も本発明の範囲内であることが理解される。光学活性形態を調製するための方法は、当該技術分野において周知である(例えば、再結晶技術によるラセミ形態の分割により、光学活性な出発材料からの合成により、キラル合成により、又はキラル固定相を使用するクロマトグラフ分離による)。

20

## 【0272】

特に、ヌクレオシドの1'及び4'炭素は、キラルであるので、これらの非水素置換基(それぞれ、塩基、及びCHOR基)は、糖環系に関して、シス(同じ側に)、又はトランス(反対側に)のいずれでもあることができる。従って、4つの光学異性体が、以下の配置によって表される(酸素原子が裏側にあるように、水平面に糖残基を向けるときに):シス(両方の基が「上」で、天然に存在する-Dヌクレオシドの配置に対応する)、シス(両方の基が「下」で、天然に存在しない-L配置である)、トランス(C2'置換基が「上」、及びC4'置換基が「下」である)、及びトランス(C2'置換基が「下」、及びC4'置換基が「上」である)。「D-ヌクレオシド」は、天然の配置のシスヌクレオシドであり、「L-ヌクレオシド」は、天然に存在しない配置のシスヌクレオシドである。

30

## 【0273】

同様に、大部分のアミノ酸は、キラルであり(L又はDとして命名され、Lエナンチオマーは、天然に存在する配置である)、及び別々のエナンチオマーとして存在することができる。

## 【0274】

旋光性物質を得る方法の例は、当該技術分野において公知であり、少なくとも以下を含む。

40

i) (結晶の物理的分離)-個々のエナンチオマーの巨視的結晶を手作業で分離することによる技術。別々のエナンチオマーの結晶が存在する場合に、この技術を使用することができ、すなわち材料は、Congromarittであり、かつ結晶は、視覚的に異なる;

ii) (同時結晶化)-個々のエナンチオマーをラセミ体の溶液から別々に結晶化することによる技術で、後者が固体状態においてCongromarittである場合にのみ可能;

iii) (酵素分割)-エナンチオマーに対する酵素の反応の速度が異なることによる、ラセミ体の部分的、又は完全な分離による技術;

iv) (酵素による不斉合成)-合成の少なくとも1つの工程で酵素反応を使用して、エナンチオマー的に純粋、又は濃縮された所望のエナンチオマーの合成前駆体を得ることによる合成技術;

50

v) (化学的不斉合成) -キラル触媒、又はキラル助剤を使用して達成され得る、生成物の不斉性(すなわち、キラリティー)を生じる条件下で、所望のエナンチオマーをアキラル前駆体から合成することによる合成技術；

vi) (ジアステレオマー分離) -ラセミ体をエナンチオマー的に純粋な試薬(キラル助剤)と反応させて個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換することによる技術。次いで、生じるジアステレオマーを、これらの現在のより異なった構造相違によりクロマトグラフィー、又は結晶化によって分離し、後でキラル助剤を除去して所望のエナンチオマーを得る；

vii) (第1、及び第2の順序での不整変換) -ラセミ体からのジアステレオマーを平衡化して所望のエナンチオマーからジアステレオマーの溶液において優位にさせることによるか、又は所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの優先的な結晶化により平衡を乱し、その結果、最終的に原理的に、全ての材料を所望のエナンチオマーからの結晶性ジアステレオマーに変換させる技術。次いで、所望のエナンチオマーをジアステレオマーから遊離させる；

viii) (動力学的分割) -この技術は、動力学的条件下でキラル、非ラセミの試薬、又は触媒とエナンチオマーの反応速度が等しくないことによって、ラセミ体の部分的、又は完全な分割の(、又は部分的に分割された化合物のさらなる分割)達成をいう；

ix) (非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成) -所望のエナンチオマーを非キラル出発材料から得ることにより、及び合成の経過にわたって立体化学的統合性が損なわれないか、又は最小限損なわれるだけである合成技術；

x) (キラル液体クロマトグラフィー) -ラセミ体のエナンチオマーを、固定相とのこれらの異なる相互作用によって液体移動相において分離することによる技術。固定相は、キラル物質からなることができ、又は移動相は、異なる相互作用を引き起こすようにさらなるキラル物質を含むことができる；

xi) (キラルガスクロマトグラフィー) -ラセミ体を揮発させ、エナンチオマーを、固定された非ラセミのキラルな吸着相を含むカラムを用いるガス移動相におけるこれらの異なる相互作用によって分離することによる技術；

xii) (キラル溶媒での抽出) -エナンチオマーを、特定のキラル溶媒へのエナンチオマーの優先的な溶解によって分離することによる技術；

xiii) (キラル膜を介する輸送) -ラセミ体を薄膜バリアと接触させておくことによる技術。バリアは、典型的には、2つのミシブル流体を分離して、一方には、ラセミ体を含み、濃度、又は圧力の差などの推進力により、膜バリアを越える優先的輸送を生じさせる。分離は、ラセミ体の一方エナンチオマーのみが通過することができる膜の非ラセミのキラルな性質の結果として生じる。

#### 【0275】

一部の実施態様において、そのヌクレオシドの示されるエナンチオマーを実質的に含まないホスホノアミダート、又はホスホラミダート化合物の組成物が提供される。好ましい実施態様において、本発明の方法、及び化合物において、化合物は、エナンチオマーを実質的に含まない。一部の実施態様において、組成物は、化合物の少なくとも85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%~100重量%である化合物を含み、残りがその他の化学種、又はエナンチオマーを含むものを含む。

#### 【0276】

(化合物の調製)

本明細書に提供した化合物は、当業者に明らかな任意の方法によって調製し、単離し、又は得ることができる。例示的な調製法は、下記の実施例に詳述してある。

#### 【0277】

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、下記の反応スキームに図示したように、アルコール、及びH-ホスホナートモノエステルをカップリングすることによって調製することができる；

10

20

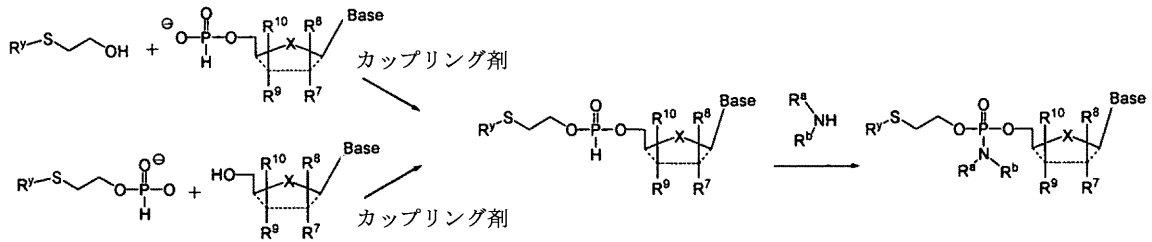
30

40



## 【化95】

## スキームA



10

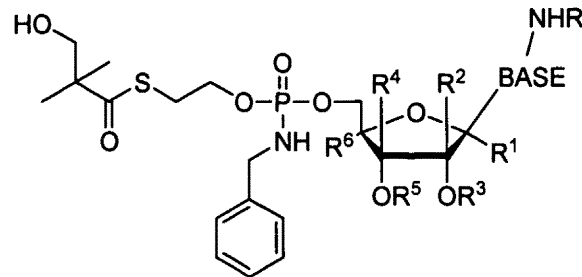
R<sup>v</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>上の、又は塩基上の任意の反応性の官能基を、カップリング反応の間に保護してもよい。当業者に公知の種々のカップリング剤を使用することができる。反応に使用するための例示的なカップリング剤には、HOBt (N-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HBTU (2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート)、DCC (N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、BOP (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、PyBOP (1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、及び当業者に公知のその他を含むが、限定されない。

20

## 【0278】

Bによって表されるヒドロキシtBuSATE N-ベンジルホスホラミダートヌクレオシド誘導体の合成のための一般的スキームを下記のスキームB1-B3に提供してある。

## 【化96】



B

30

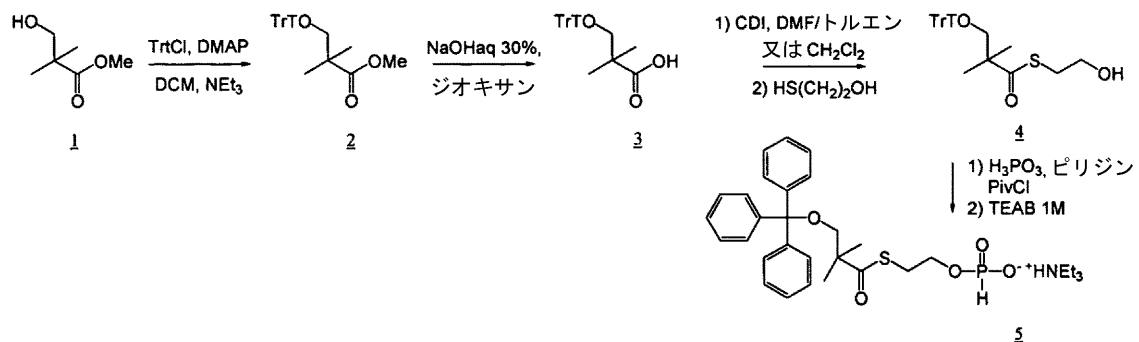
## 【0279】

式中、反応性アミンの場合、R=H、Tr、MMTr、又はDMTr；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>=H、アルキル、又はハロ、及びR<sup>3</sup>/R<sup>5</sup>は、両方ともH、又はイソプロピリデンである。

## 【0280】

スキームB1：H-ホスホナートモノエステル試薬の合成

## 【化97】



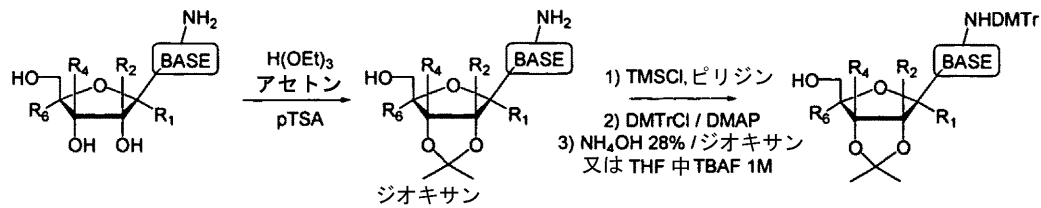
40

## 【0281】

50

スキームB2：保護されたヌクレオシドの合成 (R= DMTr、及び / 又は R<sup>3</sup>/R<sup>5</sup> =イソプロピリデン)

【化98】



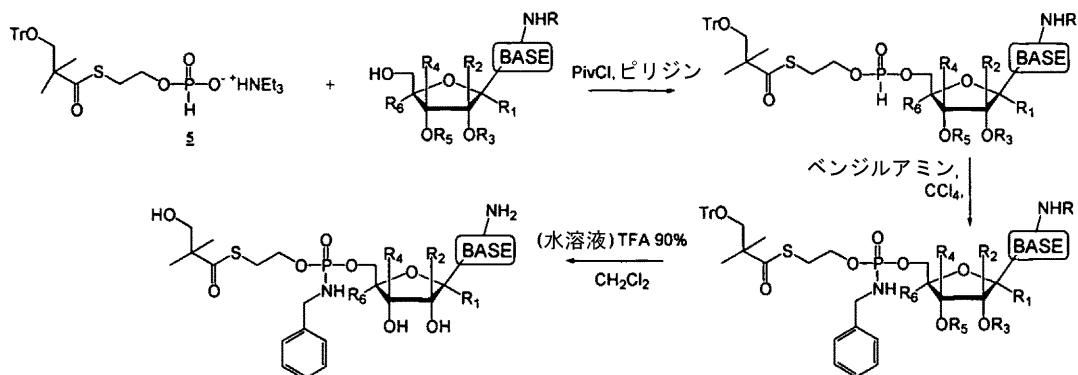
10



【0282】

スキームB3：試薬5と(非)保護されたヌクレオシドのカップリング、酸化的アミノ化、及び脱保護工程

【化99】



30

【0283】

加えて、特定のヌクレオシド、並びにその類似体、及びそのプロドラッグのカップリングは、米国特許番号6,812,219; 7,105,493; 7,101,861; 6,914,054; 6,555,676; 7,202,224; 7,105,499; 6,777,395; 6,914,054; 7,192,936; 米国特許出願番号2005203243; 2007087960; 2007060541; 2007060505; 2007060504; 2007060503; 2007060498; 2007042991; 2007042990; 2007042940; 2007042939、及び2007037735; 国際公開番号W004/003000; W004/022999; W004/002422; W001/90121、及びW001/92282に記述された方法に従って調製することができる。本明細書に記述したように誘導体化することができるC型肝炎ウイルスを治療するためのヌクレオシド類似体を開示するその他の特許/特許出願には、以下を含む: BioChem Pharma, Inc. (現Shire Biochem, Inc.) によって出願されたPCT/CA00/01316 (W001/32153; 2000年11月3日に出願)、及びPCT/CA01/00197 (W001/60315; 2001年2月19日に出願); PCT/US02/01531 (W002/057425; 2002年1月18日に出願); PCT/US02/03086 (W002/057287; 2002年1月18日に出願); Merck & Co., Inc. によるUS 7,202,224; 7,125,855; 7,105,499、及び6,777,395; PCT/EP01/09633 (W002/18404; 2001年8月21日に公開); RocheによるUS2006/0040890; 2005/0038240; 2004/0121980; 6,846,810; 6,784,166、及び6,660,721; PCT公開番号W001/79246 (2001年4月13日に出願)、W002/32920 (2001年10月18日に出願)、及びW002/48165; Pharmasset Ltd. によるUS2005/0009737、及びUS2005/0009737、並びに7,094,770、及び6,927,291。これらの参照の内容は、その全体が参

40

50

照により本明細書に組み込まれる。

【0284】

(アッセイ法)

化合物は、当業者に公知の任意のアッセイ法に従って、HBV活性についてアッセイすることができる。化合物は、当業者に公知の任意のアッセイ法に従って、HCV活性についてアッセイすることができる。

【0285】

更に、化合物は、当業者に公知の任意のアッセイ法に従って、対象の肝細胞における蓄積についてアッセイすることができる。特定の実施態様において、化合物は、対象に投与することができ、かつ対象の肝細胞を、化合物、又はその誘導体、例えばヌクレオシド、ヌクレオシドリン酸、又はそのヌクレオシド三リン酸誘導体についてアッセイすることができる。

10

【0286】

一つの実施態様において、ホスホラミダート又はホスホノアミダートヌクレオシド化合物は、インピボ、又はインピトロで、肝細胞などの細胞に投与され、細胞内に送達されるヌクレオシド三リン酸レベルが測定され、化合物の送達、及び細胞における三リン酸化を示す。細胞内ヌクレオシド三リン酸のレベルは、当該技術分野において公知の解析手法を使用して測定することができる。ddATPを検出する方法は、例証として本明細書に下記に記述してあるが、その他のヌクレオシド三リン酸は、適切な対照、校正試料、及びアッセイ法技術を使用して容易に検出することができる。

20

【0287】

一つの実施態様において、ddATP濃度は、対照試料から作製した校正標準に対して比較することによって試料中で測定される。試料中のddATP濃度は、HPLC LC MSなどの分析法を使用して測定することができる。一つの実施態様において、試験試料を濃度がわかっているddATPで作製した検量線と比較して、これによりその試料の濃度を得る。

【0288】

一つの実施態様において、試料を操作して、解析の前に塩(Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、その他)などの不純物を除去する。一つの実施態様において、定量化の下限は、特に還元された塩が存在する場合、肝細胞の細胞抽出物について0.2pmol/mLである。

【0289】

一つの実施態様において、本方法は、例えば培養肝細胞、及びHepG2細胞において、100万細胞あたり1~10,000pmolのレベルで形成された三リン酸ヌクレオチドを首尾よく測定することができる。

30

【0290】

(使用方法)

種々の治療薬のホスホラミダート及びホスホノアミダート化合物は、当該技術分野において利用可能な方法、及び本明細書に開示されたものを使用して形成することができる。このような化合物は、一部の実施態様において肝臓への薬物の送達を増強するために使用することができる。

【0291】

一つの実施態様において、化合物には、S-アシル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-アシル-2-チオエチルホスホノアミダート、例えばS-ピパロイル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-ヒドロキシピパロイル-2-チオエチルホスホノアミダート誘導体を含む。ホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物形態に誘導体化することができる治療薬には、非環式ヌクレオシドを含むヌクレオシド及びヌクレオシド類似体を含むが、限定されないホスホラミダート又はホスホノアミダート部分の付着のための反応基を含むが、又は含むように誘導体化された任意の抗ウイルス薬を含む。

40

【0292】

好都合には、このようなホスホラミダート及びホスホノアミダート化合物は、肝臓への送達を都合よく増強させることができる。一部の実施態様において、化合物は、ヌクレオ

50

シドの活性な5'-モノホスフェートの肝臓への送達を可能にし、これにより活性な三リン酸化された化合物の形成を増強することができる。

【0293】

一つの実施態様において、本明細書に提供した化合物、又はその医薬として許容し得る塩の有効量の投与を含む、フラビウイルス科 (flaviviridae) に感染した宿主の治療、及び/又は予防のための方法が本明細書に提供される。一つの実施態様において、対象におけるHCV感染を治療するための方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、本方法には、その必要のある対象に対して、感染の治療、又は予防のために有効な第2の薬剤と組み合わせて、HCV感染の治療、又は予防のために有効な化合物の量を投与する工程を包含する。化合物は、本明細書に記述したような任意の化合物であることができ、第2の薬剤は、当該技術分野において、又は本明細書に記述した任意の第2の薬剤であることができる。特定の実施態様において、化合物は、上記の節に記載されているように、医薬組成物、又は剤形の形態である。

10

【0294】

治療することができるフラビウイルス科は、フィールドウイルス学 (Fields Virology)、編集者: Fields, B. N., Knipe, D. M.及びHowley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 31章、1996において一般に論議されている。本発明の特定の実施態様において、フラビウイルス科は、HCVである。本発明の別の実施態様において、フラビウイルス科は、フラビウイルス、又はペスチウイルスである。具体的なフラビウイルスには、以下を含むが、限定されない: アブセッタロブ (Absettarov)、アルフイ (Alfuy)、アポイ (Apoi)、アロア (Aroa)、バガザ (Bagaza)、バンジ (Banzi)、ボウボウイ (Bouboui)、ブスクアラ (Bussuquara)、カシパコレ (Cacipacore)、クレイアイランド (Carey Island)、ダカルバット (Dakar bat)、デング1 (Dengue 1)、デング2 (Dengue 2)、デング3 (Dengue 3)、デング4 (Dengue 4)、エッジヒル (Edge Hill)、エンテババット (Entebbe bat)、ガジェッツガリー (Gadgets Gully)、ハンザロバ (Hanzalova)、ハイブル (Hypr)、イレウス (Ilheus)、イスラエルターキー髄膜脳炎 (Israel turkey meningoencephalitis)、日本脳炎 (Japanese encephalitis)、ジュグラ (Jugra)、ジュチアパ (Jutiapa)、カダム (Kadam)、カルシ (Karshi)、ケドウゴウ (Kedougou)、ココベラ (Kokobera)、コウタンゴ (Koutango)、クムリング (Kumlinge)、クンジン (Kunjin)、(Kysanur Forest disease)、ランガト (Langat)、跳躍病 (Louping ill)、ミーバン (Meaban)、モドク (Modoc)、モンタナホウヒゲコウモリ属白質脳炎 (Montana myotis leukoencephalitis)、マリー谷脳炎 (Murray valley encephalitis)、ナランジャル (Naranjal)、ネギシ (Negishi)、ンタヤ (Ntaya)、オムスク出血熱 (Omsk hemorrhagic fever)、プノンペンバット (Phnom-Penh bat)、ポワッサン (Powassan)、リオブラボ (Rio Bravo)、ロシオ (Rocio)、ロイヤルファーム (Royal Farm)、ロシア春夏脳炎 (Russian spring-summer encephalitis)、サボヤ (Saboya)、セントルイス脳炎 (St. Louis encephalitis)、サルビエジャ (Sal Vieja) サンペルリタ、(San Perlita)、ソーマレズリーフ (Saumarez Reef)、セビク (Sepik)、ソクルク (Sokuluk)、スポンドウェニ (Spondweni)、ストラトフォード (Stratford)、テムブス (Tembusu)、チュエニー (Tyuleniy)、ウガンダS (Uganda S)、ウスツ (Usutu)、ベッセルスブロン (Wesselsbron)、西ナイル (West Nile)、ヤウンデ (Yaounde)、黄熱 (Yellow fever)、及びジカ (Zika)。

20

30

40

【0295】

治療することができるペスチウイルスは、フィールドウイルス学 (Fields Virology)、編集者: Fields, B. N., Knipe, D. M.及びHowley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 33章、1996において、一般に論議されている。具体的なペスチウイルスには、以下を含むが、限定されない: ウシウイルス性下痢ウイルス (「BVDV」)、古典的ブタ熱ウイルス (「CSFV」、豚コレラウイルスとも呼ばれる)、及び境界疾患ウイルス (「BDV」)。

【0296】

50

特定の実施態様において、本明細書に記述したような化合物の、例えば式I、IIa、若しくはIIb、その医薬として許容し得る塩、又は組成物の有効量を投与することを含む、B型肝炎感染の治療、及び/又は予防のための方法が本明細書に提供される。別の実施態様において、抗HBV抗体陽性、及びHBV-陽性状態などのB型肝炎感染に関連した状態、HBVによって生じる慢性肝臓炎症、肝硬変、急性肝炎、劇症肝炎、慢性遷延性肝炎、並びに疲労の治療、及び/又は予防の方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、抗HBV抗体、又はHBV-抗原陽性であるか、又はHBVに曝露された個体における臨床疾病の進行を予防し、又は遅延させるための予防法が本明細書に提供される。

【0297】

特定の実施態様において、対象は、HCV、及び/若しくはHBVに感染したか、又は感染のリスクがある任意の対象であることができる。感染、又は感染のリスクは、当該技術分野の当業者によって適切であると考えられる任意の技術に従って決定することができる。一つの実施態様において、対象は、HCV、及び/又はHBVに感染したヒトである。

10

【0298】

特定の実施態様において、対象は、HCV、及び/若しくはHBV感染のための療法、又は予防をこれまで受けていない。さらなる実施態様において、対象は、HCV、及び/若しくはHBV感染のための療法、又は予防を以前に受けている。例えば、特定の実施態様において、対象は、HCV、及び/又はHBV療法に反応しなかった。例えば、現在のインターフェロン療法下で、50%以上までのHCV対象が療法に反応しない。特定の実施態様において、対象は、療法を受けたが、ウイルス感染、又はその1つ以上の症候に罹患し続けた対象であることができる。特定の実施態様において、対象は、療法を受けたが、持続してウイルス学的反応を達成することができなかつた対象であることができる。特定の実施態様において、対象は、HCV、及び/又はHBV感染のための療法を受けたが、例えば12週の療法後にHCV RNAレベルの $2\log_{10}$ 減少を示すことができなかつた。12週の療法後に血清HCV RNAの $2\log_{10}$ 以上の減少を示さなかつた対象は、97~100%の反応しない確率を有すると考えられる。

20

【0299】

特定の実施態様において、対象は、療法と関連する1つ以上の有害事象のため、HCV、及び/又はHBV療法を中断した対象である。特定の実施態様において、対象は、現在の療法が指示されていない対象である。例えば、HCVのための特定の療法は、神経精神医学的イベントと関連する。インターフェロン(IFN)-プラス、リバビリンは、鬱病の割合が高いことと関連する。抑鬱症状は、多数の医学的障害において、より悪い結果に関連した。自殺、自殺観念形成、及び殺人観念形成、鬱病、薬物嗜癖/過量の再発、並びに攻撃行動を含む致命的(Life-threatening)、又は致命的(fatal)精神神経性イベントは、HCV療法の際に、以前の精神障害と共に、及び伴わずに、対象において生じた。インターフェロン誘導される鬱病は、特に精神障害がある対象について、C型慢性肝炎の治療の制限となる。精神医学的副作用は、インターフェロン療法では一般的であり、HCV感染のための現在の療法の約10%~20%の中断の原因となる。

30

【0300】

従って、鬱病などの神経精神医学的イベントのリスクにより、現在のHCV療法での治療に禁忌を示す対象においてHCV感染を治療し、又は予防する方法が提供される。一つの実施態様において、鬱病などの神経精神医学的イベント、又はこのようリスクにより、現在のHCV療法での治療の中断を示す対象におけるHCV感染を治療し、又は予防する方法が提供される。鬱病などの神経精神医学的イベント、又はこのようリスクにより、現在のHCV療法の用量減少を示す対象におけるHCV感染を治療し、又は予防する方法が提供される。

40

【0301】

また、現在の療法は、インターフェロン、若しくはリバビリン、又は両方、又はインターフェロン、若しくはリバビリンの投与のための医薬品の任意のその他の成分に過敏性である験体において禁忌である。現在の療法は、異常血色素症(例えば、重症型地中海貧血、鎌型赤血球貧血症)である対象、及び現在の療法の血液学的副作用によるリスクがあるその他の対象において指示されない。一般的な血液学的副作用には、骨髄抑制、好中球減

50

少、及び血小板減少症を含む。更にまた、リバビリンは、赤血球に有毒であり、溶血と関連する。従って、一つの実施態様において、インターフェロン、若しくはリバビリン、又は両方に過敏性の対象、異常血色素症である対象、例えば重症型地中海貧血対象、及び鎌型赤血球貧血症対象、並びに現在の療法の血液学的副作用によるリスクがあるその他の対象におけるHCV感染を治療し、又は予防する方法が提供される。

#### 【0302】

特定の実施態様において、対象は、HCV、及び/又はHBV療法を受け、かつ本明細書に提供した方法の投与の前に、その療法を中断した。さらなる実施態様において、対象は、療法を受けており、かつ本明細書に提供した方法の投与と共にその療法を受け続ける。本方法は、当業者の判断に従って、HBC、及び/又はHCVのためのその他の療法と同時投与することができる。特定の実施態様において、本明細書に提供した方法、又は組成物は、HBC、及び/又はHCVのためのその他の療法の用量を低減して同時投与することができる。

10

#### 【0303】

特定の実施態様において、インターフェロンでの治療に対して不応性である対象を治療する方法が提供される。例えば、一つの実施態様において、対象は、インターフェロン、インターフェロン、ペグ化されたインターフェロン、インターフェロンプラスリバビリン、インターフェロン プラスリバビリン、及びペグ化されたインターフェロン プラスリバビリンからなる群から選択される1つ以上の薬剤での治療に反応することができなかつた対象であることができる。一部の実施態様において、対象は、インターフェロン、インターフェロン、ペグ化されたインターフェロン、インターフェロンプラスリバビリン、インターフェロン プラスリバビリン、及びペグ化されたインターフェロン プラスリバビリンからなる群から選択される1つ以上の薬剤での治療に十分に反応しなかつた対象であることができる。また、タリバビリン (taribavirin) などのリバビリンのプロドラッグ形態を使用してもよい。

20

#### 【0304】

特定の実施態様において、対象は、HIVとHCVに同時感染しているか、又はリスクがある。例えば、米国において、HIV対象の30%は、HCVに同時感染しており、かつHIVに感染した人々は、彼らのC型肝炎感染の経過が非常に迅速であることを証拠が示す。Maier、及び Wu, 2002, World J Gastroenterol 8:577-57. 本明細書に提供した方法は、このような対象におけるHCV感染を治療し、又は予防するために使用することができる。これらの対象におけるHCVの除去は、末期肝疾患に関する死亡率を低下させるであろうと考えられる。実際に、進行性肝疾患のリスクは、重篤なAIDSを定義する免疫不全症である対象において、そうでない者よりも高い。例えば、Lesensらの文献、1999, J Infect Dis 179:1254-1258を参照されたい。一つの実施態様において、本明細書に提供した化合物は、HIV対象におけるHIVを抑制することが示された。従って、特定の実施態様において、その必要のある対象におけるHIV感染、及びHCV感染を治療し、又は予防する方法が提供される。

30

#### 【0305】

特定の実施態様において、化合物、又は組成物は、肝移植後に対象に投与される。C型肝炎は、米国における肝移植の主因であり、肝移植を受ける多くの対象は、移植後もHCV陽性のままである。一つの実施態様において、このような再発性HCV対象本明細書に提供した化合物、又は組成物で治療する方法が提供される。特定の実施態様において、再発性HCV感染を予防するために、肝移植の前に、の間に、又は後に対象治療する方法が提供される。

40

#### 【0306】

特定の実施態様において、本明細書に提供される。本明細書に提供した化合物、又は組成物の有効量を投与することを含む、B型肝炎感染、並びに抗HBV抗体陽性及びHBV-陽性状態などのその他の関連した状態、HBVによって生じる慢性肝臓炎症、肝硬変、急性肝炎、劇症肝炎、慢性遷延性肝炎、並びに疲労の治療、及び/又は予防のための方法が、本明細書に提供される。

#### 【0307】

50

一つの実施態様において、本明細書に提供した化合物、又は組成物の有効量を投与することを含む、B型肝炎感染、並びに抗HBV抗体陽性及びHBV-陽性状態などのその他の関連した状態、HBVによって生じる慢性肝臓炎症、肝硬変、急性肝炎、劇症肝炎、慢性遷延性肝炎、並びに疲労の治療、及び/又は予防のための方法が本明細書に提供される。

【0308】

(第2の治療薬)

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物、及び組成物は、肝臓障害の治療の方法に有用であり、その必要のある対象におけるHCV、及び/又はHBV感染などの障害の治療のために有効な第2の薬剤のさらなる投与を含む。第2の薬剤は、FDAによって現在承認されているものを含む、本障害の治療のために有効であることが当業者に公知の任意の薬剤であることができる。

10

【0309】

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、1種類の第2の薬剤と組み合わせて投与される。さらなる実施態様において、第2の薬剤は、2種類の第2の薬剤と組み合わせて投与される。なおさらなる実施態様において、第2の薬剤は、2種類以上の第2の薬剤と組み合わせて投与される。

【0310】

本明細書に使用される「組み合わせて」という用語は、複数の療法(例えば、1つ以上の予防法、及び/又は治療薬)の使用を含む。「組み合わせて」という用語の使用は、障害をもつ対象に投与される療法(例えば、予防法、及び/又は治療薬)の順序を限定しない。第1の療法(例えば、本明細書に提供した化合物などの予防薬、又は治療薬)は、障害をもつ対象に対する第2の療法(例えば、予防薬、又は治療薬)の投与の前に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、又は12週前に)、同時に、又は後に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、後に1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、又は12週後に)投与することができる。

20

【0311】

本明細書に使用される「相乗的」という用語は、本明細書に提供した化合物と、障害を予防し、管理し、又は治療するために使用されてきたか、又は現在使用されている別の療法(例えば、予防薬、又は治療薬)との組み合わせであって、これが療法の相加作用よりも有効であることを含む。療法の組み合わせ(例えば、予防薬、又は治療薬の組み合わせ)の相乗効果により、障害をもつ対象に対する療法の1回以上の低減した投薬量の使用、及び/又は前記療法のよりも少ない投与頻度が可能になる。より低い療法(例えば、予防薬、又は治療薬)の投薬量を利用すること、及び/又はより少ない頻度で前記療法を投与することができることにより、障害の予防、又は治療における前記療法の有効性を低減させることなく、対象に対する前記療法の投与に関連した毒性が低減する。加えて、相乗効果により、障害の予防、又は治療における薬剤の有効性の改善を生じさせることができる。最後に、療法の組み合わせ(例えば、予防薬、又は治療薬の組み合わせ)の相乗効果により、いずれか単独での療法の使用に関連した有害な、又は望まれない副作用を回避し、又は低減させてもよい。

30

40

【0312】

本明細書に提供した活性化合物は、別の治療薬、特に抗HCV薬、若しくはB型肝炎薬と組み合わせて、又は交互に投与することができる。併用療法では、2つ以上の薬剤の有効な投薬量が共に投与されるが、交互、又は逐次工程療法では、それぞれの薬剤の有効な投薬量が連続的に、又は逐次投与される。与えられる投薬量は、薬物の吸収、不活性化、及び排せつ率、並びに当業者に公知のその他の要因に依存するであろう。また、投薬量の値は、軽減される状態の重症度によっても変化するであろう点に留意する必要がある。任意の特定の対象について、具体的な投与計画、及び投与スケジュールは、個々の必要、及び組成物の投与を投与し、又は監督する人の専門的判断に従って徐々に調整されるべきである

50

ことが、更に理解される。特定の実施態様において、10~15  $\mu\text{M}$ 、又は好ましくは1~5  $\mu\text{M}$  未満の $\text{EC}_{50}$ を示す抗HCV（又は抗ペスチウイルス、又は抗フラビウイルス）化合物が望ましい。

#### 【0313】

抗ウイルス薬による長期の治療後に、フラビウイルス、ペスチウイルス、又はHCVの薬剤耐性変異体が出現し得ることが認識されている。薬剤耐性は、最も典型的に、ウイルスの複製に使用される酵素をコードする遺伝子の突然変異によって生じる。ウイルス感染に対する薬剤の有効性は、基本薬剤によって引き起こされたものとは異なる突然変異を誘発する第2の、及びおそらく第3の抗ウイルス化合物と組み合わせ、又は交互に化合物を投与することによって延長すること、増大すること、又は回復することができる。或いは、  
10 薬剤の薬剤動態、体内分布、又はその他のパラメーターを、このような併用療法、又は交互療法によって変化させることができる。一般に、併用療法は、ウイルスに対して複数の同時ストレスを誘導するので、これは、典型的には交互療法よりも好ましい。

#### 【0314】

発明の背景に記述した任意のウイルス治療を、本明細書に記述した化合物と組み合わせ、又は交互に使用することができる。第2の薬剤の非限定的な例には、以下を含む：

#### 【0315】

HCVプロテアーゼ阻害剤：例には、Medivir HCVプロテアーゼ阻害剤（Medivir/Tobotec）；ITMN-191（InterMune）、SCH 503034（Schering）、及びVX950（Vertes）。プロテアーゼ阻害剤のさらなる例には、以下を含む：アルファケトアミド、及びヒドラジノ尿素を含む、  
20 基質に基づいたNS3プロテアーゼ阻害剤（Attwoodらの文献、抗ウイルスペプチド誘導体、PCTWO98/22496、1998；Attwoodらの文献、抗ウイルス化学物質、及び化学療法 1999、10、259-273；Attwoodらの文献、抗ウイルス薬としてのアミノ酸誘導体の調製、及び使用、ドイツ特許公報 DE 19914474；Tungらの文献、セリンプロテアーゼ、特にC型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの阻害剤、PCTWO98/17679）、並びにボロン酸、又はホスホナートなどの求電子薬で終結する阻害剤（Llinas-Brunetらの文献、C型肝炎阻害剤ペプチド類似体、PCTWO99/07734）；RD3-4082、及びRD3-4078（前者のものは、アミド上で、14炭素鎖で置換され、後者は、パラ-フェノキシフェニル基をプロセッシングする）を含む、2,4,6-トリヒドロキシ-3-ニトロ-ベンズアミド誘導体などの基質に基づかないNS3プロテアーゼ  
30 阻害剤（Sudo K.らの文献、Biochemical and Biophysical Research Communications、1997、238、643-647；Sudo K.らの文献 Antiviral Chemistry and Chemotherapy、1998、9、186）；並びにHCVプロテアーゼ阻害剤であるSch 68631、フェナントレンキノン、（Chu M.らの文献、Tetrahedron Letters 37：7229-7232、1996）。

#### 【0316】

真菌ペニシリウムグリセオフルブムから単離されたSCH 351633は、プロテアーゼ阻害剤として同定された（Chu M.らの文献、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952）。ヒルから単離されたエグリンCは、S. griseusプロテアーゼA、及びB、  
40 -キモトリプシン、キマーゼ、並びにサブチリシなどのいくつかのセリンプロテアーゼの強力な阻害剤である。Qasim M.A.らの文献、Biochemistry 36：1598-1607、1997。

#### 【0317】

HCVの治療のためのプロテアーゼ阻害剤を開示する米国特許には、例えば以下を含む：HCVエンドペプチダーゼ2を阻害するためのシステインプロテアーゼ阻害剤のクラスを開示するSpruceらに対する米国特許第6,004,933号；C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの合成の阻害剤を開示するZhangらに対する米国特許第5,990,276号；Reyesらに対する米国特許第5,538,865号；Corvas International社に対するWO02/008251、並びにSchering Corporationに対するUS7,169,760、US2005/176648、WO02/08187、及びWO02/008256。HCV阻害剤トリペプチドは、Boehringer Ingelheimに対する米国特許第6,534,523号、第6,410,531号、及び第6,420,380号、並びにBristol Myers Squibbに対するWO02/060926に開示されている。  
50 HCVのNS3セリンプロテアーゼ阻害剤としてのジアリアルペプチドは、Schering Corporationに対するWO02/48172、及びUS6,911,428に開示されている。HCVのNS3セリンプロテ



ーゼ阻害剤としてのイミダゾレイジノン (Imidazoleidinones) は、Schering Corporation に対する WO02/08198、及び US6,838,475、並びに Bristol Myers Squibb に対する WO02/48157、及び US6,727,366 に開示されている。また、Vertex Pharmaceuticals に対する WO98/17679、及び US6,265,380、並びに Bristol Myers Squibb に対する WO02/48116、及び US6,653,295 は、HCV プロテアーゼ阻害剤を開示する。HCV セリンプロテアーゼ阻害剤のさらなる例は、US6,872,805 (Bristol-Myers Squibb) ; WO2006000085 (Boehringer Ingelheim) ; US7,208,600 (Vertex) ; US2006/0046956 (Schering-Plough) ; WO2007/001406 (Chiron) ; 米国 2005/0153877 ; WO2006/119061 (Merck) ; WO00/09543 (Boehringer Ingelheim) US6,323,180 (Boehringer Ingelheim)、WO03/064456 (Boehringer Ingelheim)、US6,642,204 (Boehringer Ingelheim)、WO03/064416 (Boehringer Ingelheim)、US7,091,184 (Boehringer Ingelheim) WO03/053349 (Bristol-Myers Squibb)、US6,867,185、WO03/099316 (Bristol-Myers Squibb)、US6,869,964、WO03/099274 (Bristol-Myers Squibb)、US6,995,174、WO2004/032827 (Bristol-Myers Squibb)、US7,041,698、WO2004/043339、及び US6,878,722 (Bristol-Myers Squibb) に提供される。

10

## 【 0 3 1 8 】

NS3/4A 融合タンパク質、及び NS5A/5B 基質での逆相 HPLC アッセイにおいて関連した阻害を示すチアゾリジン誘導体、特に、長いアルキル鎖で置換された融合されたシンナモイル部分を有する化合物 RD-1-6250、RD4 6205、及び RD4 6193 (Sudo K.らの文献、Antiviral Research, 1996, 32, 9-18) ;

## 【 0 3 1 9 】

20

Kakiuchi N.らの文献、J. EBS Letters 421、217-220 ; Takeshita N.らの文献、Analytical Biochemistry、1997、247、242-246 において同定されたチアゾリジン、及びベンズアニリド ;

## 【 0 3 2 0 】

ストレプトマイセス属 (Streptomyces) 種の発酵培養プロスから単離された SDS-PAGE、及びオートラジオグラフィアッセイにおいてプロテアーゼに対する活性を有するフェナントレンキノンである、SCH 68631 (Chu M.らの文献、Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232)、及びシンチレーション近接アッセイにおいて活性を示す真菌ペニシリウムグリセオフルブムから単離された、SCH 3516331 (Chu M.らの文献、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952) ;

30

## 【 0 3 2 1 】

ヘリカーゼ阻害剤 (C型肝炎の治療のための化合物、組成物、及び方法、米国特許第5,633,358号 ; Diana G.D.らの文献、Diana G.D.らの文献、C型肝炎の治療におけるピペリジン誘導体、その医薬組成物、及びこれらの使用、PCTWO97/36554) ;

## 【 0 3 2 2 】

ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、及びグリオトキシン (Ferrari R.らの文献、Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654)、並びに天然物セルレニン (Lohmann V.らの文献、Virology, 1998, 249, 108-118) ;

## 【 0 3 2 3 】

Sirna-034、並びに国際公開番号 WO/03/070750、及び WO2005/012525、及び米国特許公開番号 US 2004/0209831 に記述されたその他のものなどの短鎖干渉 RNA (siRNA) に基づいた抗ウイルス薬を含む干渉 RNA (iRNA) に基づいた抗ウイルス薬。

40

## 【 0 3 2 4 】

ウイルスの 5' 非コード領域 (NCR) の配列ストレッチに対して相補的なアンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド (S-ODN) (Alt M.らの文献、Hepatology、1995、22、707-717)、又は NCR の 3' 末端を含むヌクレオチド 326-348、及び HCV RNA のコアコード領域に位置するヌクレオチド 371-388 (Alt M.らの文献、Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U.らの文献、Journal of Cellular Physiology, 1999, 181, 251-257) ;

## 【 0 3 2 5 】

50

IRES-依存的翻訳の阻害剤 (Ikeda Nらの文献、C型肝炎の予防、及び治療のための薬剤、日本特許公報JP-08268890; Kai Y.らの文献、ウイルス疾患の予防、及び治療、日本特許公報JP-10101591) ;

【0326】

ヌクレアーゼ耐性リボザイム (Maccjak, D. J.らの文献、Hepatology 1999, 30, abstract 995)、及びBarbeらに対する米国特許第6,043,077号、並びにDraperに対する米国特許第5,869,253号、及び第5,610,054号に開示したものなどのリボザイム;並びに、

【0327】

また、ヌクレオシド類似体が、フラビウイルス科感染の治療のために開発された。

【0328】

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、Idenix Pharmaceuticalsによる国際公開番号WO01/90121、WO01/92282、WO2004/003000、WO2004/002422、及びWO2004/02999によって記述された化合物のいずれと組み合わせ投与することもできる。

【0329】

C型肝炎ウイルスを治療するための第2の薬剤として使用することができる特定のヌクレオシド類似体の使用を開示するその他の特許出願には、以下を含む: BioChem Pharma社 (現在Shire Biochem社) によって出願されたPCT/CA00/01316 (WO01/32153; 2000年11月3日出願)、及びPCT/CA01/00197 (WO01/60315; 2001年2月19日出願); Merck & Co.社によるPCT/US02/01531 (WO02/057425; 2002年1月18日出願); PCT/US02/03086 (WO02/057287; 2002年1月18日出願); US7,202,224; 7,125,855; 7,105,499、及び6,777,395; RocheによるPCT/EP01/09633 (WO02/18404; 2001年8月21日に公開); US2006/0040890; 2005/0038240; 2004/0121980; 6,846,810; 6,784,166、及び6,660,721; Pharmasset, Ltd. によるPCT公開番号WO01/79246 (2001年4月13日出願)、WO02/32920 (2001年10月18日出願)、及びWO02/48165; US2005/0009737; US2005/0009737; 7,094,770、及び6,927,291。

【0330】

C型肝炎ウイルスを治療するための第2の薬剤として使用することができる更なる化合物は、「2'-フルオロヌクレオシド」の名称のEmory大学に対するPCT公開番号WO99/43691に開示されている。HCVを治療するための特定の2'-フルオロヌクレオシドの使用が開示されている。

【0331】

第2の薬剤として使用することができるその他の種々の化合物には、1-アミノ-アルキルシクロヘキサン (Goldらに対する米国特許第6,034,134号)、アルキル脂質 (Chojkierらに対する米国特許第5,922,757号)、ビタミンE、及びその他の抗酸化剤 (Chojkierらに対する米国特許第5,922,757号)、スクアレン、アマンタジン、胆汁酸 (Ozekiらに対する米国特許第5,846,964号)、N-(ホスホノアセチル)-1-アスパラギン酸 (Dianaらに対する米国特許第5,830,905号)、ベンゼンジカルボキサミド (Dianaらに対する米国特許第5,633,388号)、ポリアデニル酸誘導体 (Wangらに対する米国特許第5,496,546号)、2',3'-ジデオキシイノシン (Yarchoanらに対する米国特許第5,026,687号)、ベンズイミダゾール (Colacinoらに対する米国特許第5,891,874号)、植物抽出物 (Tsaiらに対する米国特許第5,837,257号、Omerらに対する米国特許第5,725,859号、及び米国特許第6,056,961号)並びに

【0332】

(HCVの治療のための例示的な第2の薬剤)

一つの実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、Intron A (登録商標) (インターフェロン -2b)、及びPegasys (登録商標) (ペグインターフェロン -2a); Roferon A (登録商標) (組換えインターフェロン -2a)、Infergen (登録商標) (コンセンサスインターフェロン; インターフェロンアルファコン-1)、PEG-イントロン (登録商標) (ペグ化されたインターフェロン -2b)、及びPegasys (登録商標) (ペグ化されたインターフェロン -2a)などの抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせ、又は交互に投与することができる。

10

20

30

40

50

## 【0333】

一つの実施態様において、抗C型肝炎ウイルスインターフェロンは、インフェルジェン (infergen)、IL-29 (ペグインターフェロンラムダ)、R7025 (Maxy- )、ベレロフォン (Belerofon)、経口インターフェロン、BLX-883 (Locteron)、オメガインターフェロン、マルチフェロン (multiferon)、クラゲインターフェロン、アルブフェロン (Albiferon)、又はREBIF (登録商標) である。

## 【0334】

一つの実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、リバビリン、ピラミジン、NM 283 (パロピシタピン)、PSI-6130、R1626、HCV-796、又はR7128などの抗C型肝炎ウイルスポリメラーゼ阻害剤と組み合わせて、又は交互に投与することができる。

10

## 【0335】

特定の実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、リババリン (ribavirin)、並びにIntron A (登録商標) (インターフェロン -2b)、及びPegasys (登録商標) (ペグインターフェロン -2a) ; Roferon A (登録商標) (組換えインターフェロン -2a)、Infergen (登録商標) (コンセンサスインターフェロン; インターフェロンアルファコン-1)、PEG-イントロン (登録商標) (ペグ化されたインターフェロン -2b)、及びPegasys (登録商標) (ペグ化されたインターフェロン -2a) などの抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせて投与することができる。

## 【0336】

一つの実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、ITMN-191、SCH 503 034、VX950 (telaprevir)、又はMedivir HCVプロテアーゼ阻害剤などの抗C型肝炎ウイルスプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて、又は交互に投与することができる。

20

## 【0337】

一つの実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、TG4040、PeviPROTM、CGI-5005、HCV/MF59、GV1001、IC41、又はINNO0101 (E1) などの抗C型肝炎ウイルスワクチンと組み合わせて、又は交互に投与することができる。

## 【0338】

一つの実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、AB68、又はXTL-686 5 (以前にはHepX-C) などの抗C型肝炎ウイルスモノクローナル抗体; 又はシカビル (cicavir) などの抗C型肝炎ウイルスポリクローナル抗体と組み合わせて、又は交互に投与することができる。

30

## 【0339】

一つの実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、Zadaxin (登録商標) (チマルファジン (thymalfasin))、NOV-205、又はオグルファニド (Oglufanide) などの抗C型肝炎ウイルス免疫調節物質と、組み合わせて、又は交互に投与することができる。

## 【0340】

一つの実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、ネキサバル (Nexavar)、ドキシソルピシン、PI-88、アマンタジン、JBK-122、VGX-410C、MX-3253 (セグロシビル (Ceglosivir))、スパス (Suvus) (BIVN-401、又はピリスタット (virostat))、PF-03491390 (以前にはIDN-6556)、G126270、UT-231B、DEB10-025、EMZ702、ACH-0137 171、MitoQ、ANA975、AVI-4065、パビツキシナブ (Bavituxinab) (タルバシン (Tarvacin))、Alinia (ニトラゾキサニド (nitrazoxanide))、又はPYN 17と組み合わせて、又は交互に投与することができる。

40

## 【0341】

(HBVの治療のための例示的な第2の薬剤)

抗ウイルス薬による長期の治療後に、HBVの薬剤耐性変異体が出現し得ることが認識されている。薬物耐性は、ウイルスのライフサイクルに使用される酵素、最も典型的には、HBVの場合、DNAポリメラーゼをコードする遺伝子の突然変異によって生じる。HBV感染に対する薬物の有効性は、基本薬物によって引き起こされたものとは異なる突然変異を誘発

50

する第2の、及びおそらく第3の抗ウイルス化合物と組み合わせ、又は交互に化合物を投与することによって延長すること、増大すること、又は回復することができる。或いは、薬物の薬物動態、体内分布、又はその他のパラメーターを、このような併用療法、又は交互療法によって変化させることができる。一般に、併用療法は、ウイルスに対して複数の同時ストレスを誘導するので、これは、典型的には交互療法よりも好ましい。

#### 【0342】

本明細書に提供した化合物の抗B型肝炎ウイルスの活性は、これらのさらなる薬剤の1つ以上を、組み合わせ、又は交互に投与することによって増強することができる。或いは、例えば、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、任意のその他の公知の抗B型肝炎ウイルス薬剤と組み合わせ、又は交互に投与することができる。このような薬剤には、Intron A (登録商標) (インターフェロン -2b)、及びPegasys (登録商標) (ペグインターフェロン -2a) などの抗B型肝炎ウイルスインターフェロン; エピビル-HBV (ラミブジン)、ヘプセラ (Hepsera) (アデフォビルジピボキシル)、バラクルード (baraclude) (エンテカビル (entecavir))、タイゼカ (Tyzeka) (テルビブジン (telbivudine))、エムトリシタピン (Emtricitabine) (FTC)、クレブジン (Clevudine) (L-FMAU)、ビリード (Viread) (テノフォビル)、バルトルシタピン (Valtorcitabine)、アムドキシビル (Amdoxovir)、ANA 380、プラデフォビル (Pradefovir) (レモフォビル (remofovir))、及びRCV (ラシビル (racivir)) などのポリメラーゼ阻害剤; Hi-8 HBV、HepaVax x B、及びHBVコア抗原ワクチンなどのワクチン; 並びにHepX、SpecifEx-HepB、ザダキシ (Zadaxin)、EHT899、Bay 41-4109 (UT 231-B)、HepeX-B、及びNOV-205などのその他の薬剤、又は2.2.15細胞において15マイクロモル未満のEC<sub>50</sub>を示す任意のその他の化合物; 又はこれらのプロドラッグ、又は医薬として許容し得る塩; を含む。抗HBV薬剤のいくつかのその他の例は、米国出願公開第20050080034号、及び国際公開番号WO2004/096286に提供されており、これらは、その全体が参照として組み込まれる。

#### 【0343】

一つの実施態様において、本明細書に提供した1つ以上の化合物は、インターフェロン -2b、ペグインターフェロン -2a、ラミブジン、ヘプセラ (hepsera)、バラクルード (baraclude)、テルビブジン、エムトリシタピン、クレブジン、テノフォビル、バルトルシタピン (valtorcitabine)、アムドキシビル、ANA 380、レモフォビル (remofovir)、ラシビル (racivir)、アリニア (alinia)、Hi-8 HBV、及びHepaVaxx Bなどの抗B型肝炎ウイルス薬剤と組み合わせ、又は交互に投与することができる。

#### 【0344】

別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、インターフェロン、インターロイキン、又はB型肝炎複製を発現し、若しくは調節する遺伝子に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むが、限定されない、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチド、又はガンマグロブリンなどの生物材料を含む、ウイルス複製の免疫修飾物質、又はその他の薬学的に活性な修飾物質と組み合わせ、又は交互に投与される。

#### 【0345】

患者に治療を提供する任意の交互の方法を使用することができる。交互パターンの非限定的な例には、1つの薬剤の有効量の1-6週の投与、続く第2の抗HBV薬剤の有効量の1-6週の投与を含む。交互スケジュールは、治療しない期間を含むことができる。併用療法には、一般に2つ以上の抗HBV薬剤の投薬量の有効な比率の同時投与を含む。

#### 【0346】

また、HBVが、抗HIV抗体、若しくはHIV-抗原陽性である患者、又はHIVに曝露された患者において見いだされることが多いという事実を考慮すると、本明細書に開示した活性な抗HBV化合物、又はこれらの誘導體、若しくはプロドラッグは、抗HIV薬物療法と組み合わせ、又は交互に、適切な環境で投与することができる。

#### 【0347】

また、本明細書に提供した化合物は、抗生物質、その他の抗ウイルス化合物、抗真菌薬、又は二次感染の治療のために投与されるその他の医薬品と組み合わせ投与することが

10

20

30

40

50

できる。

【0348】

(医薬組成物、及び投与方法)

種々の治療薬のホスホラミダート及びホスホノアミダート化合物は、当該技術分野において利用可能な方法、及び本明細書に開示したものを使用して、医薬組成物に製剤化することができる。このような化合物は、一部の実施態様において、肝臓への薬物の送達を増強するために使用することができる。一つの実施態様において、化合物には、S-アシル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-アシル-2-チオエチルホスホノアミダート、例えばS-ピパロイル-2-チオエチルホスホラミダート、又はS-ヒドロキシピパロイル-2-チオエチルホスホノアミダート誘導体を含む。ホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物形態に誘導体化することができる治療薬には、非環式ヌクレオシドを含むヌクレオシド及びヌクレオシド類似体を含むが、限定されないホスホラミダート又はホスホノアミダート部分の付着のための反応基を含むか、又は含むように誘導体化された任意の抗ウイルス薬を含む。本明細書に開示したホスホラミダート又はホスホノアミダート化合物のいずれも、適切な医薬組成物に提供することができ、適切な投与経路によって投与することができる。

10

【0349】

本明細書に提供した方法は、一般式I、IIa、又はIIbの化合物を含む本明細書に記したような少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を、適切な場合、塩形態で、単独、又は希釈剤若しくはアジュバントなどの一つ以上の適合性及び医薬として許容し得る担体との、又は別の抗HCV若しくは抗HBV薬剤との組み合わせの形態で使用して投与することを包含する。

20

【0350】

特定の実施態様において、第2の薬剤は、本明細書に提供した化合物と共に製剤化し、又はパックすることができる。もちろん、第2の薬剤は、当業者の判断に従って、このような共製剤化が、薬剤の活性又は投与方法のいずれかを妨害すべきではないときは、本明細書に提供した化合物と共に製剤化されるだけであろう。特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物、及び第2の薬剤は、別々に製剤化される。これらは、当業者の便宜のために、共に包装し、又は別々に包装することができる。

【0351】

医療実務において、本明細書に提供した活性薬剤は、任意の従来経路によって、特に経口的に、非経口的に、直腸に、又は吸入法によって(例えば、エアロゾルの形態で)投与してもよい。特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、経口投与される。

30

【0352】

経口投与のための固体の組成物として、錠剤、丸剤、硬ゼラチンカプセル、粉末、又は顆粒のものを使用してもよい。これらの組成物において、活性生成物は、スクロース、乳糖若しくはデンプンなどの一つ以上の不活性希釈剤又はアジュバントと混合される。

【0353】

これらの組成物は、希釈剤以外の物質、例えばステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、又は徐放を目的としたコーティングを含むことができる。

40

【0354】

経口投与のための液体組成物として、水、若しくは流動パラフィンなどの不活性希釈剤を含む、医薬として許容し得る溶液、懸濁液、乳剤、シロップ、及びエリキシルを使用してもよい。また、これらの組成物には、希釈剤以外の物質、例えば湿潤製品、甘味製品、又は香味製品を含むことができる。

【0355】

非経口投与のための組成物は、乳剤、又は無菌液であることができる。溶媒、又は媒体として、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、又は注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルを使用してもよい。また、これらの

50

組成物には、アジュバント、特に湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、及び安定化剤を含むことができる。滅菌は、いくつかの方法で、例えば細菌フィルターを使用して、放射線照射によって、又は加熱によって実施することができる。また、これらは、滅菌水、又は任意のその他の注射用の無菌の媒体に、使用時に溶解することができる無菌の固体の組成物の形態で調製することができる。

【0356】

直腸投与のための組成物は、活性成分に加えて、カカオ脂、半合成のグリセリド、又はポリエチレングリコールなどの賦形剤を含む坐薬、又は直腸投与カプセルである。

【0357】

また、組成物は、エアロゾルであることができる。液体エアロゾルの形態における使用についての、組成物は、非発熱性滅菌水に、生理食塩水、又は任意のその他の医薬として許容し得る媒体に、使用時に溶解される安定な無菌液、又は固体の組成物であることができる。直接吸入されることを目的とした乾燥エアロゾルの形態での使用のためには、活性成分を微細に分割して、水溶性の固体の希釈剤、又は媒体、例えばデキストラン、マンニトール、又は乳糖と合わせる。

10

【0358】

一つの実施態様において、本明細書に提供した組成物は、医薬組成物、又は単一の単位剤形である。本明細書に提供した医薬組成物、及び単一の単位剤形には、1つ以上の予防薬、又は治療薬（例えば、本明細書に提供した化合物、又はその他の予防薬、若しくは治療薬）の予防的、又は治療的に有効な量と、典型的には1つ以上の医薬として許容し得る担体、又は賦形剤とを含む。特定の実施態様において、及びこの文脈において、「医薬として許容し得る」という用語は、連邦政府、若しくは州政府の規制機関によって承認されたこと、又は米国薬局方、若しくは動物に、及びより詳細にはヒトに使用するためのその他の一般に認識された薬局方に収載されたことを意味する。「担体」という用語には、希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全、及び不完全））、賦形剤、又は治療が投与される媒体を含む。このような医薬品担体は、水、及びピーナッツ油、大豆油、鉱油、ごま油等の石油、動物、植物、又は合成起源のものを含む油等の滅菌液であることができる。医薬組成物を静脈内に投与するときは、水を担体として使用することができる。また、生理食塩水溶液、並びにデキストロス水溶液、及びグリセロール水溶液を、特に注射用溶液のための、液体担体として使用することができる。適切な薬剤担体の例は、E.W Martinによる「レミントンの医薬品科学（Remington's Pharmaceutical Science）」に記述されている。

20

30

【0359】

典型的な医薬組成物、及び剤形には、1つ以上の賦形剤を含む。適切な賦形剤は、薬学の当業者に周知であり、かつ適切な賦形剤の非限定的な例には、デンプン、グルコース、乳糖、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール、その他を含む。特定の賦形剤が医薬組成物、又は剤形に組み込むために適しているかどうかは、剤形が対象に投与されるであろう方法、及び剤形中の具体的な活性成分を含むが、限定されない当該技術分野において周知の種々の因子に依存する。また、組成物、又は単一単位剤形には、必要に応じて、微量の湿潤剤、若しくは乳化剤、又はpH緩衝剤を含むことができる。

40

【0360】

本明細書に提供した乳糖を含まない組成物には、当該技術分野において周知であり、及び例えば米国薬局方（USP）SP（XXI）/NF（XVI）に収載された賦形剤を含むことができる。一般に、乳糖を含まない組成物には、薬学的に適合性かつ医薬として許容し得る量の活性成分、結合剤/充填剤、及び潤滑剤を含む。例示的な乳糖を含まない剤形には、活性成分、微結晶性セルロース、プレゼラチン化されたデンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

【0361】

50

水は、いくつかの化合物の分解を促進し得るので、活性成分を含む医薬組成物、及び剤形の無水物が本明細書に更に包含される。例えば、水の添加（例えば、5%）は、薬学的技術において、ある期間にわたる貯蔵寿命、又は製剤の安定性などの特徴を決定するために長期保存をシミュレートする手段として、広く受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensenの文献、薬物安定性：原理、及び実務（Drug Stability：Principles & Practice）、第2版、Marcel Dekker、NY、NY、1995、pp. 379 80を参照されたい。実質的に、水、及び熱は、いくつかの化合物の分解を促進する。従って、湿気、及び/又は湿度は、一般に製剤の調製、取扱い、パッケージング、貯蔵、出荷、及び使用の間に発生するので、製剤に対する水の効果はたいへん重大であり得る。

#### 【0362】

10

本明細書に提供した医薬組成物、及び剤形の無水物は、成分を含む無水物、及び低水分を使用して、又は低湿度、若しくは低水分条件で調製することができる。乳糖と少なくとも1つの第一級若しくは第二級アミンを含む活性成分とを含む医薬組成物、及び剤形は、調製、パッケージング、及び/又は貯蔵の間に湿気、及び/又は湿度との実質的な接触が予想される場合、無水物であり得る。

#### 【0363】

医薬組成物の無水物は、その無水物の自然が維持されるように調製され、かつ貯蔵されるべきである。従って、組成物の無水物は、水に対する暴露を妨げることが知られている材料を使用してパックすることができ、そのようにしてこれらを適切なフォーミュラリーキットに含めることができる。適切なパッケージングの例には、密封した箔、プラスチック、単位投与量容器（例えば、バイアル）、プリスター包装、及びストリップパックを含むが、限定されない。

20

#### 【0364】

活性成分が分解するであろう割合を減少させる、1つ以上の化合物を含む医薬組成物、及び剤形が更に提供される。このような化合物は、本明細書において、「安定剤」と称され、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝液、又は塩緩衝液を含むが、限定されない。

#### 【0365】

医薬組成物、及び単一単位剤形は、溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、徐放性製剤、その他という形をとることができる。経口製剤には、マンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム、その他の薬学的等級などの標準的担体を含むことができる。このような組成物、及び剤形は、特定の実施態様において、対象に対する適当な投与のための形態を提供するための担体の適した量と共に、精製した形態で、予防薬若しくは治療薬の予防的又は治療的有効量を含むであろう。製剤は、投与様式を適合させるべきである。特定の実施態様において、医薬組成物、又は単一単位剤形は、無菌、かつ対象、例えば哺乳動物対象、例えばヒト被験者などの動物対象に対する投与のために適した形態である。

30

#### 【0366】

医薬組成物は、その意図される投与経路に適合性であるように製剤化される。投与経路の例には、非経口、例えば静脈内、皮内、皮下、筋肉内、皮下、経口、頬側、舌下、吸入法、鼻腔内、経皮、局所的、経粘膜、腫瘍内、滑液包内、及び直腸の投与を含むが、限定されない。具体的実施態様において、組成物は、ヒトに対する静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、又は局所的投与のために適応される医薬組成物として、ルーチン手順に従って製剤化される。ある実施態様において、医薬組成物は、ヒトに対する皮下投与のためにルーチン手順に従って製剤化される。典型的には、静脈内投与のための組成物は、無菌の等張性の水性緩衝液中の溶液である。必要な場合、組成物には、また、溶解剤、及び注射部位における疼痛を緩和するリグノカインなどの局所麻酔薬を含んでいてもよい。

40

#### 【0367】

剤形の例には、以下を含むが、限定されない：錠剤；カプレット；軟らかい弾性のゼラチンカプセルなどのカプセル；カシェ剤；トローチ；ロゼンジ；分散剤；坐薬；軟膏；パップ剤（湿布）；ペースト；粉末；包帯剤；クリーム；硬膏剤；溶液；パッチ；エアロゾ

50

ル（例えば、鼻内噴霧、又は吸入器）；ゲル；懸濁液（例えば、水性若しくは非水性液体懸濁液、水中油エマルジョン、又は油中水液状エマルジョン）、溶液、及びエリキシルを含む対象に対する経口、又は粘膜投与のために適した液体剤形；対象に対する非経口投与のために適した液体剤形；並びに対象に非経口投与のために適した液体剤形を提供するために再構成することができる無菌固体（例えば、結晶性固体、又は非晶質固体）。

#### 【0368】

本明細書に提供した組成物、形状、及び剤形のタイプは、典型的にはこれらの使用に応じて変化するのであろう。例えば、ウイルス感染の初期治療に使用される剤形には、同じ感染の維持療法に使用される剤形よりも、より多量のそれが含む1つ以上の活性成分を含んでいてもよい。同様に、非経口的剤形は、同じ疾患又は障害を治療するために使用される経口剤形よりも、より少量のそれが含む1つ以上の活性成分の量を含んでいてもよい。本明細書に包含される具体的剤型が互いに変化するのであろうこれらの、及びその他の方法は、当業者に直ちに明らかであらう。例えば、「レミントンの医薬品科学 (Remington's Pharmaceutical Science)」、第20版、Mack Publishing、Easton PA (2000)を参照されたい。

10

#### 【0369】

一般に、組成物の成分は、活性薬剤の量を示すアンプル、又は小袋などの、密封した容器に、例えば乾燥凍結乾燥粉末、又は水を含まない濃縮物として、別々か、又は単位剤形で共に混合されるかのいずれかで供給される。組成物を輸液により投与する場合、無菌の薬品級の水、又は食塩水を含有する輸液ボトルにより分配される。組成物が注射によって投与される場合、成分を投与前に混合されるように、注射用滅菌水、又は生理食塩水のアンプルを提供することができる。

20

#### 【0370】

典型的な剤形には、1日あたり約0.1mg～約1000mgの範囲内であり、朝に一回の1日1回用量として、又は1日を通じて食物と共に摂取される分割用量として与えられる、本明細書に提供した化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは水和物を含む。特定の剤形には、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1.0、2.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、100、200、250、500、又は1000mgの活性化合物を有することができる。

#### 【0371】

（経口剤形）

経口投与のために適した医薬組成物は、錠剤（例えば、咀嚼錠）、カプレット、カプセル、及び液体（例えば、風味をつけたシロップ）などの、しかし、限定されない、別々の剤形として存在することができる。このような剤形には、活性成分の予め定められた量を含み、当業者に周知の調剤方法によって調製してもよい。一般に、「レミントンの医薬品科学 (Remington's Pharmaceutical Science)」、第20版、Mack Publishing、Easton PA (2000)を参照されたい。

30

#### 【0372】

特定の実施態様において、経口投与形態は、固体であり、上記の節に詳細に記載したように、無水物成分と共に、無水条件で調製される。しかし、本明細書に提供した組成物の範囲は、無水物、固体経口剤形を越えて及ぶ。従って、さらなる形態を本明細書に記述してある。

40

#### 【0373】

典型的な経口投与形態は、従来薬学的配合技術に従った少なくとも1つの賦形剤との均質な混合物中に活性成分を合わせることによって調製される。賦形剤は、投与のために望まれる製剤の形態に応じて、多種多様な形態をとることができる。例えば、経口液体、又はエアロゾル剤形に使用するために適した賦形剤には、水、グリコール、油、アルコール、香料、防腐剤、及び着色剤を含むが、限定されない。固体経口剤形（例えば、粉末、錠剤、カプセル、及びカプレット）に使用するために適した賦形剤の例には、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、及び崩壊剤を含むが、限定されない。

50



## 【0374】

これらの投与の容易さのため、錠剤、及びカプセルが最も有利な経口投薬単位形であり、この場合、固体賦形剤が使用される。必要に応じて、錠剤は、標準的な水性、又は非水性の技術によって被覆することができる。このような剤型は、任意の調剤方法によって調製することができる。一般に、医薬組成物、及び剤形は、活性成分を液体担体、微粉固体担体、又は両方と共に一様かつ均質に混合すること、次いで必要に応じて生成物を所望の体裁に成形することによって調製される。

## 【0375】

例えば、錠剤は、圧縮、又は成形によって調製することができる。圧縮錠剤は、任意に賦形剤と混合した、粉末、又は顆粒などの自由に流動する形態の活性成分を、適切な機械で圧縮することによって調製することができる。すりこみ錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製することができる。

10

## 【0376】

経口剤形に使用することができる賦形剤の例には、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び潤滑剤を含むが、限定されない。医薬組成物に使用するために適した結合剤、及び剤形には、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、又はその他のデンプン、ゼラチンアカシアなどの、天然、及び合成ガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、その他のアルギナート、トラガント末、グアーゴム、セルロース、及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、プレゼラチン化されたデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、（例えば、番号2208、2906、2910）、微結晶性セルロース、並びにこれらの混合物を含むが、限定されない。

20

## 【0377】

本明細書に開示した医薬組成物、及び剤形に使用するために適した充填剤の例には、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒、又は粉末）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート（dextrans）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びこれらの混合物を含むが、限定されない。医薬組成物における結合剤、又は充填剤は、典型的には医薬組成物、又は剤形の約50～約99重量部で存在する。

30

## 【0378】

微結晶性セルロースの適切な形態は、AVICELPH 101、AVICELPH 103、AVICELRC 581、AVICELPH 105として販売される材料（FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PAから入手可能）、及びこれらの混合物を含むが、限定されない。具体的な結合剤は、AVICEL RC 581として販売される微結晶性セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの混合物である。適切な無水、若しくは低水分の賦形剤、又は添加物には、AVICEL PH 103(商標)=、及びStarch 1500 LMを含む。

## 【0379】

崩壊剤は、水性環境に曝露されたときに崩壊する錠剤を提供するために、組成物に使用される。あまりに多くの崩壊剤を含む錠剤は、保管時に崩壊するかもしれないが、一方で、ほとんど何も含まないものは、所望の速度で、又は所望の条件下で崩壊しないかもしれない。従って、多すぎず、また少なすぎで活性成分の放出を有害に変化させることがない崩壊剤の十分な量を、固体経口剤形を形成するために使用するべきである。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて変化し、当業者には容易に識別可能である。典型的な医薬組成物は、約0.5～約15重量部の崩壊剤、具体的には約1～約5重量部の崩壊剤を含む。

40

## 【0380】

医薬組成物、及び剤形に使用することができる崩壊剤には、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリン（polacrilin）カリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモ、又は

50

タピオカデンプン、アルファ化デンプン、その他のデンプン、粘土、その他のアルギン、その他のセルロース、ゴム、及びこれらの混合物を含むが、限定されない。

【0381】

医薬組成物、及び剤形に使用することができる潤滑剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽い鉱油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素付加された植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、及びこれらの混合物を含むが、限定されない。さらなる潤滑剤には、例えば、シロイドシリカゲル（syloid silica gel）（AEROSIL 200, W.R. Grace Co. of Baltimore, MDによって調製）、合成シリカの凝固エアロゾル（Degussa Co. of Plano, TXによって販売）、CAB O SIL（Cabot Co. of Boston, MAによって販売される発熱性二酸化ケイ素製品）、及びこれらの混合物を含む。仮に使用される場合、潤滑剤は、典型的にはこれらが組み込まれる医薬組成物、又は剤形の約1重量パーセント未満の量で使用される。

10

【0382】

（遅放性剤形）

本明細書に提供した化合物などの活性成分は、徐放性手段によって、又は当業者に周知である送達装置によって投与することができる。例には、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる米国特許番号：3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；かつ4,008,719；5,674,533；5,059,595；5,591,767；5,120,548；5,073,543；5,639,476；5,354,556；5,639,480；5,733,566；5,739,108；5,891,474；5,922,356；5,972,891；5,980,945；5,993,855；6,045,830；6,087,324；6,113,943；6,197,350；6,248,363；6,264,970；6,267,981；6,376,461；6,419,961；6,589,548；6,613,358；6,699,500に記述したものを含むが、限定されない。このような剤形を使用して、様々な比率で所望の放出プロフィールを提供するように、例えばヒドロプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリクス、ゲル、浸透膜、浸透圧系、多層膜コーティング、微小粒子、リポソーム、微粒子、又はこれらの組み合わせを使用する、1つ以上の活性成分の緩徐放出、又は徐放を提供することができる。本明細書に記述したものを含む当業者に公知の適切な徐放剤には、本明細書に提供した活性成分と共に使用するために容易に選択することができる。従って、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、及び徐放のために適応されるカプレットなどの経口投与のために適した単一の単位剤形が、本明細書に包含される。

20

30

【0383】

全ての徐放性医薬品は、これらの制御されていない対応物によって達成されるものを上回って薬物療法を改善するという共通の目標を有する。理想的には、医学的治療における至適にデザインされた徐放性剤の使用は、最小時間量で状態を治癒し、又は制御するために使用される最小の薬剤物質によって特徴づけられる。徐放性剤の利点は、薬物の活性の延長、投薬量頻度の減少、及び対象コンプライアンスの増加を含む。加えて、徐放性剤は、作用の開始時間、又は薬物の血液レベルなどのその他の特徴に影響するように使用することができ、従って、副作用（例えば、有害作用）の発生に影響を及ぼすことができる。

40

【0384】

大部分の徐放性剤は、最初に、所望の治療効果を迅速に生じる薬物（活性成分）の量を放出し、長期間にわたってこのレベルの治療的、又は予防的効果を維持するための薬物のその他の量を段階的に、かつ連続して放出するようにデザインされている。体内でこの一定レベルの薬物を維持するためには、薬物が代謝されて、体から排出される薬物の量を補うであろう速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の徐放は、pH、温度、酵素、水、若しくはその他の生理学的条件又は化合物を含むが、限定されない種々の条件によって刺激することができる。

【0385】

50

特定の実施態様において、薬物は、静脈内注入、移植可能浸透ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、又はその他の投与様式を使用して投与してもよい。一つの実施態様において、ポンプを使用してもよい (Seftonの文献、CRC Crit. Ref. Biomed Eng. 14: 201 (1987) ); Buchwaldらの文献、Surgery 88:507 (1980) ); Saudekらの文献、N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989) を参照されたい)。別の実施態様において、重合物質を使用することができる。更に別の実施態様において、徐放系は、当業者によって決定される対象内における適切な部位で置くことができ、すなわち、これにより、全身用量の一部が必要なだけである (例えば、Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984) を参照されたい)。その他の徐放系は、Langerによる総説において論議されている (Science 249:1527-1533 (1990) )。活性成分は、体液に不溶性である、  
 10  
 固体内部マトリックス、例えばポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑性又は非可塑性ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-ビニルアセテート共重合体、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカルボナート共重合体、アクリル及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、外側の高分子膜、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、エチレン/ビニルアセテート共重合体、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルとのビニルクロリド共重合体、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンによって囲まれた架橋されたポリビニルアルコール及び  
 20  
 架橋された部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニル、イオノマポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、並びにエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体において分散させることができる。次いで、活性成分は、放出速度を制御する工程において、外側の高分子膜を通して拡散する。このような非経口的組成物における活性成分の割合は、その具体的性質、並びに対象の要求に非常に依存する。

#### 【0386】

(非経口的剤形)

一つの実施態様において、非経口的剤形が提供される。非経口的剤形は、皮下、静脈内 (ボラス投与を含む)、筋肉内、及び動脈内を含むが、限定されない種々の経路によって対象に投与することができる。これらの投与は、典型的には混入物に対する対象の天然の防御を迂回するので、非経口的剤形は、典型的には無菌であるか、又は対象への投与前に滅菌することができる。非経口的剤形の例には、注射の準備済みの溶液、注射用の医薬として許容し得る媒体に溶解し、又は懸濁する準備済みの乾燥製品、注射の準備済みの懸濁液、及び乳剤を含むが、限定されない。  
 30

#### 【0387】

非経口的剤形を提供するために使用することができる適切な媒体は、当業者に周知である。例には、以下を含むが、限定されない：注射用蒸留水USP；塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、デキストロース注射、デキストロース及び塩化ナトリウム注射、及び乳酸化されたリンゲル注射などの、しかし限定されない水性媒体；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどの、しかし限定されない水混和性媒体；並びにトウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、イソプロピルミリステート、及び安息香酸ベンジルなどの、しかし限定されない非水性媒体。  
 40

#### 【0388】

また、本明細書に開示した活性成分の1つ以上の溶解度を増加させる化合物を非経口剤形に組み込むことができる。

#### 【0389】

(経皮、局所的、及び粘膜剤形)

また、経皮、局所的、及び粘膜剤形が提供される。経皮、局所的、及び粘膜剤形は、当業者に公知の眼科用液剤、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、  
 50

溶液、乳剤、懸濁液、又はその他の形態を含むが、限定されない。例えば、「レミントンの医薬品科学 (Remington's Pharmaceutical Science)」、第16版、第18版、及び第20版、Mack Publishing、Easton PA (1980、1990 & 2000)；及び医薬品剤形の紹介 (Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)、第4版、Lea、及びFebiger、Philadelphia (1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織を治療するために適した剤形は、含嗽薬として、又は経口ゲルとして製剤化することができる。さらなる経皮剤形には、「貯蔵所型」、又は「マトリックス型」パッチを含み、これは、活性成分の所望の量の透過を可能にする特定の期間の間皮膚に適用して、着用することができる。

#### 【0390】

本明細書に包含される経皮、局所的、及び粘膜剤形を提供するために使用することができる適切な賦形剤 (例えば、担体、及び希釈剤)、及びその他の材料は、医薬品業界における当業者に周知であり、所与の医薬組成物、又は剤形が適用されるであろう特定の組織に依存する。この事実を念頭において、典型的な賦形剤には、非中毒性かつ医薬として許容し得る、ローション、チンキ、クリーム、乳剤、ゲル、又は軟膏を形成するための、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン1,3ジオール、イソプロピルミリスレート、イソプロピルパルミテート、鉱油、及びこれらの混合物を含むが、限定されない。また、モイスチャライザー、又は湿潤剤を、必要に応じて医薬組成物、及び剤形に添加することができる。このようなさらなる成分の例は、当該技術分野において周知である。例えば、「レミントンの医薬品科学 (Remington's Pharmaceutical Science)」、第16版、第18版、及び第20版、Mack Publishing、Easton PA (1980、1990 & 2000)を参照されたい。

10

20

#### 【0391】

治療される具体的な組織に応じて、さらなる成分を、提供した活性成分での治療前に、組み合わせ、又はその後で使用してもよい。例えば、透過エンハンサーを使用して、組織への活性成分の送達を助けることができる。適切な透過増強剤には、以下を含むが、限定されない：アセトン；エタノール、オレイル、及びテトラヒドロフリルなどの種々のアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；コリドン等級 (Kollidon grade) (ポビドン、ポリビドン)；尿素；並びに、Tween 80 (ポリソルベート80)、及びSpan 60 (ソルビタンモノステアレート)などの種々の水溶性、又は水不溶性糖エステル。

30

#### 【0392】

また、医薬組成物若しくは剤形のpH、又は医薬組成物若しくは剤形が適用された組織のpHは、1つ以上の活性成分の送達を改善するように調整してもよい。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は張性は、送達を改善するように調整することができる。また、ステアレートなどの化合物を医薬組成物、又は剤形に添加して、送達を改善するために1つ以上の活性成分の親水性、又は親油性を都合よく変化させることができる。この点に関して、ステアレートは、製剤のための脂質媒体として、乳化剤、又は界面活性物質として、及び送達増強剤、又は透過増強剤として役立てることができる。活性成分の異なる塩、水和物、又は溶媒和物を使用して、生じる組成物の特性を更に調整することができる。

40

#### 【0393】

(投薬量、及び単位剤形)

ヒト治療において、医師は、彼が予防的処置、又は治療的処置に従って、及び年齢、重量、感染段階、及び治療される対象に特異的なその他の要因に従って、最適であると考えられる薬量を決定するであろう。特定の実施態様において、用量は、成人について1日あたり約1~約1000mg、又は成人について1日あたり約5~約250mg、若しくは1日あたり約10~50mgである。特定の実施態様において、用量は、成人について1日あたり約5~約400mg、又は1日あたり25~200mgである。特定の実施態様において、1日あたり約50~約500mgの用量率が想定される。

#### 【0394】

50

さらなる態様において、その必要のある対象に、本明細書に提供した化合物、又はその医薬として許容し得る塩の有効量を投与することによる、対象におけるHCV、及び/若しくはHBV感染を治療し、又は予防する方法が提供される。障害、若しくはその1つ以上の症候の予防、又は治療に有効であろう化合物、又は組成物の量は、疾患、又は状態の性質、及び重症度、並びに活性成分が投与される経路によって変化するであろう。また、頻度、及び投薬量も、投与される具体的な療法（例えば、治療薬、又は予防薬）、障害、疾患、又は状態の重症度、投与の経路、並びに対象の年齢、体、重量、反応、及び過去の病歴に応じて、それぞれの対象について特異的な要因に従って変化するであろう。有効な用量は、インビトロ、又は動物モデル試験系に由来する用量-応答曲線から推定してもよい。

【0395】

特定の実施態様において、組成物の例示的な用量には、対象、又は試料重量のキログラムあたりの活性化合物のミリグラム、又はマイクログラム量（例えば、1キログラムあたり約10マイクログラム～1キログラムあたり約50ミリグラム、1キログラムあたり約100マイクログラム～1キログラムあたり約25ミリグラム、又は1キログラムあたり約100マイクログラム～1キログラムあたり約10ミリグラム）を含む。本明細書に提供した組成物については、特定の実施態様において、対象に投与される投薬量は、活性化合物の重量に基づいて、対象の体重の0.140mg/kg～3mg/kgである。特定の実施態様において、対象に投与される投薬量は、対象の体重の0.20mg/kg～2.00mg/kgの間、又は0.30mg/kg～1.50mg/kgの間である。

【0396】

特定の実施態様において、本明細書に記述した状態に対する本明細書に提供した組成物の推奨される1日量範囲は、1日あたり約0.1mg～約1000mgの範囲内にあり、単一の1日1回用量として、又は1日を通じて分割用量として与えられる。一つの実施態様において、1日量は、等しく分割された用量で1日2回投与される。特定の実施態様において、1日量範囲は、1日あたり約10mg～約200mgの間、その他の実施態様において、1日あたり約10mg～約150mgの間、さらなる実施態様において、1日あたり約25～約100mgの間にあるべきである。場合によっては、当業者には明らかであろうとおり、本明細書に開示した範囲外の活性成分の投薬量を使用する必要があるかもしれない。更にまた、医療従事者、又は治療する医師は、対象の反応と組み合わせ、療法を中断し、調整し、又は終える方法、及び時を知っているだろうことに留意されたい。

【0397】

当業者には容易にわかるであろうとおり、異なる治療上有効量が、異なる疾患、及び状態に適用されるであろう。同様に、このような障害を予防し、管理し、治療し、又は寛解させるために十分であるが、本明細書に提供した組成物に付随する有害作用を引き起こすには不十分か、又は減少させるのに十分な量も、上記した投薬量、及び用量頻度スケジュールに包含される。更に、対象に本明細書に提供した組成物の複数薬剤が投与されるときに、投薬量の全てが同じである必要はない。例えば、対象に投与される投薬量は、組成物の予防効果、又は治療効果を改善するように増加してもよく、又は特定の対象が経験する1つ以上の副作用を減少させるように減少してもよい。

【0398】

特定の実施態様において、対象における障害、若しくはその1つ以上の症候を予防し、治療し、管理し、又は寛解させるために投与される、活性化合物の重量に基づいた、本明細書に提供した組成物の投薬量は、対象の体重の0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、又は15mg/kg以上である。別の実施態様において、対象における障害、若しくはその1つ以上の症候を予防し、治療し、管理し、又は、寛解させるために投与される、本明細書に提供した組成物の投薬量、又は組成物は、0.1mg～200mg、0.1mg～100mg、0.1mg～50mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～7.5mg、0.1mg～5mg、0.1～2.5mg、0.25mg～20mg、0.25～15mg、0.25～12mg、0.25～10mg、0.25mg～7.5mg、0.25mg～5mg、0.5mg～2.5mg、1mg～20mg、1mg～15mg、1mg～12mg、1mg～10mg、1mg～7.5mg、1mg～5mg、又は1mg～2.5mgの単位投与量である。

10

20

30

40

50

## 【0399】

特定の実施態様において、治療、又は予防は、本明細書に提供した化合物、又は組成物の1つ以上の負荷用量で開始して、1つ以上の維持用量が続くことができる。このような実施態様において、負荷用量は、例えば、1日～5週まで間、1日あたり約60～約400mg、又は1日あたり約100～約200mgであることができる。負荷用量には、1つ以上の維持用量が続くことができる。特定の実施態様において、それぞれの維持用量は、独立して、1日あたり約10mg～約200mg、1日あたり約25mg～約150mg間、又は1日あたり約25～約80mg間である。維持用量は、毎日投与することができ、単一用量として、又は分割用量として投与することができる。

## 【0400】

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物、又は組成物の用量は、対象の血液、又は血清中の活性成分の定常状態濃度を達成するように投与することができる。定常状態濃度は、当業者が利用できる技術に従った測定によって決定することができ、又は対象の身長、重量、及び年齢などの身体的特徴に基づくことができる。特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物、又は組成物の十分な量は、約300～約4000ng/mL、約400～約1600ng/mL、又は約600～約1200ng/mLの対象の血液、又は血清中の定常状態濃度を達成するように投与される。一部の実施態様において、負荷用量は、1～5日の間、約1200～約8000ng/mL、又は約2000～約4000ng/mLの定常状態血液、又は血清中濃度を達成するように投与することができる。特定の実施態様において、維持用量は、約300～約4000ng/mL、約400～約1600ng/mL、又は約600～約1200ng/mL対象の血液、又は血清中の定常状態濃度を達成するように投与することができる。

## 【0401】

特定の実施態様において、同じ組成物の投与を繰り返してもよく、投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2月、75日、3月、又は6月まで離してもよい。その他の実施態様において、同じ予防薬、又は治療薬の投与を繰り返してもよく、投与は、少なくとも少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2月、75日、3月、又は6月まで離してもよい。

## 【0402】

特定の態様において、投与のために適した形態の、化合物、又は医薬として許容し得る塩を含む単位投薬量が本明細書に提供される。このような形態は、上で詳述してある。特定の実施態様において、単位投薬量は、1～1000mg、5～250mg、又は10～50mgの活性成分を含む。詳細な実施態様において、単位投薬量は、約1、5、10、25、50、100、125、250、500、又は1000 mgの活性成分を含む。このような単位投薬量は、当業者に周知の技術に従って調製することができる。

## 【0403】

第2の薬剤の投薬量が、本明細書に提供した併用療法に使用される。特定の実施態様において、HCV、及び/又はHBV感染を予防し、又は治療するために使用されたか、又は現在使用されているものよりも低い投薬量が、本明細書に提供した併用療法に使用される。第2の薬剤の推奨される投薬量は、当業者の知識から得ることができる。臨床用途のために承認されているこれらの第2の薬剤については、例えば、推奨される投薬量は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Hardmanら編、1996、Gilman& Goodmanの治療学の基礎の薬理学的基礎 (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of The rapeutics)、9版、Mc-Graw-Hill, New York; 医師用卓上参考書 (hysician's Desk Reference (PDR))、第57版、2003、Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJにおいて記述されている。

## 【0404】

種々の実施態様において、療法(例えば、本明細書に提供した化合物、及び第2の薬剤)は、5分未満の間隔で、30分未満の間隔で、1時間間隔で、約1時間間隔で、約1時間～約2時間間隔で、約2時間～約3時間間隔で、約3時間～約4時間間隔で、約4時間～約5時間間隔で、約5時間～約6時間間隔で、約6時間～約7時間間隔で、約7時間～約8時間間隔で、

10

20

30

40

50

約8時間～約9時間間隔で、約9時間～約10時間間隔で、約10時間～約11時間間隔で、約11時間～約12時間間隔で、約12時間～18時間間隔で、18時間～24時間間隔で、24時間～36時間間隔で、36時間～48時間間隔で、48時間～52時間間隔で、52時間～60時間間隔で、60時間～72時間間隔で、72時間～84時間間隔で、84時間～96時間間隔で、又は96時間～120時間間隔で投与される。種々の実施態様において、療法は、24時間間隔以内、又は48時間間隔以内で投与される。特定の実施態様において、2つ以上の療法が、同じ患者の来診内に投与される。その他の実施態様において、本明細書に提供した化合物、及び第2の薬剤は、同時に投与される。

【0405】

その他の実施態様において、本明細書に提供した化合物、及び第2の薬剤は、約2～4日間隔で、約4～6日間隔で、約1週間隔で、約1～2週間隔で、又は2週以上の間隔で投与される。

10

【0406】

特定の実施態様において、同じ薬剤の投与を繰り返してもよく、かつ投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2月、75日、3月、又は6月まで離してもよい。その他の実施態様において、同じ薬剤の投与を繰り返してもよく、かつ投与は、少なくとも少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2月、75日、3月、又は6月まで離してもよい。

【0407】

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物、及び第2の薬剤は、本明細書に提供した化合物がその他の薬剤と共に作用して、これらが別に投与される場合よりも増加した利益を提供するようにすることができるように、順番に、及びある時間間隔で患者、例えばヒトなどの哺乳類に投与される。例えば、第2の活性薬剤は、同時に、又は時間内の異なる位置にて任意の順序で連続して投与することができるが；しかし、同時に投与されない場合、これらは、所望の治療効果、又は予防効果を提供するように適時に十分近くに投与されるべきである。一つの実施態様において、本明細書に提供した化合物、及び第2の活性な薬剤は、重複するときにそれらの効果を及ぼす。それぞれの第2の活性薬剤は、任意の適切な形態で、及び任意の適切な経路によって、別々に投与することができる。その他の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、第2の活性薬剤の投与前に、同時に、又は後に投与される。

20

30

【0408】

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物、及び第2の薬剤は、患者に周期的に投与される。サイクリング療法には、しばらくの間の第1の薬剤（例えば、第1の予防薬、又は治療薬）の投与、続くしばらくの間の第2の薬剤及び/又は第3の薬剤（例えば、第2及び/若しくは第3の予防薬又は治療薬）の投与を含み、この連続的投与を繰り返す。サイクリング療法は、療法の1つ以上に対する耐性の発症を減少させることができ、療法の1つの副作用を回避すること、若しくは減少させることができ、及び/又は治療の有効性を改善することができる。

【0409】

特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物、及び第2の活性薬剤は、約3週未満、約2週ごとに1回、約10日ごとに1回、又は約1週ごとに1回のサイクルで投与される。1サイクルには、サイクルごとに約90分、サイクルごとに約1時間、サイクルごとに約45分にわたる輸液による本明細書に提供した化合物、及び第2の薬剤の投与を含むことができる。それぞれのサイクルには、少なくとも1週の休養、少なくとも2週の休養、少なくとも3週の休養を含むことができる。投与されるサイクル数は、約1～約12サイクル、より典型的には約2～約10サイクル、より典型的には約2～約8サイクルである。

40

【0410】

その他の実施態様において、治療の経過は、患者に同時に投与され、すなわち、第2の薬剤の個々用量は、本明細書に提供した化合物が第2の活性な薬剤と共に働くことができるような時間的間隔内に更に別々に投与される。例えば、1つの成分を、2週間ごとに1回

50

、又は3週ごとに1回投与することができるその他の成分と組み合わせて、1週ごとに1回投与することができる。言い換えると、投薬処方計画は、治療が同時、又は同じ日の間に投与されない場合であっても、同時に実施される。

#### 【0411】

第2の薬剤は、本明細書に提供した化合物と相加的、又は相乗的に作用することができる。一つの実施態様において、本明細書に提供した化合物は、同じ医薬組成物において、1つ以上の第2の薬剤と同時に投与される。別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、別々の医薬組成物において、1つ以上の第2の薬剤と同時に投与される。更に別の実施態様において、本明細書に提供した化合物は、第2の薬剤の投与の前、又は後に投与される。また、同じ、又は異なる投与の経路、例えば経口、及び非経口的による本明細書に提供した化合物と第2の薬剤との投与が想定される。特定の実施態様において、本明細書に提供した化合物が、毒性を含むが、限定されない有害な副作用を潜在的に生じる第2の薬剤と同時に投与されるときに、第2の活性薬剤は、有害な副作用が誘発される閾値以下に低下する用量にて都合よく投与することができる。

#### 【0412】

(キット)

また、HCV、及び/又はHBV感染などの肝臓障害の治療の方法に使用するためのキットが提供される。キットには、本明細書に提供した化合物又は組成物、第2の薬剤又は組成物、及び障害を治療するための使用方法に関する情報を医療提供者に提供する説明書を含むことができる。説明書は、印刷形態で、又はフロッピーディスク、CD、若しくはDVDなどの電子媒体の形態で、又はこのような説明書が得られるようなウェブサイトアドレスの形態で提供してもよい。本明細書に提供した化合物若しくは組成物、又は第2の薬剤若しくは組成物の単位投与量には、対象に投与されたときに、該化合物若しくは組成物の治療的は予防的に有効な血漿レベルを少なくとも1日間対象において維持することができる投薬量を含むことができる。一部の実施態様において、化合物、又は組成物は、無菌の水性医薬組成物、又は乾燥粉末(例えば、凍結乾燥された)組成物として含めることができる。

#### 【0413】

一部の実施態様において、適切なパッケージングが提供される。本明細書に使用される「パッケージング」には、系において慣習的に使用され、かつ対象に投与するために適した本明細書に提供した化合物及び/又は第2の薬剤を固定された区切り内に保持することができる、固体マトリックス、又は材料を含む。このような材料には、ガラス、及びプラスチック(例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、及びポリカーボネート)、瓶、バイアル、紙、プラスチック、及びプラスチック-箔積層エンベロープ、その他を含む。eビーム滅菌技術が使用される場合、パッケージングは、内容物の滅菌を可能にするために十分に低い密度を有するべきである。

#### 【0414】

以下の実施例は、本明細書に提供した代表的化合物の合成を例証する。これらの実施例は、請求した主題の範囲を限定することは意図されないし、これらは限定するものとは解釈されない。請求した主題の範囲は、特に本明細書に記述したもの以外の別の方法で実践してもよいことが明らかであろう。主題の多数の修正変更は本明細書における教示を考慮して可能であり、従って、請求した主題の範囲内にある。

#### 【実施例】

#### 【0415】

(実施例1)

A550(NM204)、L-2',3'-ジデオキシアデノシンL-ddAのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

10

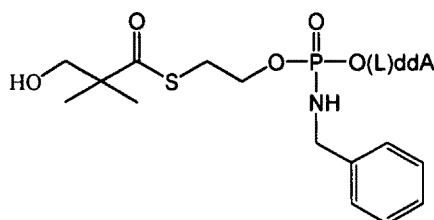
20

30

40



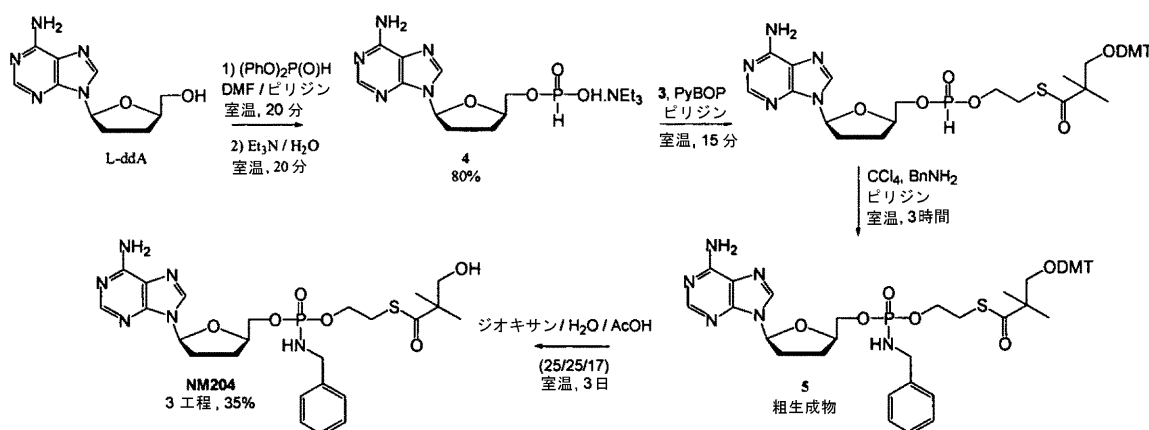
## 【化100】



NM204, A550

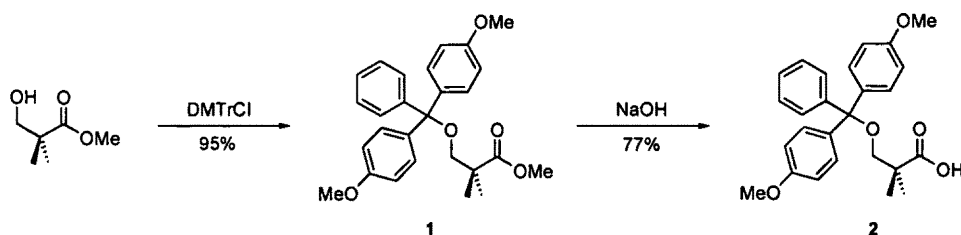
合成スキーム：

## 【化101】



カルボン酸2の合成：

## 【化102】



2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロパン酸メチルエステル (965  $\mu$ L、7.57mmol) を室温にてピリジン無水物 (7.6mL) 中の4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (2.82g、8.33mmol) の攪拌溶液に滴下した。反応混合物は、急速に赤い溶液に、次いでオレンジの懸濁液 (およそ30分) に変わり、これを一晩攪拌したままにしておいた。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (30mL) 上に慎重に注いで、生成物をEt<sub>2</sub>O (3  $\times$  20mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水 (20mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、揮発性物質を減圧下で除去した。生じる油をトルエンと共に蒸発させて、残渣を5 10 20 30% Et<sub>2</sub>Oの石油エーテル (40-60) 溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、 $\phi$  = 4cm、H = 20cm) によって迅速に精製した。画分 (R<sub>f</sub> = 0.25、30% Et<sub>2</sub>Oの石油エーテル溶液 (40-60)) の蒸発により、黄色の油 (3.11g、95%) としてエーテル1を得た。この化合物 (3.00g、6.91mmol) をTHF (35mL) に溶解して、次いでNaOHの水溶液 (10%、35mL H<sub>2</sub>O中の3.5g) を室温で添加した。溶液は、すぐに暗いオレンジに変化し、これを2日間攪拌した。次いで、HCl (1M) の滴状添加によって、培地を慎重に中和した。生成物をEt<sub>2</sub>O (4  $\times$  50mL) で抽出して、合わせた有機抽出物を鹼水 (50mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させて、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製黄色油を、石油エーテル (40-60) 中の50%のEt<sub>2</sub>Oで溶出するフラッシュ

10

20

30

40

50

カラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, = 2cm, H = 10cm) によって迅速に精製した。画分の蒸発により、白い泡 (2.23g, 77%) としてカルボン酸2を得た。R<sub>f</sub> = 0.50 (石油エーテル (40-60) 中の50%のEt<sub>2</sub>O) ;

【化103】

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.10

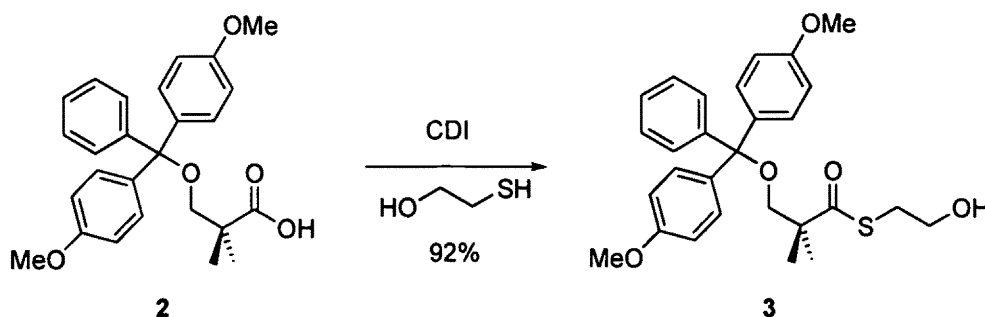
(s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.65 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 6.62-6.79 (m, 4H, PhCH), 7.02-7.46 (スタック, 8H, PhCH); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22.6 (2 × CH<sub>3</sub>), 43.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.1 (2 × OCH<sub>3</sub>), 85.9 (CPh<sub>3</sub>), [125.3, 126.7, 127.7, 128.2, 129.1, 130.0, 136.0, 144.9, 158.4 (Ph), 若干の重複], 182.2 (C=O).

10

【0416】

チオエステル3の合成 :

【化104】



20

1,1'-カルボニルジイミダゾール (830mg, 5.12mmol) を PhMe/DMF 無水物 (2/1, v/v, 2.7mL) 中のカルボン酸2の攪拌溶液に室温で添加し、反応混合物は、すぐに濁りを生じた。30分後、培地を PhMe/DMF 無水物 (93/7, v/v, 17mL) を添加することによって希釈して、次いで -10 °C まで冷却した。2-メルカプトエタノール (359 μL, 5.12mmol) を滴状に添加して、溶液をこの温度にて1時間攪拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O (60mL) で希釈して、生成物を Et<sub>2</sub>O (3 × 15mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を 10% 水 (15mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させて、揮発性物質を減圧下で除去した (20 °C を上回らない浴温)。残渣を 60-70% Et<sub>2</sub>O の石油エーテル (40-60) 溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, = 4cm, H = 15cm, 1% Et<sub>3</sub>N) によって精製した。画分の蒸発により、白いシロップ (1.74g, 92%) として、チオエステル3を得て、4 °C にて貯蔵することにより、凝固した。R<sub>f</sub> = 0.35 (石油エーテル (40-60) 中の70% Et<sub>2</sub>O) ;

30

【化105】

<sup>1</sup>H-NMR (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.16 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 3.02 (t, J 6.0, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.66 (t, J 6.0, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.72 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 6.74-6.78 (m, 4H, PhCH), 7.09-7.36 (スタック, 8H, PhCH); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22.9 (CH<sub>3</sub>, 2 × CH<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S), 51.0 (四級 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>, 2 × OCH<sub>3</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH), 70.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O), 85.8 (四級 C., CPh<sub>3</sub>), [113.0 (CH, Ph), 126.7 (CH, Ph), 127.7 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 130.1 (CH, Ph), 若干の重複], [135.9 (四級 C, Ph), 144.8 (四級 C, Ph), 158.4 (四級 C, Ph), 若干の重複], 205.0 (四級 C, C=O).

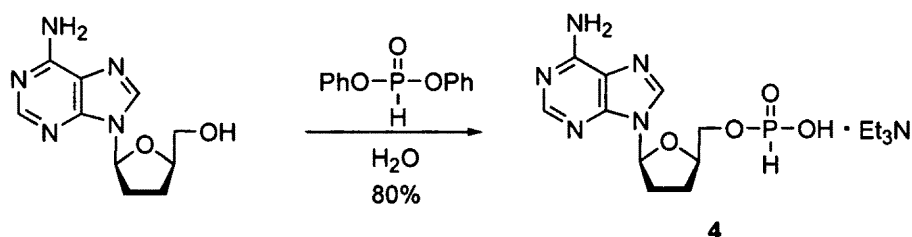
40

50

【 0 4 1 7 】

H-ホスホナートモノエステル4の合成：

【 化 1 0 6 】



10

-L-ddA (1.00g, 4.25mmol) をピリジン無水物 (3 × 10mL) と共に同時蒸発させて、次いで、ピリジン/DMF無水物 (1/1、v/v、21mL) に溶解させた。次いで、この溶液に垂リン酸ジフェニル (5.76mL, 29.8mmol) を室温で滴下した。反応混合物を20分間攪拌して、これにEt<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O (1/1、v/v、8.5mL) の混合物を滴状に添加して、攪拌を更に20分間続けた。反応混合物をおよそ15-20mLまで減圧下で濃縮して、この残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150mL)、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の5% (200mL) 10% (200mL) 15% (300mL) MeOHでゆっくりと溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、 = 4cm、H =15cm、1% Et<sub>3</sub>N) によって直接精製した。画分の蒸発により、白い泡 (1.36g, 80%) として、H-ホスホナートモノエステル4を得て、4 にて数週間保持することができた。

20

【 化 1 0 7 】

R<sub>f</sub> = 0.10

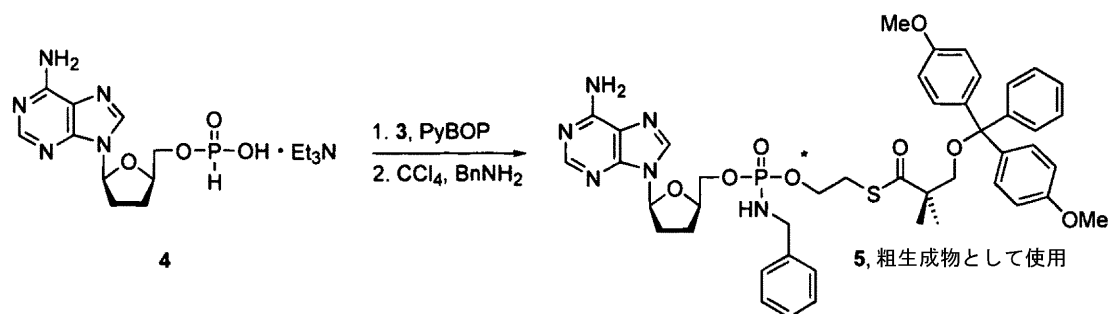
(Et<sub>3</sub>N/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/10/89); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.21 (t, *J* 7.4, 9H, 3 × NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.92-2.50 (スタック, 4H, 2 × 2'-H, 2 × 3'-H), 3.02 (q, *J* 7.4, 6H, 3 × NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), [3.96-4.03 及び 4.18-4.30 (スタック, 3H, 4'-H, 2 × 5'-H), 6.28 (m, 1'-H), 6.91 (d, *J* 623, 1H, P-H), 7.05 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.21 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H, OH), 8.57 (s, 1H).

30

【 0 4 1 8 】

ホスホラミダートジエステル5の合成。

【 化 1 0 8 】



40

H-ホスホナートモノエステル4 (1.03g, 2.57mmol)、及びアルコール3 (1.66g, 3.45mmol) をピリジン無水物 (3 × 5mL) と共に同時蒸発させて、次いでピリジン無水物 (5mL) に溶解した。次いで、PyBOP (1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1.60g, 3.08mmol) を一部分添加して、反応混合物を室温で15分間攪拌した。溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (30mL) に注いで、生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 15mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水 (10mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させて、減圧下で濃縮し、わずかに黄色の油 (1.84g, 2.41mmolと推定) として対応するH

50

-ホスホナートジエステルを残した。これをピリジン無水物と共に同時蒸発させて(3×5mL; 注:さらなる可溶化を補助するために乾燥までは蒸発させない)、残渣をCCl<sub>4</sub>無水物(24mL)に溶解した。ベンジルアミン(791μL、7.23mmol)を滴状に添加して、反応混合物がすぐに濁った(わずかな熱発が観察された)。乳状の溶液を室温で1時間攪拌して、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)上に注いで、生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4×15mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水(15mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させて、減圧下で濃縮し、黄色の油(2.00g、2.31mmolと推定)としてホスホラミダートジエステル5を得た。これを、任意のさらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。R<sub>f</sub> = 0.29(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の4% MeOH);  
【化109】

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.11 (s,

6H, 2×CH<sub>3</sub>), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.31-2.59 (m, 2H), 3.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>ODMTr), 3.69 (s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 3.83-4.28 (スタック, 7H, CH<sub>2</sub>O, NCH<sub>2</sub>Ph, 4'-H, 2×5'-H), 5.71 (br s, 1H, NH), 6.18 (m, 1H, 1'-H), 6.69-6.80 (m, 4H, PhCH), 7.02-7.31 (スタック, 13H, PhCH), 7.90 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.23 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>P-NMR (61 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.82, 8.99.

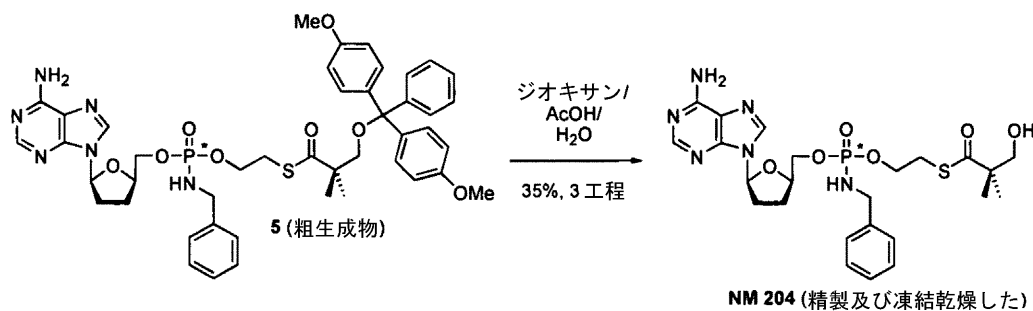
10

【0419】

NM204 (A550)、L-ddAのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の合成:

20

【化110】



30

粗製ホスホラミダートジエステル5(2.00g、2.31mmolと推定)をジオキサン/AcOH/H<sub>2</sub>O(25/17/25、v/v/v、462mL)に溶解して、溶液を室温で3日間攪拌した。減圧下での揮発性物質の蒸発により、残渣を残し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の2%(100mL) 4%(100mL) 6%(100mL) 8%(150mL) MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、φ = 3cm、H = 15cm)によって精製した。画分の蒸発により、白い泡としてNM 204を残し、これをMeCN(5mL)に溶解した。H<sub>2</sub>O(5mL)の添加により、溶液が濁りを生じ、凍結乾燥前に超音波処理を必要とした。生じる白色粉末を1日間真空下で室温にて乾燥させた(乾燥剤としてP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>を使用)。表題化合物は、高度に吸湿性の白色粉末として得られた(<sup>31</sup>P-NMRによる判断としてジアステレオ異性体の1:1の混合物; 499mg、3工程にわたって35%)。

40

## 【化 1 1 1】

$[\alpha]_D^{20} = +4.2^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.29$  (4% MeOH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 1.10 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 2.02-2.14 (m, 2H,  $2 \times 3'\text{-H}$ ), 2.41-2.55 (m, 2H,  $2 \times 2'\text{-H}$ ), 3.01 (t,  $J$  6.4, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.43 (d,  $J$  5.0, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.75-4.07及び4.18-4.29 (スタック, 7H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $4'\text{-H}$ ,  $2 \times 5'\text{-H}$ ), 5.02 (t,  $J$  5.0, 1H, OH), 5.62 (m, 1H, NH), 6.25 (t,  $J$  5.1, 1H,  $1'\text{-H}$ ), 7.16-7.36 (スタック, 7H, PhH,  $\text{NH}_2$ ), 8.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 21.8 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 25.9 及び 26.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $3'\text{-C}$ ), 28.2 及び 28.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 30.9 及び 31.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $2'\text{-C}$ ), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 51.7 (四級 C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 63.7 及び 63.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ , m,  $5'\text{-C}$ ), 68.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 78.9 (CH, m,  $4'\text{-C}$ ), 84.2 (CH,  $1'\text{-C}$ ), 118.9 (四級 C), [126.5 (CH, Ph), 127.2 (CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 若干の重複], 138.8 and 138.9 (CH), 140.5 and 140.6 (四級 C), 148.9 (四級 C), 152.3 (CH), 155.0 (四級 C), 204.0 (四級 C,  $\text{C}=\text{O}$ );  $^{31}\text{P-NMR}$  (61 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 9.86, 9.95;  $m/z$  (FAB $^-$ ) 563 (2), 306 (76), 153 (100); HRMS 565.2034 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_6\text{PS}$  要求 565.1998); HPLC  $t_R = 3.52$  min (20% TEAC 20 mM in MeCN); UV (EtOH 95%)  $\lambda_{\text{max}} = 259$  ( $\epsilon_{\text{max}} = 15900$ ),  $\lambda_{\text{min}} = 224$  ( $\epsilon_{\text{min}} = 7200$ ).

10

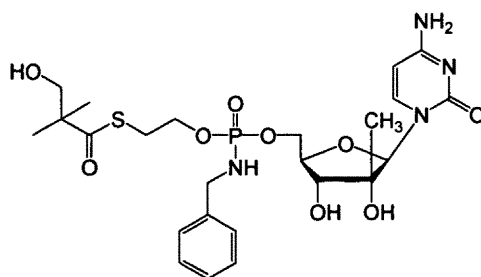
20

## 【 0 4 2 0】

(実施例2)

B102、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製:

## 【化 1 1 2】



B102

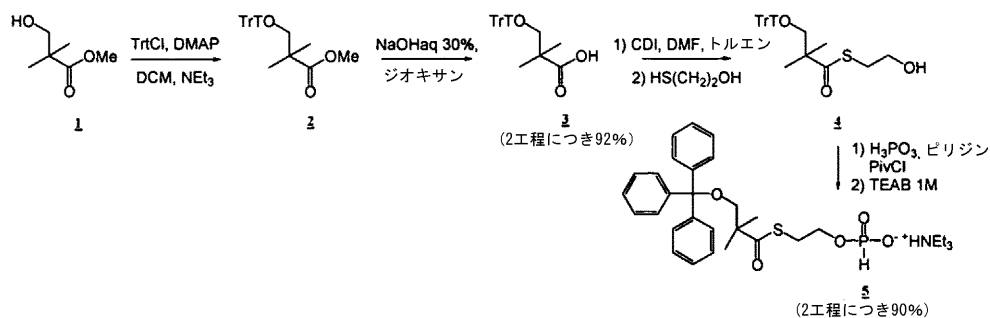
30

40

手順A:

H-ホスホナートモノエステル5の合成:

## 【化 1 1 3】



10

## カルボン酸3の合成：

塩化メチレン無水物（590mL）、及びトリエチルアミン（23mL）の混合物中の2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロパン酸メチルエステル（1、15mL、117.6mmol）の攪拌溶液に、トリフェニルメチレンクロリド（1.2eq、39.3g）、及び4-ジメチルアミノピリジン（0.1eq、1.44g）を添加した。反応混合物を一晩還流したままにしておいた。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液上に慎重に注いで、生成物を塩化メチレンで抽出して、水で洗浄した。合わせた有機抽出物を減圧下で蒸発させ、粗製化合物2を得て、これを更に精製することなく次の工程のために使用する。生じる油をジオキサン（350mL）、及びNaOH水溶液（30%、350mL）の混合物に溶解した。不均一混合物を16時間還流した。反応混合物を室温に冷却させて、二相に分離して、有機相を、HCl（1M）を滴状に添加することによって慎重に中和した。生成物を塩化メチレンで抽出して、有機相を減圧下で蒸発させた。粗製オレンジ油を塩化メチレンから再結晶し、白い結晶（92%）としてカルボン酸3を得た。R<sub>f</sub>= 0.50（石油エーテル中の70% ジエチルエーテル）；

20

## 【化 1 1 4】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.24 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 7.2-7.5 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

## 【0 4 2 1】

## H-ホスホナートモノエステル5の合成：

1,1'-カルボニルジイミダゾール（1.3eq、1.17g）を室温で、トルエン、及びジメチルホルムアミド（2/1、v/v、4.5mL）の無水物混合物中のカルボン酸3（2g、5.56mmol）の攪拌溶液に添加して、反応混合物がすぐに濁りを生じた。30分後、反応混合物をトルエン、及びジメチルホルムアミド（93/7、v/v、28mL）の混合物で希釈して、-10℃に冷却し、2-メルカプトエタノール（1.3eq、500μL）を添加した。溶液をこの温度にて3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した（25℃を上回らない浴温）。残渣を塩化メチレンに溶解して、水で洗浄した。有機相を合わせて、硫酸ナトリウム（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）上で乾燥させ、濾過して、乾燥まで蒸発させて、黄色の油として化合物4を得た。この化合物をピリジン無水物と共に同時蒸発させて、更に精製することなく次の工程のために使用する。R<sub>f</sub>= 0.71（石油エーテル中の70% Et<sub>2</sub>O）；

30

40

## 【化 1 1 5】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.20 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 3.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OTr), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 7.3-7.9 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

## 【0 4 2 2】

リン酸（10eq、4.1g）を、ピリジン無水物で2回同時蒸発させて、その溶媒（25mL）に

50

溶解して、粗製物4に添加した。反応混合物を室温で攪拌して、白色沈殿が数分後に見えた。反応混合物を0℃まで冷却して、塩化ピパロイル (5.5eq, 3.4mL) を添加した。反応混合物を室温に温めて、3時間攪拌した。反応をトリエチルアンモニウムピカルボナート (TEAB 1M, 10mL) の溶液の添加によって止めて、酢酸エチル (EtOAc) で希釈した。0.5M EtOAc、及びTEABで抽出後、有機相を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、乾燥まで蒸発させた (30℃を上回らない浴温)。残渣を、塩化メチレン中の10%メタノールで+1%トリエチルアミンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。画分の蒸発により、白いシロップ (90%) として、H-ホスホナートモノエステル5を得た。R<sub>f</sub> = 0.25 (石油エーテル中の70% Et<sub>2</sub>O) ;

【化116】

10

### <sup>1</sup>H-NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.17 (m, 2 × CH<sub>3</sub> + 過剰 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 2.9 (m, 過剰 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N), 3.12 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OTr), 3.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OP), 7.2-7.6 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.9 (m, 過剰 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH); <sup>31</sup>P-NMR (161 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.85 (s).

【0423】

B102、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の合成:

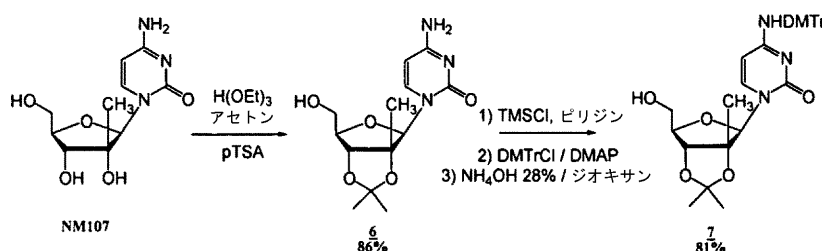
20

以下の2つのストラテジーを使用した:

ストラテジー-a

保護されたヌクレオシド7の合成

【化117】



30

2'-C-メチルシチジン (NM107) (10g, 39.0mmol)、オルトギ酸トリエチル (8.3eq, 54mL)、及びpトルエンスルホン酸一水和物 (1eq, 7.4g) のアセトン無水物 (650mL) 中の混合物を、窒素雰囲気下で一晩還流した。反応混合物をアンモニア水溶液 (26%) で中和して、沈殿物を濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、エタノールと共に同時蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーでの粗製混合物の精製 (溶出剤: 塩化メチレン中のメタノールの段階勾配 [0-10%]) により、淡黄色の固体 (86%) として、化合物6を生じた。R<sub>f</sub> = 0.30 (塩化メチレン中の20% MeOH)、

【化118】

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.6 (m, 2H, H-5', H-5''), 4.1 (m, 1H, H-4'), 4.41 (d, 1H, H-3', J = 3.2 Hz), 5.16 (t, 1H, OH-5', J = 4.0 Hz, D<sub>2</sub>O交換可能), 5.69 (d, 1H, H-5, J = 8.0 Hz), 6.04 (s, 1H, H-1'), 7.14-7.19 (bd, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O交換可能), 7.74 (d, 1H, H-6, J = 8.0 Hz); LC/MS Scan ES- 296 (M-H)<sup>-</sup>, Scan ES+ 298 (M+H)<sup>+</sup>, λ<sub>max</sub> = 280.7 nm.

50

## 【 0 4 2 4 】

化合物6 (4.4g, 14.8mmol) をピリジン無水物 (74mL) に溶解して、クロロトリメチルシラン (3eq, 5.4mL) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で室温にて2時間攪拌し、次いで4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (1.5eq, 7.5g)、及び4-ジメチルアミノピリジン (0.5eq, 900mg) を連続して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチした。粗生成物を塩化メチレンで抽出し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、及び水で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、次いでジオキサン (160mL)、及びアンモニア水 (28%、29mL) の混合物に溶解した。溶液を70℃にて3時間加熱して、乾燥まで蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中のメタノール [1-5%] の段階勾配)、黄色の固体 (81%) として、保護されたヌクレオシド7を得た。R<sub>f</sub> = 0.16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の30% EtOAc)、

10

## 【化 1 1 9】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1.03

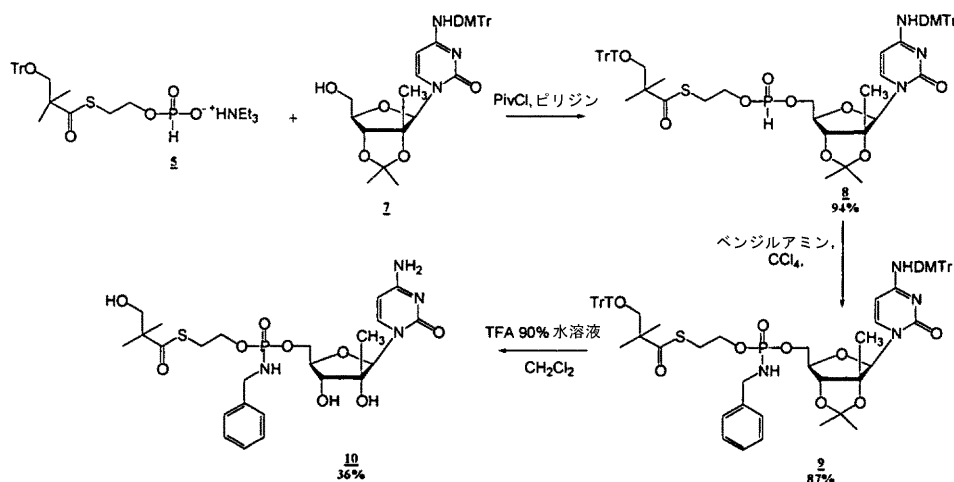
(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.5 (m, 2H, H-5', H-5''), 3.71 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 4.0 (d, 1H, H-4', J = 3.2 Hz), 4.36 (d, 1H, H-3', J = 2.8 Hz), 5.1 (m, 1H, OH-5', D<sub>2</sub>O交換可能), 5.90 (s, 1H, H-1'), 6.2 (m, 1H, H-5), 6.8-7.2 (m, 13H, DMTr), 7.6 (m, 1H, H-6), 8.32 (s, 1H, NH, D<sub>2</sub>O交換可能); LC/MS Scan ES- 598 (M-H)<sup>-</sup>, λ<sub>max1</sub> = 231.7 nm, λ<sub>max2</sub> 283.7 nm.

20

## 【 0 4 2 5 】

合成B102 (化合物10)

## 【化 1 2 0】



30

化合物7 (2.0g, 3.34mmol)、及び5 (2.2eq, 4.3g) を、ピリジン無水物と共に同時蒸発させて、この溶媒 (50mL) に溶解した。塩化ピパロイル (2.5eq, 1mL) を滴状に添加して、溶液を2時間30分間室温で攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈して、塩化アンモニウム水溶液 (0.5M NH<sub>4</sub>Cl) で中和した。0.5M塩化メチレン/水溶液NH<sub>4</sub>Clで抽出後、有機相を合わせて、減圧下で蒸発させて (30℃を上回らない浴温)、トルエンと共に同時蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン+ 2% 酢酸中のメタノールの段階勾配 [0-5%])、所望の生成物8を得て、これをトルエンと共に同時蒸発させて、ベージュの泡 (94%) を得た。R<sub>f</sub> = 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の5% MeOH) ;

40



## 【化 1 2 1】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.21 (m, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.79 (s, 6H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 4.1 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ), 4.2-4.3 (m, 3H,  $H-5'$ ,  $H-5''$ ,  $H-4'$ ), 5.09 (d, 1H,  $H-3'$ ,  $J = 7.6$  Hz), 5.89 (d, 1H,  $H-5$ ,  $J = 5.6$  Hz), 6.0 (m, 1H,  $H-1'$ ), 6.8-7.7 (m, 29 H, Tr, DMTr, H-6);  $^{13}\text{P-NMR}$  (161 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.92, 8.55; LC/MS Scan ES+ 1066 (M+H) $^+$ , Scan ES- 1064 (M-H) $^-$ .

10

## 【 0 4 2 6 】

四塩化炭素無水物 (30mL) 中の化合物8 (3.4g、3.15mmol) の溶液をベンジルアミン (1.0eq、3.4mL) に滴状に添加した。反応混合物を1時間30分間室温で攪拌した。白色沈殿が現われた。溶液を塩化メチレンで希釈して、塩化水素の水溶液 (HCl 1M) で中和した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HCl}$  1M、及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /水溶液 $\text{NaHCO}_3$ で連続して抽出後、有機相を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過して、乾燥まで蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中のメタノールの段階勾配 [0-5%])、黄色の泡 (87%) として9を得た。 $R_f = 0.35$  (塩化メチレン中の5% MeOH) ;

## 【化 1 2 2】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.1-1.2 (m, 9H, 3  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.9-3.2 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OTr}$ ,  $\text{CH}_2\text{OS}$ ), 3.76 (s, 6H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.9-4.4 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H-3'$ ,  $H-4'$ ,  $H-5'$ ,  $H-5''$ ), 5.0 (m, 1H,  $H-5$ ), 6.0 (2s, 1H,  $H-1'$ ), 6.7-7.7 (m, 34 H, Tr, DMTr,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ , H-6);  $^{13}\text{P-NMR}$  (161 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.40, 8.8.68; LC/MS Scan ES+ 1171 (M+H) $^+$ .

20

## 【 0 4 2 7 】

最後に、化合物9 (2.39g、2.04mmol) を塩化メチレン (10mL)、及びトリフルオロ酢酸の水溶液 (90%、10mL) の混合物に溶解した。反応混合物を35~40℃にて2時間攪拌し、次いでエタノール (140mL) で希釈した。揮発性物質を減圧下で蒸発させて、エタノールと共に同時蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し (溶出剤: 塩化メチレン中のメタノール [0-30%] の段階勾配)、続いて逆相クロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 水中のアセトニトリル [0-50%] の段階勾配)、所望の生成物10 (B102) を得て ( $^{31}\text{P-NMR}$ による判断としてジアステレオ異性体の1:1の混合物)、これをジオキサン/水の混合物から凍結乾燥させた。 $R_f = 0.34$  (塩化メチレン中の15% MeOH) ;

30

## 【化 1 2 3】

<sup>1</sup>H-NMR (400

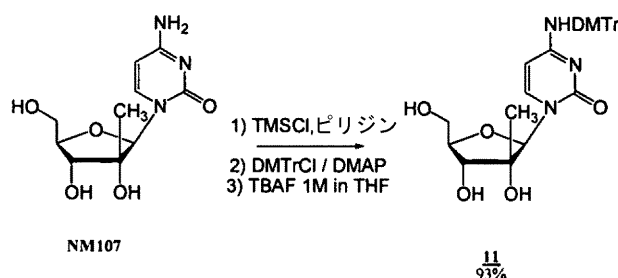
MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 0.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 3.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.33 (m, 1H, H-3'), 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.8-4.0及び4.05-4.25 (スタック, 7H, CH<sub>2</sub>OP, NCH<sub>2</sub>Ph, H-4', H-5' 及び H-5''), 4.9 (m, 1H, OH-3', *J* = 5.4 Hz, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.07 (s, 1H, OH-2', D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.3 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.6-5.7 (m, 2H, H-5 及び NH, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.91 (s, 1H, H-1'), 7.3-7.4 (スタック, 7H, PhH, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 交換可能), 7.6 (m, 1H, H-6); <sup>13</sup>P-NMR (161 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.71, 9.91; HPLC *t*<sub>R</sub> = 4.67 min (8分間にわたり、0-100%アセトニトリル), λ<sub>max</sub> = 274.9; LC/MS Scan ES+ 587 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【 0 4 2 8】

ストラテジー b : 保護されたヌクレオシド11の合成

## 【化 1 2 4】



20

NM107 (10g、38.87mmol) をピリジン無水物 (194mL) に溶解して、クロロトリメチルシラン (4.5eq、21.6mL) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で室温にて2時間30分間攪拌し、次いで4,4'-ジメトキシトリチルクロリド (1.5eq、19.8g)、及び4-ジメチルアミノピリジン (0.5eq、2.37g) を連続して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチした。粗生成物を塩化メチレンで抽出し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、及び水で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、次いでテトラヒドロフラン (110mL) に溶解した。その溶液に、THF (1eq、38.87mL) 中のフッ化テトラブチルアンモニウム1Mを添加して、反応混合物を室温で30分間攪拌した。EtOAc、及び水で抽出後、有機相を収集して、乾燥まで蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中のメタノール [0-10%] の段階勾配)、黄色の固体 (93%) として保護されたヌクレオシド11を得た。R<sub>f</sub> = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の10% MeOH)、

30

## 【化 1 2 5】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 0.79 (s,

3H, CH<sub>3</sub>), 3.56 (m, 2H, H-5', H-5''), 3.71 (s, 7H, 2 × OCH<sub>3</sub>, H-4'), 5.0 (m, 4H, H-3', OH-2', OH-3', OH-5', D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.72 (s, 1H, H-1'), 6.16 (m, 1H, H-5), 6.8-7.2 (m, 13H, DMTr), 7.82 (m, 1H, H-6), 8.24 (m, 1H, NH D<sub>2</sub>O 交換可能); LC/MS Scan ES- 560 (M+H)<sup>+</sup>, ES- 558 (M-H)<sup>-</sup>, λ<sub>max</sub> = 284.7 nm.

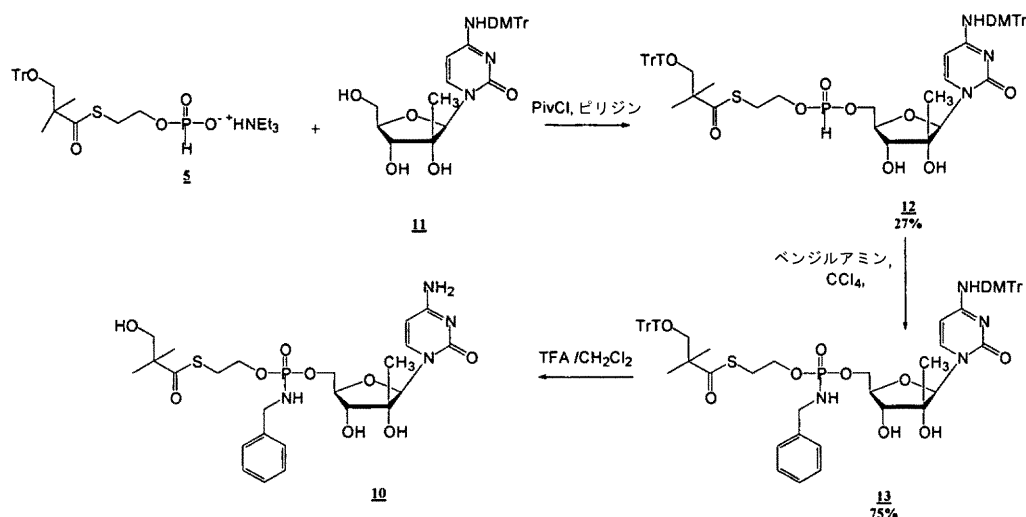
40

## 【 0 4 2 9】

10の前駆体である保護されたホスホラミダートプロヌクレオチド13の合成

50

## 【化 1 2 6】



10

20

化合物11 (7g、12.5mmol)、及び5 (1.5eq、11.0g)を、ピリジン無水物と共に同時蒸発させて、この溶媒 (187mL) に溶解した。塩化ピバロイル (2.0eq、3.08mL) を-15 にて滴状に添加し、溶液をこの温度にて1時間30分間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈して、塩化アンモニウムの水溶液 (0.5M  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) で中和した。0.5M塩化メチレン/水溶液 $\text{NH}_4\text{Cl}$ で抽出後、有機相を合わせて、減圧下で蒸発させて (30 を上回らない浴温)、トルエンと共に同時蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン+ 0.2%酢酸中のメタノールの段階勾配 [0-5%])、所望の生成物12を得て、これをトルエンと共に同時蒸発させ、白い泡 (3.5g、27%) を得た。 $R_f = 0.44$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の5% MeOH) ;

## 【化 1 2 7】

 $^1\text{H-NMR}$ 

(400 MHz, DMSO) 0.8 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14及び1.06 (2s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 3.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 3.5 (m, 1H,  $H-3'$ ), 3.70 (m, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (m, 1H,  $H-4'$ ), 4.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ), 4.24 (m, 2H,  $H-5'$ ,  $H-5''$ ), 5.30及び5.04 (2ms, 2H,  $\text{OH-2'}$ 及び $\text{OH-3'}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能), 5.78 (m, 1H,  $H-1'$ ), 5.98 (m, 1H, P-H), 6.22 (m, 1H,  $H-5$ ), 7.0-7.5 (m, 16 H, Tr), 8.32 (m, 1H,  $H-6$ );  $^{13}\text{P-NMR}$  (161 MHz, DMSO) 9.17, 9.65; LC/MS Scan ES+ 1026 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 282.7$  nm.

30

## 【0 4 3 0】

四塩化炭素無水物 (4.9mL) 中の化合物12 (500mg、0.49mmol) の溶液に、ベンジルアミン (5eq、0.266mL) を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中のメタノールの段階勾配 [0-5%])、泡 (75%) として化合物13を得た。 $R_f = 0.25$  (塩化メチレン中の3% MeOH) ;

40

【化128】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO) 0.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13及び1.06 (2s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 3.05 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OTr}$ ,  $\text{CH}_2\text{OS}$ ), 3.51 (m, 1H,  $H-3'$ ), 3.69 (s, 6H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $H-3'$ ), 4.08 (m, 2H,  $H-5'$ ,  $H-5''$ ), 5.19及び5.0 (2m, 2H,  $\text{OH-2'}$ 及び $\text{OH-3'}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能), 5.67 (m, 1H,  $\text{NH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能), 5.75 (2s, 1H,  $H-1'$ ), 6.21 (m, 1H,  $H-5$ ), 6.7-7.5 (m, 34 H, Tr, DMTr,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ,  $H-6$ );  $^{13}\text{P-NMR}$  (161 MHz, DMSO) 9.84, 9.69; LC/MS Scan ES+ 1132 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

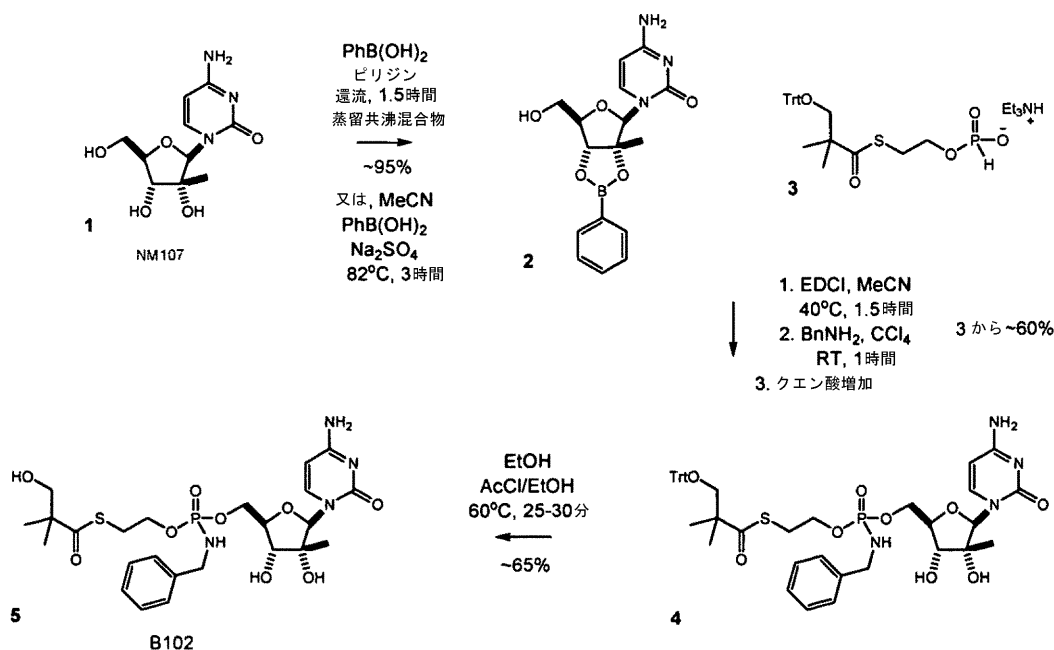
【0431】

化合物13は、実施例3(手順A)において、及び実施例4において、最終工程について記述した実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグ10(B102)に変換することができる。

【0432】

手順B:

【化129】



20

30

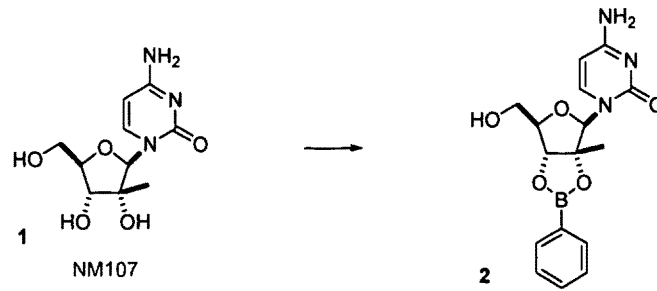
合成スキーム:

B102は、1:1の比で垂リン酸ジエステルの混合物として合成される。生成された全ての結合された材料を脱保護のために使用したわけではなかったため、NM107からB102への単離された全収率は、31%であった。

40

工程1.1:

## 【化 1 3 0】



10

## 【表 4】

材料	等級	FW g $\text{mol}^{-1}$	量	密度 g $\text{ml}^{-1}$	量 mol	Eq
NM107	99%	257.2	150g	-	0.583	1
PhB(OH) <sub>2</sub>	98%	122.1	78g	-	0.639	1.10
ピリジン無水物	98%	79.1	2.5L	0.978	-	-

## 【0 4 3 3】

NM107をアルゴン下でピリジンに溶解して、ベンゼンボロン酸を添加した。攪拌混合物をアルゴン下で還流にて3時間加熱した。次いで、共沸混合物の蒸留を行って、1.2L (ピリジン/水) を除去した。

20

T head : 103    113    T混合物 : 112    116

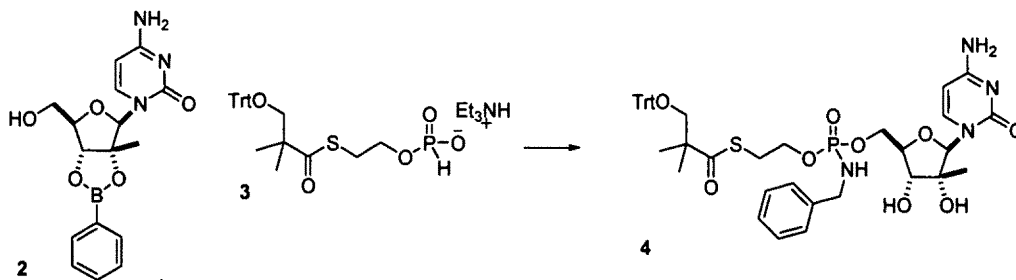
混合物を室温に冷却して、ピリジンを真空下で蒸発させ、金色の油を得た。生成物を次の工程のために使用するために、一晚真空下で貯蔵した。97 : 3の生成物 : 出発材料の比が<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) によって観察された。工程1.2の前に、粗製物を250mLピリジン無水物に溶解した。或いは、以下の条件を使用してもよい :

- eqベンゼンボロン酸
- 5 eqピリジン
- 1.5 eq Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- 1gのNM107に対して5mL CH<sub>3</sub>CN
- 1時間-1時間30分間還流にて加熱。RTに冷却。次の反応のために使用。
- プロトンNMRによる98-99% 変換。

30

工程1.2 :

## 【化 1 3 1】



40

【表 5】

材料	等級	FW g $\text{mol}^{-1}$	量	密度 g $\text{ml}^{-1}$	量 mol	Eq
2,3-PhB-NM107	-	343.1	Solution	-	~0.583	1
ホスフェート3	-	585.7	615g	-	1.049	1.8
EDCI.HCl	98%	191.7	570g	-	2.973	5.1
アセトニトリル無水物	98%	-	3L	-	-	-
ベンジルアミン	98%	107.2	445mL	0.98	4.0	7*
四塩化炭素	98%	153.8	260mL	1.59	2.6	4*

\* 必要な場合(HPLCによってP-OHが見える場合)、これらの試薬の追加当量(例えば15eq)を添加してもよい。

10

## 【0434】

ホスホナート3をアルゴン下で3Lのアセトニトリルに溶解した。工程1.1からの2,3-PhB-NM 107の溶液を添加し、EDCI.HClを添加した。混合物をアルゴン下で41~46 にて4時間攪拌し、その時間の後、HPLC解析では、~7:1のP-H生成物対NM107の比を示した。混合物を18 に冷却して、ベンジルアミンを滴状に添加し、続いて四塩化炭素を滴状に添加した。反応は、わずかに発熱性であった。HPLCによる解析では、P-Hのホスホラミダート生成物への完全な変換を示した。酢酸エチル(1L)を混合物に添加し、次いで3Lの20%クエン酸でpH 4に酸性化させた。水相を2.5Lの酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて、3Lの10%クエン酸で洗浄した。有機相を、5Lの水性炭酸水素ナトリウム(飽和)でpH 8に塩基性化して、2Lの水性炭酸水素ナトリウム(飽和)で二回目に洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濾過して、蒸発させ、黄色の泡(712g)を得た。

20

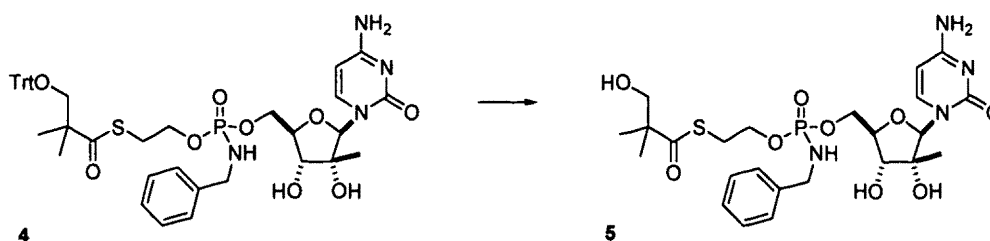
## 【0435】

粗製残渣をジクロロメタン(1L)に溶解して、シリカプラグ(2.3kgのシリカ)で精製した。5L 4%メタノール/DCM、2\*1L 4%、3\*1L 5%、8\*250mL 6%、4\*250mL 7%、9\*1L 7%で溶出した。該当する画分の蒸発により、254g(HPLC純度:98.5%、収率:52%)、及び73g(HPLC純度:87.6%、収率:13%)ホスホラミダート4を与えた。

30

工程2:

## 【化132】



4

5

40

【表 6】

材料	等級	FW Gmol <sup>-1</sup>	量	密度 gml <sup>-1</sup>	量 mol	Eq
ホスフェート4	-	828.9	246g	-	0.291	1
AcCl	99%	78.5	62.6mL	1.105	1.049	3.0*
EtOH無水物	98%	-	3.5L*	-	-	-

\*その後、2.0eq AcCl、及び1:10:w/v4:EtOH比を使用した。

10

## 【0436】

ホスホラミダート4をエタノール無水物に溶解して、塩化アセチルをアルゴン下で反応混合物に添加した（発熱性：18 から27 ）。混合物をアルゴン下で60 にて攪拌した。30分後、HPLC解析では、ホスホラミダート4の脱保護された生成物5への完全な変換を示した。混合物を25 に冷却して、固体炭酸水素ナトリウム（1.04kg）を数部分（発泡、pH ~5.5-6）に添加した。混合物を、セライトを通して濾過して、2容積のエタノールで洗浄した。濾液を真空下で35 にて蒸発させた。残渣をTBME（3L）で1時間トリチュレートにして、次いで濾過してトリチル副生成物を除去した。得られた固体を真空下で乾燥させHPLCによって254nmにて93% 純度で185gを得た。

20

必要であれば、任意の残留するベンゼンボロン酸を水に溶解することによって生成物から除去して、Amberlite IRA-743樹脂で処理もよい。

以下の代替の反応条件（アシル化4をする可能性を回避するため）も可能である

-2.0eq AcClのEtOH溶液 1 : 10 v : vによりHClを発生し、全てのAcClを消費（発熱性）

-ホスホルアミド4のEtOH溶液（1 : 10 w : v総容積EtOHを作製）

- HCl/EtOH溶液を20 にて反応混合物に添加

-60 、アルゴン下で30-45分。

粗製物を逆相クロマトグラフィー（1.5Kgの調製されたBakerbond 40 μm C-18 RP-シリカ-100% アセトニトリルから100% H<sub>2</sub>Oへの勾配で洗浄）によって精製した。粗製物を、アセトニトリル（58mL）、H<sub>2</sub>O（164mL）、及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（170mL）に溶解した。3% MeCN/H<sub>2</sub>O、10%、15%、25%の段階勾配による穏やかな真空下での溶出（純粋生成物が溶出された）、及び該当数画分の蒸発により、HPLCによって254nmにて98.6% 純度で106g B102（62%、収率）を与えた。

30

典型的な解析データを下記に示してある：

## 【化 1 3 3】

**B102:** C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>PS 586.59gmol<sup>-1</sup>

**HPLC AUC (方法 試験 20):** 98.9% @ 254nm, Rt 3.34min

**m/z (ESI +):** 587.12 [M+H]<sup>+</sup> 100%; 1173.62 [2M+H]<sup>+</sup> 80%

**v<sub>max</sub> (KBr disc) (cm<sup>-1</sup>):** 3343.1 br (O-H, N-H); 1647.2 br (C=O ベース, チオエステル)

**KF:** 2.02% H<sub>2</sub>O 含量

**比旋光度:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +55.011 (c. 10.492mg cm<sup>-3</sup> in DMSO)

**元素分析:** 計算値: C 49.14%; H 6.01%; N 9.55%; S 5.47%; P 5.28%;

実測値: C 48.74%; H 5.83%; N 9.41%; S 5.81%; P 5.33%

**NMR:** <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, COSY, DEPT, HSQC 及び HMBC 実験を使用して解析した。

**<sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> (400 MHz, d6-DMSO):** 0.94 (3H, d, *J* 1.8Hz, CH<sub>3</sub>), 1.11 (6H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 3.04 (2H, m, *J* 6.4Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.44 (2H, d, *J* 5.0Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.60 (1H, br-m, *H*-3'), 3.82-4.01 (5H, m, *H*-4', CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Ph), 4.07-4.12 (1H, m, *H*-5'), 4.13-4.24 (1H, m, *H*-5''), 4.94 (1H, t, *J* 5.0Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5.07 (1H, d, *J* 1.8Hz, OH-2'), 5.26 (1H, t, *J* 6.8Hz, OH-3'), 5.64-5.76 (1H, m, P-N-H), 5.69, 5.70 (1H, 2 x d, 2 x *J* 7.6Hz, *H*-5), 5.93 (1H, br-s, *H*-1'), 7.13-7.20 (2H, 2 x br-s, NH<sub>2</sub>), 7.20-7.25 (1H, m, Ar-H), 7.28-7.35 (4H, m, 4 x Ar-H), 7.53, 7.57 (1H, 2 x d, *J* 7.6Hz, *H*-6)

**<sup>13</sup>C NMR δ<sub>C</sub> (100 MHz, d6-DMSO):** 19.81 (CH<sub>3</sub>), 21.79 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.17, 28.24 (CH<sub>2</sub>S), 44.18 (PhCH<sub>2</sub>), 51.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 63.74, 63.79 (CH<sub>2</sub>O), 64.21, 64.51 (C-5'), 68.29 (CH<sub>2</sub>OH), 72.41, 72.57 (C-3'), 77.80, 77.85 (C-2'), 79.47, (C-4'), 91.66, (C-1'), 93.82 (C-5), 126.68, 127.09, 128.08, 128.09 (5 x Ar-C), 140.34, 140.38, 140.40 (Ar-C<sub>ipso</sub>, C-6), 155.12, 165.21 (C-2, C-4), 203.85 (C=OS)

**<sup>31</sup>P NMR δ<sub>P</sub> (162 MHz, d6-DMSO):** 9.71, 9.91 (1P, 2 x s, 比1.00:1.07)

## 【0 4 3 7】

合成手順Aは、B 102などのヌクレオシドプロドラッグを合成するために使用することができる。ヌクレオシド塩基上に存在し得る2'、及び3'ヒドロキシル基、並びにアミノ基の保護が好ましい。ストラテジーAでは、2'、及び3'ヒドロキシル基を、例えばアセトニド誘導体として保護し、アミノ基を、例えばジメトキシトリチル誘導体として保護する。SATE中間体とヌクレオシドのカップリング後のアクテオニド (acteonide) の加水分解は、TFAなどの酸を使用して実施される。この加水分解手順は、副生成物を生じ得る可能性があり、低収率を示し、ジメトキシトリチルクロリドは、不利なことに高価である。下記の、合成の手順Bは、このような困難を克服することができる。フェニルボロン酸などの、ボロン酸などの酸を使用して、糖残渣の上の2'、及び3'ヒドロキシル基を保護したものである。SATE中間体とヌクレオシドフェニルボロナート誘導体をカップリングすることにより

10

20

30

40

50



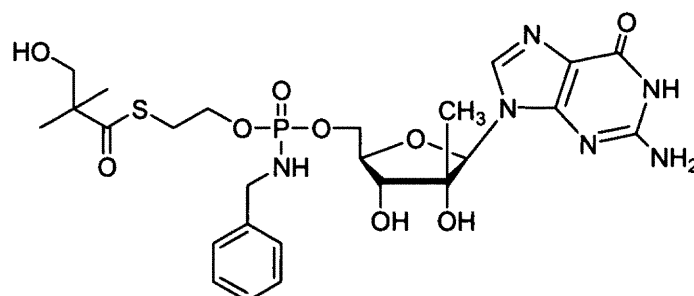
、好収率を得ることができ、フェニルボロナート脱保護により、反応混合物のワークアップの間に都合よくクエン酸水溶液をなどの酸で洗浄が行われる。(Sate部分に対する)トリチル基などの保護基の最終的除去は、塩化アセチル/エタノール混合液などの有機溶媒系を使用することにより穏やかに行われる。この脱保護反応は、一貫して再現性があり、計測可能であり、及び有意に高収率を与え得る。

【0438】

(実施例3)

B299、2'-C-メチルグアノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

【化134】

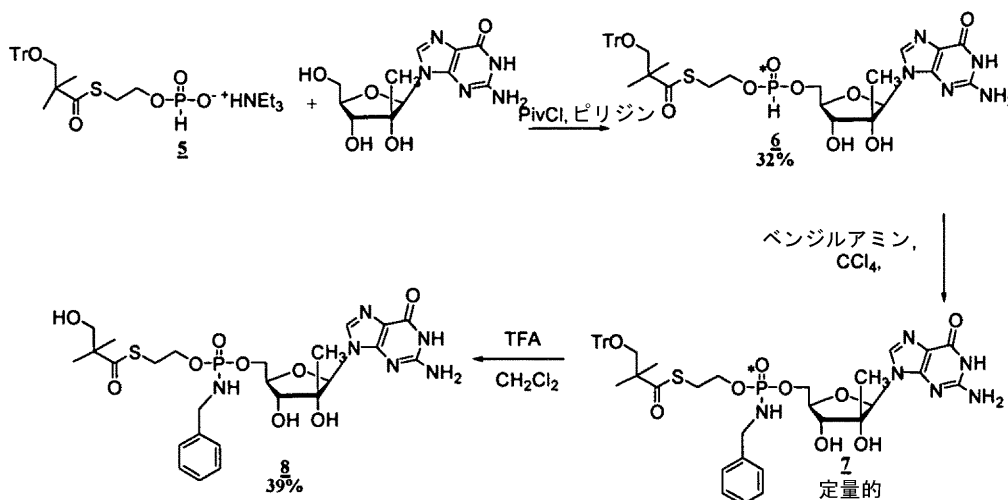


B299

手順A:

合成スキーム:

【化135】



2'-C-メチルグアノシン (NM 108) (3g、10.10mmol)、及び化合物5[5の合成については、実施例2を参照されたい] (6.48g、11.10mmol) をピリジン無水物と共に同時蒸発させて、この溶媒 (152mL) に溶解した。塩化ピバロイル (2.48mL、20.18mmol) を -15 にて滴状に添加して、溶液を同じ温度にて2時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈して、塩化アンモニウム (0.5M NH<sub>4</sub>Cl) の水溶液で中和した。0.5M塩化メチレン/NH<sub>4</sub>Cl水溶液で抽出後、有機相を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、減圧下で蒸発させ (30を上回らない浴温)、トルエンと共に2回同時蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中の[0-10%]のメタノール+0.2%酢酸の段階勾配)、所望の生成物6 (2.5g、32%) を得た。R<sub>f</sub> = 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の15% MeOH) ;

## 【化 1 3 6】

<sup>1</sup>H-NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> 0.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OTr), 3.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.97-4.08 (m, 4H, *H*-3', *H*-4', CH<sub>2</sub>OP), 4.28-4.38 (m, 2H, *H*-5', *H*-5''), 5.10-5.35 (m, 2H, OH-2', OH-3', D<sub>2</sub>O交換可能), 5.77 (s, 1H, H-1'), 6.52 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O交換可能), 7.11-7.42 (m, 15H, Tr), 7.75 (s, 1H, *H*-8), 10.67 (bs, 1H, NH, D<sub>2</sub>O交換可能); <sup>13</sup>P-NMR (161 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.47, 9.20; LC/MS Scan ES+ 764 (M+H)<sup>+</sup>, Scan ES- 762 (M-H)<sup>-</sup>.

10

## 【 0 4 3 9】

四塩化炭素無水物 (33mL) 中の化合物6 (2.5g、3.27mmol) の溶液に、ベンジルアミン (5eq、1.79mL) を滴状に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、減圧下で蒸発させた (30℃ を上回らない浴温)。粗製混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中の [0-10%] のメタノールの段階勾配)、白い泡 (2.9g、定量的収率) として化合物7を得た。R<sub>f</sub> = 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の10% MeOH) ;

## 【化 1 3 7】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 0.81

(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 2.99-3.08 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OTr, CH<sub>2</sub>S), 3.87-4.30 (m, 8H, *H*-3', *H*-4', *H*-5', *H*-5'' CH<sub>2</sub>OP, NCH<sub>2</sub>Ph), 5.66 (m, 1H, NH, D<sub>2</sub>O交換可能), 5.76 (s, 1H, H-1'), 6.60 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O交換可能), 7.17-7.39 (m, 20H, Tr, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 7.77 (s, 1H, *H*-8); <sup>13</sup>P-NMR (161 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.93, 9.78; LC/MS Scan ES+ 869 (M+H)<sup>+</sup>, Scan ES- 867 (M-H)<sup>-</sup>.

20

## 【 0 4 4 0】

化合物7 (2.84g、3.27mmol) をトリフルオロ酢酸 (1.1mL)、及び塩化メチレン (11.4mL) の混合物に溶解した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。溶液をエタノールで希釈して、減圧下で蒸発させ (30℃ を上回らない浴温)、トルエンで2回同時蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中の [0-30%] のメタノールの段階勾配)、次いで逆相カラムクロマトグラフィーで (溶出剤: 水中のアセトニトリルの [0-100%] の段階勾配)、所望の生成物8 (B299) (<sup>31</sup>P-NMRによればジアステレオ異性体の1:1混合物、800mg、39%) を得て、これをジオキサン / 水の混合物から凍結乾燥させた。R<sub>f</sub> = 0.57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の20% MeOH) ;

30

【化 1 3 8】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 0.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 3.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.42 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 8.0$  Hz), 3.81-4.00 (m, 6H,  $H\text{-}3'$ ,  $H\text{-}4'$   $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.11-4.27 (m, 2H,  $H\text{-}5'$ ,  $H\text{-}5''$ ), 4.92 (t, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 5.16 (s, 1H,  $\text{OH-}2'$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 5.40 (m, 1H,  $\text{OH-}3'$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 5.64 (m, 1H,  $\text{NH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 5.75 (s, 1H,  $H\text{-}1'$ ), 6.50 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 7.19-7.32 (m, 5H,  $\text{PhH}$ ), 7.77 (s, 1H,  $H\text{-}8$ ), 10.61 (bs, 1H,  $\text{NH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能);  $^{13}\text{P-NMR}$  (161 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 9.91, 9.78; HPLC  $t_R = 3.67$  min (8分間にわたり、0-100%アセトニトリル),  $\lambda_{\text{max}} = 251.3$ ; LC/MS Scan ES+ 627 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Scan ES- 625 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

10

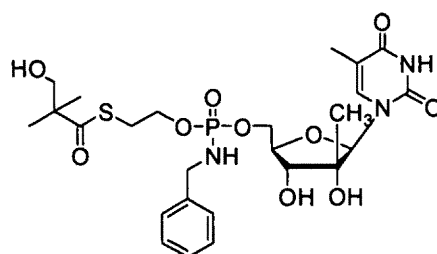
【 0 4 4 1】

(実施例4)

2'-C-メチルチミジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

【化 1 3 9】

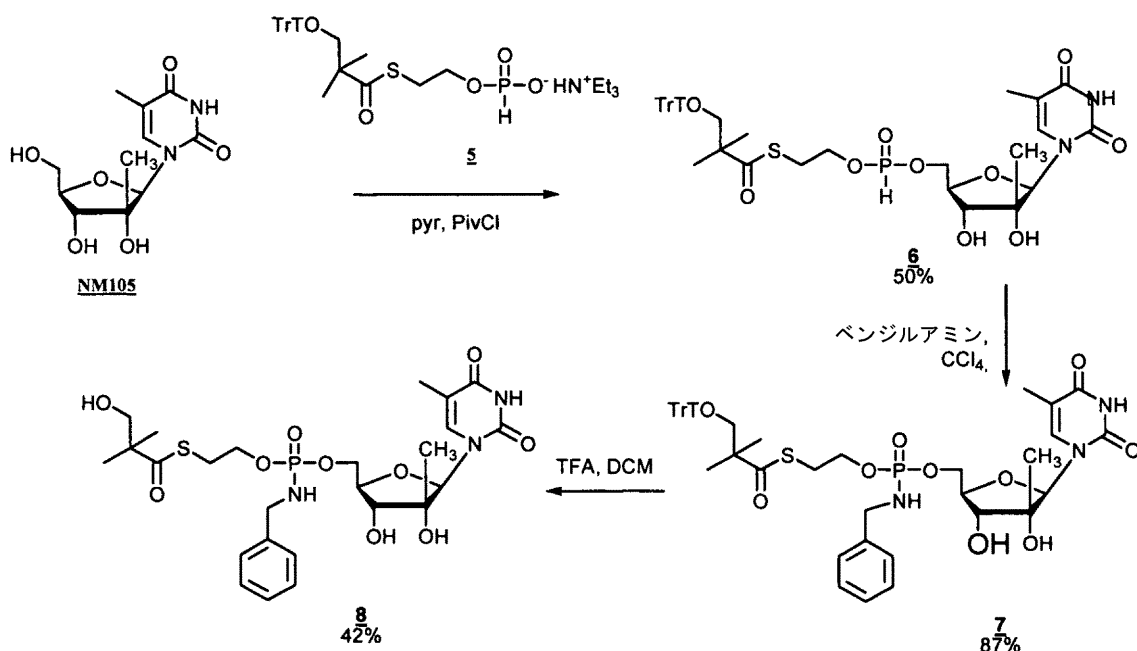
20

**B208**

合成スキーム :

【化 1 4 0】

30



40

2'-C-メチルチミジン (NM105) (700mg、2.57mmol)、及び5[5の合成については、実施

50

例2を参照されたい] (1.1eq、1.6g) をピリジン無水物と共に同時蒸発させて、この溶媒 (40mL) に溶解した。塩化ピパロイル (2.0eq、0.633mL) を -15 °C にて滴状に添加し、溶液をこの温度にて1時間30分間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈して、塩化アンモニウム (0.5M NH<sub>4</sub>Cl) の水溶液で中和した。0.5M塩化メチレン / 水溶液NH<sub>4</sub>Clで抽出後、有機相を合わせて、減圧下で蒸発させて (30 °C を上回らない浴温)、トルエンと共に同時蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中の [0-10%] のメタノール + 0.2% 酢酸の段階勾配)、所望の生成物6を得て、これをトルエンと共に同時蒸発させて白い泡 (942mg、50%) を得た。R<sub>f</sub> = 0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の15% MeOH) ;

【化 1 4 1】

10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

DMSO) 1.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OTr), 3.6 (m, 1H, H-3'), 3.9 (m, 1H, H-4'), 4.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OP), 4.2-4.3 (m, 2H, H-5', H-5''), 5.21 (s, 1H, OH-2', D<sub>2</sub>O交換可能), 5.40 (t, 1H, OH-3', D<sub>2</sub>O交換可能), 5.83 (s, 1H, H-1'), 6.0 (s, 1H, P-H), 7.0-7.5 (m, 16 H, Tr, H-6); <sup>13</sup>P-NMR (161 MHz, DMSO) 9.29, 9.68; LC/MS Scan ES+ 761 (M+Na)<sup>+</sup>.

20

【 0 4 4 2】

四塩化炭素無水物 (13mL) 中の化合物6 (920mg、1.25mmol) の溶液に、ベンジルアミン (10eq、1.4mL) を滴状に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。白色沈殿が現われた。溶液を塩化メチレンで希釈して、塩化水素 (HCl 1M) の水溶液で中和した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / HCl 1M、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / NaHCO<sub>3</sub>水溶液で連続して抽出後、有機相を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、乾燥まで蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中の [0-10%] のメタノールの段階勾配)、白い泡 (875mg、83%) として7を得た。R<sub>f</sub> = 0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の15% MeOH) ;

【化 1 4 2】

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.04 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OTr, CH<sub>2</sub>S), 3.69 (m, 1H, H-3'), 3.8-4.0 (m, 5H, CH<sub>2</sub>OP, CH<sub>2</sub>N, H-4'), 4.0-4.2 (m, 2H, H-5', H-5''), 5.17 (s, 1H, OH-2', D<sub>2</sub>O交換可能), 5.3 (m, 1H, OH-3', D<sub>2</sub>O交換可能), 5.7 (m, 1H, NH, D<sub>2</sub>O交換可能), 5.82 (s, 1H, H-1'), 7.1-7.5 (m, 21 H, Tr, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, H-6); <sup>13</sup>P-NMR (161 MHz, DMSO) 9.95, 9.86; HPLC t<sub>R</sub> = 7.91 min (8分間にわたり、0-100%アセトニトリル), λ<sub>max</sub> = 266.7 nm; LC/MS Scan ES+ 866 (M+Na)<sup>+</sup>.

40

【 0 4 4 3】

最後に、化合物7 (860mg、1.02mmol) を塩化メチレン (15mL)、及びトリフルオロ酢酸 (0.51mL) の混合物に溶解した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、次いでトルエンで希釈した。揮発性物質を減圧下で蒸発させて、エタノールと共に同時蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し (溶出剤: 塩化メチレン中の [0-10%] のメタノールの段階勾配)、続いて逆相クロマトグラフィーで精製して (溶出剤: 水中の [0-50%] のアセトニトリルの段階勾配)、所望の生成物8 (B208) (257mg、42%) を得た。R<sub>f</sub> = 0.31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の10% MeOH) ;

## 【化 1 4 3】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 0.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.0 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.42 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.7 (m, 1H,  $H\text{-}3'$ ), 3.8-4.0 (スタック, 5H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $H\text{-}4'$ ), 4.0-4.3 (m, 2H,  $H\text{-}5'$ 及び $H\text{-}5''$ ), 4.9 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能), 5.17 (s, 1H,  $\text{OH-}2'$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能), 5.3 (m, 1H,  $\text{OH-}3'$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能), 5.7 (m, 1H,  $\text{NH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能), 5.81 (s, 1H,  $H\text{-}1'$ ), 7.2-7.4 (スタック, 6H,  $\text{PhH}$ ,  $\text{H-}6$ );  $^{13}\text{P-NMR}$  (161 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 9.84, 9.90; HPLC  $t_R$  = 4.98 min (8分間にわたり、0-100%アセトニトリル),  $\lambda_{\text{max}}$  = 269.0 nm; LC/MS Scan ES+ 602 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

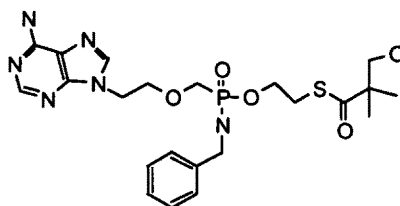
10

## 【 0 4 4 4】

(実施例5)

B261 (PMEAのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホノアミダード誘導体の調製

## 【化 1 4 4】



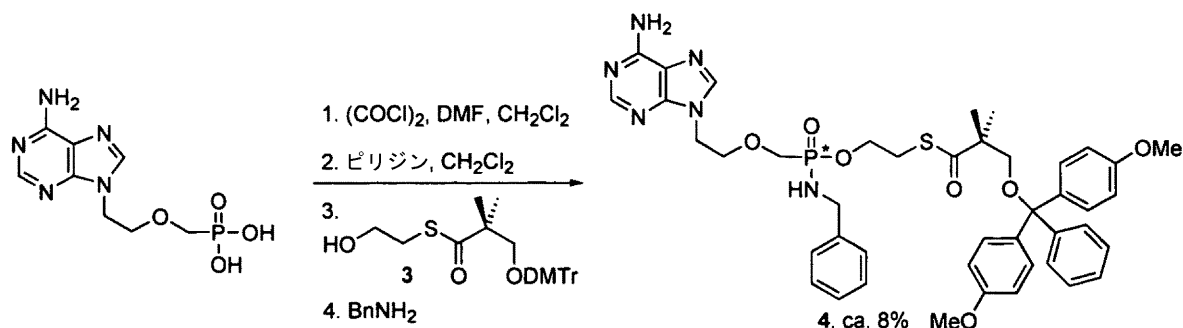
B261

20

手順A:

中間体4の合成:

## 【化 1 4 5】



30

40

濃縮器を装着した500mLの3首フラスコに、PMEA (2.00g、7.25mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (121mL)、及びDMF (617  $\mu\text{L}$ 、7.98mmol)を充填した。生じるスラリーを勢いよく攪拌して、塩化オキサリル (2.21mL、25.4mmol)を0 にて10分(気体発生)にわたって滴状に添加した。スラリーが黄色溶液(10分)に変わった後、濁った(10分)。これを還流下で更に3時間攪拌すると、白く、濃いスラリーに変わった。減圧下で室温にて全ての揮発性物質を蒸発することによって、生成物をその場で1時間、シュレンク(schlenk)乾燥させた。次いで、生じる黄色の固体を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (121mL)に部分的に溶解させて、ピリジン(1.17mL、14.5mmol)を0 にて10分にわたって滴状に添加した。白い懸濁液が青色溶液に変わり、これを-78 に冷却した。次いで、アルコール3[3の合成については、実施例1を参照されたい] (3.480g、7.25mmol)、及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (72mL)中のトリエチルアミン(6.37mL、45.7mmol

50

の溶液を滴状に内部壁に沿ってゆっくりと添加し（およそ45分）、反応を-78℃にて10時間撹拌した。次いで、ベンジルアミン（2.37mL、21.7mmol）を-78℃にて滴状に添加して、溶液を撹拌したまま1時間にわたって室温に加温した。NaHCO<sub>3</sub>（飽和水溶液、200mL）を反応の上に注いで、層を分離した。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（2×100mL）で抽出して、合わせた有機抽出物を鹼水（50mL）、及びNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶液を濾過して、濃縮し、およそ6.5gの粗製黄色シロップを得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（1% Et<sub>3</sub>N）中の4～12% MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、φ=3.5cm、H=11cm）によって精製し、3.70gの黄色の泡（0.15<R<sub>f</sub><0.30、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の10% MeOH）を得て、これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（1% Et<sub>3</sub>N）中の4～6% MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、φ=3.5cm、H=12cm）によって第2の精製に供して、3.70gの黄色の泡（0.15<R<sub>f</sub><0.30、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の10% MeOH）を得た。これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（1% Et<sub>3</sub>N）中の4～6% MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、φ=3.5cm、H=12cm）による3回目の精製に供して、白い泡として165mgのホスホンアミダート4（およそ2.7%）、及び1.75gの混合化合物を生成した。これらをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（1% Et<sub>3</sub>N）中の4～6% MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、φ=3.5cm、H=12cm）による最後の精製に供し、353mgの白い泡としてホスホンアミダート4（およそ5.9%）を得た。全収率：8.6%。R<sub>f</sub>=0.21（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の6% MeOH）；

10

【化146】

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>),

20

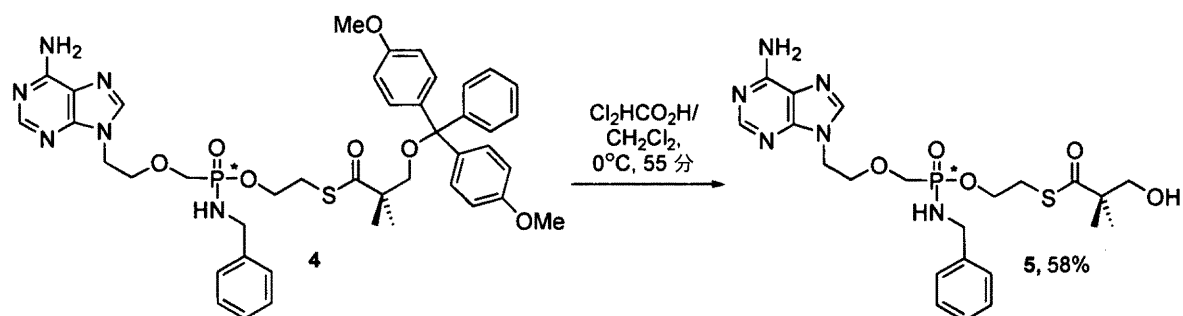
3.02-3.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.59 (t, J 7.5, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.73 (t, J 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88-4.09 (stacks, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.21 (t, J 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.50 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.67-6.78 (m, 4H, PhH), 7.04-7.38 (stack, 9H, PhH), 7.72 (s, 1H), 8.22 (s, 1H); <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 25.0; m/z (FAB+) 825 (1), 303 (100); HRMS 825.3171 ([M+H]<sup>+</sup>. C<sub>43</sub>H<sub>50</sub>O<sub>7</sub>N<sub>6</sub>PS requires 825.3199).

【0445】

化合物5（B261）の合成：

30

【化147】



40

ジクロロ酢酸（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（およそ140滴）中の20%溶液）を0℃にてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（4.3mL）中のエーテル4（353mg、0.43mmol）の溶液に滴下して、これを55分間撹拌した。次いで、固体のNaHCO<sub>3</sub>（およそ1.5g）を添加して、スラリーを10分間撹拌した後、濾過、及び蒸発させた。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の4～10% MeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub>、φ=1.5cm、H=10cm）によって精製し、純粋なホスホンアミダート5を得た（THF/H<sub>2</sub>O中の凍結乾燥、及びP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>デシケータ（58%）中の3日置いた後、130mg）。また、この反応を165mgのエーテル4にも実施し、51mgのホスホンアミダート5（B261、49%）を得た。R<sub>f</sub>=0.20（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の10% MeOH）；

50

## 【化 1 4 8】

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.10 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>),  
 2.80 (t, J 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.43 (d, J 5.5, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.69 (A of AB, J 4.8, 1H, 1 x  
 CH<sub>2</sub>P), 3.71 (B of AB, J 4.8, 1H, 1 x CH<sub>2</sub>P), 3.75-3.88 (スタック, 4H, CH<sub>2</sub>O, NCH<sub>2</sub>),  
 3.88-4.07 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.30 (t, J 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.97 (t, J 6.1, 1H, OH), 5.31-  
 5.42 (m, 1H, NH), 7.16-7.32 (スタック, 7H, PhH, NH<sub>2</sub>), 8.09 (s, 1H), 8.13 (s, 1H); <sup>13</sup>C-  
 NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 21.8 (2 x CH<sub>3</sub>), 28.4 and 28.5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S), 42.4 (CH<sub>2</sub>,  
 NCH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 51.7 (四級 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.7 and 61.8 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O),  
 64.6 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O), 68.4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O), 118.5 (四級 C), [126.5 (CH, Ph), 127.0 (CH,  
 Ph), 128.0 (CH, Ph), 若干の重複], 140.5及び140.6 (四級 C), 141.0 (CH), 149.4  
 (四級 C), 152.3 (CH), 155.9 (四級 C), 203.9 (四級 C, C=O); <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz,  
 DMSO-d<sub>6</sub>) 25.9; m/z (FAB+) 161 (32), 256 (42), 523 (100); HRMS 523.1899  
 ([M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>N<sub>6</sub>PS 要求 523.1892); HPLC (C18, flow: 0.5 mL/min,  
 溶液 A = TEAC 20 mM, 溶液 B = 20% TEAC 20 mM): t<sub>R</sub> = 5.04 min (60% A  
 in B), t<sub>R</sub> = 27.24 min (t = 0 → 10 min: 100% A; t = 10 → 30 min: 0 → 50% B in A; t =  
 30 → 35 min: 50 → 100% B in A); UV (EtOH 95%) λ<sub>max</sub> = 205 (ε<sub>max</sub> 23900), λ<sub>min</sub>  
 = 228 (ε<sub>min</sub> 5400).

10

20

## 【 0 4 4 6】

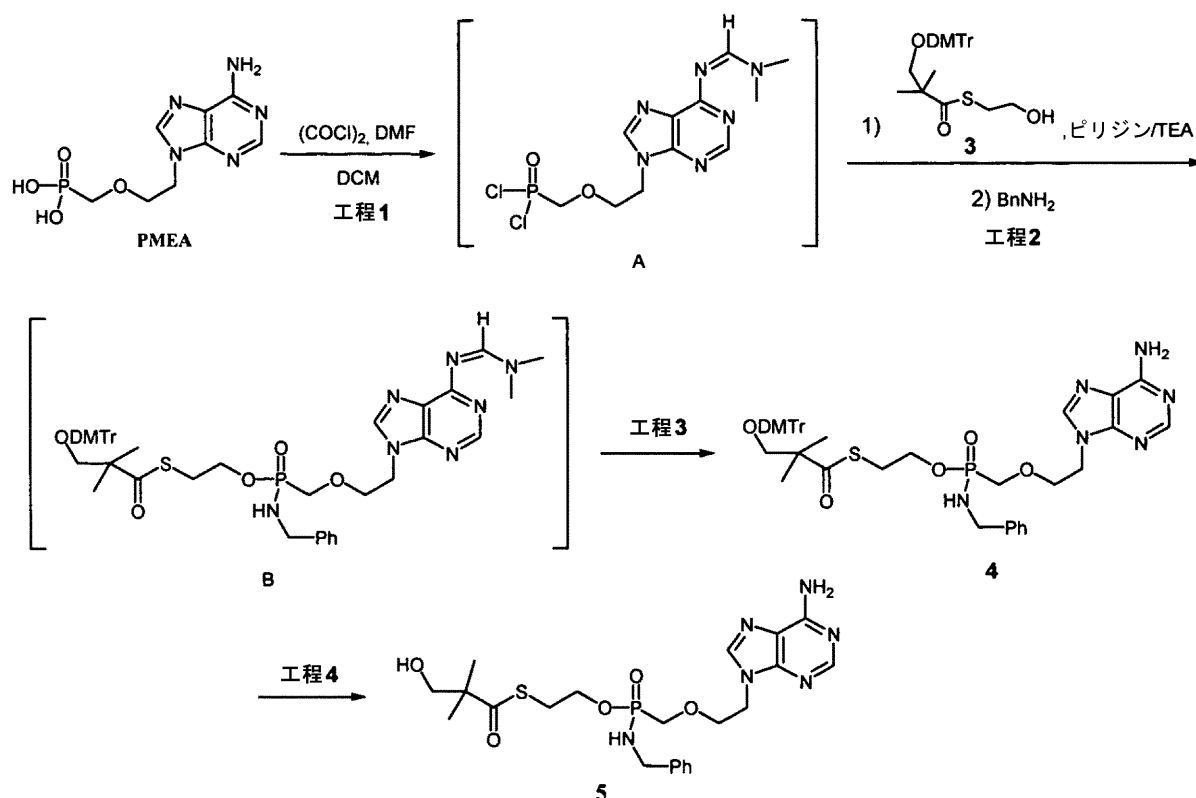
手順B:

[PMEAのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体 (B261、化合物5) の  
 改善された調製]

合成スキーム:

30

## 【化149】



10

20

## 工程1：中間体Aの合成

120mLのDCM（無水物）中のPMEA（2g、7.3mmol）の懸濁液に、DMF（640mg、1.2eq）、続いて塩化オキサリル（2.3mL、3.5eq）を室温で添加した。混合物を1.5時間還流まで加熱し、濃い黄色の懸濁液を得た。混合物をロータベープ（rotarvap）により乾燥まで濃縮し、淡黄色の固体として粗製中間体2を得た。メタノール性溶液中の中間体2の一定量のLCMS解析により、優れた純度の生成物の構造を確認した。

30

## 【0447】

## 工程2：中間体Bの合成：

粗製中間体A（7.33mmol）を100mLの無水物DCMに懸濁した。懸濁液を0℃に冷却した。これに、0℃にてピリジン（1.2mL、14.6mmol、2eq）を添加した。添加後、淡黄色の懸濁液は、金色の着色した透明溶液に変わった。この溶液をACN/ドライアイス浴で-32℃に冷却した。これに、トリエチルアミン（6.3mL、44mmol、6eq）を含む70mLのDCM無水物中の溶液3（3.52g、7.33mmol、1eq）を滴状に添加した。内部反応温度は、添加の間に-35℃~-30℃の間に維持した。明るい金色の着色した溶液が、添加の間に、緑色の着色した溶液に変わって、溶液からいくらかの沈殿が出現した。沈殿物は、おそらくトリエチルアミンHCl塩であった。添加を完了するには、20分かかった。添加後、混合物を-30℃~-10℃にて1時間攪拌した。反応混合物を-20℃に冷却し戻した。ベンジルアミン（2.4mL、22mmol、3eq）を添加した。混合物を-20℃にて10分間攪拌した。反応混合物に飽和NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>Oを添加して、混合物を2分間攪拌した。DCM層を分離して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して、乾燥まで濃縮し、黄色の粘稠性の油として粗製中間体Bを得た。粗製中間体のHPLC解析では、272nmにて62%純度を示した。

40

## 【0448】

## 工程3：中間体4の合成：

粘稠性の淡黄色の油としての粗製中間体B（7.33mmol）を200mLのMeOHに溶解した。反応混合物を一晩還流した。反応混合物のHPLC解析では、アミジンのアミンへの完全な変換を示した。[アミジン（RT=5.92分）の保持時間は、現在の組織内のHPLC法では、アミン（RT

50



=5.98分)に非常に近い! ]。混合物をRTに冷却して濾過した。濾液をロータペープによって乾燥まで濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出剤としてDCM中の3~8% MeOH、120gシリカゲルコンビフラッシュ(combiflash)カラムを使用した)によって精製し、2gのPMEAから51%単離収量で、白い泡として3.1gの純粋な生成物を得た。得られた4の<sup>1</sup>H-NMRは、所望の構造と一致していた。得られた4のHPLC解析は、96%純度(AUC)を示した。

【0449】

工程4: B261(化合物5)の合成

中間体4(300mg、0.36mmol)をEtOH(無水物、5mL)に溶解した。これに、塩化アセチル(43mg、1.5eq)を室温で1部添加した。反応は、HCl気体の喪失を回避するために、閉じた反応フラスコ内で操作するべきである。反応混合物を30分間RTにて攪拌した。これに、固体のNaHCO<sub>3</sub>を添加して、混合物を15分攪拌した。反応混合物のpHは、7~8であることがわかった。混合物を濾過して、濾液を乾燥まで濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出剤としてDCM中の5~10% MeOH)によって精製し、86%収率で、透明な粘稠性の油として163mgの5を得た。得られた生成物の<sup>1</sup>H-NMRは、所望の構造と一致していた。得られた生成物のHPLC解析では、97.4%純度(AUC)を示した。

10

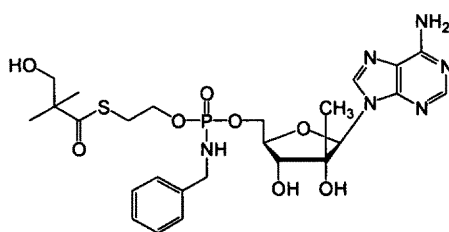
【0450】

(実施例6)

B263、2'-C-メチルアデノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

20

【化150】

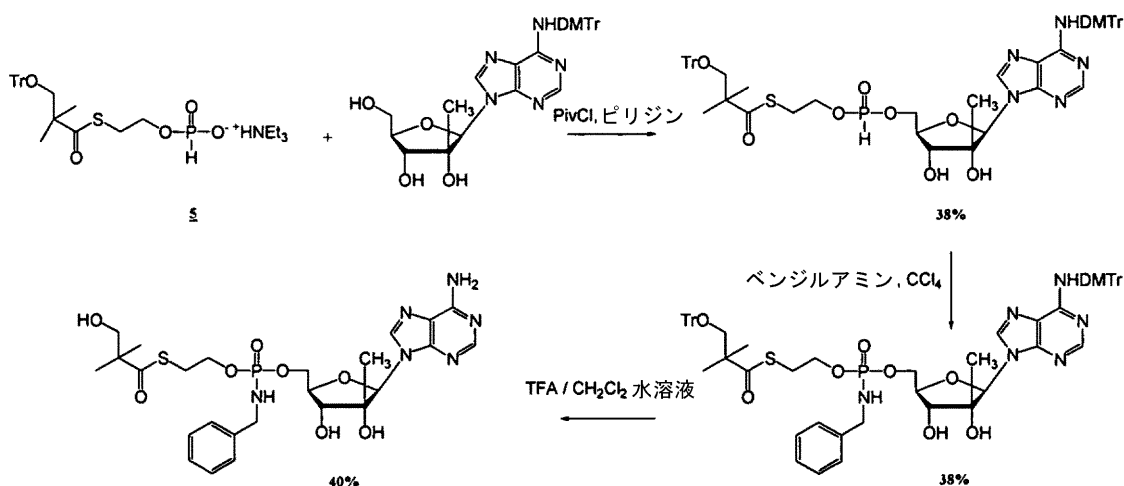


B263

合成スキーム:

30

【化151】



40

プロヌクレオチドB263(94mg、6%全収率)は、実施例2(手順A、ストラテジーb)において調製したプロヌクレオチドの合成のために記述したものと同様の手順に従って、その親ヌクレオシドの2'-C-メチル-6-NH-ジメトキシトリチル-アデノシン(1.59g、2.73mmol)から合成され、白い凍結乾燥粉末として単離された。

【化 1 5 2】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.80 (s, 3H), 0.97-0.98 (d,  $J=4.26$  Hz, 6H), 3.02 (m, 2H), 3.34-3.35 (m, 2H), 3.76-3.96 (m, 4H), 4.03-4.05 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.34-5.36 (m, 1H), 5.45-5.55 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 7H), 8.14 (s, 1H), 8.21 (1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.75 及び 9.86 (2s); Scan ES $^+$  611 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 258$  nm; HPLC (8分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}} = 4.79$  min  $\lambda_{\text{max}} = 260.8$  nm.

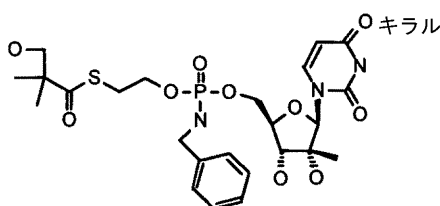
10

【 0 4 5 1】

(実施例7)

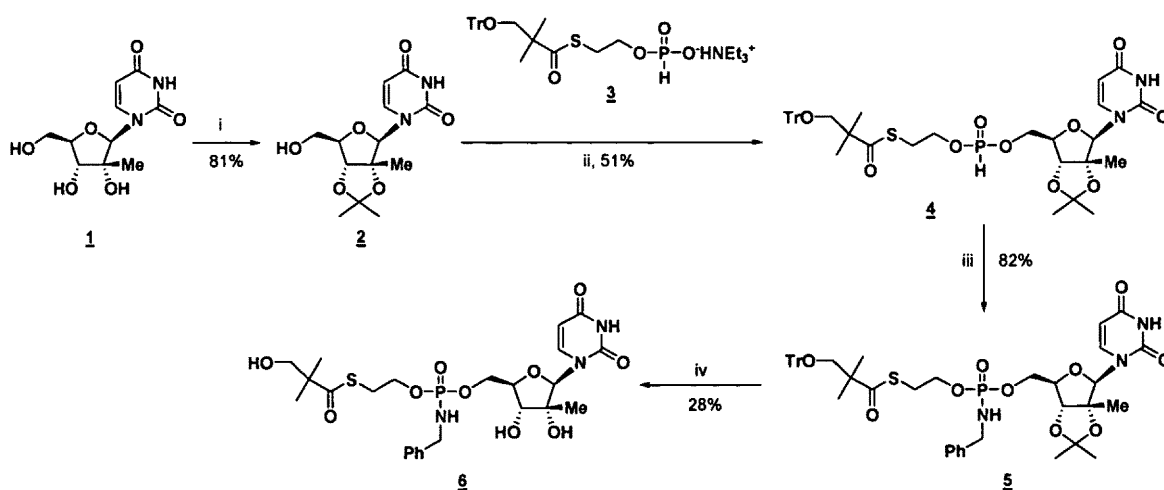
B229、2'-C-メチルウリジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

【化 1 5 3】



B229

20



30

40

試薬及び条件: (i) pTsOH.H $_2$ O, CH(OEt) $_3$ , アセトン, 室温; (ii) PivCl, pyr, 室温;  
(iii) ベンジルアミン, CCl $_4$ , 室温; (iv) 90% TFA 水溶液, DCM, 室温

プロヌクレオチド6 (446mg、0.76mmol、4工程にわたって全収率9%) は、実施例2 (ストラテジーA. B229 6) において調製したプロヌクレオチドの合成のために記述したのと同様の手順に従って、そのヌクレオシド親1から合成した。

【 0 4 5 2】

## 【化 1 5 4】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  0.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.10 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ); 3.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ); 3.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J$  5.6 Hz); 3.61 (m, 1H, H-3'); 3.8-4.0及び4.05-4.25 (スタック, 5H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ , H-4', H-5'及びH-5''); 4.05-4.25 (2 x 1H, 2 x m,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ); 4.91 (t, 1H, 3'-OH,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能,  $J$  = 5.62 Hz); 5.20 (br-s, 1H, 2'-OH,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能); 5.39 (a-t, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能,  $J$  = 7.32 Hz); 5.52 (m, 1H, H-5); 5.65 (m, 1H,  $\text{PhNH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能); 5.8 (br-s, 1H, H-1'); 7.2-7.32 (m, 5H, ArH); 7.55 (a-dd, 1H, H-6); 11.37 (br-s, 1H, NH,  $\text{D}_2\text{O}$ 交換可能).  
 $^{31}\text{P NMR}$  (161.8 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9.73 及び 9.98 (52:48の積分によるシグナル比)  
 $m/z$  (ES+) 588.11 (M+H) $^+$ .

10

HPLC (Method 20): 化学的純度 99.2%, 3.48 mins.

CHN 解析:- 実測値: C, 49.29, H, 5.95, N, 6.88, P, 5.16;  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{PS}$  要求  
 C, 49.06, H, 5.83, N, 7.15, P, 5.46.

$[\alpha]_D^{23}$  +26.3 (c, 0.571 in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

20

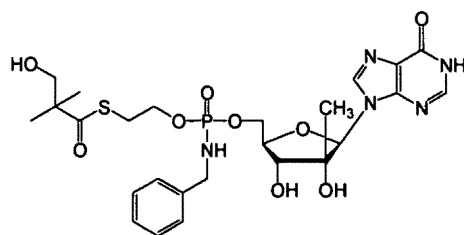
$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3373 (br, NH及びOH), 1682 (C=O).

## 【 0 4 5 3】

(実施例8)

B186、2'-C-メチルイノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

## 【化 1 5 5】

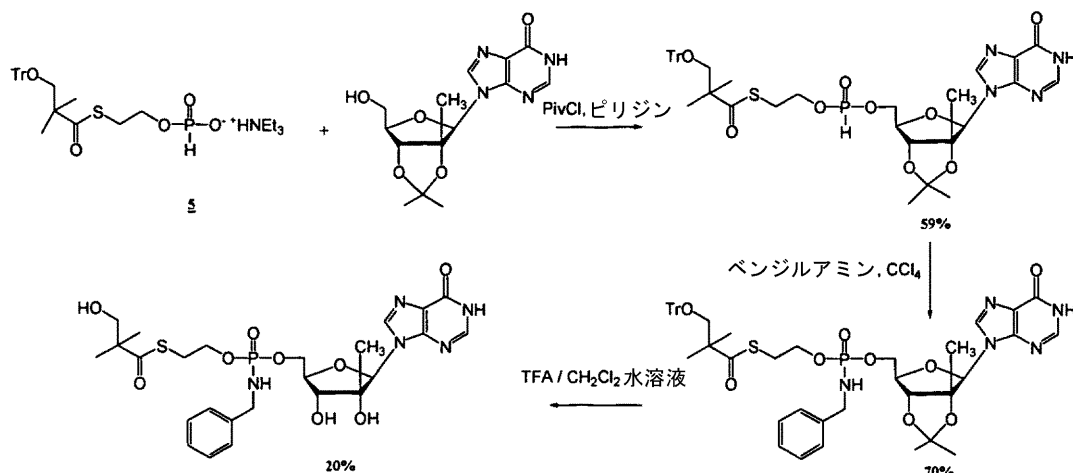


**B186**

30

合成スキーム :

## 【化156】



10

プロヌクレオチドB186 (314mg、8% 全収率) は、実施例2 (手順A、ストラテジー a) において調製したプロヌクレオチドの合成のために記述したものと同様の手順の後に、その親ヌクレオチド 2',3'-O-イソプロピリデン-2'-C-メチル-イノシン (2.0g、6.26mmol) から合成され、白い凍結乾燥粉末として単離された。

## 【化157】

20

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.79 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 3.01-3.04 (t,  $J=6.53$  Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.94-4.03 (m, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.43 (t,  $J=6.54$  Hz, 1H), 5.62-5.71 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.15 (brs, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.76-9.90 (2s); Scan  $\text{ES}^+$  612(M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 240.7$  nm; HPLC (8分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}}=4.72$  min  $\lambda_{\text{max}} = 243.1$  nm.

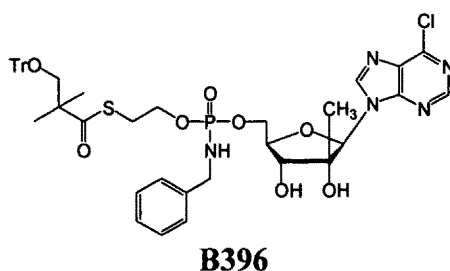
30

## 【0454】

(実施例9)

B396、9-[2-C-メチル- -リボフラノシル]-6-クロロプリン のヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

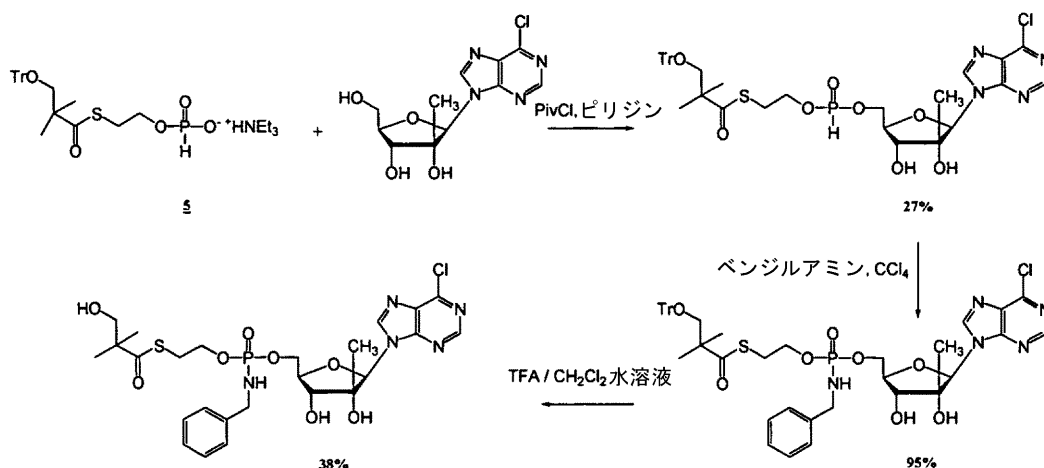
## 【化158】



40

合成スキーム：

## 【化159】



10

プロヌクレオチドB396 (75mg、10% 全収率)は、実施例4において調製したプロヌクレオチドの合成のために記述したものと同様の手順の後に、その親ヌクレオシド9-[2-C-メチル-リボフラノシル]-6-クロロプリン (571mg、1.90mmol) から合成され、白い凍結乾燥粉末として単離された。

## 【化160】

20

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.82 (d,  $J=2.63$  Hz, 3H), 1.07 (s, 6H), 3.02 (m, 2H), 3.40-3.41 (q,  $J=3.36$  Hz及び $J=1.89$  Hz, 2H), 3.85-3.98 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.89-4.90 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.62-5.70 (m, 1H), 6.10 (d,  $J=1.23$  Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 8.76 (s, 1H), 8.82 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.91及び9.79 (2s); Scan ES $^+$  630 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}}$  = 260 nm; HPLC (8分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}}$ =4.42 min  $\lambda_{\text{max}}$  = 265 nm.

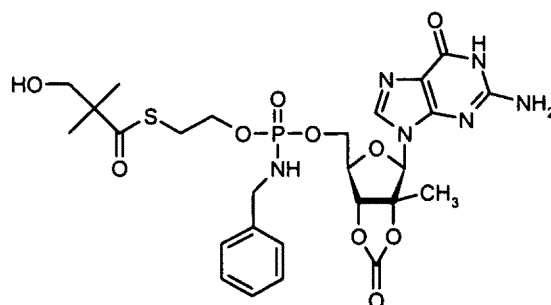
30

## 【0455】

(実施例10)

B307、2',3'-O-カルボナート-2'-C-メチルグアノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

## 【化161】

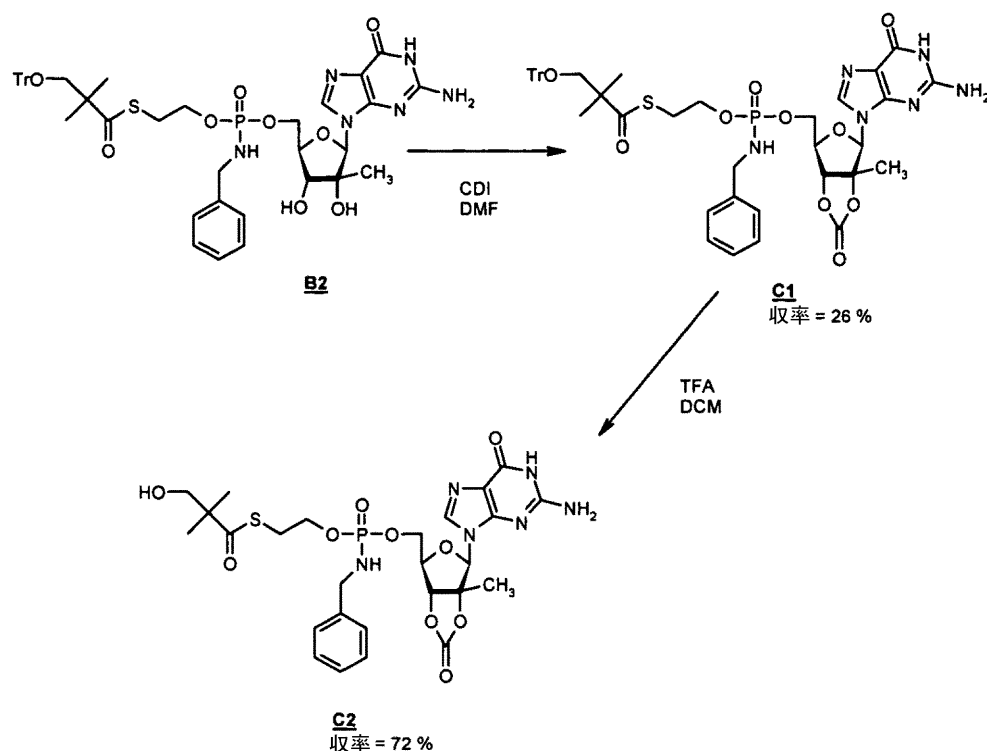


B307

40

合成スキーム：

## 【化 1 6 2】



10

20

N-ベンジルアミノル-2',3'-O-カルボナート-2'-C-メチルグアノシン-5'-イル-0-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート (C1) :

化合物B2[化合物7、実施例3、手順Aを参照されたい。] (250mg、0.288mmol) をジメチルホルムアミド (3.5mL) に溶解して、1,1-カルボニルジイミダゾール (186.60mg、1.15mmol) で処理した。混合物を室温で4時間30分間攪拌して、減圧下で濃縮した (30℃を上限とする)。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供して、ジクロロメタン中の0~10%メタノール勾配で溶出させ、無色油状物としてC1を得た。(68mg、26%)。化合物C1 :

30

## 【化 1 6 3】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.80 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, H-8), 7.33-7.18 (m, 20H, 4  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.66 (sl, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.30 (s, 1H, H-1'), 5.78 (m, 1H, PNH), 5.22 (m, 1H, H-3'), 4.47-4.30 (m, 2H, H-4'及びH-5'a), 4.20-4.05 (m, 1H, H-5'b), 3.99-3.87 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ 及び $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.10-3.03 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{S}$ 及び $\text{CH}_2\text{OTr}$ ), 1.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.42 (s), 10.18 (s). LR LC/MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 895.4 (5.57 min). UV:  $\lambda_{\text{max}} = 253 \text{ nm}$ .

40

## 【0 4 5 6】

N-ベンジルアミノル-0-(ヒドロキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)-2',3'-O-カルボナート-2'-C-メチルグアノシン-5'-イルホスフェートB307 (化合物C2) :

化合物C1 (65mg、0.073mmol) をジクロロメタン (260  $\mu\text{L}$ ) に溶解して、TFA (26  $\mu\text{L}$ ) で処理した。混合物を室温で15分間攪拌して、次いでエタノールで希釈して、乾燥まで蒸発させて (30℃を上限とする)、トルエンと共に同時蒸発させた。生じる残渣を、水中の0-100%アセトニトリル勾配で溶出させる逆相 (C 18) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、水/ジオキサンの混合物から凍結乾燥させ、B307 (化合物C2

50

) (34mg、72%、白い凍結乾燥された粉末)を得た。B307 (化合物C2) :

【化 1 6 4】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.84 (ls, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, H-8), 7.32-7.20 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.69 (ls, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.30 (s, 1H, H-1'), 5.77 (m, 1H, PNH), 5.25 (d, 1H, H-3',  $J_{3'-4'} = 20.0$  Hz), 4.92 (ls, 1H, OH), 4.50-4.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.03 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_2\text{O}} = 8.0$  Hz), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  204.4 (C=O), 154.5 (C-4), 153.1 (C-2), 150.7 (C-6), 140.9 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 135.6 (C-8), 128.7-127.3 (5C,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 117.0 (C-5), 89.7 (C-1'), 83.7及び83.6 (2C, C-2'及びC-3'), 81.8 (C-4'), 68.8 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.5 (C-5'), 52.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 44.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 22.3 (2C, 2  $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.39 (s), 10.15 (s). LR LC/MS ( $2\text{M}+\text{H}^+$ ) 1305.4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 653.2 ( $2\text{M}-\text{H}^-$ ) 1303.8 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) 651.4 (5.57 min). HRFAB-MS  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{N}_6\text{PS}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 計算値 653.1795, 実測値 653.1819. UV:  $\lambda_{\text{max}} = 251$  nm.  $R_f$  0.67 (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20/80, v/v).

10

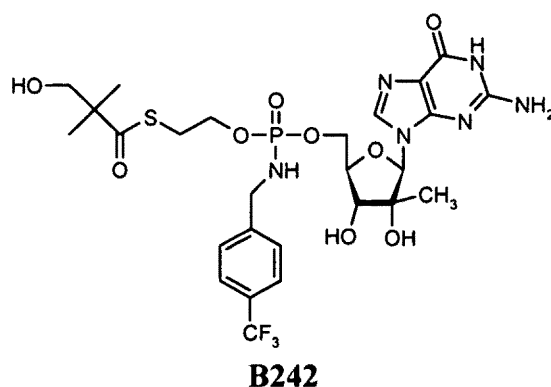
20

【 0 4 5 7】

(実施例11)

B242、2'-C-メチルグアノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-(4-トリフルオロメチル)ベンジルホスホラミダート誘導体の調製:

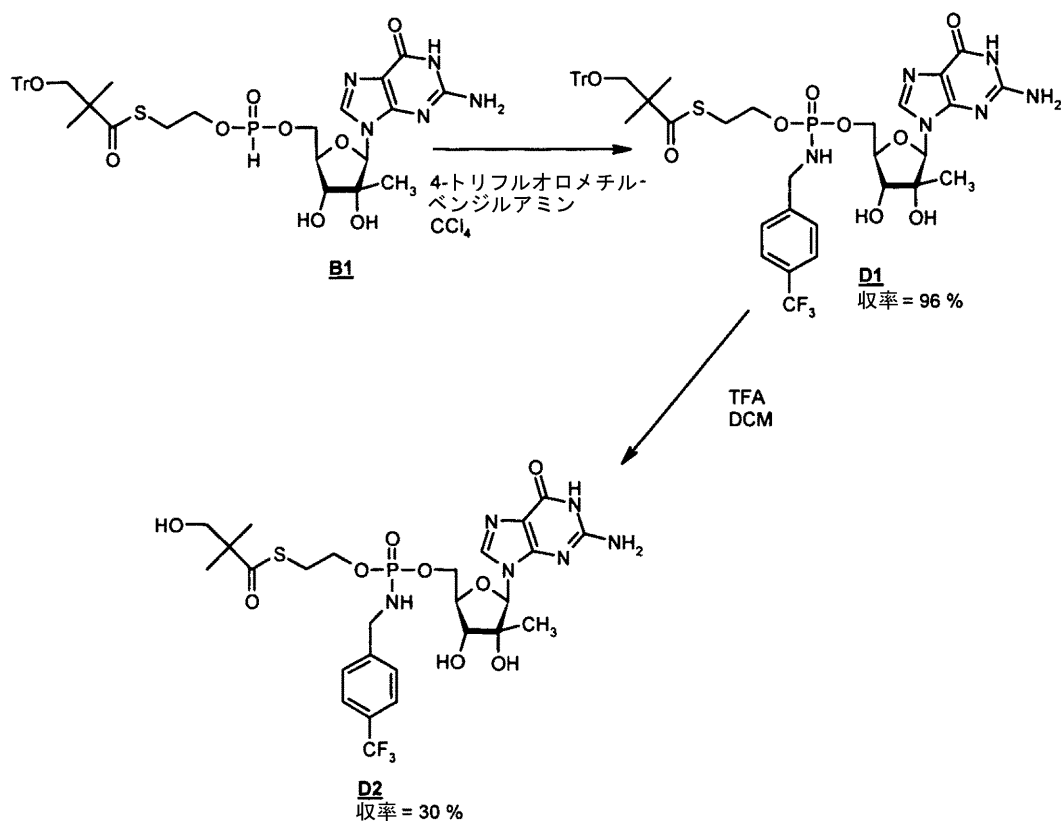
【化 1 6 5】



30

合成スキーム

## 【化 1 6 6】



10

20

30

2'-C-メチルグアノシン-5'-イル-N-(4-トリフルオロメチル)-ベンジルアミニル-O-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート (D1) :

四塩化炭素無水物中の化合物B1[化合物7、実施例3、手順Aを参照されたい。] (355mg、0.465mmol) の溶液に、(4.65mL) 4-トリフルオロメチルベンジルアミン (331 μL、2.324mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間30分間攪拌して、減圧下で濃縮した (30℃を上限とする浴温)。生じる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供して、ジクロロメタン中の0~10% メタノール勾配で溶出し、白色固体としてD1を得た。(420mg、96%)。化合物D1 :



【化 1 6 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.77-7.20 (m, 20H, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub> 及び <sup>δ</sup>H-8), 6.57 (ls, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.84-5.75 (m, 2H, H-1' 及び <sup>δ</sup>PNH), 5.50 (m, 1H, OH-3'), 4.26-3.86 (m, 8H, H-3', H-4', H-5', CH<sub>2</sub>O 及び <sup>δ</sup>CH<sub>2</sub>N), 3.10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>S, J<sub>CH<sub>2</sub>S-CH<sub>2</sub>O</sub> = 4.0 Hz), 3.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OTr), 1,11 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 0,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 204.0 (C=O), 157.2 (C-4), 154.2 (C-2), 151.3 (C-6), 145.8-143.9 (4C, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 及び <sup>δ</sup>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 135.6 (C-8), 129.0-120.0 (20C, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 及び <sup>δ</sup>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 117.0 (C-5), 91.0 (C-1'), 86.1 (C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), 80.7 (C-3'), 78.7 (C-2'), 73.3 (C-4'), 70.0 (CH<sub>2</sub>OTr), 65.9 (CH<sub>2</sub>O), 64.4 (C-5'), 50.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTr), 44.2 (CH<sub>2</sub>N), 28.8 (CH<sub>2</sub>S), 22.7 (2C, 2 CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.80 (s), 9.64 (s). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -60.8 (s). LR LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 937.3 (M-H<sup>-</sup>) 935.4 (5.47 min). UV: λ<sub>max</sub> = 254 nm. R<sub>f</sub> 0.61 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

10

20

【 0 4 5 8】

O-(ヒドロキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)-2'-C-メチルグアノシン-5'-イル-N-(4-トリフルオロメチル)-ベンジルアミノルホスフェートB242 (化合物D2) :

化合物D1 (400mg、0.427mmol) をジクロロメタン (1.6mL) に溶解して、TFA (160 μL) で処理した。混合物を室温で15分間攪拌して、次いでエタノールで希釈して、乾燥まで蒸発させて (30 を上回らない浴温)、トルエンと共に同時蒸発させた。生じる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供して、ジクロロメタン中の0-15% メタノールを勾配で溶出して、次いで水中の勾配0~100% アセトニトリルで溶出する逆相 (C 18) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、水/ジオキサンの混合物から凍結乾燥して、化合物B2742 (化合物D2) (90mg、30%、白い凍結乾燥粉末) を得た。B242 (化合物D2) :

30

【化 1 6 8】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.54 (ls, 1H, NH), 7.75 (s, 1H, H-8), 7.75-7.52 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 6.50 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.82-5.74 (m, 2H, H-1' 及び δPNH), 5.40 (m, 1H, OH-3'), 5.17 (s, 1H, OH-2'), 4.92 (t, 1H, OH, J<sub>OH-CH<sub>2</sub></sub> = 4.0 Hz), 4.26-3.84 (m, 8H, H-3', H-4', H-5', CH<sub>2</sub>O 及び δCH<sub>2</sub>N), 3.41 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OH, J<sub>CH<sub>2</sub>-OH</sub> = 4.0 Hz), 3.03 (t, 2H, CH<sub>2</sub>S, J<sub>CH<sub>2</sub>S-CH<sub>2</sub>O</sub> = 8.0 Hz), 1.07 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 0.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 204.4 (C=O), 157.2 (C-4), 154.1 (C-2), 151.2 (C-6), 145.9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 135.8 (C-8), 128.3-125.4 (6C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>), 117.0 (C-5), 90.9 (C-1'), 80.5 (C-3'), 78.7 (C-2'), 73.2 (C-4'), 68.8 (CH<sub>2</sub>OH), 66.0 (CH<sub>2</sub>O), 64.4 (C-5'), 52.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 44.3 (CH<sub>2</sub>N), 28.7 (CH<sub>2</sub>S), 22.3 (2C, 2 CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.62 (s), 9.77 (s). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -60.8 (s). LR LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 695.2 (M-H<sup>-</sup>) 693.4 (4.25 min). HRFAB-MS C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>9</sub>N<sub>6</sub>F<sub>3</sub>PS (M+H<sup>+</sup>) 計算値 695.1876, 実測値 695.1874. UV: λ<sub>max</sub> = 253 nm. R<sub>f</sub> 0.43 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 20/80, v/v).

10

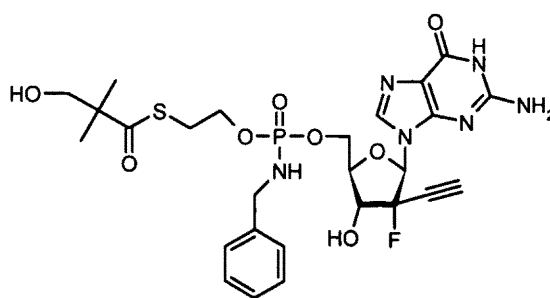
20

【 0 4 5 9】

(実施例 12)

B503、9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-β-D-エリスロ-フラノシル]-グアニンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

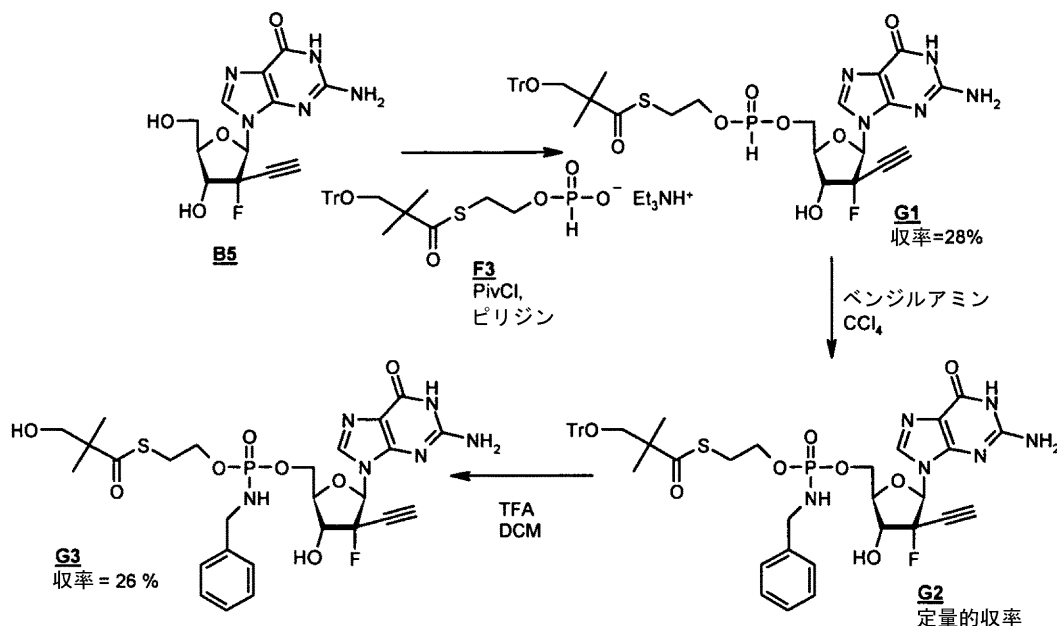
【化 1 6 9】

**B503**

30

合成スキーム：

## 【化170】



{ 9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-β-D-エリスロ-フラノシル]-グアニン }-5'-イル-O-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)H-ホスホナート (G1) :

20

化合物B5[未発表の結果] (100mg、0.32mmol)、及び化合物F3[実施例2の化合物5を参照されたい] (246mg、0.42mmol)をピリジン無水物と共に同時蒸発させて、この溶媒(4.8mL)に溶解した。塩化ピバロイル(80μL、0.64mmol)を-15℃にて滴状に添加し、溶液を同じ温度にて2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、0.5M、NH<sub>4</sub>Clの水溶液で中和した。混合物をジクロロメタンと0.5M、NH<sub>4</sub>Cl水溶液との間で分けて、有機相を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、減圧下で蒸発させ(30℃を上回らない浴温)、トルエンで2回同時蒸発させた。粗製混合物をジクロロメタン中の0-10%メタノール勾配+0.2%酢酸で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した、無色油状物(68mg、28%)として所望の生成物G1を得た。化合物G1 :

30

## 【化171】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.72 (ls, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, H-8), 7.35-7.11 (m 15H, 3 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.59 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.36 (d, 1H, OH-3', J<sub>OH-3'</sub> = 7.6 Hz), 6.14 (d, 1H, H-1', J<sub>H-1'-F</sub> = 18.0 Hz), 4.65 (m, 1H, H-3'), 4.40-4.33 (m, 2H, H-5'), 4.10-4.01 (m, 3H, H-4' and CH<sub>2</sub>O), 3.93 (d, 1H, CCH, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 5.6 Hz), 3.15-3.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OTr).

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.50 (s), 9.22 (s). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -156.5 (m). LR LC/MS (B) (M+Na<sup>+</sup>) 798.2 (M-H<sup>-</sup>) 774.2 (4.93 min). UV: λ<sub>max</sub> = 254 nm. R<sub>f</sub> 0.48 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

40

## 【0460】

N-ベンジルアミノニル-{ 9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-β-D-エリスロ-フラノシル]-グアニン }-5'-イル-O-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート (G2)

## 【0461】

四塩化炭素無水物 (880  $\mu$ L) 中の化合物G1 (68mg、0.088mmol) の溶液に、ベンジルアミン (48  $\mu$ L、0.44mmol) を滴状に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、乾燥まで蒸発させた (30  $^{\circ}$ C を上回らない浴温)。粗製混合物をジクロロメタン中の勾配0~10%メタノールで溶出するシリカゲルプラグで濾過し、白色固体 (80mg、定量的収率) として化合物G2を得た。化合物G2:

【化172】

$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,

DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.95 (s) 9.80 (s).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -157.5 (m). LR

LC/MS (B) (M+H $^{+}$ ) 881.3 (M-H $^{-}$ ) 879.4 (5.18 min). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  = 254 nm.  $R_f$  0.31

(MeOH/CH $_2$ Cl, 15/85, v/v).

10

【0462】

N-ベンジルアミノニル- {9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル- $\beta$ -D-エリスロ-フラノシル]-グアニン} -5'-イル-O-(ヒドロキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェートB503 (化合物G3):

化合物G2 (80mg、0.09mmol) をジクロロメタン (320  $\mu$ L) に溶解して、TFA (32  $\mu$ L) で処理した。混合物を室温で10分間攪拌して、ジクロロメタン中の0-30%メタノール勾配で溶出する固相抽出カラムを通して濾過して、次いで水中の0~100%アセトニトリル勾配で溶出する逆相 (C18) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、水/ジオキサンの混合物から凍結乾燥させ、化合物B503 (化合物G3) (15mg、26%、白い凍結乾燥された粉末) を得た。B503 (化合物G3):

20

【化173】

$^1\text{H}$  NMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.61 (ls, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, H-8), 7.30-7.18 (m, 5H, C $_6$ H $_5$ ),

6.60 (ls, 2H, NH $_2$ ), 6.32 (m, 1H, OH-3'), 6.11及び6.12 (2 d, 2 x 1H, 2 H-1',  $J_{1'-F}$  =

18.0 Hz), 5.68 (m, 1H, PNH), 4.93 (t, 1H, OH,  $J_{\text{OH-CH}_2}$  = 5.5 Hz), 4.61 (m, 1H, H-3'),

4.26-4.18 (m, 2H, H-5'), 4.08 (m, 1H, H-4'), 3.98-3.82 (m, 5H, CH $_2$ O, CH $_2$ N及び

CCH), 3.42 (d, 2H, CH $_2$ OH,  $J_{\text{CH}_2\text{-OH}}$  = 5.0 Hz), 3.01 (m, 2H, CH $_2$ S), 1.09 (s, 6H, 2

CH $_3$ ).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.92 (s), 9.79(s).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,

DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -156.8 (m). LR LC/MS (B) (M+H $^{+}$ ) 639.2 (M-H $^{-}$ ) 637.3 (3.85 min).

HRFAB-MS C $_{26}$ H $_{33}$ O $_8$ N $_6$ FPS (M+H $^{+}$ ) 計算値 639.1802, 実測値 639.1816. UV:

$\lambda_{\text{max}}$  = 253 nm.  $R_f$  0.46 (MeOH/CH $_2$ Cl, 20/80, v/v).

30

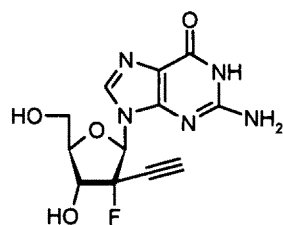
40

【0463】

開始ヌクレオシドは、以下の通りに合成した:

9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- $\beta$ -D-エリスロ-フラノシル]-グアニン (D961、実施例12の開始ヌクレオシド) の合成、及びその三リン酸誘導体B427の合成

【化174】



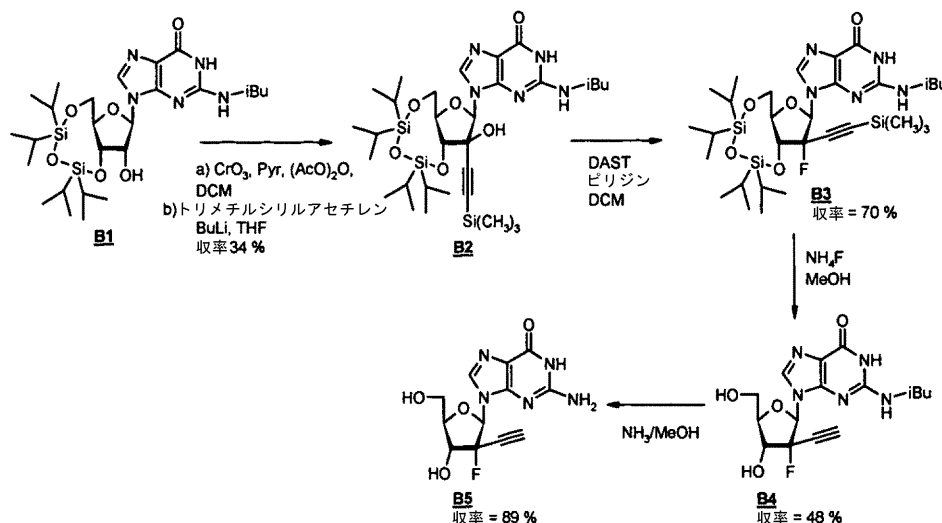
D961

10

【0464】

合成スキーム：

【化175】



20

40

50

9-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-リボ-フラノシル]-N<sup>2</sup>-イソブチル-グアニン (B1) : Hirao, I. ; Ishikawa, M. ; Miura, K. Chem. Lett. 1986, 11, 1929-1932.

30

9-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル-D-アラビノ-フラノシル]-N<sup>2</sup>-イソブチル-グアニン (B2) : ジクロロメタン (220mL) 中のCrO<sub>3</sub> (11.07g, 110.76mmol) の懸濁液に、0 にて無水酢酸 (10.4mL, 110.76mmol) 、及びピリジン無水物 (17.82mL, 221.52mmol) を添加した。ジクロロメタン (110mL) 中の溶液中の化合物B1 (22g, 36.92mmol) を滴状に添加した。冷却浴を除去して、生じる溶液を室温で5時間撹拌した。反応混合物を冷却酢酸エチルに注いで、シリカ、及びセライトゲルプラグを通して濾過して、乾燥まで濃縮して、トルエンで2回同時蒸発させた。得られた残渣をジクロロメタンに溶解して、一晚過剰MgSO<sub>4</sub>と共に撹拌して、濾過して、蒸発させ、ケトンを得た。トリメチルシリルアセチレン (12.5mL, 88.60mmol) をアルゴン下でTHF無水物 (98mL) に溶解した。ブチリチウム (55.4mL, ヘキサン中の1.6M) を-78 にて滴状に添加した。反応混合物を-78 にて30分間撹拌し、次いで-55 まで暖めた。THF (49mL) 中の溶液のケトンに-78 にて滴状に添加した。反応混合物を-78 にて1時間撹拌し、次いで-30 まで暖めて、3時間撹拌した。反応を、-78 にて飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (72mL) を慎重に添加することによってクエンチした。室温に温めた後、混合物を酢酸エチルで希釈して、飽和かん水で2回洗浄し、乾燥乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させて、乾燥まで濃縮した。粗製物質をジクロロメタン中の1.5% MeOHで溶出するカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、淡黄色の泡として化合物B2 (8.59g, 34%、2工程) を得た。化合物B2 :

## 【化 1 7 6】

NMR  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.10 (ls, 1H, NH), 11.69 (ls, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, H-8), 6.69 (s, 1H, OH), 5.94 (s, 1H, H-1'), 4.29 (d, 1H, H-3',  $J_{3',4'} = 5.5$  Hz), 3.85-3.95 (m, 3H, H-4', H-5' 及び H-5''), 2.46 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90-1.08 (m, 30H, iPr 及び CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.00 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). LC/MS (A): (M+H<sup>+</sup>) 692.4 (24.96 min). UV:  $\lambda_{\text{max}1} = 254$  nm,  $\lambda_{\text{max}2} = 281$  nm.  $R_f$  0.34 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

10

## 【 0 4 6 5】

9-[(2R)-2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチル-シリルエチニル]-D-エリスロ-フラノシル]-N<sup>2</sup>-イソブチリル-グアニン (B3) :

化合物B2 (2.00g, 2.89mmol) をアルゴン下で乾燥DCM (60mL) に溶解して、ピリジン (1.45mL, 18.06mmol) を添加した。反応混合物を -20 に冷却して、DAST (4.11mL, 31.35mmol) を滴状に添加した。添加の完成後、冷却浴を除去した。攪拌を1時間15分間続けて、混合物を酢酸エチルで溶解して、飽和NaHCO<sub>3</sub> に注ぎ、5分間攪拌した。有機層を飽和かん水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、DCM (2%) 中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、黄色の油として所望の化合物B3 (1.41g, 70%) を得た。化合物B3 :

20

## 【化 1 7 7】

NMR  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.22 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, H-8), 6.21 (d, 1H, H-1',  $J_{1',F} = 15.6$  Hz), 4.54 (dd, 1H, H-3',  $J_{3',F} = 23.6$  Hz,  $J_{3',4'} = 9.8$  Hz), 4.33 (m, 1H, H-5',  $^2J_{5',5''} = 13.1$  Hz), 4.16 (m, 1H, H-5''), 2.81 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13-1.03 (m, 34 H, iPr 及び CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  $^3J_{H-H} = 6.9$  Hz). NMR  $^{19}\text{F}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -160.26 (dd,  $J_{F-1'} = 16.1$  Hz,  $J_{F-3'} = 23.3$  Hz). LC/MS (A): (M+H<sup>+</sup>) 694.7 (24.02 min). LRFAB-MS (GT): 694 (M+H)<sup>+</sup>, 692 (M-H)<sup>-</sup>. UV:  $\lambda_{\text{max}} = 256$  nm.  $R_f$  0.46 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 05/95, v/v).

30

## 【 0 4 6 6】

9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ]-D-エリスロ-フラノシル]-N<sup>2</sup>-イソブチリル-グアニン (B4) :

化合物B3 (1.31g, 1.89mmol) をメタノール (13.8mL) に溶解して、フッ化アンモニウム (908.9mg, 24.54mmol) を添加した。生じる溶液を1時間還流にて攪拌して、乾燥まで蒸発させた。粗製物質をジクロロメタン中の6~10%メタノール段階勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の油として化合物B4 (344mg, 48%) を得た。化合物B4 :

40

【化 1 7 8】

NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.18 (ls, 1H, NH), 11.77 (ls, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, H-8), 6.29 (d, 1H, OH-3',  $J_{\text{OH-3'}}$  = 7.5 Hz), 6.20 (d, 1H, H-1',  $J_{1'-\text{F}}$  = 16.2 Hz), 5.39 (t, 1H, OH-5',  $J_{\text{OH-5'}}$  = 5.1 Hz), 4.52 (dt, 1H, H-3',  $J_{3'-\text{F}}$  = 22.9 Hz), 3.98 (m, 1H, H-4'), 3.90-3.85 (m, 2H, H-5'及びエチニル), 3.72 (m, 1H, H-5''), 2.52 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.14 (d, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $^3J_{\text{H-H}}$  = 6.9 Hz). NMR  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  180.7 (C-6), 155.3 (C-2), 148.9 (C-4), 137.3 (C-8), 120.4 (C-5), 95.8 (d, C-2',  $^1J_{2'-\text{F}}$  = 182.1 Hz), 87.7 (d, C-1',  $^2J_{1'-\text{F}}$  = 39.2 Hz), 83.4 (d, CCH,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 9.1 Hz), 82.6 (C-4'), 75.9 (d, CCH,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 31.2 Hz), 72.9 (d, C-3',  $^2J_{3'-\text{F}}$  = 19.1 Hz), 59.3 (C-5'). NMR  $^{19}\text{F}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -158.9 (m). LC/MS (A): (M+H<sup>+</sup>) 380.3 (8.34 min). UV:  $\lambda_{\text{max}1}$  = 260 nm,  $\lambda_{\text{max}2}$  = 277 nm.  $R_f$  0.40 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

10

【0 4 6 7】

9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- $\beta$ -D-エリスロ-フラノシル]-グアニン D961 (化合物B5) :

20

化合物B4 (0.78g, 1.33mmol) を飽和メタノール性アンモニア (62mL) に溶解して、室温で20時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で乾燥まで蒸発させた。残渣を水に溶解して、酢酸エチルで2回洗浄した。水層を蒸発させて、水中の2~15%アセトニトリル勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィー (C18) で精製した。次いで、得られた残渣を、熱い酢酸エチルに溶解し、濾過して、乾燥させ、固体の黄色としてD961 (化合物B5) (134mg, 33%) を得た。

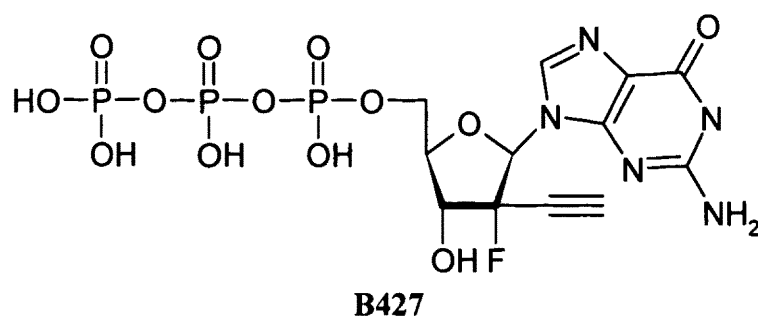
【化 1 7 9】

NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.70 (ls, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, H-8), 6.60 (ls, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.21 (d, 1H, OH-3',  $J_{\text{OH-3'}}$  = 7.6 Hz), 5.83 (d, 1H, H-1',  $J_{1'-\text{F}}$  = 16.9 Hz), 5.29 (t, 1H, OH-5',  $J_{\text{OH-5'}}$  = 5.2 Hz), 4.50 (td, 1H, H-3',  $J_{3'-\text{F}}$  = 22.8 Hz,  $J_{3'-4'}$  = 9.2 Hz), 3.93-3.81 (m, 3H, H-4', H-5'及びエチニル), 3.70 (m, 1H, H-5''). NMR  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157.2 (C-6), 154.3 (C-2), 151.05 (C-4), 135.1 (C-8), 116.7 (C-5), 96.4 (d, C-2',  $^1J_{\text{C-F}}$  = 182.1 Hz), 87.4 (d, C-1',  $^2J_{\text{C-F}}$  = 39.2 Hz), 83.1 (d, CCH,  $J_{\text{C-F}}$  = 9.1 Hz), 82.4 (C-4'), 76.2 (d, CCH,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 31.2 Hz), 73.2 (d, C-3',  $^2J_{\text{C-F}}$  = 20.1 Hz), 59.5 (C-5'). NMR  $^{19}\text{F}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -158.5 (m). LC/MS (A): (M+H<sup>+</sup>) 310.1 (5.55 min). LRFAB-MS (GT): 619 (2M+H)<sup>+</sup>, 310 (M+H)<sup>+</sup>, 152 (B+H)<sup>+</sup>, 617 (2M-H)<sup>-</sup>, 308 (M-H)<sup>-</sup>. UV:  $\lambda_{\text{max}}$  = 254 nm.

30

40

【化180】

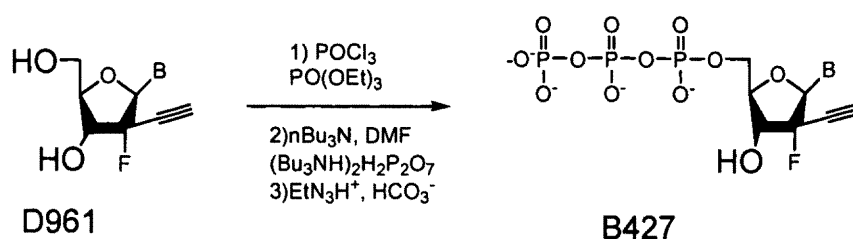


10

【0468】

合成スキーム：

【化181】



20

ヌクレオシド5'-トリホスフェートの調製のための標準的手順：(Ludwig, J. Acta Biochim. Biophys. Acad. sci. Hung. 1981, 16, 131-133.)

トリエチルホスフェート (750  $\mu$ L) 中のヌクレオシド (0.286mmol) の溶液に、塩化ホスホリル (75  $\mu$ L, 0.807mmol) を0 にて添加した。この反応混合物Aを5 にて一晩撹拌した。トリブチルアンモニウムピロリン酸 (PPI/ $\text{Bu}_3\text{N}$  1/1,5、1g、2.19mmol) をDMF無水物 (2mL) に溶解した。トリブチルアミン (420  $\mu$ L、1.76mmol) をPPIに添加して、生じる混合物を0 にて15分間撹拌した。2.4mLのこの溶液を反応混合物Aに添加した。反応混合物を0 にて1分間撹拌した。反応をTEAB 1M (pH = 7,5、10mL) で慎重にクエンチし、0 にて20分撹拌し、次いで水、及び酢酸エチルで希釈した。水相を減圧下で濃縮した。粗製物質を $10^{-3}$ -1M TEABの勾配で溶出するDEAE-セファデックスクロマトグラフィーに供した。所望の画分を合わせて、減圧下で濃縮して、水/メタノールの混合物と共に同時蒸発させて、最後に水と共に同時蒸発させた。生じる残渣を半分取HPLCで精製した。予想される生成物を含む画分を減圧下で濃縮して、水/メタノールの混合物と共に同時蒸発させ、水から凍結乾燥させた。トリエチルアンモニウム塩トリホスフェートをダウエックス $\text{Na}^+$ 樹脂カラムで、水で3回溶出させ、水からナトリウム塩まで凍結乾燥後に得た。

30

【0469】

9-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- $\beta$ -D-エリスロ-フラノシル]-グアニン5'-トリホスフェートナトリウム塩 (B427)：

40



【化 1 8 2】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7.97 (s, 1H,  $H$ -8), 6.19 (d, 1H,  $H$ -1',  $^3J_{1'-F} = 16.0$  Hz), 4.70 (m,  $\text{H}_2\text{O}$  下の 1H,  $H$ -3'), 4.39 (m, 1H,  $H$ -5'), 4.29-4.22 (m, 2H,  $H$ -4' 及び  $H$ -5''), 2.98 (d, 1H, エチニル,  $^4J_{H-F} = 5.0$  Hz).  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): -10.50 (d, 1P,  $P_\gamma$ ,  $J_{P_\gamma-P\beta} = 19.4$  Hz), -11.03 (d, 1P,  $P_\alpha$ ,  $J_{P_\alpha-P\beta} = 19.4$  Hz), -22.38 (t, 1P,  $P_\beta$ ,  $J_{P\beta-P_\gamma} = J_{P\beta-P_\alpha} = 19.4$  Hz).  $\text{NMR } ^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  -159,1 (m).  $\text{LRFAB-MS (GT)}$ : 638 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 616 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 594 ( $\text{M}-\text{Na}+2\text{H}$ ) $^+$ , 572 ( $\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}$ ) $^+$ , 550 ( $\text{M}-3\text{Na}+4\text{H}$ ) $^+$ , 592 ( $\text{M}-\text{Na}$ ) $^-$ , 570 ( $\text{M}-2\text{Na}+\text{H}$ ) $^-$ , 548 ( $\text{M}-3\text{Na}+2\text{H}$ ) $^-$ .

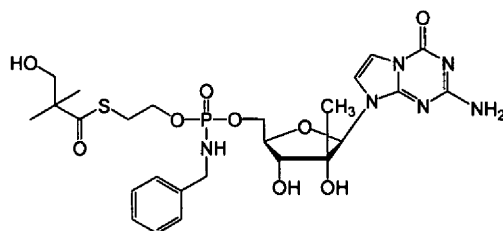
10

【 0 4 7 0】

(実施例13)

B306、2'-C-メチル-5-アザ-7-デアザ-グアノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

【化 1 8 3】

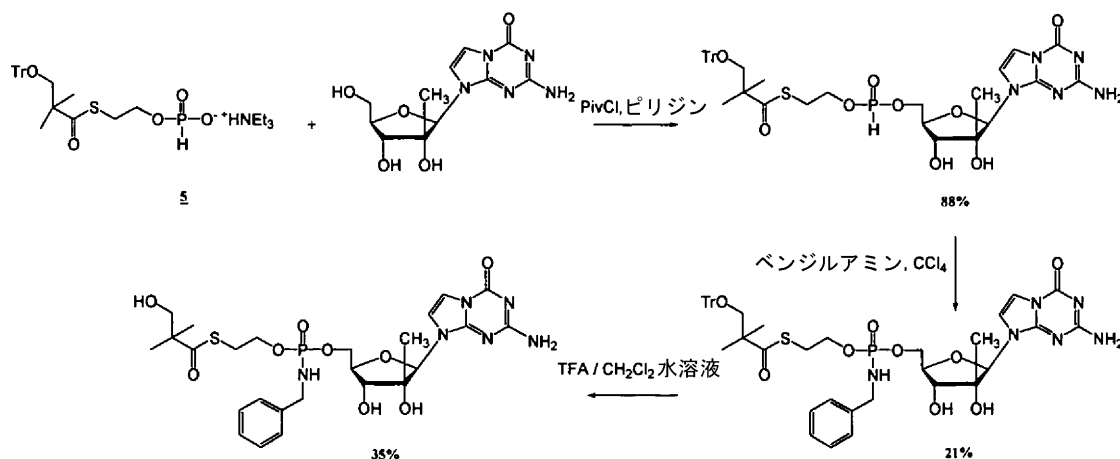


B306

20

合成スキーム：

【化 1 8 4】



30

40

プロヌクレオチドB306 (25mg、6% 全収率) は、実施例4において調製したプロヌクレオチドの合成のために記述したものと同様の手順の後に、その親ヌクレオチド2'-C-メチル-5-アザ-7-デアザ-グアノシン (200mg、0.67mmol) から合成され、白い凍結乾燥粉末として単離された。

## 【化185】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.90-0.91 (d,  $J=2.56$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J=4.26$  Hz, 6H), 3.07-3.10 (t,  $J=6.66$  Hz, 2H), 3.42 (d,  $J=5.64$  Hz, 2H), 3.86-3.99 (m, 6H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.90-4.93 (t,  $J=5.64$  Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.46-5.50 (m, 1H) 5.62-5.69 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 5H);  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.80-9.95 (2s); Scan ES $^+$  627 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 261.7$  nm; HPLC (8分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}}=3.18$  min  $\lambda_{\text{max}} = 258.4$  nm.

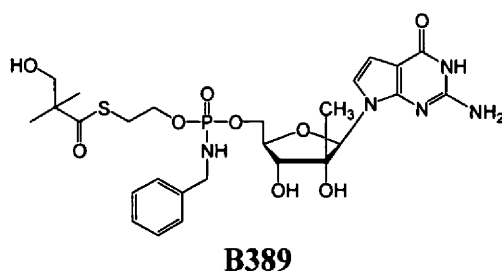
10

## 【0471】

(実施例14)

B389、2'-C-メチル-7-デアザ-グアノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

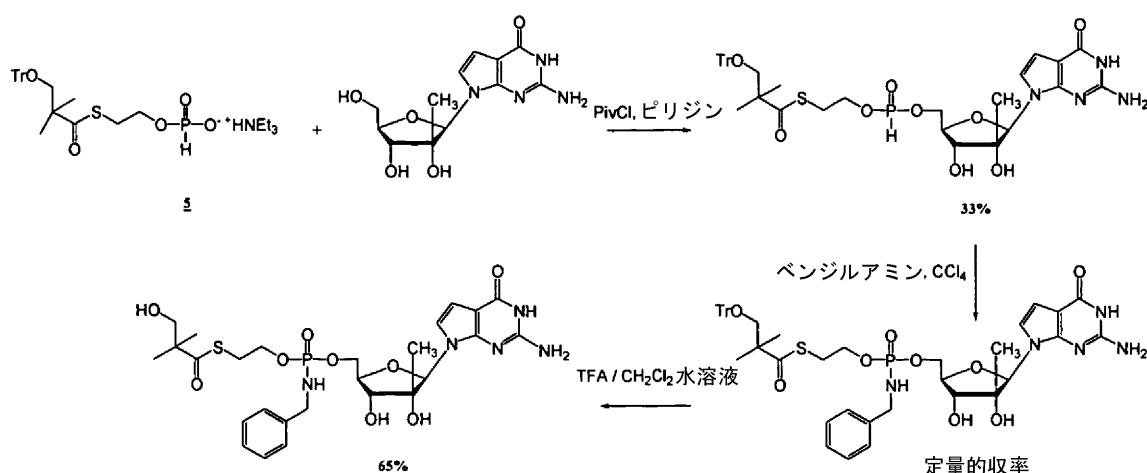
## 【化186】



20

合成スキーム：

## 【化187】



30

40

プロヌクレオチドB389 (80mg、21% 全収率) は、実施例4において調製したプロヌクレオチドの合成のために記述したものと同様の手順の後に、その親ヌクレオシド2'-C-メチル-7-デアザグアノシン (200mg、0.67mmol) から合成され、白い凍結乾燥粉末として単離された。

## 【化188】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.74 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 3.0 (t,  $J=6.10$  Hz, 2H), 3.42 (d,  $J=5.49$  Hz, 2H), 3.8-4.0 (2m, 6H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.90-4.93 (t,  $J=5.36$  Hz, 1H), 4.96-4.98 (d,  $J=4.76$  Hz, 1H), 5.31-5.36 (m, 1H), 5.57-5.67 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.21-6.26 (m, 3H), 6.76 (d,  $J=22$  Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 10.34 (brs, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.77及び9.90 (2s); Scan ES $^+$  626 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 258.7$  nm; HPLC(8分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}} = 3.84$  min  $\lambda_{\text{max}} = 259.6$  nm.

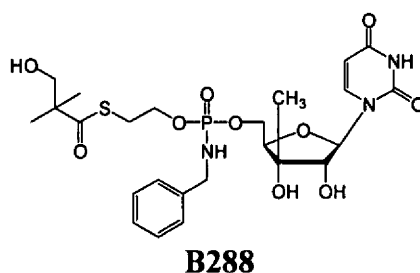
10

## 【0472】

(実施例15)

B288、3'-C-メチルウリジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

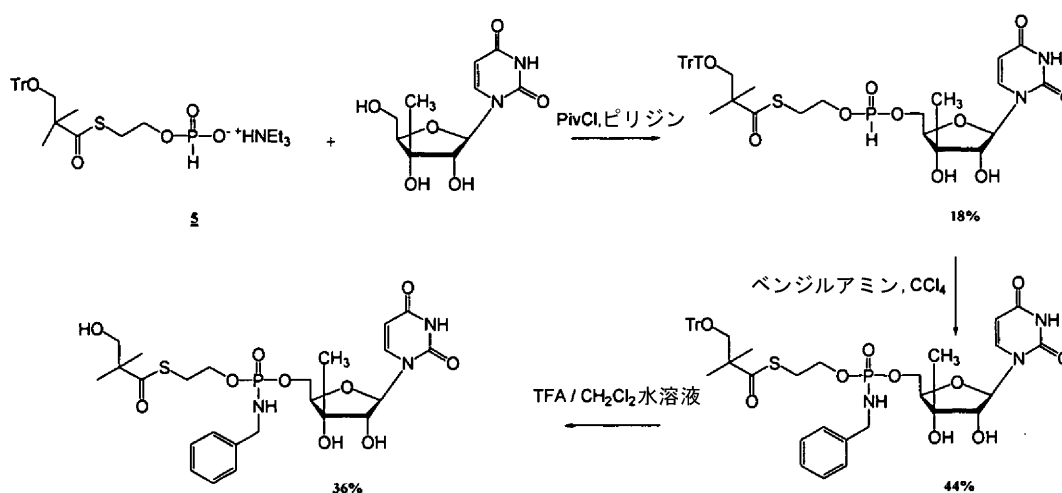
## 【化189】



20

合成スキーム：

## 【化190-1】



30

40

プロヌクレオチドB288 (34mg、3% 全収率) は、実施例4において調製したプロヌクレオチドの合成のために記述したものと同様の手順の後に、その親ヌクレオシド3'-C-メチルウリジン (513mg、1.99mmol) から合成され白い凍結乾燥粉末として単離された。

【化190-2】

 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400

MHz)  $\delta$  (ppm) 1.09 (s, 6H), 1.15 (s, 3H), 3.00-3.05 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.42 (d,  $J=6.13\text{Hz}$ , 2H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 6H), 4.92-4.94 (t,  $J=5.40\text{ Hz}$ , 1H), 4.97 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.59-5.62 (m, 1H), 5.67-5.78 (m, 1H), 5.83-5.87 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.66-7.71 (m, 1H), 11.32 (brs, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.66及び9.95 (2s); Scan  $\text{ES}^+ 588 (\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 261.7\text{ nm}$ .

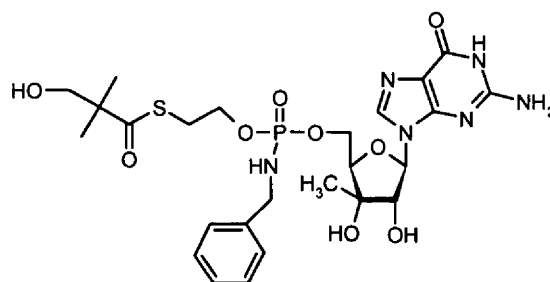
10

【0473】

(実施例16)

B350、3'-C-メチルグアノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

【化191】

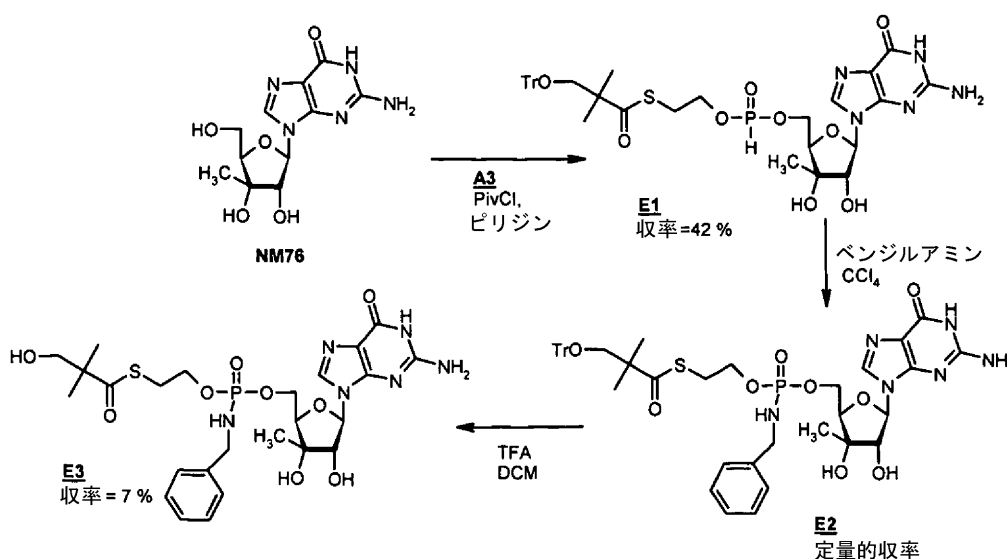


B350

20

合成スキーム：

【化192】



30

40

3'-C-メチルグアノシン-5'-イル-O-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)H-ホスホナート (E1)：

3'-C-メチルグアノシン (NM76) (233.7mg, 0.79mmol) 及び化合物A3 [実施例2の化合物5を参照されたい] (504.9mg, 0.87mmol) は、無水ピリジンと共に同時蒸発させ、この溶媒 (11.8mL) に溶解した。

塩化ピバロイル (193.7  $\mu\text{L}$ , 1.57mmol) を -15 にて滴状に添加して、溶液を同じ温度

50

にて2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、0.5M、NH<sub>4</sub>Clの水溶液中で中和した。混合物をジクロロメタンと0.5M、NH<sub>4</sub>Cl水溶液との間で分けて、有機相を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥して、減圧下で蒸発させ（30℃を上回らない浴温）、トルエンで2回同時蒸発させた。粗製混合物をジクロロメタン中の0~10%メタノール勾配+0.2%酢酸で溶出するシリカゲルプラグで濾過して所望の生成物E1（250mg、42%）を得た。化合物E1：  
【化193】

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.93 (s), 9.13(s). LR LC/MS

(M+H<sup>+</sup>) 521.1 (5.88 min). UV: λ<sub>max</sub> = 262 nm. R<sub>f</sub> 0.21 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

10

【0474】

N-ベンジルアミノニル-3'-C-メチルグアノシン-5'-イル-0-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート(E2)：

四塩化炭素無水物(3.3mL)中の化合物E1(250mg、0.33mmol)の溶液に、ベンジルアミン(178μL、1.637mmol)を滴状に添加した。反応混合物を室温で1時間30分間攪拌して、乾燥まで蒸発させた(30℃を上回らない浴温)。粗製混合物をジクロロメタン中の0~30%メタノール勾配で溶出するシリカゲルプラグで濾過して、白色固体(290mg、定量的収率)として化合物にE2を得た。化合物E2：

【化194】

20

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.91 (s), 9.74 (s). LR LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 869.3 (M-H<sup>-</sup>) 867.7 (5.20 min).

UV: λ<sub>max</sub> = 253 nm. R<sub>f</sub> 0.13 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 10/90, v/v).

【0475】

N-ベンジルアミノニル-0-(ヒドロキシル-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)-3'-C-メチルグアノシン-5'-イルホスフェートB350(化合物E3)：

化合物E2(290mg、0.33mmol)をジクロロメタン(1.16mL)に溶解して、TFA(113μL)で処理した。混合物を10分間室温で攪拌して、次いでエタノールで希釈して、乾燥まで蒸発させて(30℃を上回らない浴温)、トルエンと共に同時蒸発させた。生じる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供して、ジクロロメタン中の0-30%メタノール勾配で溶出させ、次いで水中の勾配0-100%アセトニトリルで溶出する逆相(C18)シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、水/ジオキサンの混合物から凍結乾燥させ、B350(化合物E3)(15mg、7%、白い凍結乾燥された粉末)を得た。B350(化合物E3)：

30

【化195】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.60

(m, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, H-8), 7.30-7.19 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.47 (ls, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.72-5.59 (m, 2H, H-1'及びPNH), 5.51 (d, 1H, OH-2', J<sub>OH2'-1'</sub> = 8.0 Hz), 4.94-4.92 (2H, OH-3'及びOH), 4.28 (m, 1H, H-2'), 4.01-3.83 (m, 7H, H-4', H-5', CH<sub>2</sub>O及びCH<sub>2</sub>N), 3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.02 (t, 2H, CH<sub>2</sub>S, J<sub>CH2S-CH2O</sub> = 6.0 Hz), 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

40

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,86 (s), 9,72 (s). LR LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 627.2 (M-H<sup>-</sup>) 625.5 (3.87 min). HRFAB-MS C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>9</sub>N<sub>6</sub>PS (M+H<sup>+</sup>)

計算値 627.2002, 実測値 627.2014. UV: λ<sub>max</sub> = 251 nm.

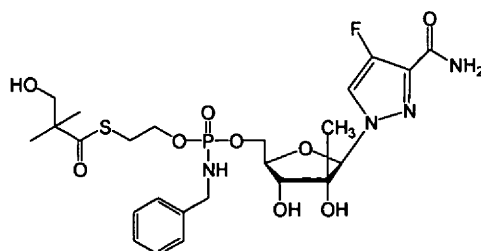
50

【 0 4 7 6 】

(実施例17)

B305、1-[2-C-メチル- -リボフラノシル]-3-カルボキシアミド-4-フルオロ-ピラゾールのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

【化196】

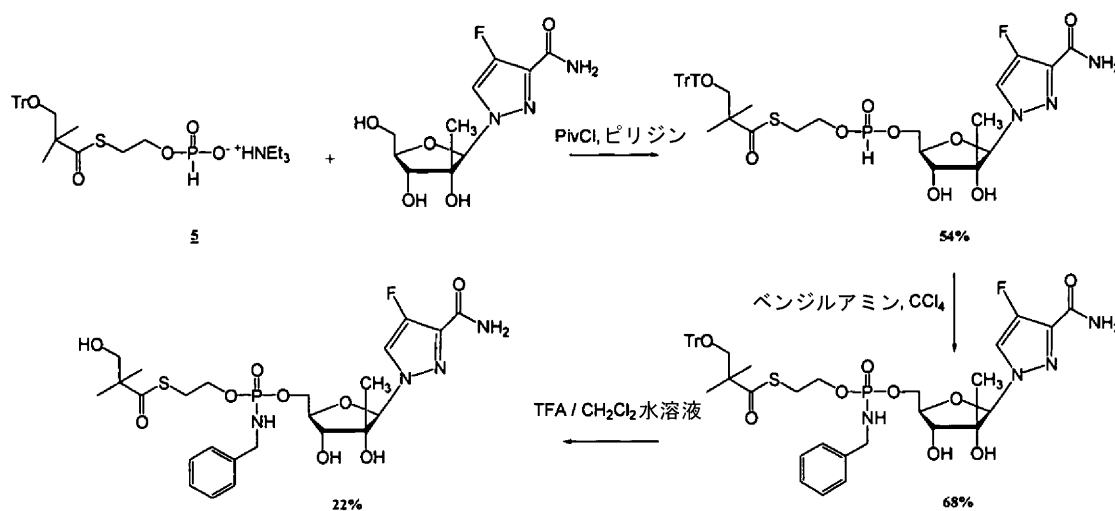


B305

10

合成スキーム：

【化197】



20

30

プロヌクレオチドB305 (28.3mg、8% 全収率) は、実施例4において調製したプロヌクレオチドの合成のために記述したものと同様の手順の後に、その親ヌクレオシド1-[2-C-メチル- -リボフラノシル]-ピラゾロ-3-カルボキサミド-4-フルオロ (180mg、0.65mmol) から合成され、白い凍結乾燥粉末として単離された。

【化198】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.75 (s, 3H), 1.08-1.09 (d,  $J=3.35$  Hz, 6H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.40-3.42 (m, 2H), 3.85-4.03 (m, 5H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.89-4.92 (m, 1H), 5.25-5.29 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.56-5.64 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.26-7.50 (m, 7H), 8.05 (d,  $J=4.32$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.75 及び 9.90 (2s);  $^{19}\text{F NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -170.70 (d,  $J=61.74$  Hz, 1F); Scan ES $^+$  605 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 233.7$  nm; HPLC(10分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}} = 4.56$  min  $\lambda_{\text{max}} = 235.2$  nm.

40

【 0 4 7 7 】

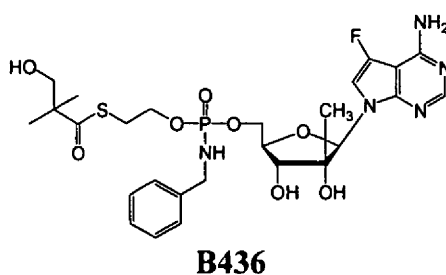
(実施例18)

B436、2'-C-メチル-7-デアザ-7-フルオロ-アデノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジ

50

## ルホスホラミダート誘導体の調製

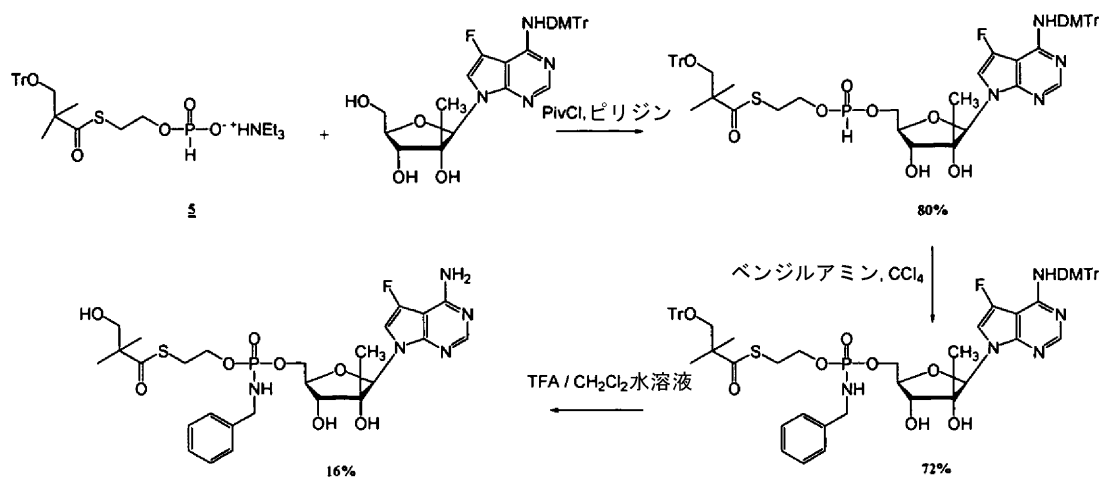
【化199】



10

合成スキーム：

【化200】



20

プロヌクレオチドB436 (30mg、9% 全収率) は、実施例2 (手順A、ストラテジーb) において調製したプロヌクレオチドの合成ために記述したものと同様の手順の後に、2'-C-メチル-7-デアザ-6-NH-ジメトキシトリチル-アデノシン (320mg、0.53mmol) をその親ヌクレオチドから合成され、白い凍結乾燥粉末として単離された。

30

【化201】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 0.66

(s, 3H), 1.02 (s, 6H), 2.95-2.98 (t, *J* = 6.10 Hz, 2H), 3.35 (d, *J* = 5.49 Hz, 2H), 3.77-3.85 (m, 3H), 3.88-3.95 (m, 3H), 4.03-4.18 (m, 2H), 4.83-4.86 (t, *J* = 5.44 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.21-5.25 (t, *J* = 7.40 Hz, 1H), 5.55-5.66 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.9-7.3

(m, 8H), 8.01 (s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz) δ (ppm) 9.77及び9.89 (2s); <sup>19</sup>F NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO, 235 MHz) δ (ppm) -166.85 (d, *J* = 14.16 Hz, 1F); Scan ES<sup>+</sup>

40

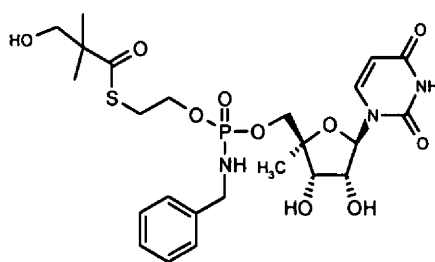
628(M+H)<sup>+</sup>, λ<sub>max</sub> = 280.7 nm; HPLC(10分間にわたり、0-100%ACN) t<sub>R</sub> = 4.78 min  
λ<sub>max</sub> = 280.8 nm.

【0478】

(実施例19)

B589、4'-C-メチルウリジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

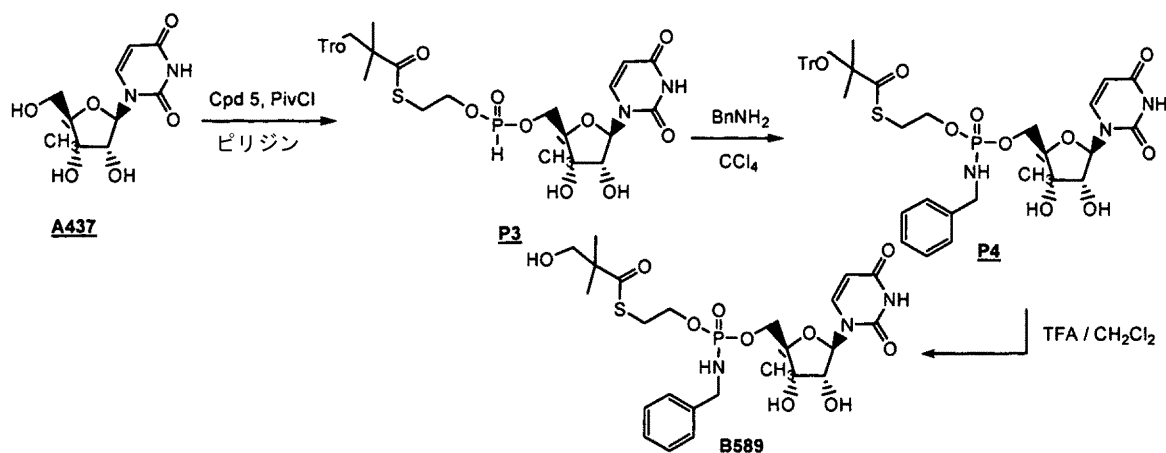
【化 2 0 2】

**B589**

10

合成スキーム：

【化 2 0 3】



20

実施例4のために記述した手順に従って、かつ4'-C-メチルウリジン (A437) (200mg、0.77mmol) から開始して、中間体P3を最初に生成し (62mg、11%。 $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ 、162MHz)  $\delta$  (ppm) 9.15、9.56 (2s) ; Scan ES $^+$  747 (M+Na) $^+$ 、 $\lambda_{\text{max}}=259.7\text{nm}$ )、次いで第2の工程の間に化合物P4を (28mg、39%。Scan ES $^+$  852 (M+Na) $^+$ )、及び最後に、所望のプロドラッグB589が、ジオキサン (21mg、58%) からの凍結乾燥後の白色粉末として得られた。

30

【化 2 0 4】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,

400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.10 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 3.03 (t,  $J=6.42$  Hz, 2H), 3.15 (d,  $J=5.29$  Hz, 1H), 3.42 (d,  $J=5.67$  Hz, 2H), 3.72-4.16 (m, 7H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.92 (t,  $J=5.29$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J=5.29$  Hz, 1H), 5.36-5.38 (2d, 1H), 5.57-5.60 (2d, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 5.78-5.80 (2d, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H), 7.60-7.64 (2d, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.58, 9.77 (2s); Scan ES $^+$  610 (M+Na) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}}=260.7$  nm.

40

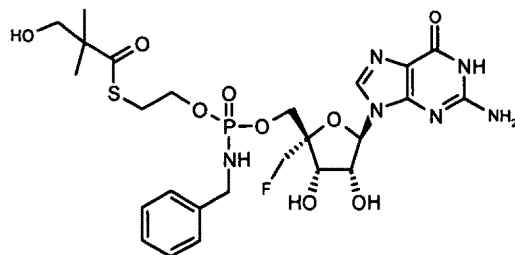
【 0 4 7 9】

(実施例20)

B678、4'-C-フルオロメチルグアノシンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製



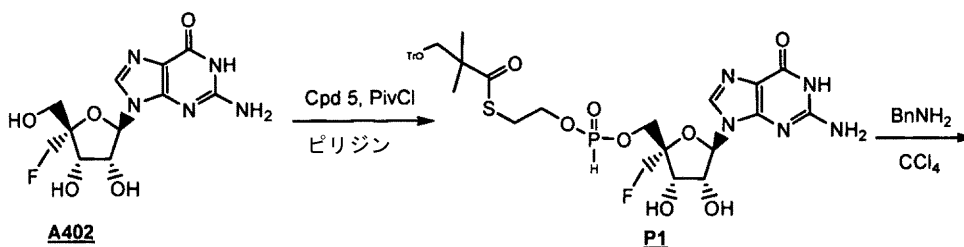
【化205】

**B678**

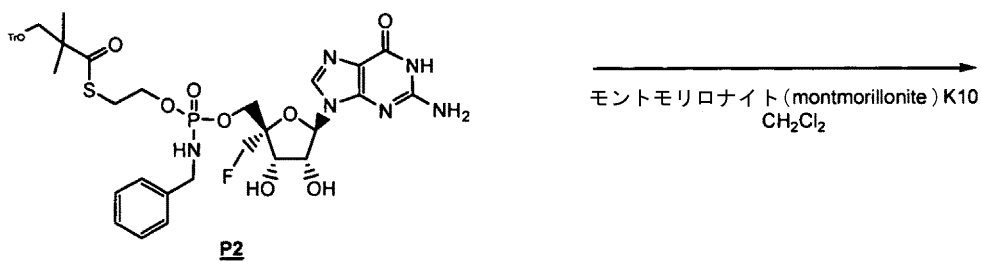
10

合成スキーム：

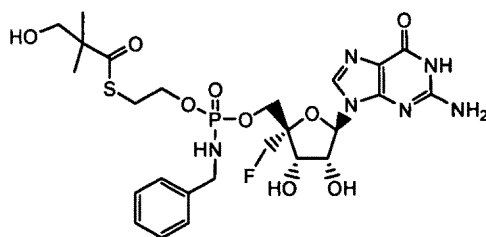
【化206】



20



30

**B678**

実施例3において記述した手順Aの手順に従って、かつ4'-C-フルオロメチルグアノシン (A402) (69.4mg、0.22mmol) から開始して、化合物P1 (67.5mg、39%) は、第1の工程後に中間体として得られた。Scan ES-780 (M-H)<sup>+</sup>。第2の工程により、中間体P2の形成に至った (57.5mg ; 76%)。化合物P2 (26.3mg、0.03mmol) をジクロロメタン (1mL) に溶解して、モンモリロナイトK10 (150mg) で処理して、室温で1時間攪拌した。反応混合物を直接シリカSPEチューブ上に沈澱させて、ジクロロメタン中の0~100% MeOH勾配で抽出して、白色粉末 (7.7mg、40%) としてジオキサン / 水B678からの凍結乾燥後に得た。

40

【化207】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 1.09 (2 ls, 6H), 3.03-3.05 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.87-4.00 (m, 6H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.43-4.66 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.52 (d, *J*= 4.36 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.70-5.73 (m, 1H), 5.75-5.77 (d, *J*= 8.05 Hz, 1H), 6.52 (ls, 2H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.92 (2s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz) δ (ppm) 9.70, 9.83 (2s); <sup>19</sup>F NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO, 235 MHz) δ (ppm) -235.92, -236.25 (2s); Scan ES<sup>+</sup> 645 (M+H)<sup>+</sup>, λ<sub>max</sub> = 250.7 nm HPLC(8分間にわたり、0-100%ACN) t<sub>R</sub> = 3.91 min λ<sub>max</sub> = 251.1 nm.

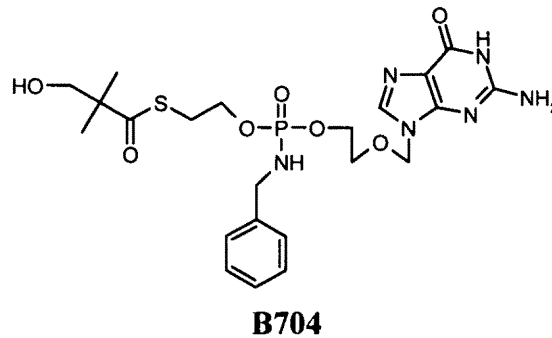
10

【0480】

(実施例21)

B704、アシクロピルのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミデート誘導体の調製

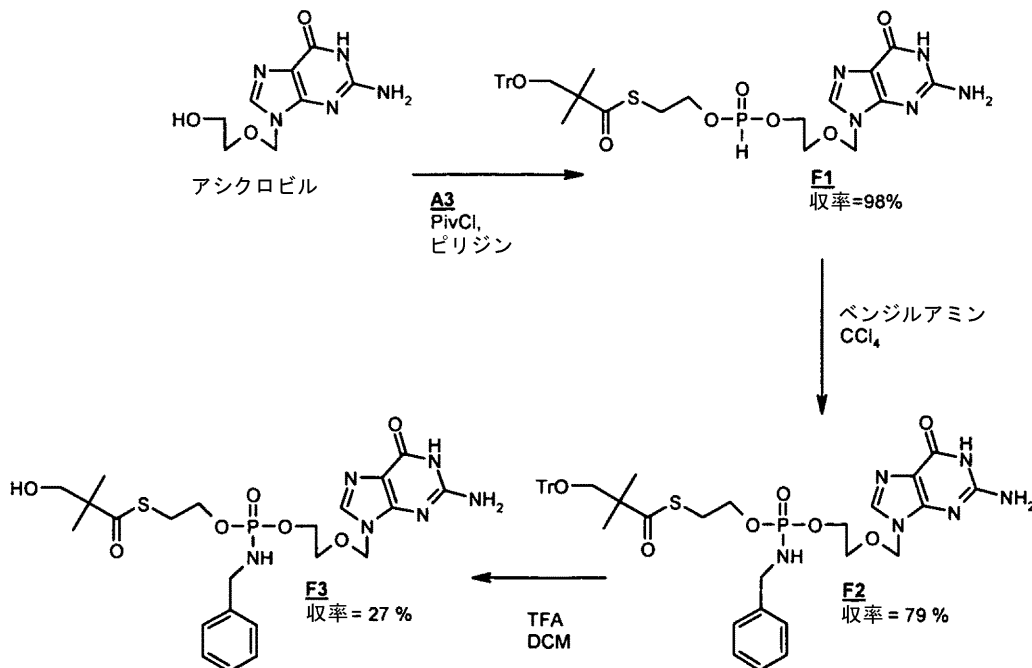
【化208】



20

合成スキーム：

【化209】



40

スキーム1

50

9-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-グアニン-5'-イル-0-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)H-ホスホナート (F1) ;

アシクロビル (200mg、0.89mmol)、及び化合物A3[実施例2の化合物5を参照されたい] (674.2mg、1.15mmol) をピリジン無水物と共に同時蒸発させて、この溶媒 (13.3mL) に溶解した。塩化ピパロイル (162  $\mu$ L、1.15mmol) を -15 にて滴状に添加して、溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈して、0.5M、NH<sub>4</sub>Clの水溶液中で中和した。混合物をジクロロメタンと0.5M、NH<sub>4</sub>Cl水溶液との間で分けて、有機相を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥して、減圧下で蒸発させ (30 を上回らない浴温)、トルエンで2回同時蒸発させた。粗製混合物をジクロロメタン中の0~15% メタノール勾配+0.2% 酢酸で溶出するシリカゲルプラグで濾過して、所望の生成物F1 (602mg、98%) を得た。化合物 F1 : LR LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 691.9 (M-H<sup>-</sup>) 690.0 (4.82 min). UV:  $\lambda_{\max}$  = 254 nm.。 10

【 0 4 8 1 】

N-ベンジルアミノニル-9-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-グアニン-5'-イル-0-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート (F2) :

四塩化炭素無水物 (8.7mL) 中の化合物F1 (602mg、0.87mmol) の溶液に、ベンジルアミン (475  $\mu$ L、4.35mmol) を滴状に添加した。反応混合物を室温で1時間30分間攪拌して、乾燥まで蒸発させた (30 を上回らない浴温)。粗製混合物をジクロロメタン中の0~10% メタノール勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供して、白色固体 (550mg、79%) として化合物F2を得た。化合物F2 :

【 化 2 1 0 】 20

### <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.77 (s, 1H, H-8), 7.58-7.17 (m, 20H, 4 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.68 (ls, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.59 (m, 1H, PNH), 5.32 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>N), 3.92-3.78 (m, 6H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>N, POCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.51 (t, 2H, POCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, J<sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub></sub> = 5.2 Hz), 3.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OTr), 3.00 (t, 2H, CH<sub>2</sub>S, J<sub>CH<sub>2</sub>S-CH<sub>2</sub>O</sub> = 5.6 Hz), 1.12 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  204.0 (C=O), 157.2 (C-4), 154.6 (C-2), 151.8 (C-6), 143.9 (4 C, 4 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 136.9 (C-8), 128.9-127.2 (20C, 4 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 117.0 (C-5), 86.3 (1C, C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 72.3 (OCH<sub>2</sub>N), 70.0 (CH<sub>2</sub>OTr), 68.2 (POCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.8 (POCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.2 (CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>O), 50.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>N), 28.8 (CH<sub>2</sub>S), 22.8 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,79 (s). LR LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 797.2 (5.15 min). UV:  $\lambda_{\max}$  = 254 nm. R<sub>f</sub> 0.57 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v). 30

【 0 4 8 2 】

N-ベンジルアミノニル-9-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-グアニン-5'-イル-0-(ヒドロキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェートB704 (化合物F3) :

化合物F2 (550mg、0.69mmol) をジクロロメタン (2.2mL) に溶解して、TFA (220  $\mu$ L) で処理した。混合物を15分間室温で攪拌して、ジクロロメタン中の0~15% メタノール勾配で溶出する固相抽出カラムを通して濾過して、次いで水中の0~100% アセトニトリル勾配で溶出する逆相 (C 18) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、水/ジオキサンの混合物から凍結乾燥させ、B704 (化合物F3) (103mg、27%、白い凍結乾燥された粉末) を得た。B704 (化合物F3) : 40

【化 2 1 1】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.57 (ls, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, H-8), 7.29-7.18 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.49 (ls, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.55 (m, 1H, PNH), 5.33 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ), 4.92 (t, 1H, OH,  $J_{\text{OH-CH}_2} = 5.2$  Hz), 3.94-3.73 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.60 (t, 2H,  $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 4.2$  Hz), 3.42 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{-OH}} = 4.4$  Hz), 3.00 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{S-CH}_2\text{O}} = 6.4$  Hz), 1.10 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  204.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 157.2 (C-4), 154.4 (C-2), 151.9 (C-6), 141.0 (1C,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 138.1 (C-8), 128.6-127.2 (5C,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 117.0 (C-5), 72.3 ( $\text{OCH}_2\text{N}$ ), 68.8 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 68.2 ( $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.7 ( $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{O}$ ), 52.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 44.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 22.3 (2C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.76 (s). LR LC/MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 555.9 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) 553.9 (3.77 min). HRFAB-MS  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}_6\text{PS}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 計算値 555.1791, 実測値 555.1795. UV:  $\lambda_{\text{max}} = 250$  nm.

10

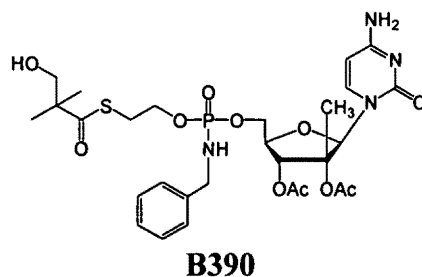
20

【 0 4 8 3】

(実施例22)

B390、2'-C-メチル-2',3'-ジ-O-アセチル-シチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

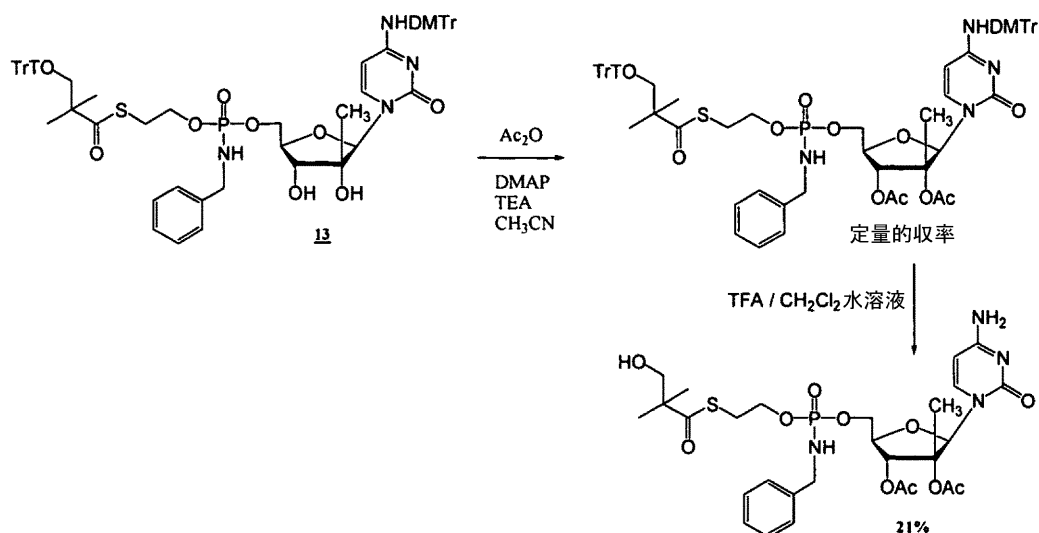
【化 2 1 2】



30

合成スキーム：

## 【化 2 1 3】



10

20

アセトニトリル無水物中のプロヌクレオチド13（実施例2、手順A、ストラテジーbを参照されたい）（300mg、0.27mmol）の溶液に、トリエチルアミン（92  $\mu$ l）無水酢酸（2.2eq、54  $\mu$ l）、及び4-ジメチルアミノピリジン（0.1eq、4mg）を連続して添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、トリエチルアミン（92  $\mu$ l）、無水酢酸（2.2eq、54  $\mu$ l）、及び4-ジメチルアミノピリジン（0.1eq、4mg）を再び添加した。減圧下で溶媒を除去後、粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中のメタノール[0-5%]の段階勾配）、完全に保護されたプロヌクレオチド（329mg、定量的収率）を得た。最後に、この化合物をトリフルオロ酢酸（132  $\mu$ l）、及び塩化メチレン（3.9mL）の混合物で処理した。室温で1時間30分攪拌後、トリフルオロ酢酸（132  $\mu$ l）を再び添加して、混合物を1時間以上攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、トルエンと共に同時蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中のメタノール[0~10%]の段階勾配）、凍結乾燥させ、白色粉末としてB390（36.4mg、21%）を得た。

30

## 【化 2 1 4】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.10 (s, 6H), 1.33 (d,  $J$ = 2.60 Hz, 3H), 2.05 (s, 6H), 3.01-3.04 (t,  $J$ = 6.54 Hz, 2H), 3.31 (d,  $J$ = 5.45 Hz, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 4.09-4.11 (m, 2H), 4.21-4.23 (m, 1H), 4.90-4.93 (t,  $J$ = 5.71 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.67-5.73 (m, 2H), 6.20(m, 1H), 7.21-7.27 (m, 7H), 7.54 (m, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.69及び9.86 (2s); Scan ES<sup>+</sup> 671 (M+H)<sup>+</sup>,  $\lambda_{\text{max}}$  = 273.7 nm; HPLC (10分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}}$  = 5.04 min  $\lambda_{\text{max}}$  = 233.7 nm及び271.4 nm.

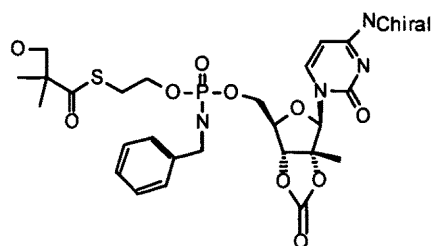
40

## 【 0 4 8 4】

(実施例23)

B302の調製

【化 2 1 5】

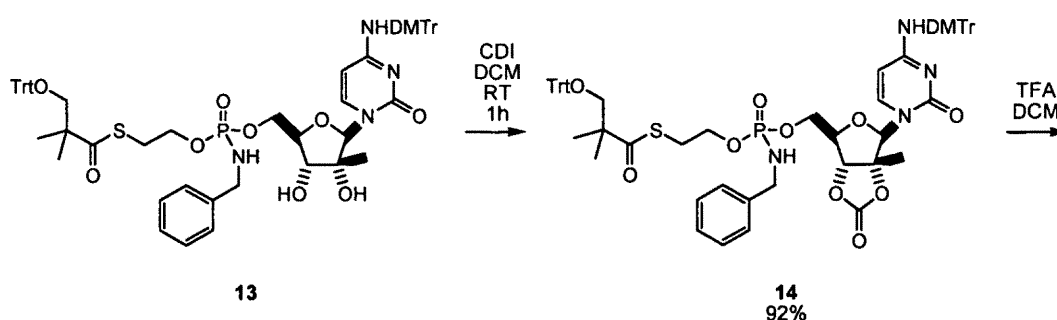
**B302**

10

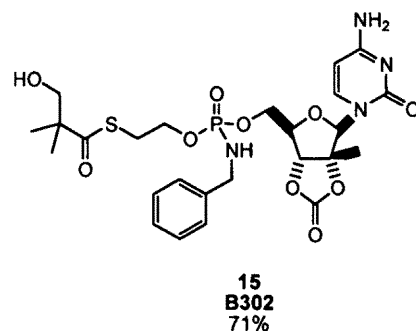
2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート 2',3'-環状カルボナート誘導体の合成

以下のストラテジーを合成のために使用した：

【化 2 1 6】



20



30

保護されたホスホラミダート13 (1.72g、1.52mmol) をアルゴン下でジクロロメタン無水物 (17mL) に溶解した。1,1'-カルボニルジイミダゾール (251mg、1.55mmol) を添加して、反応混合物をアルゴン下で室温にて1時間攪拌した。

【0485】

TLC (DCM中の8% MeOH) による解析では、出発材料 (Rf 0.35) の生成物 (Rf 0.56) への不完全な変換を示した。HPLC解析 (方法Test20、272nm) により、プロファイルを確認した：9% 出発材料 (Rt 7.30分)、及び91% 生成物 (Rt 7.97分)。

40

CDIのさらなる部分 (299mg、1.84mmol、総計) を添加して、混合物を室温にて24時間攪拌したままにし、その時間の後、HPLCによる分析では、1.5% SM、及び97.5% Pを示した。

【0486】

反応混合物を真空中で蒸発させて、オフホワイトの泡 (1.97g) を得た。酢酸エチルで溶出するシリカゲルプラグカラムによって精製し、適切な画分の蒸発により、白い泡 (1.62g、92%、収率) として、保護された環状カルボナート14 ( $C_{65}H_{65}N_4O_{12}PS$  1157.27  $g\ mol^{-1}$ ) を得た。

【化 2 1 7】

TLC (8%

MeOH in DCM): Rf 0.56; HPLC Test20 AUC: 99.5% @ 254 nm, Rt 7.97 min;  $m/z$  (ESI-): 1155.9 [M-H]<sup>-</sup> 100%;  $m/z$  (ESI+): 1157.5 [M+H]<sup>+</sup> 100%, 1179.5 [M+Na]<sup>+</sup> 20%.

【0 4 8 7】

保護された環状カルボナート14 (1.50g、1.30mmol) をアルゴン下で室温にてジクロロメタン無水物 (15mL) に溶解した。純粋なトリフルオロ酢酸 (1.77g、15.5mmol) を反応混合物に滴下し、次いで室温で45分間攪拌した。HPLC (方法Test20、272nm) による解析では、出発材料 (Rt 7.97分) の消失、及び生成物 (Rt 3.80分) の形成を示した。

10

【0 4 8 8】

無水メタノール (5mL) を反応混合物に添加して、溶媒 (10mL) を真空中で25℃にて部分的に除去した。さらなるメタノール (7mL) を混合物に添加し、次いでこれを蒸発させてオレンジに残渣を得た。ヘキサン/TBME 3:2 (12mL) で20分間トリチュレートして不透明な上清に加えて粘着性残渣を得て、これをデカントした。ヘキサン/TBME 3:2 (5mL) で1時間再びトリチュレートして、第2の上清を除去して、メタノール (3mL) と共に同時蒸発後に、淡い泡 (1.18g) を得た。

20

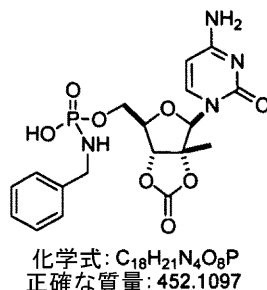
【0 4 8 9】

粗製泡を逆相クロマトグラフィー (1mLのアセトニトリルに充填して、水中の0%、10%、15%、20%、25%、30% アセトニトリルで溶出する) によって精製した。該当する画分を合わせ、25℃にて溶媒を蒸発 (1mL)、エタノールでチェイスし (chasing)、白い泡の固体 (560mg、71%、収率) として環状カルボナート15、B302を得た。

【化 2 1 8】

**B302:** C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>P 612.59 gmol<sup>-1</sup>**HPLC AUC (方法 試験20):** 99% @ 254nm, Rt 3.83min**m/z (ESI +):** 613.1 [M+H]<sup>+</sup> 100%; 1225.5 [2M+H]<sup>+</sup> 100%; 453.1 [N+H]<sup>+</sup> 95%**m/z (ESI -):** 611.4 [M-H]<sup>-</sup> 80%; 1223.9 [2M-H]<sup>-</sup> 50%; 451.3 [N-H]<sup>-</sup> 100%

フラグメントN =

全く同様な分裂が、  
B102及びB234について  
観測された

10

**v<sub>max</sub> (KBr disc) (cm<sup>-1</sup>):** 3346.4, 3206.5 O-H, 分子内 H-結合; 1815.3 C=O  
環状5員環カルボナート; 1650.9 br C=O ベース, チオエステル

20

**KF:** 1.54% H<sub>2</sub>O 含有量**比旋光度:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +9.289 (DMSO中 c 10.104mg cm<sup>-3</sup>)**融点:** 100~102°C 収縮及び軟化、104~106°C 相転移I、127~135°C 粘着性ガラスへの  
相転移II、140~150°C 粘着性残留物への部分融解、200~210°C 茶色の粘着性物質への  
分解**元素分析:** 計算値: C 49.02%; H 5.43%; N 9.15%

実測値: C 49.30%; H 5.26%; N 9.30% - 0.26% F の存在下に通した (TFAから)

30

**NMR:** <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P, COSY, TOCSY, DEPT, HSQC 及び HMBC を使用して割り当てた

【 0 4 9 0 】

【化 2 1 9】

**H NMR δ<sub>H</sub> (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):** 1.11 (6H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.30 (3H, br-s, CH<sub>3</sub>), 3.04 (2H, m, CH<sub>2</sub>S), 3.44 (2H, d, J 4Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.87-3.92 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.94-4.01 (2H, m, CH<sub>2</sub>Ph), 4.15-4.25 (2H, m, H-5', H-5''), 4.37 (1H, br-s, H-4'), 4.95 (2H, br-s, H-3', CH<sub>2</sub>OH), 5.75-5.77 (2H, 2 x d, J 7Hz, H-5, P-N-H), 6.07 (1H, br-s, H-1'), 7.22-7.25 (1H, m, Ar-H), 7.29-7.33 (4H, m, 4 x Ar-H), 7.39, 7.44 (2H, 2 x br-s, NH<sub>2</sub>), 7.62 (1H, br-d, J 7Hz, H-6)

40

【 0 4 9 1 】



【化 2 2 0】

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, d6-DMSO): 17.72 (CH<sub>3</sub>), 21.78 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.13, 28.21 (CH<sub>2</sub>S), 44.17 (PhCH<sub>2</sub>), 51.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 63.84, 63.89 (CH<sub>2</sub>O), 64.55 (C-5'), 68.29 (CH<sub>2</sub>OH), 94.23 (C-5), 126.70 (Ar-C<sub>para</sub>), 127.08, 128.11 (2 x Ar-C<sub>meta</sub>, 2 x Ar-C<sub>ortho</sub>), 140.35, 140.38 (Ar-C<sub>ipso</sub>), 152.73, 154.45 (C-2, C-4), 165.69 (C-6), 203.87 (C=OS). C-1', C-2', C-3', C-4' 及び C=O はベースラインに広がり、観測されなかった。

10

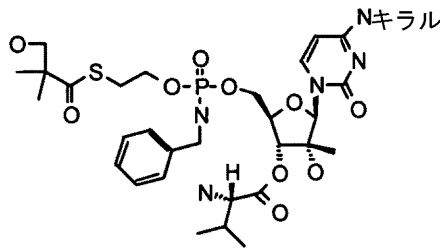
$^{31}\text{P}$  NMR  $\delta_{\text{P}}$  (162 MHz, d6-DMSO): 9.80, 9.94 (1P, 2 x s, 比 1.15:1.00)

【 0 4 9 2】

(実施例 24)

B234、3'-O-L-バリニル-2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製

【化 2 2 1】

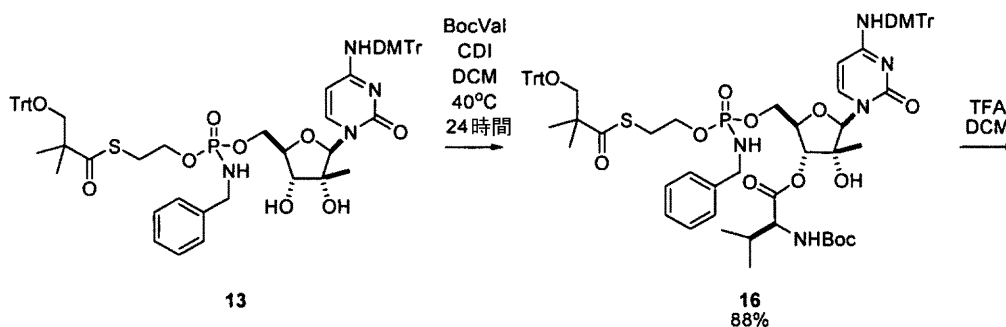


20

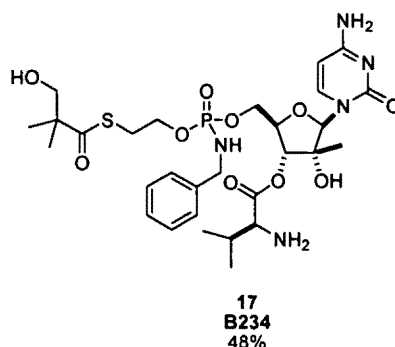
**B234**

以下のストラテジーを合成のために使用した：

## 【化 2 2 2】



10



20

Boc保護されたパリン (6.72g、30.94mmol) をDCM無水物 (50mL) に溶解して、1,1'-カルボニルジイミダゾール (4.87g、30.01mmol) をアルゴン下で室温にて添加した。気体の活発な発生が、活性化工程の間の最初に観察され、混合物を室温で30分間撹拌した。

## 【0493】

保護されたホスホラミダート13 (10.0g、8.84mmol) をアルゴン下で別々の容器においてジクロロメタン無水物 (50mL) に溶解した。活性化されたBoc-Val溶液をホスホラミダート溶液に滴状に添加し、生じる混合物を40℃まで24時間アルゴン下で加熱した。

30

## 【0494】

TLC (DCM中の8% MeOH) による解析では、出発材料13 (Rf 0.35) の生成物 (Rf 0.50) への完全な変換を示した。HPLC解析 (方法Test20、272nm) により、プロフィールを確認した：出発材料 (Rt 7.30分)、及び生成物 (Rt 9.46分)。

## 【0495】

反応混合物を真空中で蒸発させ、オフホワイトの泡を得た。酢酸エチル/ヘキサン1:1、次いで100% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCMから充填) による精製、及び適切な画分の蒸発により、白い泡 (10.3g、88%、収率) として、保護されたパリンエステル16 ( $C_{74}H_{84}N_5O_{14}PS$  1330.52  $g\text{mol}^{-1}$ ) を得た。

40

## 【化 2 2 3】

TLC (酢酸エチル): Rf 0.24; HPLC Test20

AUC: 97% @ 272 nm, Rt 9.46 min;  $m/z$  (ESI<sup>-</sup>): 1329.29 [M-H]<sup>-</sup> 100%;  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>):

1331.68 [M+H]<sup>+</sup> 25%, 303.16 [DMTr]<sup>+</sup> 100%.

## 【0496】

保護されたパリンエステル16 (3.0g、2.25mmol) をアルゴン下で室温にてジクロロメタン無水物 (22.5mL) に溶解した。純粋なトリフルオロ酢酸 (4.5mL、58.4mmol) を3分にかけて反応混合物に滴下し、次いで室温で1時間撹拌した。HPLC (方法Test20、272nm) による解析では、有意なBoc中間体 (Rt 4.60分) とともに、出発材料 (Rt 9.46分) の消失

50

、及び生成物 (Rt 3.33分) の形成を示した。

【0497】

さらなる純粋なトリフルオロ酢酸 (1.0mL、13.0mmol) を反応混合物に滴下し、次いで室温で更に1時間攪拌した。HPLC (方法Test20、272nm) による解析では、Boc中間体 (Rt 4.60分) の消失、及び生成物 (Rt 3.33分) の形成を示した。

【0498】

反応混合物を5 に冷却して、無水メタノール (50mL) を添加して、30分間攪拌した。溶媒を25 にて真空中で除去した。残渣をTBME (50mL × 3) で処理して、トリチュレートして、3回TBME溶液をデカントした。

【0499】

残留する材料を無水メタノール (5mL)、及びDCM無水物 (10mL) に溶解して、固体の炭酸水素ナトリウム (5g) を添加して、30分間攪拌し、pH 6を示した。透明な液体を、注射器フィルタを通して通過した。残留する固体の炭酸水素塩をDCM (無水物、10mL) 中の25%メタノールで洗浄して、溶液を再び濾過した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、粗製17 (2.15g) を得た。

10

【0500】

粗製物質を逆相クロマトグラフィー (15mLの水、及び3mLのアセトニトリル中に充填し、水中の0%、5%、20%、30% アセトニトリルで溶出する) によって精製した。該当する画分を合わせて、25 にて溶媒を蒸発することにより、白い泡の固体 (737mg、48%、収率) としてバリンエステル17 (B234) を得た。

20

【化224】

**B234:**  $C_{29}H_{44}N_5O_{10}PS$   $685.73\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**HPLC AUC (方法 試験20):** 99% @ 254nm, Rt 3.33min

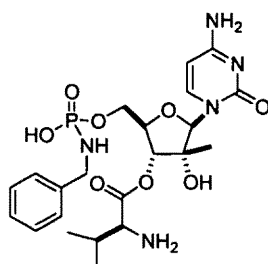
**m/z (ESI +):** 686.3  $[M+H]^+$  100%; 1371.6  $[2M+H]^+$  20%; 526.1  $[N+H]^+$  20%

**m/z (ESI -):** 744.4  $[M+OAc]^-$  35%; 1369.8  $[2M-H]^-$  35%; 1430.2  $[2M+OAc]^-$  15%; 524.5  $[N-H]^-$  100%

30

フラグメントN =

全く同様な分裂が、  
B102及びB302について  
観測された



化学式:  $C_{22}H_{32}N_5O_8P$   
正確な質量: 525.1988

**$\nu_{\max}$  (KBr disc) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3350.7, 3211.9 O-H, N-H; 1757.8 C=O エステル; 1673.9, 1652.0 C=O チオエステル, ベース

40

**KF:** 1.94%  $H_2O$  含有量

**比旋光度:**  $[\alpha]_D^{20} +44.370$  (DMSO中  $c$  10.033  $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3}$ )

**NMR:**  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{31}P$ , COSY, TOCSY, DEPT, HSQC 及び HMBCを使用して割り当てた

【0501】

【化 2 2 5】

**<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  (400 MHz, d6-DMSO):** 0.96, 0.98 (2 x 3H, 2 x s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.03 (3H, br-s, CH<sub>3</sub>), 1.11 (6H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 2.15 (1H, m, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 3.03 (2H, m, CH<sub>2</sub>S), 3.44 (2H, a-s, CH<sub>2</sub>OH), 3.85 (1H, a-d, *J* 4.8Hz, CHNH<sub>2</sub>), 3.85-3.92 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.92-4.00 (2H, m, CH<sub>2</sub>Ph), 4.06-4.11 (1H, br-m, *H*-5'), 4.17-4.20 (1H, br-m, *H*-5''), 4.27-4.29 (1H, br-m, *H*-4'), 5.08 (1H, br-s, *H*-3'), 5.73 (1H, a-t, *J* 7.3Hz, *H*-5), 5.74-5.82 (1H, m, P-N-*H*), 5.92 (1H, br-s, *H*-1'), 7.22-7.25 (1H, m, Ar-*H*), 7.28-7.32 (4H, m, 4 x Ar-*H*), 7.60, 7.63 (2 x 0.5H, 2 x d, *J* 7.3Hz, *H*-6). 2 x O-*H*及び2 x NH<sub>2</sub>は観測されなかった。

10

【 0 5 0 2】

【化 2 2 6】

**<sup>13</sup>C NMR  $\delta_C$  (100 MHz, d6-DMSO):** 17.84, 17.96 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.42, 20.48 (CH<sub>3</sub>), 21.78, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.09, 28.16 (CH<sub>2</sub>S), 29.72 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44.16 (PhCH<sub>2</sub>), 51.62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57.84 (CHNH<sub>2</sub>), 63.77, 63.81 (CH<sub>2</sub>O, C-5'), 68.26 (CH<sub>2</sub>OH), 74.67 (C-3'), 77.28 (C-4'), 78.09 (C-2'), 91.32 (C-1'), 94.22 (C-5), 126.71 (Ar-C<sub>para</sub>), 127.04, 127.08, 128.11 (2 x Ar-C<sub>meta</sub>, 2 x Ar-C<sub>ortho</sub>), 140.23, 140.27, 140.32 (Ar-C<sub>ipso</sub>, C-6), 155.06 (C-2), 165.32 (C-4), 169.65, 169.72 (CO<sub>2</sub>R), 203.84 (C=OS). C-1', C-3', C-4' はベースラインへと広がったが観測できた。

20

**<sup>31</sup>P NMR  $\delta_P$  (162 MHz, d6-DMSO):** 9.63, 9.96 (1P, 2 x s, 比1.02:1.00)

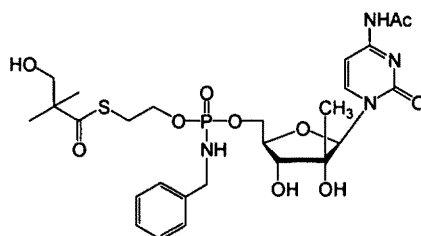
30

【 0 5 0 3】

(実施例 25)

B183、2'-C-メチル-NH-4-アセチル-シチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体の調製：

【化 2 2 7】

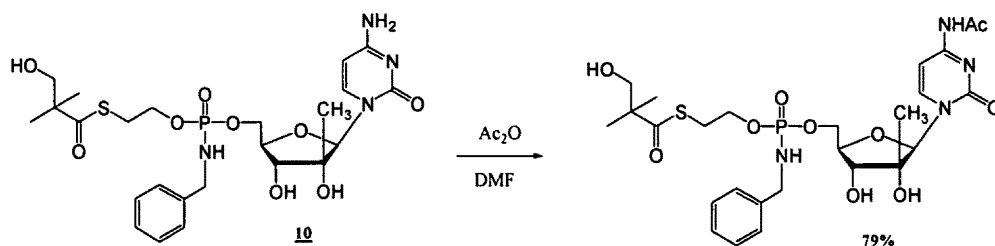


B183

40

合成スキーム：

## 【化228】



## 【0504】

10

ジメチルホルムアミド無水物 (3.4mL) 中のB102 (実施例2を参照されたい) (化合物10、200mg、0.34mmol) の溶液に、無水酢酸 (1.1eq、34  $\mu$ l) を滴状に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌して、10  $\mu$ lの無水酢酸を再び添加した。反応混合物を一晩攪拌して、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中のメタノール [0~10%] の段階勾配)、白い凍結乾燥させた粉末として単離された、所望のアセチル化されたプロヌクレオチドB183 (169mg、79%) を得た。

## 【化229】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400

20

MHz)  $\delta$  (ppm) 0.93 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 3.01-3.04 (t,  $J$  = 6.54 Hz, 2H), 3.40-3.42 (d,  $J$  = 5.10 Hz, 1H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 4H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.88-4.91 (t,  $J$  = 5.20 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.33-5.37 (t,  $J$  = 7.19 Hz, 1H), 5.67-5.78 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 5H), 7.96及び8.03 (2d,  $J$  = 7.59 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.74及び9.98 (2s); Scan ES<sup>+</sup> 629(M+H)<sup>+</sup>,  $\lambda_{\max}$  = 300.7 nm; HPLC(8分間にわたり、0-100%ACN)  $t_R$  = 4.89 min  $\lambda_{\max}$  = 302.1 nm

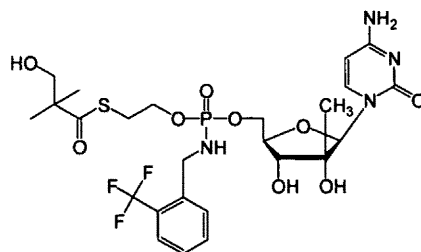
30

## 【0505】

(実施例26)

B187、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ホスホホラミダート誘導体の調製

## 【化230】

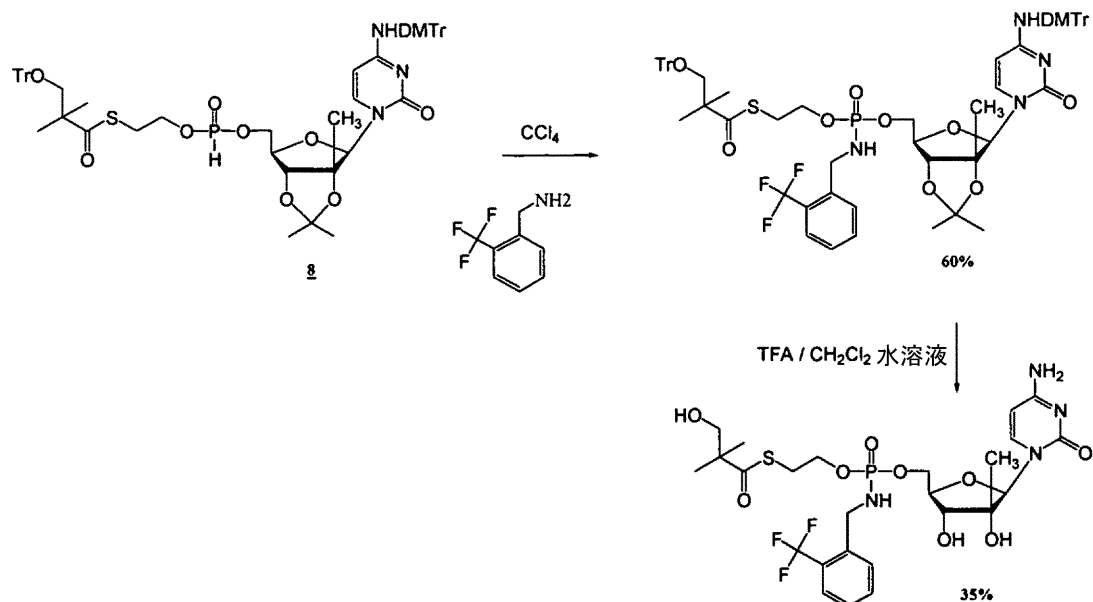


B187

40

合成スキーム：

## 【化231】



10

四塩化炭素無水物（13mL）中の化合物8（実施例2、手順A、ストラテジーaを参照されたい）（1.4g、1.3mmol）の溶液に、N-2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン（10eq、2.3g）を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌して、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中の[0-3%]メタノール段階勾配）、泡（60%）として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この化合物を実施例2、ストラテジーAにおいて記述した実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグB187（245mg、35%）に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

20

## 【化232】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400

MHz) δ (ppm) 0.92 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 3.05 (t, *J*= 6.45 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.41 (d, *J*= 5.60 Hz, 2H), 3.91-3.93 (m, 3H), 4.17-4.21 (m, 4H), 4.91 (t, *J*= 5.59 Hz, 1H), 5.06 (d, *J*= 4.25 Hz, 1H), 5.23 (t, *J*= 7.50 Hz, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 5.76-5.83 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.08及び7.16 (2s, 2H), 7.45-7.79 (m, 5H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz) δ (ppm) 9.57-9.78 (2s, 1P); <sup>19</sup>F NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO, 235 MHz) δ (ppm) -60.79 (s, 3F); Scan ES<sup>+</sup> 655 (M+H)<sup>+</sup>, λ<sub>max</sub> = 280.73 nm; HPLC (10分間にわたり、0-100%ACN) t<sub>R</sub> = 5.08 min λ<sub>max</sub> = 271.4 nm.

30

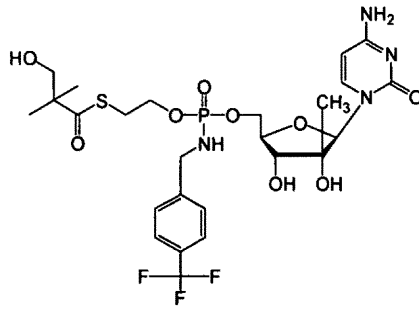
## 【0506】

(実施例27)

B399、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ホスホラミダート誘導体の調製：

40

## 【化233】

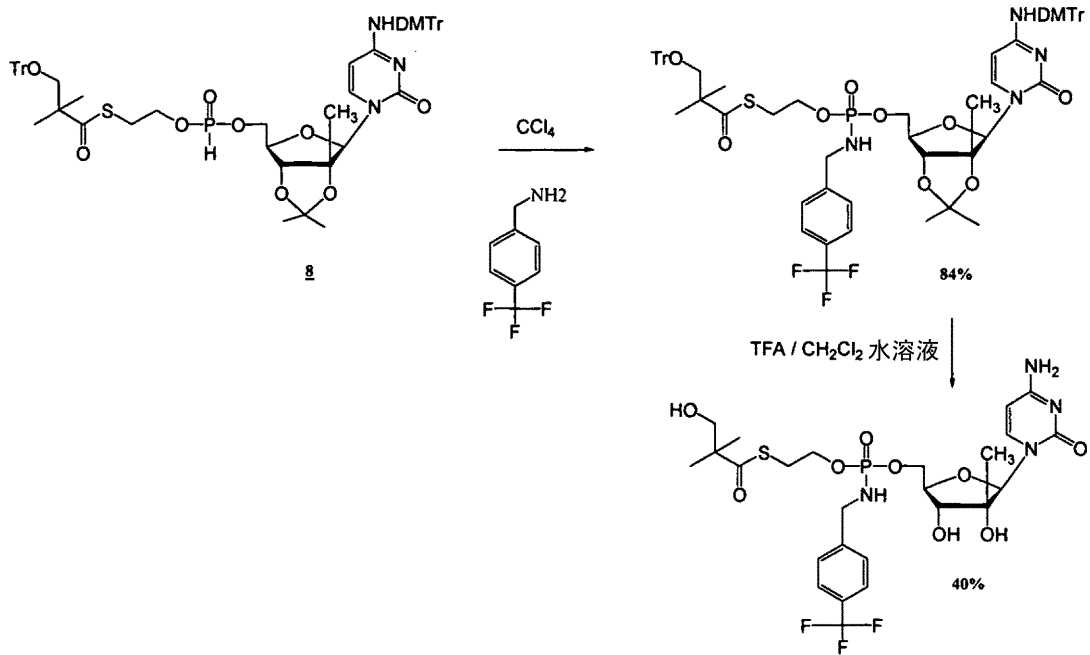


B399

10

合成スキーム：

## 【化234】



20

30

四塩化炭素無水物（10mL）中の化合物8（実施例2、手順A、ストラテジーaを参照された  
い）（1.0g、0.94mmol）の溶液に、N-4-トリフルオロメチルベンジルアミン（5eq、670  $\mu$   
l）を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製  
混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中の[0-5  
%]メタノール段階勾配）、泡（84%）として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この  
化合物を実施例2ストラテジーAにおいて記述した実験条件に従ってホスホラミダートプロ  
ドラッグB399（204mg、40%）に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

40

【化 2 3 5】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.91-0.92 (d,  $J = 2.09$  Hz, 3H), 1.09 (s, 6H), 3.02-3.06 (m, 2H), 3.41 (d,  $J = 6.17$  Hz, 2H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 3H), 4.03-4.13 (m, 3H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.91-4.94 (t,  $J = 5.48$  Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.23-5.27 (t,  $J = 6.82$  Hz, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 5.79-5.87 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.09及び7.16 (2s, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 2H);  $^{19}\text{F NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -60.79 (s, 3F);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.55及び9.76 (2s); Scan ES $^+$  655 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 270$  nm; HPLC (10分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}} = 5.03$  min  $\lambda_{\text{max}} = 271$  nm.

10

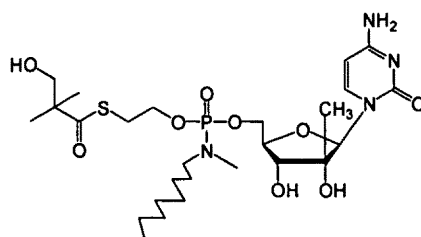
【 0 5 0 7】

(実施例28)

B204、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-(n-メチル-n-オクチル-アミン)ホスホラミダート誘導体の調製

【化 2 3 6】

20

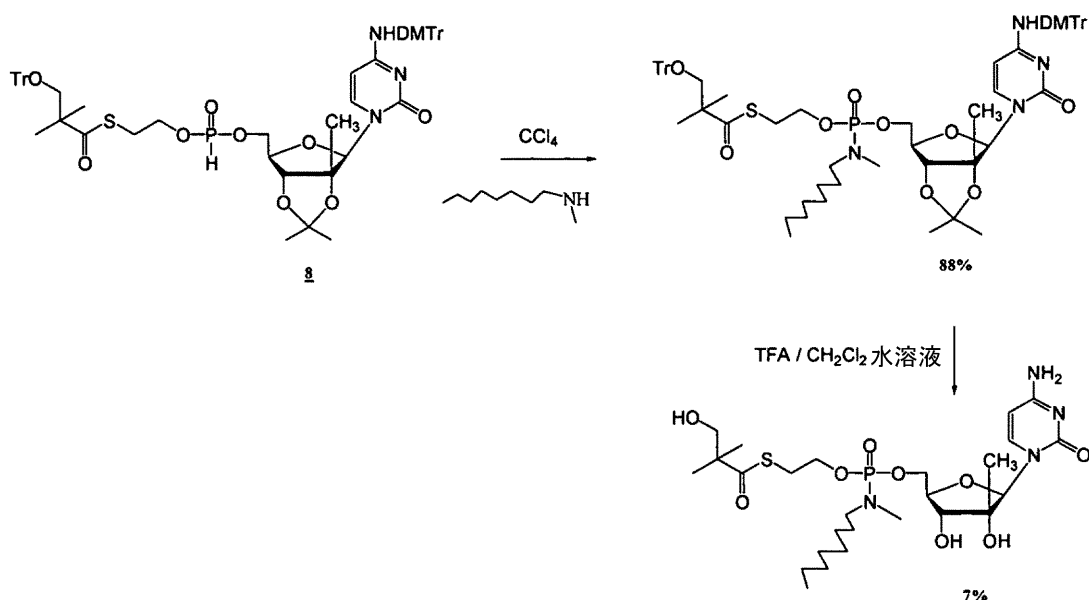


B204

30

合成スキーム：

【化 2 3 7】



40

四塩化炭素無水物 (9mL) 中の化合物8 (実施例2、手順A、ストラテジー-aを参照された

50



い) (950mg、0.89mmol) の溶液に、*n*-メチル-*n*-オクチルアミン (10eq、1.28g) を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中の [0-3%] メタノールの段階勾配)、泡 (88%) として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この化合物を実施例2ストラテジーAにおいて記述し実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグB204 (52mg、7%) に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

【化238】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400

MHz)  $\delta$  (ppm) 0.83 (m, 3H), 0.93-0.94 (d,  $J = 3.75$  Hz, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.22 (s, 10H), 1.44 (m, 2H), 2.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 3H), 2.88-2.93 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.43 (d,  $J = 5.60$  Hz, 2H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.91-3.93 (m, 3H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.91 (t,  $J = 5.59$  Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 10.52 及び 10.66 (2s); Scan ES $^+$  623 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 280.73$  nm; HPLC (8分間にわたり、0-100% ACN)  $t_{\text{R}} = 6.07$  min  $\lambda_{\text{max}} = 274.9$  nm.

10

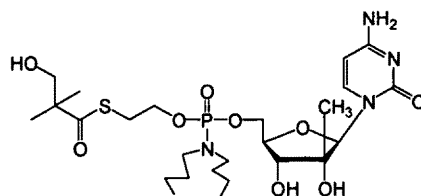
20

【0508】

(実施例29)

B244、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N,N-(ジブチルアミン) ホスホラミダート誘導体の調製

【化239】

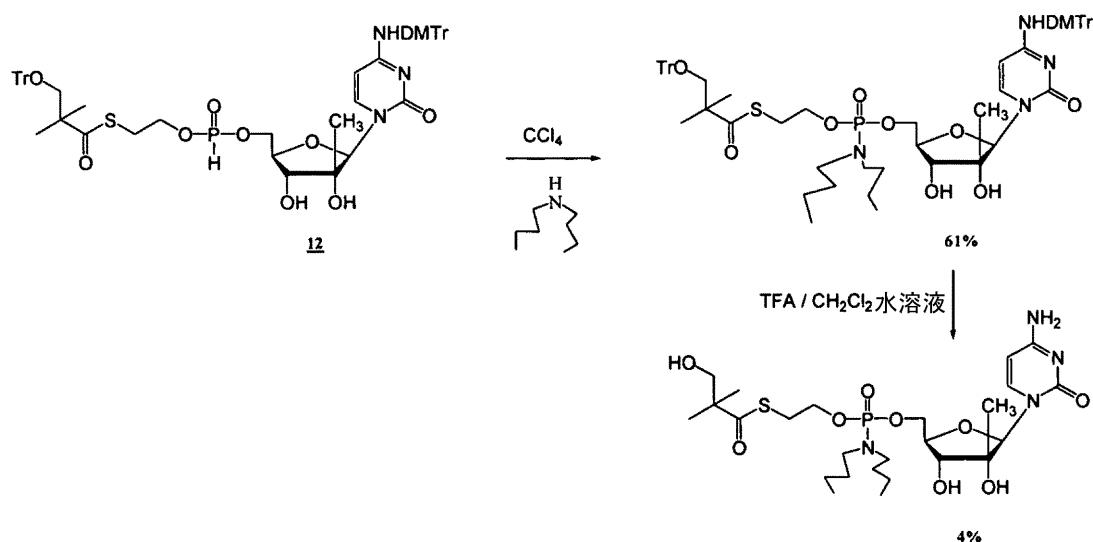


**B244**

30

合成スキーム:

## 【化240】



10

20

30

40

四塩化炭素無水物（15mL）中の化合物12（実施例2、手順A、ストラテジーbを参照されたい）（1.5g、1.46mmol）の溶液に、ジブチルアミン（10eq、2.5mL）を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中の[0-5%]メタノールの段階勾配）、泡（61%）として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この化合物を実施例2ストラテジーBにおいて記述し実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグB244（21mg、4%）に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

## 【化241】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

0.76-0.81 (td,  $J = 2.40$  Hz及び $J = 7.43$  Hz, 6H), 0.86-0.87 (d,  $J = 5.51$ Hz, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.11-1.19 (m, 4H), 1.33-1.39 (m, 4H), 2.80-2.87 (q,  $J = 9.50$  Hz,  $J = 8.67$  Hz, 4H), 3.01-3.04 (t,  $J = 6.23$  Hz, 2H), 3.42-3.43 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 3H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.23

及び5.29 (2d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.91 (brs, 1H), 7.10及び7.17 (2s, 2H), 7.49

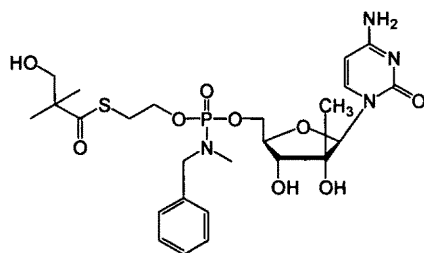
及び7.55 (2d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 10.44及び10.56 (2s); Scan ES $^+$  609 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 279.7$  nm; HPLC(8分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}} = 5.59$  min  $\lambda_{\text{max}} = 274.9$  nm.

## 【0509】

(実施例30)

B308、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-メチルベンジルホスホラミダート誘導体の調製

【化242】

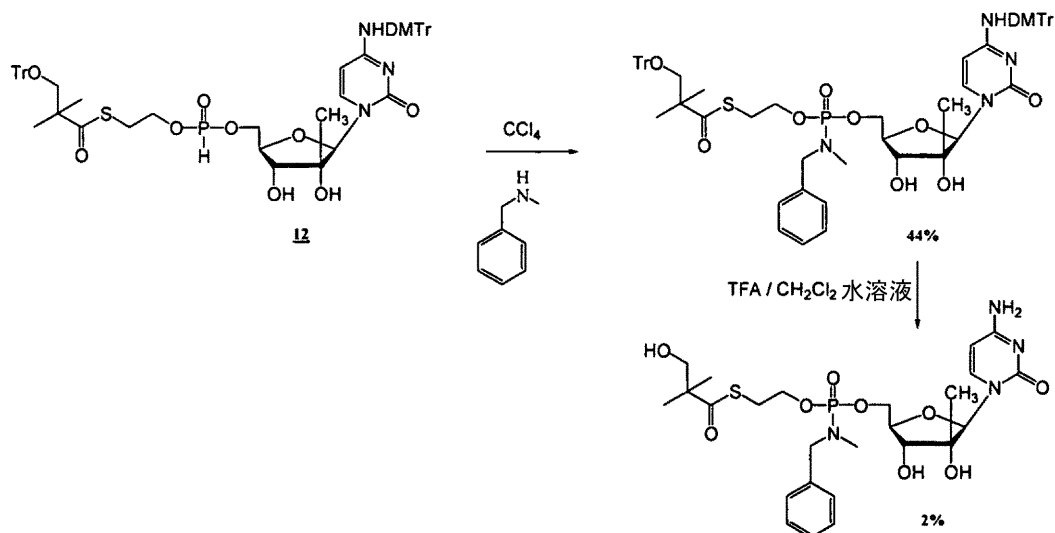


B308

10

合成スキーム：

【化243】



20

四塩化炭素無水物（26mL）中の化合物12（実施例2、手順A、ストラテジーbを参照されたい）（2.7g、2.6mmol）の溶液に、N-ベンジルメチルアミン（5eq、1.67mL）を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中の[0-5%]メタノールの段階勾配）、泡（44%）として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この化合物を実施例2ストラテジーBにおいて記述した実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグB308（43mg、2%）に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

30

【化244】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400

MHz) δ (ppm) 0.93-0.94 (s, 3 H), 1.10 (s, 6H), 2.43-2.45(d, *J* = 4.26 Hz, 3H), 3.13 (t, *J* = 6.23 Hz, 2H), 3.36-3.37 (d, *J* = 5.24 Hz, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.97-4.01 (m, 3H), 4.07-4.21 (m, 3H), 4.92-4.94 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.30-5.32 (m, 1H), 5.59-5.67 (2d *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 5H), 7.45-7.54 (2d *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz) δ (ppm) 10.53及び10.34 (2s); Scan ES<sup>+</sup> 601 (M+H)<sup>+</sup>, λ<sub>max</sub> = 268.7; HPLC(8分間にわたり、0-100%ACN)t<sub>R</sub> = 3.37 min  
λ<sub>max</sub> = 274.9 nm.

40

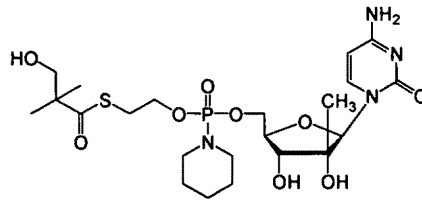
【0510】

50

(実施例31)

B353、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ピペリジンホスホラミダート誘導体の調製

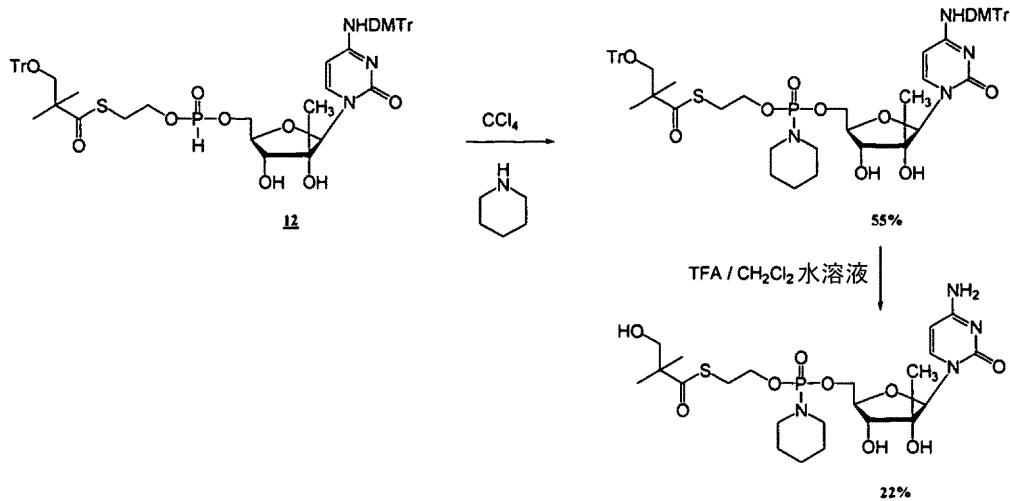
【化245】

**B353**

10

合成スキーム：

【化246】



20

30

四塩化炭素無水物（3mL）中の化合物12（実施例2、手順A、ストラテジーbを参照された）（300mg、0.29mmol）の溶液に、ピペリジン（5eq、145 $\mu$ l）を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中の[0-5%]メタノールの段階勾配）、泡（55%）として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この化合物を実施例2ストラテジーBにおいて記述した実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグB353（19mg、22%）に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

【化 2 4 7】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.92 (d,  $J=2.56$ , 3H), 1.10 (s, 6H), 1.44-1.43 (m, 4H), 1.50-1.53 (m, 2H), 2.97-3.02 (m, 4H), 3.07-3.10 (t,  $J=6.66$  Hz, 2H), 3.42 (d,  $J=5.64$  Hz, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.91-4.93 (t,  $J=5.64$  Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.25-5.31 (2d,  $J=9.31$  Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.17及び7.10 (2s, 2H), 7.50-7.55 (2d,  $J=9.01$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.75 及び8.59 (2s); Scan  $\text{ES}^+ 565 (\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 275.7$  nm; HPLC(6分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}}=3.08$  min  $\lambda_{\text{max}} = 273.7$  nm.

10

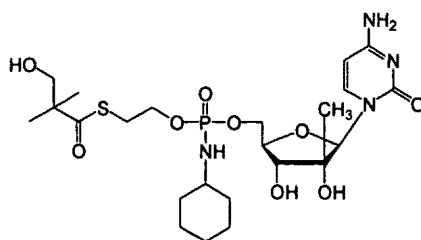
【 0 5 1 1】

(実施例32)

B354、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-シクロヘキシルアミンホスホラミダート誘導体の調製

【化 2 4 8】

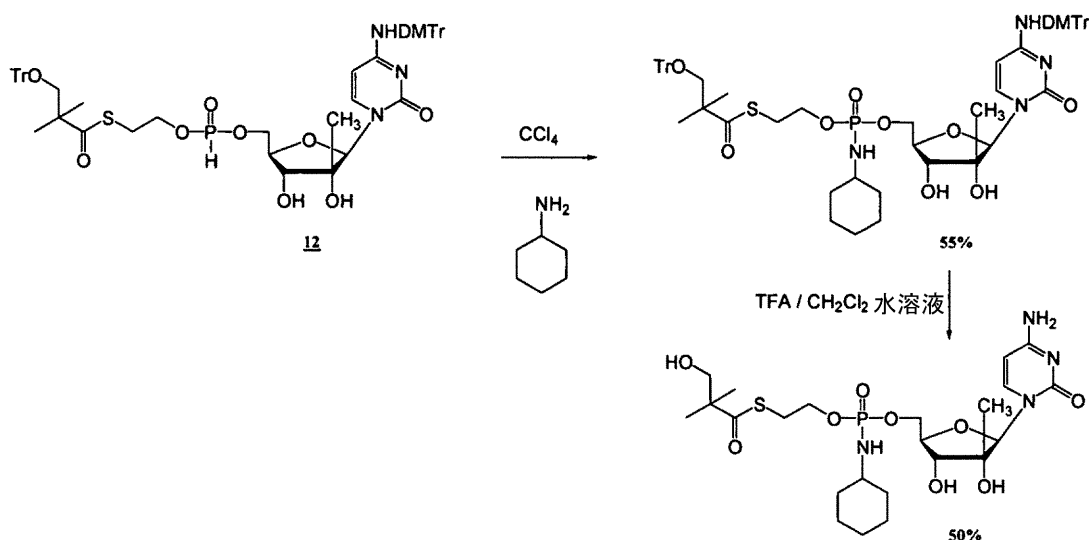
20

**B354**

合成スキーム：

【化 2 4 9】

30



40

四塩化炭素無水物 (3mL) 中の化合物12 (実施例2、手順A、ストラテジーbを参照された) (300mg、0.29mmol) の溶液に、シクロヘキシルアミン (5eq、170  $\mu\text{l}$ ) を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカ

50

ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中の[0-5%]メタノールの段階勾配）、泡（55%）として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この化合物を実施例2ストラテジーBにおいて記述した実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグB354（44mg、50%）に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

【化250】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

0.92 (d,  $J=2.56$ , 3H), 1.10 (s, 6H), 1.13 (m, 5H), 1.46-1.47 (m, 1H), 1.62 (m, 2H),  
1.76-1.78 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.07-3.10 (t,  $J= 6.66$  Hz, 2H), 3.42 (d,  $J= 5.64$  Hz,  
2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H),  
4.91-4.93 (t,  $J= 5.64$  Hz, 1H), 5.06 (m, 2H), 5.25及び5.31 (2d,  $J= 7.2$  Hz, 1H), 5.68-  
5.71 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.19及び7.09 (2s, 2H), 7.50及び7.55 (2d,  $J= 7.2$  Hz, 1H);  
 $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.05及び8.91 (2s) Scan ES $^+$  579 (M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 280.7$  nm; HPLC(6分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}} = 3.23$  min  $\lambda_{\text{max}} = 274.9$  nm.

10

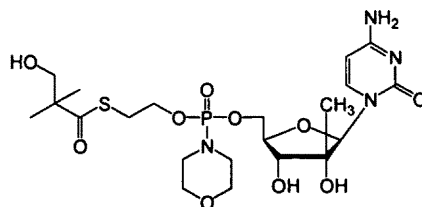
【0512】

(実施例33)

B391、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-モルホリノホスホラミダート誘導体の調製

20

【化251】

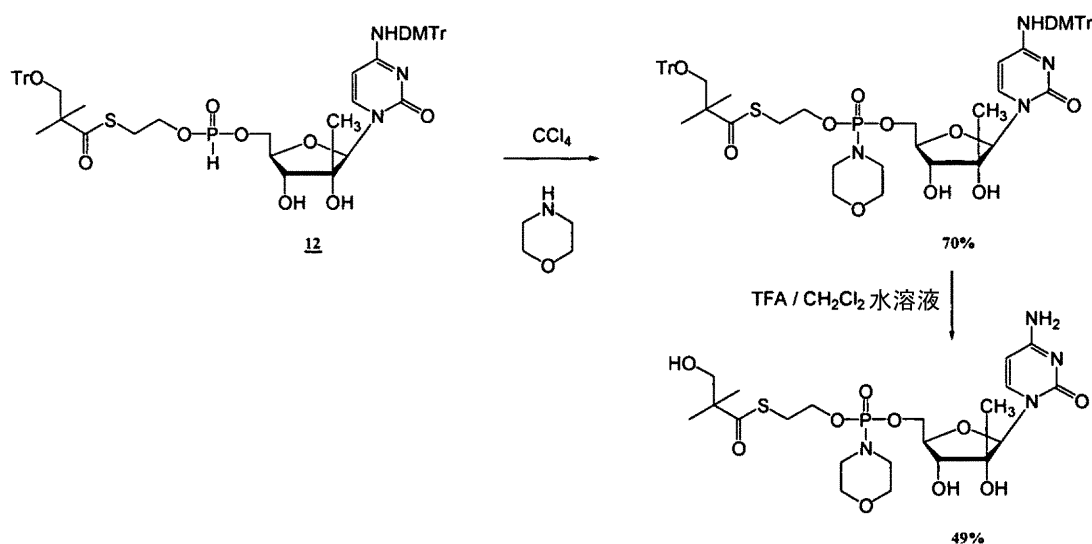


B391

30

合成スキーム：

【化252】



40

四塩化炭素無水物（3.4mL）中の化合物12（実施例2、手順A、ストラテジーbを参照されたい）（350mg、0.34mmol）の溶液に、モルホリン（10eq、300  $\mu$ l）を滴状に添加した。

50

反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（溶出剤：塩化メチレン中の[0-5%]メタノールの段階勾配）、泡（70%）として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この化合物を実施例2ストラテジーBにおいて記述した実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグB391（53mg、49%）に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

【化253】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.92 (d,  $J=2.56$ , 3H), 1.10 (s, 6H), 3.0 (m, 4H), 3.07-3.10 (t,  $J=6.66$  Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.42 (d,  $J=5.64$  Hz, 2H), 3.56-3.60 (m, 3H), 3.89-3.94 (m, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.91-4.93 (t,  $J=5.64$  Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 5.68-5.71 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.18及び7.12 (2s, 2H), 7.52及び7.50 (2d,  $J=7.6$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.76及び7.61 (2s); Scan ES  $^+ 567(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 279.7$  nm; HPLC (10分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}} = 3.42$  min  $\lambda_{\text{max}} = 273.7$  nm.

10

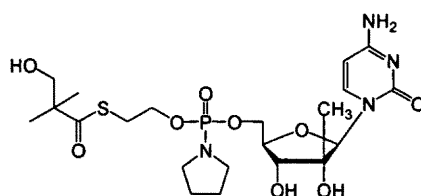
【0513】

(実施例34)

20

B395、2'-C-メチルシチジンのヒドロキシ-tBuSATE N-ピロリジンホスホラミダート誘導体の調製

【化254】

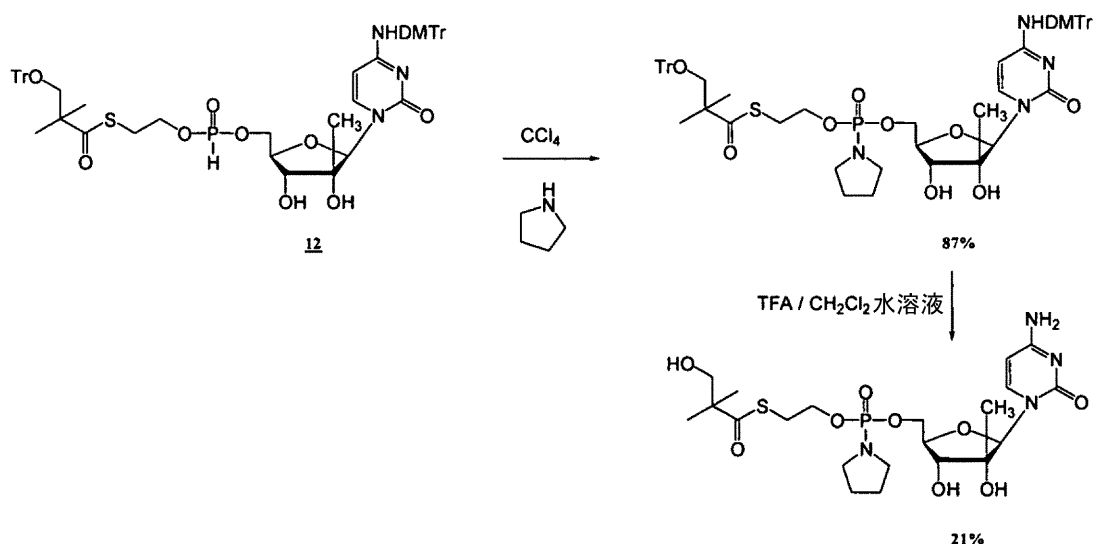


B395

30

合成スキーム：

【化255】



40

四塩化炭素無水物（5mL）中の化合物12（実施例2、手順A、ストラテジーbを参照された

50

い) (500mg、0.49mmol) の溶液に、ピロリジン (5eq、200  $\mu$ l) を滴状に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶出剤: 塩化メチレン中の [0-5%] メタノールの段階勾配)、泡 (87%) として所望の保護されたヌクレオシドを得た。この化合物を実施例2ストラテジーBにおいて記述した実験条件に従ってホスホラミダートプロドラッグB395 (48mg、21%) に変換し、白い凍結乾燥粉末として単離した。

【化256】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.93-0.94 (d,  $J=3.75$  Hz, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.78-1.79 (q,  $J=5.80$  Hz, 4H), 3.09-3.09 (m, 6H), 3.42 (s, 2H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.92-3.93 (m, 3H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.93 (brs, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.28-5.32 (t,  $J=8.00$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.27及び7.40 (2s, 2H), 7.55及び7.61 (2d,  $J=8.0$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.56及び7.69 (2s); Scan ES $^+$  551(M+H) $^+$ ,  $\lambda_{\text{max}}=275.7$  nm; HPLC (10分間にわたり、0-100%ACN)  $t_{\text{R}}=3.88$  min  $\lambda_{\text{max}}=273.7$  nm.

10

【0514】

(実施例35)

抗HBV活性

実施例1の化合物 (NM 204) (L-ddAのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体) (A550) をHBVに感染させたHepG2細胞と接触させた。EC $_{50}$ 値を標準的技術に従って測定した。下記の表に示したように、実施例1の化合物は、親分子LddAと比較して有意な活性を示した。

20

【表7】

薬物	N	HBV wt (HepG2)
		EC $_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
LddA	3	> 10
Ex 1 (A550)	3	0.062 $\pm$ 0.018
LdT	3	0.26 $\pm$ 0.048
ラミブジン	3	0.022 $\pm$ 0.007

30

【0515】

(実施例36)

ddATPの測定のための校正曲線の調製

2'-3'-ジデオキシアデノシン-5'-トリホスフェート (ddATP) (2'-3'-ジデオキシアデノシン (ddA) トリホスフェートヌクレオチドは、例えば肝細胞のメタノール抽出物の、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (LC/MS/MS) によって行う。

40

【0516】

ddATPの濃度は、標準曲線に対して比較することによって測定する。

【0517】

TP-ddAの作業保存液は、以下の通りにSigma Chemical Coから購入したddATP (>91%純度のテトラナトリウム塩) の脱イオン水中の100pmol/ $\mu$ l保存液から調製する:

50



ddATP作業保存液、及びddATPのための標準曲線の調製

【表 8】

1. 作業保存液#1							
試験物品	保存濃度	採取容積	DIH <sub>2</sub> O容積	総容積	濃度	mol per 10 $\mu$ l	
	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>	$\mu$ L	$\mu$ L	$\mu$ L	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>		
TP-ddA	100	2000	2000	4000	50.0	500	
2. 作業保存液#2							
試験物品	保存濃度	採取容積	DIH <sub>2</sub> O容積	総容積	濃度		
	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>	$\mu$ L	$\mu$ L	$\mu$ L	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>		
TP-ddA	100	1000	3000	4000	25.0	250	10
3. 作業保存液#4 (保存液#1から調製)							
試験物品	保存濃度	採取容積	DIH <sub>2</sub> O容積	総容積	濃度 ;		
	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>	$\mu$ L	$\mu$ L	$\mu$ L	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>		
TP-ddA	100	500	3500	4000	12.5	125	
4. 作業保存液#5 (保存液#1から調製)							
試験物品	保存濃度	採取容積	DIH <sub>2</sub> O容積	総容積	濃度 ;		
	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>	$\mu$ L	$\mu$ L	$\mu$ L	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>		
TP-ddA	100	200	3800	4000	5.0	50	
5. 作業保存液#6 (保存液#1から調製)							
試験物品	保存濃度	採取容積	DIH <sub>2</sub> O容積	総容積	濃度 ;		
	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>	$\mu$ L	$\mu$ L	$\mu$ L	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>		
TP-ddA	100	100	3900	4000	2.5	25	20
6. 作業保存液#7 (保存液#1から調製)							
試験物品	保存濃度	採取容積	DIH <sub>2</sub> O容積	総容積	濃度 ;		
	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>	$\mu$ L	$\mu$ L	$\mu$ L	<u>pmol/<math>\mu</math>l</u>		
TP-ddA	100	40	3960	4000	1.0	10	

【 0 5 1 8 】

内部標準 (ISTD) 作業保存液は、Sigma Chemical社から購入した2-デオキシアデノシン 5-トリホスフェートの0.50mg/mLの保存液から調製した。

30

【表 9】

ISTD	保存濃度	採取容積	MeOH容積	総容積	濃度	濃度
	$\mu$ g/mL	$\mu$ L	$\mu$ L	$\mu$ L	$\mu$ g/mL	pmol / mL
dATP	500	200	9800	10000	10	500

【 0 5 1 9 】

一部の実施態様において、校正標準は、

【表 10】

40

**校正標準の調製:**

校正標準#	標準濃度	肝臓wt	作業	作業保存液濃度	作業保存液容積	ISTD容積	MeOH容積	合計容積
	<u>pmol/ml</u>	<u>G</u>	保存液#	<u>pmol/<math>\mu</math>L</u>	<u><math>\mu</math>L</u>	<u><math>\mu</math>L</u>	<u><math>\mu</math>L</u>	<u><math>\mu</math>L</u>
Blk	0	0.1			0	50	940	990
#1	50	0.1	#5	5.0	10	50	940	1000
#2	125	0.1	#4	12.5	10	50	940	1000
#3	250	0.1	#3	25.0	10	50	940	1000
#4	500	0.1	#2	50.0	10	50	940	1000
#5	1000	0.1	#1	100.0	10	50	940	1000

肝臓試料:

を使用して以下の通りに調製する。

50

## 【 0 5 2 0 】

一部の実施態様において、以下のHPLC条件を、HPLC MS、例えばHPLCタンデムMS解析装置法)のために使用する。

## 【 0 5 2 1 】

HPLCは、以下の通りに移動相A : 70% 10mM NH<sub>4</sub>OAc 30% ACN pH 6.0 ; 及びB : 70% 1mM NH<sub>4</sub>OAc 30% ACN pH 10.5 : で、Phenomenex Luna Amino3 μm 100A、30X2mmカラムで行う :

## 【表 1 1】

勾配溶出プログラム :

工程	時間(分)	流速		
		(μl/分)	A (%)	B (%)
0	0	400	60	40
1	1.1	400	60	40
2	1.11	400	40	60
3	2.11	400	30	70
4	2.6	400	20	80
5	3.1	400	0	100
6	5.5	400	0	100
7	5.51	400	60	40
8	10	400	60	40

注射容積 : 50 ul  
MSに対する流速 : 0.400 mL/分、流れの分割なし

## 複数反応モニタリング (MRM) 条件: (API3000)

電離モード: 陽イオンエレクトロスプレー (ESI+)

イオンスプレーボルト数 (IS): 5000 V

温度 (TEM): 550°C

ターボISガス 8 L/min

噴霧器 (NEB): 14

CADガス設定 (CAD): 6

脱クラスタリング電位 (DP): 68 V

衝突エネルギー (CE): 27 eV

入口/出口電位 (EP/CXP): 10V / 11V

化合物 前駆体イオン=> 生成物イオン

ddAトリホスフェート 476.2 => 135.9

ddAジホスフェート 396.2 => 135.9

dAトリホスフェート (ISTD) 460.2 => 135.9

\* Luna AminoカラムはC18カートリッジを含む、2.1mmのPhenomenexカラムのために適した「セキュリティガード」カートリッジホルダに対して入口端に直接接続する。

## 【 0 5 2 2 】

(実施例37)

肝細胞におけるインビトロリン酸化

初代肝細胞 (ラット、カニクイザル、又はヒト) を、コラーゲンコートした12-ウェルプレートに  $0.8 \times 10^6$  で播種して、4-6時間接着させて、その時間後に、接種培地を無血清培地と置き換えて、細胞を一晩新たな培地に順応させた。その翌日に、細胞を、DMSO (最終DMSO濃度は、0.1%であった) 中の保存液から新鮮な培養液中に調製した10、及び50 μM の試験物 (NM204) (A550) に対して、1、4、8、及び24時間曝露した。それぞれの時点にて、一定分量 (500 μl) を収集して、500 μlのアセトニトリルを即座に添加して、解析まで-20 に貯蔵した。残りの曝露培地を除去して、細胞単層 (ディッシュに張り付いている) を氷冷PBSで2回洗浄した。任意の残りのPBSを吸引することによって慎重に除去して

、細胞を1mL 70% 氷冷メタノール中で搔爬するによって収集した。細胞試料を-20 に一晩を置き、細胞細片を、その翌日に遠心分離することによって除去した。上清をLC/MSによる解析の前に除去して、濾過した。標準曲線は、同様に処理した未処置の細胞を使用することにより調製したが、70% メタノール中に収集するより前に、メタノール中に調製した10 µl のLddATP標準液を洗浄した単層に添加したことを除く。次いで、これらの対照試料を試験試料について記述したとおり、処理して、解析した。

## 【0523】

結果は、下記に示してある：

## 【表12】

肝細胞におけるLddA-TP形成			
実施例1(A550) 10µM			
	LddA TPLレベル(pmol/10 <sup>6</sup> 細胞)		
時間(時間)	ラット	サル	ヒト
1	159.5	287.5	161.5
4	388.0	978.0	312.5
8	468.5	1230.0	352.5
24	422.0	344.0	366.0
実施例1(A550) 50µM			
	LddA TPLレベル(pmol/10 <sup>6</sup> 細胞)		
時間(時間)	ラット	サル	ヒト
1	393.0	2085.0	682.5
4	1212.0	5690.0	1480.0
8	1590.0	6030.0	1930.0
24	1505.0	3030.0	2062.5

10

20

30

## 【0524】

データから示されるように、有意なレベルのL-ddATPが肝細胞において検出された。サル肝細胞において、レベルは、8時間にて最大レベルに達して、続いて迅速に減退するよう見える。対照的に、ラット、及びヒト肝細胞の両方のレベルは、8時間後に横ばいになるよう見える。

## 【0525】

(実施例38)

ラットにおけるインビボ研究

ラット肝臓におけるNM-204 (実施例1の化合物 (L-ddAのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体) (A550) の分布を、20 (経口)、又は10 (I.V.) mg/kg体重の用量にてA550 (NM-204) の単一経静脈 (静注)、又は経口投与後に評価した。用量溶液は、用量投与前に、同日に調製した。

40

## 【0526】

特定の時点 (IV動物について1、及び3時間、又は経口動物について1、3、及び8時間) にて、それぞれの動物を、CO<sub>2</sub> 気体によって、続いて腹部静脈を介した失血によって安楽死させた。肝臓を塗擦直後に収集して、液体窒素中で瞬間凍結して、ドライアイス上に置いて、その後解析するまで-70 に貯蔵した。

## 【0527】

対照肝臓エキスからの較正標準の調製：

対照ラット肝臓試料は、組織を中心から切り離す用具 (Harris Unicore, 8.0mm, VWR)

50

を用いて、凍結した肝臓全体 (Bioreclamation, Inc. Hicksville, NY) から採取した。それぞれの ~0.1g 試料を 0.940mL の 80% MeOH/20% DIH<sub>2</sub>O を含む個々の 2mL のポリバイアルに置いて、ホモジネートを、機械組織ディプスター (Tissue Master, Omni-International, Inc, Marietta GA) を使用して調製した。バイアルに 10  $\mu$ l の作業保存液の一定分量、及び 50  $\mu$ l の ISTD の一定分量を受けた後、30 秒間ボルテックスした。混合物を -20 にて一晩貯蔵し、その翌日、台上遠心機での 10 分の遠心分離のために取り出した。それぞれの上清を個々の遠心分離濾過ユニット (0.45  $\mu$ m) へ移して、生じる濾液を LC/MS/MS 解析のために HPLC バイアルへ移した。較正標準における ddATP の終濃度は、1000、500、250、125、50、及び 0pmol/mL であった。それぞれの較正標準を、解析のためにイオン交換カラム上に 50  $\mu$ L 容積で直接注射した。対照肝臓抽出物からの較正標準の標準曲線解析を行った。

10

**【 0 5 2 8 】**

ddATP の解析は、オンライン陽イオン化 ESI-MS/MS 検出により、複数反応モニタリング (MRM) 検出モードで、イオン交換クロマトグラフィー法によって行った。5 つの校正物質のうち 4 つについて得られたピーク面積により、50 ~ 1000pmol/mL の濃度範囲にわたって優れた直線性 ( $R^2 = 0.9996$ ) を示す標準曲線を構築することができる。これは、使用した試料調製により、肝臓 1 グラムにつき 5 ~ 100pmol の範囲に想到する。実施例 5 に記述した HPLC MS MS 条件を利用した。LC/MS/MS 法によって示される定量化の下限は、例えば非常に少ない塩を含む肝細胞の細胞抽出物について ~0.2pmol/mL である。

**【 0 5 2 9 】**

A550 (NM204) (肝細胞に入った化合物を示す)、及び LddATP (肝臓において活性化トリホスフェートへの ddA のホスホラミダート部分の切断、及びトリリン酸化を示す) の細胞内レベルを示す結果を下記に示してある：

20

【表 1 3】

A550 (実施例1)をIV又はO投与した雄ラットの肝臓において測定したA550 (実施例1)及びLddATP				
動物番号	化合物濃度(A550) (実施例1) (pmol / g肝臓)	時点 (時間)	濃度ddATP	
			(pmol / g肝臓)	(pmol / 10 <sup>6</sup> 細胞)*
IV用量(10 mg/kg)				
1M1	65.8	1	2025	17.8
1M2	89.1	1	1930	16.9
1M3	85.1	1	1355	11.9
平均	80.0		1770	15.5
IV用量(10 mg/kg)				
2M1	28.3	3	1345	11.8
2M2	26.0	3	1940	17.0
2M3	29.3	3	2990	26.2
平均	27.9		2092	18.3
経口用量(20 mg/kg)				
3M1	411	1	210	1.8
3M2	272	1	575	5.0
3M3	70.2	1	400	3.5
平均	251		395	3.5
経口用量(20 mg/kg)				
4M1	360	3	200	1.8
4M2	92.1	3	330	2.9
4M3	161	3	405	3.6
平均	204		312	2.7
経口用量(20 mg/kg)				
5M1	16.4	8	280	2.5
5M2	28	8	805	5.2
5M3	16.2	8	275	2.4
平均	20.1		382	3.3

\*ラットについての肝細胞数は、肝臓1グラムあたり $114 \times 10^6$ 細胞であった(Toxicology in Vitro 20 (2005) 1582-1586)。

## 【 0 5 3 0 】

従って、これらの結果は、肝臓における薬物の濃度を増強するために化合物を使用することができることを示す。また、これらの結果は、肝細胞において形成される活性なトリホスフェートの濃度の増強を示す。

## 【 0 5 3 1 】

(実施例39)

## HCVレプリコンアッセイ

HCV Con1サブゲノムレプリコンを含むHuh-7細胞(GS4.1細胞)(C. Seeger ; Fox Chase University, Philadelphia, PA, USA)は、10% ウシ胎児血清(FBS)、2mM L-グルタミン、110mg/Lピルビン酸ナトリウム、1×非必須アミノ酸、100U/mL ペニシリン-ストレプトマイシン、及び0.5mg/mL G418 (Invitrogen)を補ったダルベッコ修正イーグル培地(DMEM)において培養する。用量反応試験のためには、細胞を50 µLの容積に $7.5 \times 10^3$ 細胞/ウェルにて96ウェルプレートに播種し、37 /5% CO<sub>2</sub>にてインキュベートした。播種の3時間後に、50 µLは、化合物の10個の2倍段階希釈(最高の濃度、75 µM)を添加して、細胞培養を0.5% DMSOの存在下において37 /5% CO<sub>2</sub>にてインキュベートした。或いは、化合物を15 µMの単一濃度にて試験する。全ての場合において、HCVレプリコンを欠いたHuh-7細胞

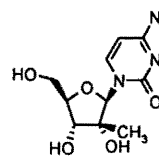
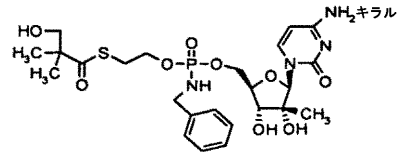
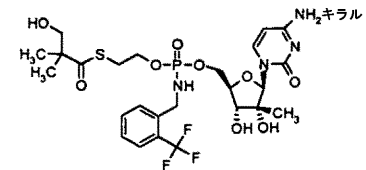
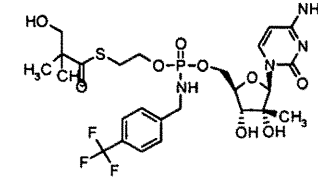
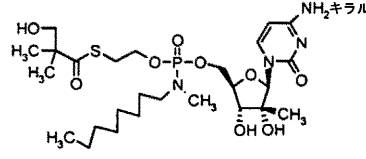
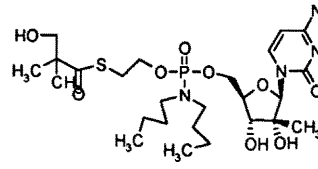
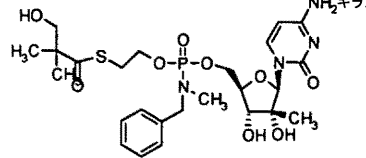
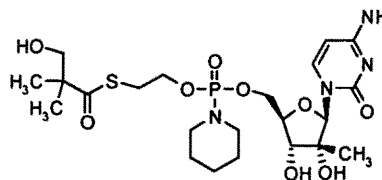
をネガティブ対照として役立てた。細胞を化合物の存在下において72時間インキュベートし、その後これらを、酵素結合抗体免疫吸着アッセイ (ELISA) によってNS4Aタンパク質の発現についてモニターする。このためには、次いでプレートを1:1 アセトン:メタノールで1分間固定して、リン酸緩衝食塩水 (PBS)、0.1% Tween 20で2回洗浄し、10% FBSを含むTNE緩衝液で室温にて1時間ブロックして、次いで同じ緩衝液中に希釈した抗NS4Aマウスモノクローナル抗体A-236 (ViroGen) と共に37 °Cにて2時間インキュベートする。PBS、0.1% Tween 20で3回洗浄後、細胞をTNE、10% FBSに抱合した抗マウス免疫グロブリンG-ペルオキシダーゼと共に37 °Cにて1時間インキュベートする。上記の通りに洗浄した後、反応を0-フェニレンジアミン (酵素) で発色させる。反応を2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で30分後に止めて、Sunrise Tecan分光光度計を使用して吸光度を492nmにて読み込む。EC<sub>50</sub>値は、Tecan Magellanソフトウェアで4つのパラメーターに基づいてS字形非線形回帰分析を使用して%阻害対濃度データから決定する。単一濃度にてスクリーニングするときに、結果は、15 μMにおける%阻害として表される。細胞障害性評価のために、GS4.1細胞を上記のとおり化合物で処理して、細胞生存度をCell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) を使用してモニターする。CC<sub>50</sub>値は、上記のようにTecan Magellanソフトウェアで%細胞障害性対濃度データから決定する。

10

**【 0 5 3 2 】****結果**

下記の表に示した化合物を上記のレプリコンアッセイに従ってアッセイした。

【表 1 4】

化合物出典	構造	HCV ELISA 2	
		EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
親ヌクレオチド: A634 (NM107)		++	+
実施例2: B102		++	+
実施例26: B187		++	+
実施例27: B399		++	+
実施例28: B204		++	+
実施例29: B244		+	+
実施例30: B308		++	+
実施例31: B353		+	+

10

20

30

40

化合物出典	構造	HCV ELISA 2	
		EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
実施例32: B354		++	+
実施例33: B391		+	+
実施例34: B395		++	+
実施例24: B234		++	+
実施例23: B302		++	+
実施例22: B390		+	+
実施例25: B183		+	+
親ヌクレオチド: A844 (NM108)		++	+
実施例3: B299		+++	+

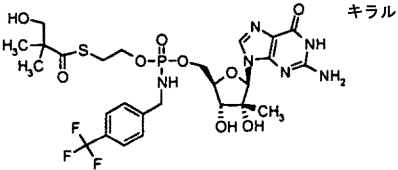
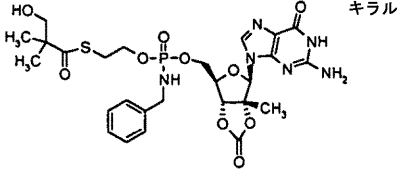
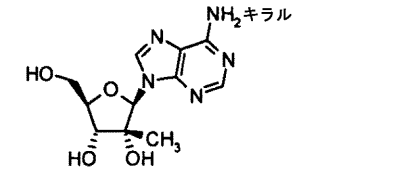
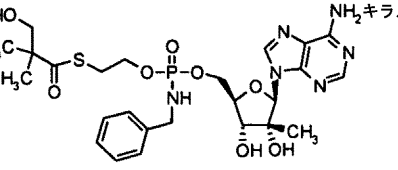
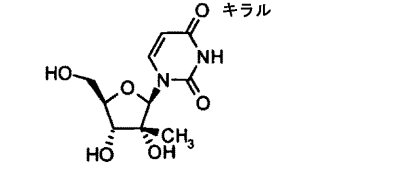
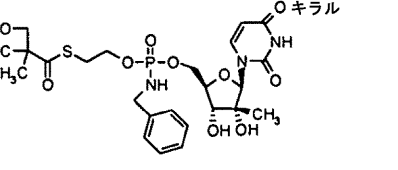
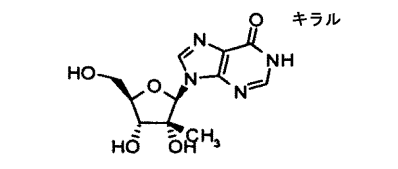
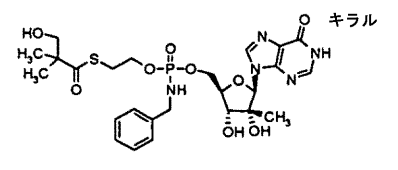
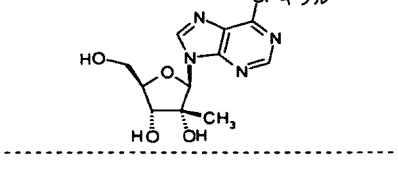
10

20

30

40



化合物出典	構造	HCV ELISA 2	
		EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
実施例11: B242		+++	+
実施例10: B307		+++	+
親ヌクレオチド: A374 (NM80)		+++	++
実施例6: B263		++	+
親ヌクレオチド: C809 (NM106)		+	+
実施例7: B229		++	+
親ヌクレオチド: A608		+	+
実施例8: B186		++	+
親ヌクレオチド: A849		+++	+

10

20

30

40

化合物出典	構造	HCV ELISA 2	
		EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
実施例9: B396		+++	++
親ヌクレオチド: D961		+	+
実施例12: B503		++	+
親ヌクレオチド: E810		+++	+
実施例18: B436		++	+

ELISA2アッセイにおけるEC<sub>50</sub>は、以下の通りに提供される：

+++ ≤ 1 μm、++ > 1-10 μm、及び+ > 10 μm

CC<sub>50</sub>は、以下の通りに提供される：

++ ≤ 75 μm、+ > 75 μm

### 【 0 5 3 3 】

(実施例40)

HBV薬感受性アッセイ

a) コラーゲン-Iコートした培養プレートには2mLの増殖/選択培地において、ウェルにつき、0.25-0.5 × 10<sup>6</sup>細胞の密度にて、細胞を播種した。

b) 薬物保存液は、200 × 保存液として100% DMSOに新たに作製した。試験化合物の7回の4倍希釈により、2.5 μMから0.0006 μM (最終) にわたって調製した。マスター薬物希釈は、4つの一定分量に分け、次いで使用するまで-20 °Cにて貯蔵した。

c) 細胞を播種して1日後、2mLの新鮮な増殖/選択培地とともに10 μlの薬物希釈を添加することによって薬物療法を開始した。従って、最終DMSO濃度は、0.5%を上回らなかった。薬物なしの対照ウェルには、新鮮な培地中の10 μlのDMSOを受けさせた。

d) 細胞を2mLの新鮮な薬物併用/培地で一日おきに合計8日間処理した。次いで、細胞可溶化液を後述するように10日目に収集して、内因性ポリメラーゼアッセイを行った。

EPA解析のためのヌクレオカプシド含有可溶化液の調製

a) 最終的な薬物療法の日後に細胞を収集した。

b) 培地を慎重に吸引して、細胞単層を1mLのPBSで一度すすいだ。

c) 1mLの溶解緩衝液 (50mM トリス-HCl pH 7.5/150mM NaCl/5mM MgCl<sub>2</sub>/0.2% NP-40 )

をそれぞれのウェルに添加した。ピリオンから外層膜をはぎとり、内側ヌクレオカプシドの捕獲を可能にするためには、洗浄剤が必要にされる。プレートは、>30分氷上に保持した。

d) 可溶化細胞を1.5mL-マイクロ遠心チューブに移した。

e) 可溶化液を14,000rpmにて5分間室温で回転させることによって透明にした。

f) 透明にした可溶化液を新鮮なチューブへ移して、即座にドライアイス上で凍結し、次いで下記に記述したように内因性ポリメラーゼアッセイを行うことができるまで、-80にて貯蔵した。

細胞可溶化物の内因性ポリメラーゼアッセイ (EPA)

a) EPAは、本質的にSeiferらの文献(1998) J. Virol. 72:2765-2776に記載されているように行った。透明にした可溶化液を室温で解凍した。

b) 細胞内HBVヌクレオカプシドをポリクローナルウサギ抗HBcAg抗体と共に4にて一晩細胞質の可溶化液から免疫沈降して、プロテインAセファロースCL-4Bビーズ上に固定した。

c) 1mLのEPA洗浄緩衝液(75mM NH<sub>4</sub>Cl、50mM トリス-HCl pH 7.4、1mM EDTA)で固定されたキャプシドの2回の洗浄後、50μlの洗浄剤含有EPAカクテル(50mM トリス-HCl pH7.4、75mM NH<sub>4</sub>Cl、1mM EDTA、20mM MgCl<sub>2</sub>、0.1mM -ME、0.5% NP-40、100μM冷却dGTP、TTP、dCTP、及び50nM<sup>33</sup>P-dATP)を添加することによって内因性ポリメラーゼ反応を開始して、37にて一晩インキュベートした。洗浄剤は、ヌクレオカプシドの透過性を増強するために必要とされる。

d) 1mg/mLのプロテイナーゼKによる37にて1時間の消化に続いて、内因的に<sup>33</sup>P標識したHBV DNAをフェノール/クロロホルム抽出によって遊離した。

e) 次いで、核酸を1容積の5M NH<sub>4</sub>-アセテート、及び2.5容積100% EtOHで沈殿させて、トリス-ホウ酸緩衝液中の1%天然アガロースゲルで分離した。

f) ゲルを0.4N NaOHにおけるキャピラリー転移を経て、室温で一晩正に荷電したナイロン膜上へプロットした。

g) 乾燥した膜を室温で一晩ホスホイメージャースクリーン(GE Healthcare)に曝露して、次いでスキャンし(Storm 860, GE Healthcare)、ImageQuantソフトウェア(GE Healthcare)で定量化した。

h) 用量反応曲線をXLfit 4.1ソフトウェアを使用して作製した。内因性HBVポリメラーゼ活性を50%まで阻害する平均有効圧力薬剤濃度を、いくつかの独立した実験から算出した。

細胞障害性決定

標準的なインビトロ細胞障害性アッセイをHepG2細胞において行った。細胞を9日間薬物に曝露した。細胞生存度は、調製業者の説明書によってCellTiter96Aqueous One Solution細胞増殖アッセイを使用して、MTS染色を介して決定した。

a) HepG2細胞は、96ウェル組織培養プレートに、100μlの初期増殖培地に、ウェルあたり7×10<sup>3</sup>細胞で播種した。

b) 薬物保存液を400×保存液として100% DMSO中に作製して、使用するまで-20にて保存した。

c) 細胞がプレートにまいた4時間後に、薬物希釈を調製して、次いで細胞に添加した。細胞には、合計200μlの0.25% DMSOを含む新鮮な増殖培地中に、100μMまでの薬物を受けさせた。対照ウェルには、0.25% DMSO増殖培地で増殖培地を受けさせた。プレートを37、5% CO<sub>2</sub>にてインキュベートした。

d) 細胞を、上記の通りに合計8日間、新鮮な増殖培地、及び新鮮な薬物希釈で一日おきに処理した。

e) 9日目に、HepG2細胞の細胞生存度を、20μlのMTS CellTiter96Aqueous One Solutionを添加することによって決定した。37にて4時間インキュベーション後、吸光度をVictor Vプレートリーダー(Perkin Elmer)においてA<sub>490nm</sub>にて測定した。

f) CC<sub>50</sub>濃度を、XLfit4.1ソフトウェアを使用して決定した。

10

20

30

40

50

PMEA、B261（実施例10表に示したとおりのPMEAのヒドロキシ-tBuSATE N-ベンジルホスホラミダート誘導体）の抗ウイルス薬インビトロでの活性を、対照としてのLdTと共に、合計4回のHBV薬物感受性アッセイにおいて試験した。下表は、結果を提供する：

【表 1 5】

## HBV 細胞アッセイ（EPA 読出し）

薬物	細胞傷害性	抗ウイルス活性*	
	( $\mu\text{M}$ での $\text{CC}_{50}$ )	( $\mu\text{M}$ での $\text{EC}_{50}$ )	SI
PMEA	>100	$0.328 \pm 0.082$	>310
B261	19.6	$0.016 \pm 0.004$	1,225
LdT	>100	$0.366 \pm 0.056$	>273

10

細胞傷害性、及び有効性は、コラーゲンプレート上で決定した。

## 【0 5 3 4】

(実施例41)

肝細胞の細胞内分画における総代謝の決定（親の枯渇）

NADPH インキュベーション。マイクロソーム、又はS9インキュベーションを0.5mLの最終容積で行った。インキュベーション緩衝液（100mMリン酸カリウム、pH 7.4、5mM  $\text{MgCl}_2$ 、及び0.1mM EDTA）に懸濁したプールした肝臓マイクロソーム、又はS9タンパク質（1.0mg/mL）を、DMSO中の保存液（最終DMSO濃度は、0.1%であった）から10~50  $\mu\text{M}$  OHSATEホスホラミダート化合物と共に37 にて5分間プレインキュベートした；反応は、NADPH（3mM終濃度）の添加によって開始した。NADPHなしのインキュベーションを対照として役立てた。特定の時間（0~120分）にて、0.1mLの試料を採取して、1容積の停止液（アセトニトリル）の添加によって反応を終結させた。試料を30秒間ぼるテックスして、次いで1500gにて10分間遠心した。上清をHPLCガラスバイアルへ移して、HPLCによって更にプロセッシングすることなく解析した。図1、及び2は、それぞれ、サル肝臓S9のNADPHと共にインキュベーション後の、NM108 SATEホスホロアミダート（B299）、及びNM107 SATEホスホロアミダート（B102）の枯渇を示す。

20

30

## 【表 1 6】

## 培地試料-不変プロドラッグHPLCのためのHPLC系

HPLC:Agilent 1100

カラム:	Phenomenex Luna C18(2)、20×2mm
移動相(MP):	MP(A)10mM $\text{K}_2\text{HPO}_4$ pH5、MP(B)ACN
勾配溶出:	20~63% MP(B)を0から30分まで実行する
ランタイム:	20分
流速:	1mL/分
注射容積:	10~20 $\mu\text{L}$
UV:	252nm-NM108SATE deriv(B299) 272nm-NM107SATE deriv(B102)

40

## 【0 5 3 5】

従って、任意の理論に限定されないが、代謝は、NADPH依存的であるので、ホスホロアミダート化合物が肝臓においてチトクロム P450によって優先して活性化される可能性がある。

## 【0 5 3 6】

50

## (実施例42)

## 細胞におけるトリホスフェートレベルの決定

## 初代肝細胞培養の調製

動物、及びヒト肝臓から新たに単離した細胞を氷上の懸濁液中に得た。受け取り後、細胞を500rpm(ラット)、又は700rpm(サル、及びヒト)での遠心分離によってペレットにして、プレーティング(plating)培地1mL当たり800,000細胞にて(HPM)再懸濁した。次いで、マルチウェルコラーゲンコートプレート(12-ウェル)に、1mLの細胞懸濁(800,000細胞/mL)を添加することによって、播種した。プレートを穏やかに振盪して均一に細胞を分布させ、37℃のインキュベーターにおよそ4~6時間置いて細胞を接着させた。一旦細胞が接着したら、プレーティング培地を除去して、肝細胞培養液(HCM)と置き換えた。細胞を37℃にてインキュベーターに一晩置いたままにして、培養、及び培地に順応させた。

10

## 【0537】

## 試験物質とのインキュベーション

肝細胞インキュベーションは、1.0mLのHCM/ウェル(800,000細胞/mL)の最終容積で行った。細胞の一晩インキュベーションからのHCMを除去して、DMSO(最終DMSO濃度は、0.1%であった)中の保存液からの10µM試験物質を含む、37℃に予熱した新鮮なHCMと置き換えた。特定の時間に(24時間まで)、インキュベーション培地を廃棄して、細胞単層を氷冷PBSで慎重に2回洗浄した。最後の洗浄液後、全てのPBSを慎重に除去して、1mLの抽出緩衝液(氷冷70%メタノール)を添加した。それぞれのウェルは、メタノールの添加直後にパラフィルムで封着した。一旦全てのプレートを処理したら、さらなるパラフィルムを全てのプレート上に置いて、抽出過程の間の蒸発を防止するための二重シールを形成した。次いで、カバーの蓋をプレート上に置いて、テープで封着した。次いで、細胞内含量を抽出することができるように、プレートを-20℃にて最小で24時間保存した。

20

## 【0538】

## Huh7、又はHepG2培養の調製

HepG2、又はHuh7細胞は、コラーゲンコートした12-ウェルプレートに $0.4 \times 10^6$ 細胞/ウェルにてプレートにまいた。細胞を一晩接着させた。細胞の一晩インキュベーションからの培養液を除去して、DMSO(最終DMSO濃度は、0.1%であった)中の保存液からの10µM試験物質を含む、37℃に予熱した新鮮な培養液と置き換えた。24~72時間後に、インキュベーション培地を廃棄して、細胞単層を氷冷PBSで慎重に2回洗浄した。最後の洗浄後、全てのPBSを慎重に除去して、1mLの抽出緩衝液(氷冷70%メタノール)を添加した。それぞれのウェルは、メタノールの添加直後にパラフィルムで封着した。一旦全てのプレートを処理したら、さらなるパラフィルムを全てのプレート上に置いて、抽出過程の間の蒸発を防止するための二重シールを形成した。次いで、カバーの蓋をプレート上に置いて、テープで封着した。次いで、細胞内含量を抽出することができるように、プレートを-20℃にて最小で24時間保存した。

30

## 【0539】

## 解析のための試料調製

細胞抽出物は、2mLのマイクロチューブに0.9mLの抽出物を移し、続いて14,000rpmにて5分間遠心分離することによって調製した。およそ100µLの上清をHPLCバイアルへ移して、後述するようにLCMS/MSによってトリホスフェートレベルを決定した。

40

## 【0540】

HPLC条件：NM107-トリホスフェート

【表 17】

HPLC:  
 カラム: Phenomenex Luna Amino 3  $\mu$ m 100A, 30x2mm,  
 移動相(MP): (A) 70% 10mM NH<sub>4</sub>OAc 30% ACN pH 6.0  
 (B) 70% 1mM NH<sub>4</sub>OAc 30% ACN pH10.5

勾配溶出:

工程	時間	流速	A	B	
0	0.00	400	80	20	
1	0.10	400	80	20	10
2	0.11	400	40	60	
3	0.21	400	40	60	
4	2.60	400	10	90	
5	2.61	400	0	100	
6	5.60	400	0	100	
7	5.61	400	80	20	
8	9.00	400	80	20	

MSに対する流速: 0.400 mL/分、分割なし  
 注射容積: 10  $\mu$ L 20

化合物 前駆体イオン 生成物イオン  
 NM 107トリホスフェート 498.0 112.0

【0541】

例示的HPLC条件: NM108-トリホスフェート

【表 18】

HPLC:  
 カラム: Phenomenex Luna Amino 3  $\mu$ m 100A, 30x2mm,  
 移動相(MP): (A) 70% 10mM NH<sub>4</sub>OAc 30% ACN pH 6.0  
 (B) 70% 1mM NH<sub>4</sub>OAc 30% ACN pH10.5 30

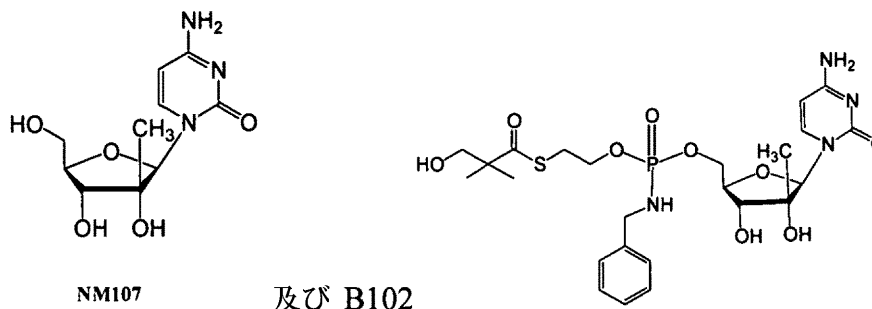
勾配溶出:

工程	時間	流速	A	B	
0	0.00	400	60	40	
1	0.10	400	60	40	
2	0.11	400	40	60	
3	0.21	400	40	60	
4	2.60	400	10	90	
5	2.61	400	0	100	
6	5.61	400	0	100	40
7	5.61	400	60	40	
8	9.00	400	60	40	

MSに対する流速: 0.400 mL/分、分割なし  
 注射容積: 10  $\mu$ L

化合物 前駆体イオン 生成物イオン  
 NM 107トリホスフェート 538.0 152.0

## 【化 2 5 7】



10

## 【0 5 4 2】

細胞抽出物におけるNM107トリホスフェート、及びB102トリホスフェートレベルは、以下の通りに観察された：

## 【表 1 9】

培養における薬剤	細胞内トリホスフェート(pmol/10 <sup>6</sup> 細胞)			
	ヒト	サル	HepG2*	Huh7*
B102	991	1838	1.5	9.2
NM107	19	10	17	37
10 μM薬物において24時間インキュベーション				
*10 μM薬物において72時間インキュベーション				

20

## 【0 5 4 3】

B102についての細胞内トリホスフェートのデータレベルから分かるように、NM107についての細胞内トリホスフェートのデータレベルと比較して、より高かった。

## 【0 5 4 4】

(実施例43)

HCV感染させたチンパンジーにおける第二世代ヌクレオシド阻害剤、B102の強力な抗ウイルス活性の実証

30

NM107(2'-メチルシチジン、パロピシタピンヌクレオシド成分)などのヌクレオシド類似体は、臨床的状況において、HCVに対して有効性を示しており、これらの5'-トリホスフェート(TP)は、HCV NS5Bポリメラーゼの強力な阻害剤となり得る。しかし、これらの広い全身分布、及びTPへの非効率的な肝臓変換により、安全性、及び抗ウイルス活性の減少をもたらし得る。ヌクレオチドプロドラッグであるB102のインビボにおける前臨床安全性、及び抗ウイルス活性を評価した。

## 【0 5 4 5】

方法：薬物動態学的(PK)、及び中毒研究については、B102をラット、又はサルに、20~300mg/kg/日用量にて14日まで経口投与した。肝臓ヌクレオシドTPレベルをLC-MS/MSによって決定した。化合物(10mg/kg/日)を、HCV遺伝子型1に慢性的に感染したチンパンジーにおいて4日間、経口強制栄養によって1日1回投与した。HCVウイルス負荷を定量的RT-PCRによって処理の間と後にモニターした。

40

## 【0 5 4 6】

結果：ラット、及びサルにおけるPK研究では、B102が>95%の初回通過肝臓抽出を有し、低い全身曝露(<1%)であることを明らかになった。肝臓TPレベルは、ヌクレオチドプロドラッグ対ヌクレオシド対応物で10~50倍より高かった。毒性は、サルに対する50mg/kg/日のA2の14日間の投与後には観察されなかった。初期嘔吐、又はGI毒性は、観察されなかった。HCV-感染させたチンパンジーにおいて、B102は、迅速かつ強力な抗ウイルス効果を生じ、続いて薬物中断後にベースラインまで反跳した。平均ウイルスの負荷の減少は、薬物曝露の4日にわたってB102で1.5log<sub>10</sub>からの範囲であった。同用量のパロピシタピン

50

では、 $0.7 \log_{10}$  ウイルスの減少を生じた。ラーブ酵素異常、又は毒性の証拠は、チンパンジーにおいて観察されなかった。

【0547】

従って、経口投与したときに、B102は、低全身曝露と関連して高肝臓トリホスフェートレベルを生じ、チンパンジーにおけるHCV複製の迅速かつ強力な阻害を引き起こし、従って、有望なインビボでの前臨床安全性プロフィール、及び抗ウイルス活性を示す。

【0548】

(実施例44)

化合物を抗HBVアッセイにおいて試験した。内因性ポリメラーゼアッセイ(EPA)によるHBVピリオン、及びヌクレオカプシドにおける抗HBV活性の決定。

10

野生型HBV産生株化細胞を使用する薬物感受性アッセイ

1. 12-ウェルコラーゲン-Iコートしたプレートに、野生型HBVを発現するプロデューサー細胞を、ウェルあたり $0.5 \sim 1 \times 10^6$ 細胞の密度で、2mLの増殖/選択培地に播種した。

2. 薬物保存液を200×保存液として100% DMSO中に新たに作製した。5回のさらなる4-倍希釈を100% DMSO中のこれらの200×保存液から調製した。それぞれの実験について、それぞれの一連の薬物希釈の4つの一定分量を、使用するまで-20℃にて貯蔵した。

3. 一旦細胞がコンフルエンスに達したら(細胞を播種した1日後)、2mLの新鮮な増殖/選択培地に薬物希釈の10µlを添加することによって薬物療法を開始した。従って、最終DMSO濃度は、0.5%を上回らなかった。薬物なしの対照ウェルには、新鮮な培地中に10µl DMSOのみを与えた。

20

4. 細胞を、2mLの新鮮な薬物/培地で、一日おきに合計8日間処理した。次いで、細胞可溶化物を10日目に収集して、後述するようにEPA解析に供した。

EPA解析のためのヌクレオカプシド含有可溶化液の調製

1. 細胞を、12-ウェルコラーゲン-Iコートしたプレートにおいて、コンフルエントまで3~4日間培養した。

2. 培地を慎重に吸引して、細胞単層を1mLのPBSで一度リンスした。

3. 1mLの溶解緩衝液(50mM トリス-HCl pH 7.5/150mM NaCl/5mM MgCl<sub>2</sub>/0.2% NP-40)をそれぞれのウェルに添加した。プレートを30分~4時間の間氷上に貯蔵した。

4. 溶解した細胞を1.5mL-マイクロ遠心チューブへ移した。

5. 可溶化液を室温で5分間14,000rpmにて回転させることによって透明にした。

30

6. 透明にした可溶化液を新鮮なチューブへ移して、ドライアイス上で瞬間凍結して、次いで、内因性ポリメラーゼアッセイを下記に記述したように行うまで-80℃にて貯蔵した。

EPA解析のための上清から分泌されたピリオンの調製

1. 細胞を、12-ウェルコラーゲン-Iコートしたプレートにおいて、コンフルエントまで3~4日間培養した。

2. 培地を慎重に吸引して、1.5mL-マイクロチューブへ移した。

3. 上清を室温で5分間14,000rpmにて回転させることによって透明にした。

4. 透明にした上清を新鮮なチューブへ移して、ドライアイス上で瞬間凍結して、次いで、内因性ポリメラーゼアッセイを本質的に下記に記述したように行うまで-80℃にて貯蔵した。

40

細胞可溶化物、及び上清の内因性ポリメラーゼアッセイ(EPA)

1. EPAは、本質的に、Seiferらの文献、(1998)に記載されたように行った。細胞内HBVヌクレオカプシドを、ポリクローナルウサギ抗HBcAg抗体で、4℃にて一晩細胞質可溶化液から免疫沈降させて、プロテインAセファロースCL-4Bビーズ上に固定した。分泌されたピリオンを、洗浄剤の非存在下において、モノクローナルマウス抗LS抗体(MA18/7)で、4℃にて一晩、透明にした細胞上清から免疫沈降させた。

2. 1mLのEPA洗浄液緩衝液(75mM NH<sub>4</sub>Cl、50mM トリス-HCl pH 7.4、1mM EDTA)での固定されたキャプシド、又はピリオンの3回の洗浄液後、50µlの洗浄剤含有EPAカクテル(50mM トリス-HCl pH7.4、75mM NH<sub>4</sub>Cl、1mM EDTA、20mM MgCl<sub>2</sub>、0.1mM β-ME、0.5% NP-40、

50



100  $\mu$ M冷却dGTP、TTP、dCTP、及び50nM  $^{33}\text{P}$ -dATP)を添加することによって、内因性ポリメラーゼ反応を開始して、37 にて一晚インキュベートした。洗浄剤は、免疫沈降されたビリオンからの外層膜を取り除くために、並びにヌクレオカプシドの透過性を増強するために必要とされる。

3. 37 にて1時間の1mg/mLのプロテイナーゼKでの消化に続いて、内因性に $^{33}\text{P}$ 標識されたHBV DNAを、フェノール/クロロホルム抽出によって遊離させた。

4. 核酸は、1容積の5M  $\text{NH}_4$ -アセテート、及び2.5容積の100% EtOHで沈殿させ、次いで、トリス-ホウ酸-EDTA緩衝液中の1% 天然のアガロースゲル上で分離する。

5. ゲルを0.4N NaOHにおけるキャピラリー転移を経て、室温で一晩正に荷電したナイロン膜上へプロットした。

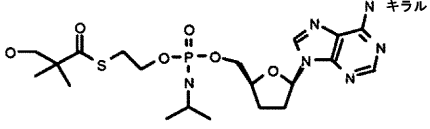
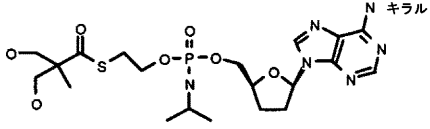
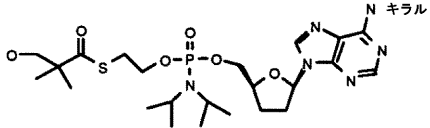
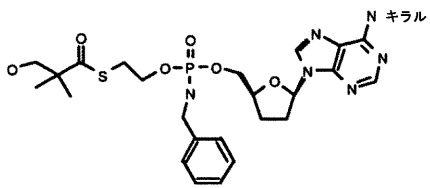
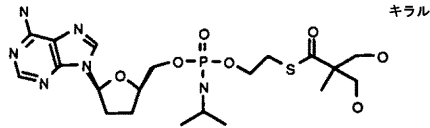
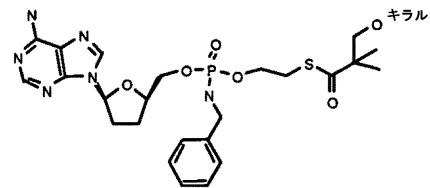
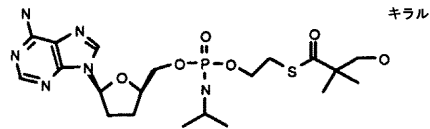
6. 乾燥した膜を室温で一晩ホスホイメージャースクリーン (GE Healthcare) に曝露して、次いでスキャンし (Storm 860, GE Healthcare)、ImageQuantソフトウェア (GE Healthcare) で定量化した。

7. 50%有効濃度 ( $\text{EC}_{50}$ ) 値は、Xifit、バージョン4.1 (IDB) によって決定される生じる最良適合方程式から算出した。

【 0 5 4 9 】

以下の結果が得られた。

【表 20】

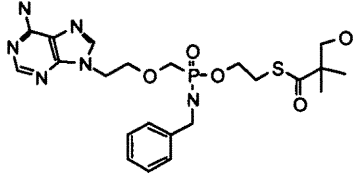
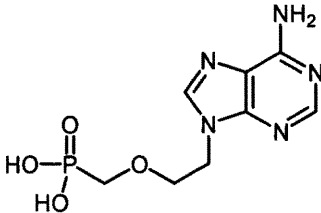
化合物 参照番号	構造	ビリオン EC <sub>50</sub> (μM)	RI EC <sub>50</sub> (μM)
A348 (NM 48)		+++	
A362 (NM 77)		++	++
A616 (NM 128)			++
C819 (NM 177)		++	++
A361 (NM 55)		+	++
A550 (NM 204)		+++	+++
C791		++	

10

20

30

40

B261			+++
PMEA			+++
L-dT			+++

HBVピリオン、及びRIにおけるEC<sub>50</sub>は、以下の通りに提供される:

+++ ≤ 1 μm、++ > 1-10 μm、及び+ > 10 μm

10

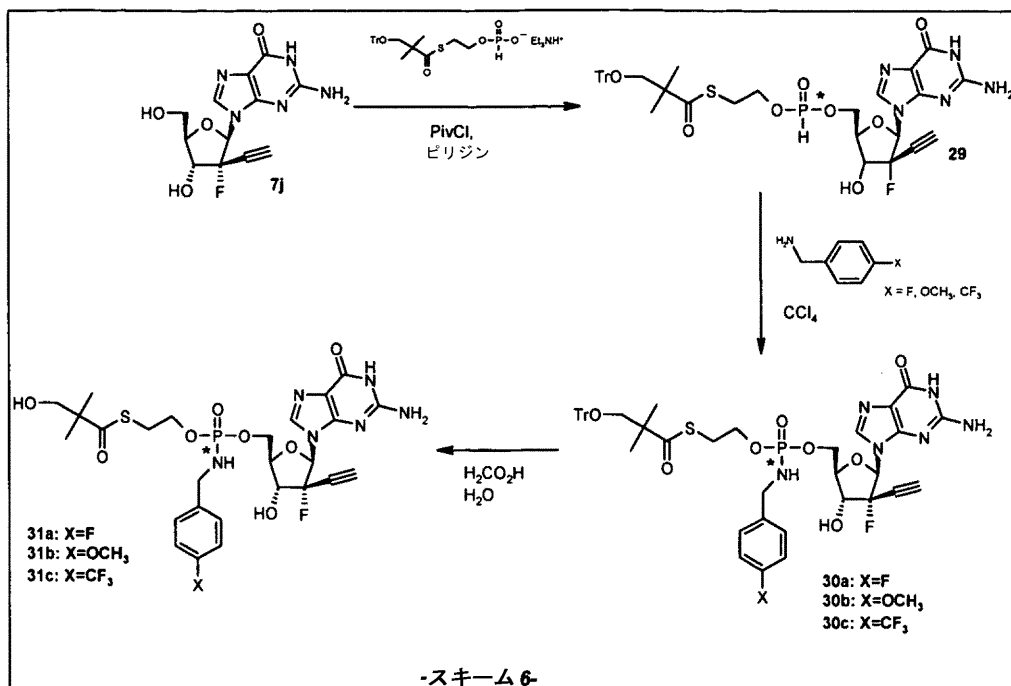
【 0 5 5 0 】

実施例45：HCVの治療のためのエチニルヌクレオシド

例示的な化合物合成を下記の記述してある：

20

【 化 2 5 8 】



30

40

29：{9-[(2R)-2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-β-D-エリスロ-フラノシル]-グアニン}-5'-イル-O-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)-H-ホスホナート

7j (0.32mmol)、及びS-(2-ホスファイト-エチル)2,2-ジメチル-3-トリフェニルメチルオキシ-チオプロピオナート (0.42mmol) のピリジン (5mL) 中の攪拌溶液に、-15℃にて窒素下で塩化ピバロイル (0.64mmol) を滴状に添加した。反応混合物を-15℃にて2時間攪拌した。ジクロロメタン、及びNH<sub>4</sub>Cl溶液を添加した。有機相を分離して、NH<sub>4</sub>Cl溶液で

50

洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH）によって精製し、表題化合物を得た。茶色粉末。

【化259】

分子式  $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{FN}_5\text{O}_8\text{PS}$   $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$

(ppm) 1.12 (s, 6H), 1.84 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 3.92 (d,  $J=5.60$  Hz, 1H), 4.01-4.10 (m, 3H), 4.33-4.39 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 6.13 (d,  $J=18.00$  Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.21-7.35 (m, 15H), 7.81 (s, 1H), 10.86 (brs, 1H)

10

【0551】

30a : N-(4-フルオロ-ベンジルアミノル)-{9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-D-エリスロ-フラノシル]-グアニン}-5'-イル-O-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート

29 (0.088mmol) の四塩化炭素無水物 (880  $\mu\text{L}$ ) 中の攪拌溶液に、4-フルオロ-ベンジルアミン (0.44mmol) を滴状に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、乾燥まで蒸発させた (30 を上回らない浴温)。粗製混合物をシリカゲルプラグで濾過して、ジクロロメタン中の0-10% メタノール勾配で溶出させ、表題化合物を得た。白色固体。

【化260】

分子式  $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_8\text{PS}$   $^1\text{H NMR}$  (DMSO-

20

$d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.09 (s, 6H), 3.03 (s, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 5H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.20-4.23 (m, 2H), 4.62-4.65 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.08-6.14 (dd,  $J=17.94$  Hz and  $J=4.22$  Hz, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.21-7.35 (m, 19H), 7.81 (s, 1H), 10.86 (brs, 1H)  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.83 (s, 1P)  $^{19}\text{F NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -116.24 (s, 1F), -158.2 (s, 1F) Scan  $\text{ES}^+$  899 (M-H) $^+$ , UV  $\lambda_{\text{max}}$  255 nm

30

【0552】

31a : N-(4-フルオロ-ベンジルアミノル)-{9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-D-エリスロ-フラノシル]-グアニン}-5'-イル-O-(ヒドロキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート

30a (0.09mmol) をジクロロメタン (320  $\mu\text{L}$ ) に溶解して、ギ酸 (32  $\mu\text{L}$ ) で処理した。混合物を室温で10分間攪拌して、ジクロロメタン中の0-30% メタノール勾配で溶出する固相抽出カラムを通して濾過して、次いで水中の0-100% アセトニトリル勾配で溶出する逆相 (C18) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、水/ジオキサンの混合物から凍結乾燥させ、表題化合物を得た。白色固体。

## 【化 2 6 1】

分子式  $C_{26}H_{31}F_2N_6O_8PS$   $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.09 (s, 6H), 3.03 (s, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 5H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.20-4.23 (m, 2H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.08-6.14 (dd,  $J=17.94$  Hz and  $J=4.22$  Hz, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 10.86 (brs, 1H)  $^{31}P$  NMR (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.66 (s, 1P)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -116.24 (s, 1F), -158.44 (s, 1F) Scan ES<sup>+</sup> 657 (M-H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  254nm

10

## 【 0 5 5 3】

30b : N-(4-メトキシ-ベンジルアミノル- { 9-[ (2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル- -D-エリスロ-フラノシル ] -グアニン } )-5'-イル-O-(トリフェニルメチルオキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート

30bは、30aについて記述したとおり、29、及び4-メトキシ-ベンジルアミンから合成した。白色固体。

20

## 【化 2 6 2】

分子式  $C_{46}H_{48}FN_6O_9PS$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.09 (s, 6H), 3.03 (m, 2H), 3.42 (d,  $J=5.02$  Hz, 2H), 3.71 (d,  $J=3.60$  Hz, 3H), 3.85-3.90 (m, 5H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 5.54-5.57 (m, 1H), 6.08-6.14 (dd,  $J=17.94$  Hz and  $J=4.22$  Hz, 1H), 6.28-6.33 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 15H), 7.82 (s, 1H), 10.56 (brs, 1H)  $^{31}P$  NMR (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.83 (s, 1P)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -116.24 (s, 1F), -158.2 (s, 1F) Scan ES<sup>+</sup> 911 (M-H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  255 nm

30

## 【 0 5 5 4】

31b : N-(4-メトキシ-ベンジルアミノル) - { 9-[ (2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル- -D-エリスロ-フラノシル ] -グアニン } -5'-イル-O-(ヒドロキシ-tert-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート

31bは、31aについて記述したとおり、30bから合成した。白色固体。

## 【化 2 6 3】

分子式  $C_{27}H_{34}FN_6O_9PS$   $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.09 (s, 6H), 3.03 (m, 2H), 3.42 (d,  $J=5.02$  Hz, 2H), 3.71 (d,  $J=3.60$  Hz, 3H), 3.85-3.90 (m, 5H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 4.92 (t,  $J=5.50$  Hz, 1H), 5.54-5.57 (m, 1H), 6.08-6.14 (dd,  $J=17.94$  Hz and  $J=4.22$  Hz, 1H), 6.28-6.33 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 10.56 (brs, 1H),  $^{31}P$  NMR (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.86 (s, 1P)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -158.24 (s, 1F) Scan ES<sup>+</sup> 669 (M-H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  254nm

40

50

## 【 0 5 5 5 】

30c : N-(4-トリフルオロ-ベンジルアミノル)-{9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-*-D*-エリスロ-フラノシル]-グアニン}-5'-イル-O-(トリフェニルメチルオキシ-*tert*-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート

30cは、30aについて記述したとおり、29、及び4-トリフルオロメチル-ベンジルアミンから合成した。白色固体。

## 【 化 2 6 4 】

分子式  $C_{46}H_{45}F_4N_6O_8PS$   $^1H$  NMR ( $d_6$ 

$-DMSO$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.09 (s, 6H), 3.03 (t,  $J=6.44$  Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.87-3.92 (m, 5H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 5.79-5.82 (m, 1H), 6.08-6.14 (dd,  $J=17.94$  Hz and  $J=4.22$  Hz, 1H), 6.28-6.33 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.23-7.25 (m, 15H), 7.50-7.70 (m, 4H), 8.25 (brs, 1H), 10.76 (brs, 1H),  $^{31}P$  NMR (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.86 (s, 1P)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -158.20 (s, 1F) Scan ES<sup>+</sup> 949 (M-H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  254nm

10

## 【 0 5 5 6 】

31c : N-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノル)-{9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-エチニル-*-D*-エリスロ-フラノシル]-グアニン}-5'-イル-O-(ヒドロキシ-*tert*-ブチル-S-アシル-2-チオエチル)ホスフェート

31cは、31aについて記述したとおり、30cから合成した。白色固体。

## 【 化 2 6 5 】

分子式  $C_{27}H_{31}F_4N_6O_8PS$   $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

1.09 (s, 6H), 3.03 (t,  $J=6.44$  Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.87-3.92 (m, 5H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.91 (brs, 1H), 5.79-5.82 (m, 1H), 6.08-6.14 (dd,  $J=17.94$  Hz and  $J=4.22$  Hz, 1H), 6.28-6.33 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.50-7.70 (m, 4H), 8.25 (brs, 1H), 10.64 (brs, 1H),  $^{31}P$  NMR (DMSO- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.86 (s, 1P)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -158.24 (s, 1F) Scan ES<sup>+</sup> 669 (M-H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  254nm

30

## 【 0 5 5 7 】

本明細書に記述したものと同様の手順を使用して合成されるさらなる例示的化合物を下記に収載してある。実施例において合成した化合物のための以下に名前を記述する。

6a : 6-クロロ-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-*-D*-エリスロ-ペントフラノシル]プリン

40

6b : N<sup>2</sup>-イソブチリル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-*-D*-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

6c : 1-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-*-D*-エリスロ-ペントフラノシル]ウラシル

6d : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-*-D*-エリスロ-ペントフラノシル]チミン

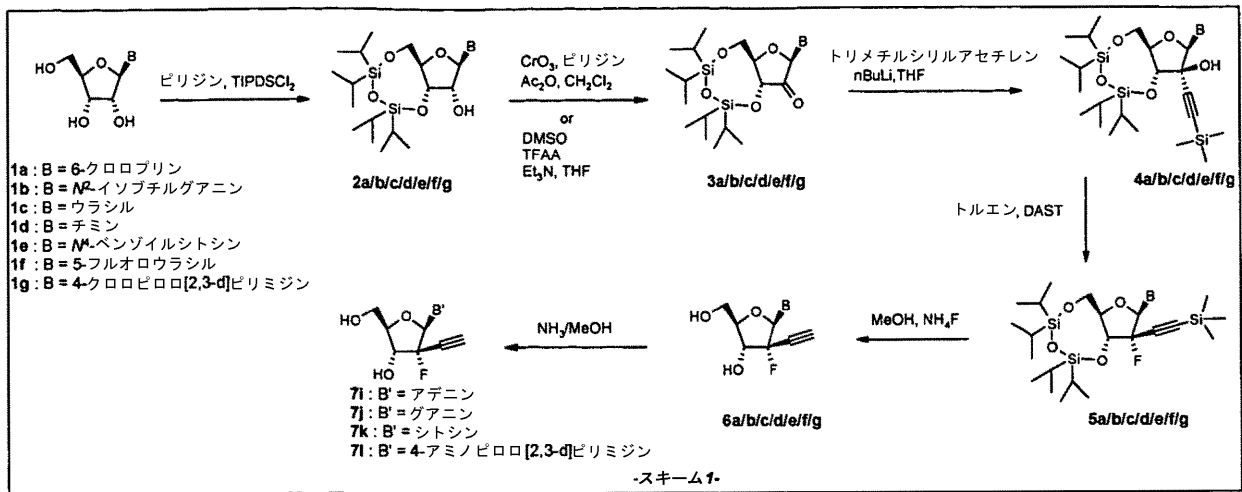
6e : N4-ベンゾイル-1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-*-D*-エリスロ-ペントフラノシル]シトシン

6f : 5-フルオロ-1-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-*-D*-エリスロ-ペントフラノシル]ウラシル

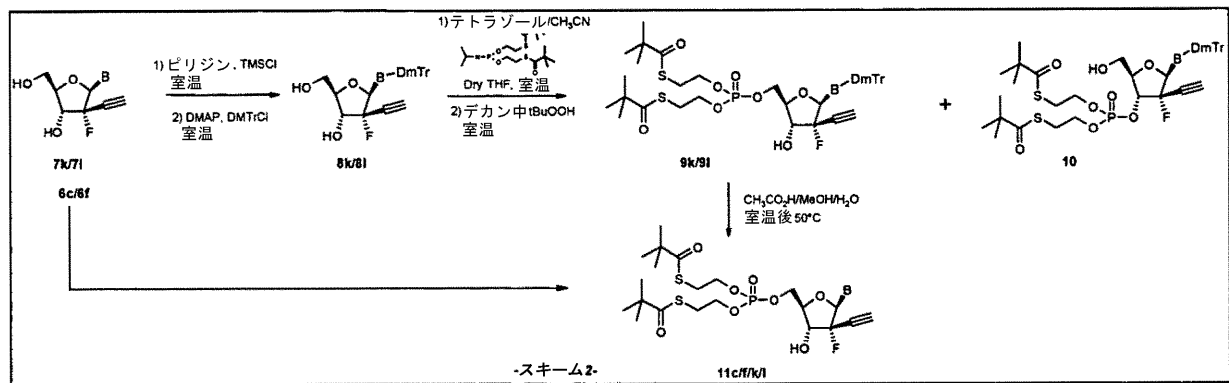
50

- 6g : 4-クロロ-7-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル--2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン
- 7i : 9-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル(2R)]アデニン
- 7j : 9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン
- 7k : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]シトシン
- 7l : 4-アミノ-7-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン 10
- 11c : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]-ウラシル-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート)
- 11l : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]-5-フルオロウラシル-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート)
- 11k : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]-シトシン-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート)
- 11f : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]-4-アミノピロロ[2,3-d]ピリミジン-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート)
- 16 : 9-[(2R)-2,3-ジデオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-グリセロ-ペントフラノシル]グアニン 20
- 17 : 9-[(2R)-2,3-ジデオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-グリセロ-ペントフラノシル]グアニン-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート)
- 20 : 9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート)
- 23 : 9-[(2R)2-デオキシ-3,5-ジ-0-イソブチリル-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン
- 24 : N2-イソブチリル-9-[(2R)2-デオキシ-3,5-ジ-0-イソブチリル-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロペントフラノシル]グアニン
- 27i : 9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]アデニン5'-トリホスフェートナトリウム塩 30
- 27j : 9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン5'-トリホスフェートナトリウム塩
- 28 : 9-[(2R)-2,3-ジデオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-グリセロ-ペントフラノシル]グアニン5'-トリホスフェートナトリウム塩

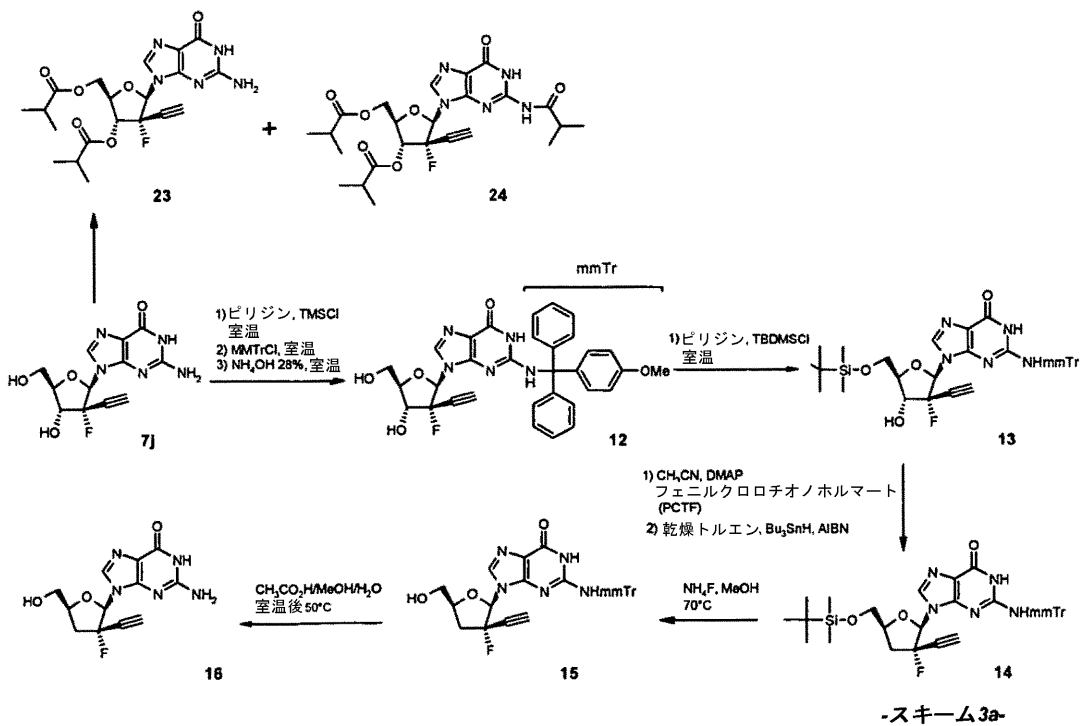
【化 2 6 6】



10



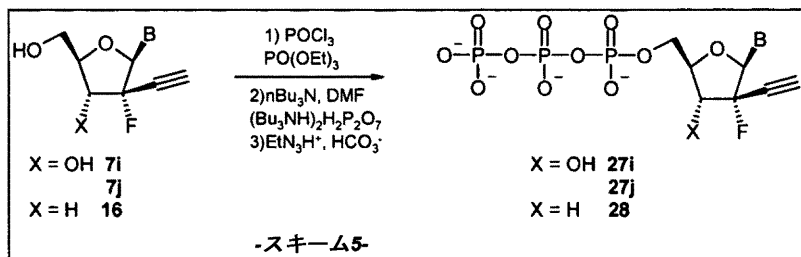
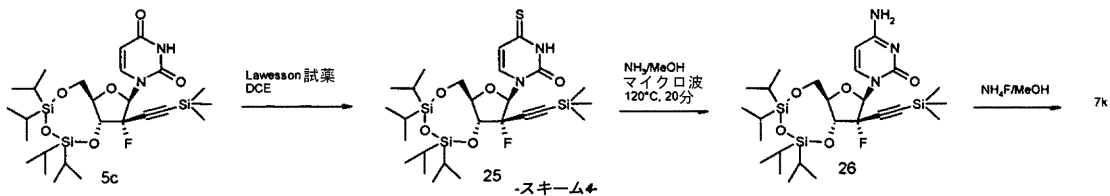
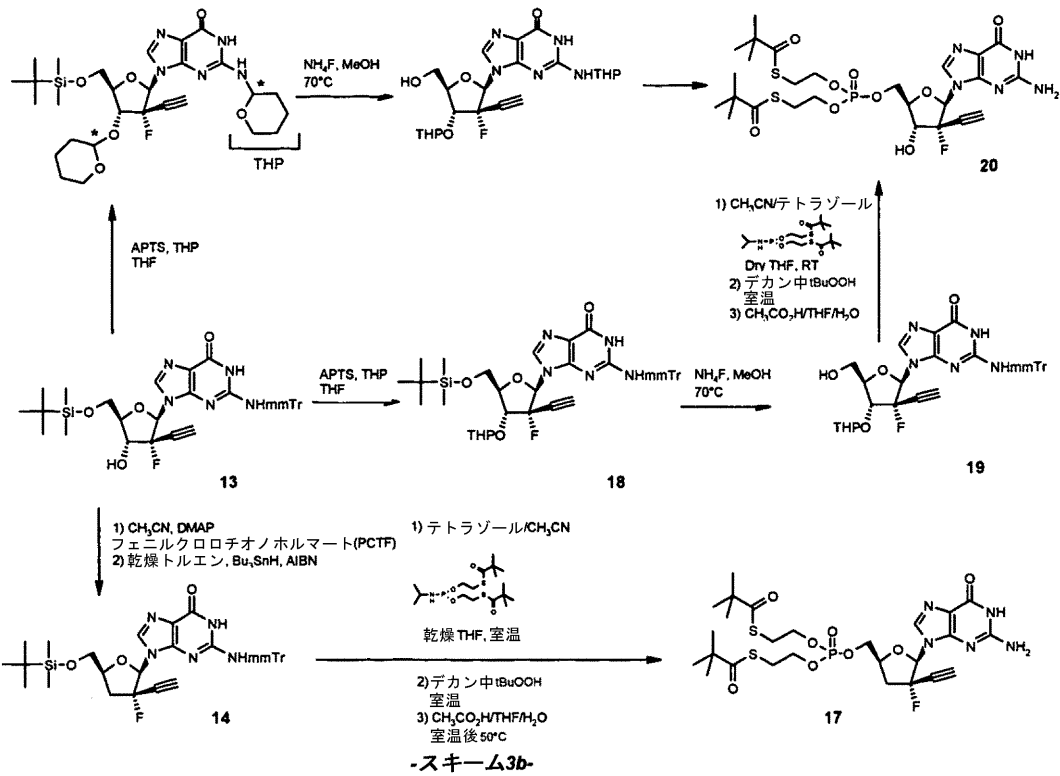
20



30

40





## 【 0 5 5 8 】

3a : 6-クロロ-9-[2-オキソ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-D-リボ-フラノシル]プリン

6-クロロ-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-D-リボ-フラノシル]プリン (18.84mmol) をTHFと共に2回同時蒸発させ、次いでTHF無水物 (50mL) に溶解した。DMSO無水物 (119.82mmol) を添加して、生じる溶液を-40 ~ -30 の間で冷却した。トリフルオロ酢酸無水物 (36.17mmol) を滴状に添加して、溶液を-40 ~ -30

の間で2時間攪拌し、その後に $\text{Et}_3\text{N}_3$  (97.52mmol) を添加した。生じる溶液を攪拌すると共に30分にわたって室温を暖め、次いでジエチルエーテルで希釈して、 $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、乾燥まで蒸発させた。粗製物質をジクロロメタン中の1% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた黄色の油をDCMに溶解して、室温にて過剰の $\text{MgSO}_4$ と共に36時間攪拌し、濾過して、減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。淡黄色の泡。

10

20

30

40

## 【化 2 6 7】

分子式  $C_{22}H_{35}ClN_4O_5 Si_2$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  (ppm)

9.01 (s, 1H,  $H-8$ ), 8.61 (s, 1H,  $H-2$ ), 6.35 (s, 1H,  $H-1'$ ), 5.35 (d, 1H,  $H-3'$ ,  $J_{3',4'}=9.7$  Hz), 4.31 (m, 1H,  $H-4'$ ), 4.12-4.09 (m, 2H,  $H-5'$ ,  $H-5''$ ), 1.22-0.94 (m, 28H, iPr).

**LRFAB-MS (GT):** 527 (M+H) $^+$ , 525 (M-H) $^-$ . **UV**  $\lambda_{max}$  263 nm. **R<sub>f</sub>** 0.17 (酢酸エチル/CH<sub>2</sub>Cl, 10/90, v/v).

## 【 0 5 5 9】

10

4a、及び4'a : 6-クロロ-9-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリmethysilylethynylエチニル--D-アラビノ-フラノシル]プリン(4a)、及び6-クロロ-9-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピル-ジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル--D-リボ-フラノシル]プリン(4'a)

トリメチルシリルアセチレン(59.20mmol)をTHF無水物(70mL)に溶解した。n-ブチルリチウム(37mL、1.6Mのヘキサン溶液)を-78にて滴状に添加した。反応混合物を-78にて30分間攪拌し、次いで、-55まで暖めた。3a(11.84mmol)のTHF(34mL)中の溶液を-78にて滴状に添加した。反応混合物を-78にて1時間攪拌し、次いで、-30まで暖めた。反応を-78にて飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(45mL)を慎重に添加することによってクエンチした。室温に温めた後、混合物をジエチルエーテルで希釈して、飽和かん水で洗浄し、乾燥乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させて、乾燥まで濃縮した。粗製物質を石油エーテル中の20% Et<sub>2</sub>Oで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、2つの化合物を得た：4a(4.62g、62%)。淡黄色の泡。

20

## 【化 2 6 8】

分子式  $C_{27}H_{45}ClN_4O_5 Si_3$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$

(ppm) 8.81 (s, 1H,  $H-8$ ), 8.64 (s, 1H,  $H-2$ ), 6.64 (s, 1H,  $OH-2'$ ), 6.33 (s, 1H,  $H-1'$ ),

4.57 (d, 1H,  $H-3'$ ,  $J_{3',4'}=6.6$  Hz), 4.20-3.97 (m, 3H,  $H-4'$ ,  $H-5'$ 及び $H-5''$ ), 1.20-1.00

(m, 28H, iPr), 0.14 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **LRFAB-MS (GT):** 625 (M+H) $^+$ . **R<sub>f</sub>** 0.72 (酢酸エチル/CH<sub>2</sub>Cl, 10/90, v/v);

30

及び4'a(0.75g、10%)。黄色の油。

## 【化 2 6 9】

分子式  $C_{27}H_{45}ClN_4O_5 Si_3$   $^1H$  NMR

(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.80 (s, 1H,  $H-8$ ), 8.73 (s, 1H,  $H-2$ ), 6.64 (s, 1H,  $OH-2'$ ),

6.55 (s, 1H,  $H-1'$ ), 4.62 (d, 1H,  $H-3'$ ,  $^3J_{3',4'}=9.1$  Hz), 4.39 (m, 1H,  $H-4'$ ), 4.13

(dd, 1H,  $H-5'$ ,  $J_{5',4'}=3.4$  Hz,  $^2J_{5',5''}=13.2$  Hz), 3.90 (dd, 1H,  $H-5''$ ,  $J_{5'',4'}=2.6$  Hz,

$^2J_{5'',5'}=13.2$  Hz), 1.15-1.00 (m, 28H, iPr), 0.10 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **LRFAB-MS**

**(GT):** 625 (M+H) $^+$ . **R<sub>f</sub>** 0.64 (酢酸エチル/CH<sub>2</sub>Cl, 10/90, v/v).

40

## 【 0 5 6 0】

5a : 6-クロロ-9-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル--D-エリスロ-ペントフラノシル]プリン

4a(6.78mmol)をアルゴン下で乾燥トルエン(31.8mL)に溶解して、-20に冷却した

50

DAST (40.68mmol) を滴状に添加して、添加完全後に、冷却浴を除去した。攪拌を1.5時間続けて、混合物を酢酸エチルで溶解して、飽和NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ、5分間攪拌した。有機層を飽和かん水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、石油エーテル中の20% Et<sub>2</sub>Oで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (1.11g、26%) を得た。黄色の油。

【化270】

分子式 C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ(ppm) 8.79 (s, 1H, H-8), 8.48 (s, 1H, H-2), 6.48 (d, 1H, H-1', J<sub>1'-F</sub> = 16.0 Hz), 4.74 (dd, 1H, H-3', J<sub>3'-4'</sub> = 9.4 Hz, J<sub>3'-F</sub> = 22.4 Hz), 4.36 (d, 1H, H-5', <sup>2</sup>J<sub>5'-5''</sub> = 13.4 Hz), 4.20 (m, 1H, H-4'), 4.10 (dd, 1H, H-5'', <sup>2</sup>J<sub>5''-5'</sub> = 13.4 Hz, J<sub>5''-4'</sub> = 2.6 Hz), 1.30-1.10 (m, 28H, iPr), 0.00 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). LRFAB-MS (GT): 627 (M+H)<sup>+</sup>. UV λ<sub>max</sub> 263 nm. R<sub>f</sub> 0.24 (ジエチルエーテル/石油エーテル, 30/70, v/v).

10

【0561】

6a : 6-クロロ-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ--D-エリスロ-ペントフラノシル]プリン

5a (3.65mmol)、及びフッ化アンモニウム (47.45mmol) のメタノール (12.5mL) 中の混合物を還流にて2時間加熱した。室温に冷却して、混合物を乾燥まで濃縮し、DCM中の2-4%メタノールの段階勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.89g、78%) を提供した。黄色固体。

20

【化271】

#### 分子式

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ(ppm) 9.02 (s, 1H, H-8), 8.89 (s, 1H, H-2), 6.55 (d, 1H, H-1', J<sub>1'-F</sub> = 16.1 Hz), 6.34 (ld, 1H, OH-3'), 5.38 (lt, 1H, OH-5'), 4.64 (dt, 1H, H-3', J<sub>3'-4'</sub> = 9.3 Hz, J<sub>3'-F</sub> = 22.5 Hz), 4.07 (m, 1H, H-4'), 3.83 (m, 2H, H-5', H-5''), 3.76 (d, 1H, エチニル, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 5.3 Hz). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ(ppm) 152.0 (C-2), 151.2 (C-4), 149.5 (C-6), 144.7 (C-8), 130.9 (C-5), 95.1 (d, C-2', <sup>1</sup>J<sub>2'-F</sub> = 182.3 Hz), 88.0 (d, C-1', <sup>2</sup>J<sub>1'-F</sub> = 39.8 Hz), 82.9 (d, CCH, J<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 82.5 (C-4'), 75.3 (d, CCH, J<sub>C-F</sub> = 31.5 Hz), 72.7 (d, C-3', <sup>2</sup>J<sub>3'-F</sub> = 19.5 Hz), 59.0 (C-5'). <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 235 MHz) δ(ppm) -159.0 (m). LC/MS: (M+H<sup>+</sup>) 313.1 (8.29 min). UV λ<sub>max</sub> 262 nm. R<sub>f</sub> 0.21 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 7/93, v/v).

30

【0562】

7i : 9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ--D-エリスロ-ペントフラノシル]アデニン

40

6a (2.24mmol) を飽和アンモニア性メタノール (80mL) に溶解して、鋼高压容器中で90にて4時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を乾燥まで同時蒸発させて、DCM中の5-8%メタノール勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (305mg、46%) を得た。黄色固体。

【化272】

分子式  $C_{12}H_{12}FN_5O_3$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,

200 MHz)  $\delta$ (ppm) 8.40 (s, 1H,  $H-8$ ), 8.17 (s, 1H,  $H-2$ ), 7.38 (ls, 2H,  $NH_2$ ) 6.35 (d, 1H,  $H-1'$ ,  $^3J_{1'-F} = 17.1$  Hz), 6.25 (m, 1H,  $OH-3'$ ), 5.33 (lt, 1H,  $OH-5'$ ), 4.68 (m, 1H,  $H-3'$ ), 4.00-3.69 (m, 3 H,  $H-4'$ ,  $H-5'$ ,  $H-5''$ ), 3.77 (d, 1H, エチニル,  $^4J_{H-F} = 5.4$  Hz).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ (ppm) 155.8 ( $C-4$ ), 152. ( $C-2$ ), 149.0 ( $C-6$ ), 138.7 ( $C-8$ ), 118.5 ( $C-5$ ), 95.4 (d,  $C-2'$ ,  $^1J_{2'-F} = 180.8$  Hz), 87.6 (d,  $C-1'$ ,  $^2J_{1'-F} = 40.5$  Hz), 82.5 (d, CCH,  $^3J_{C-F} = 8.0$  Hz), 82.0 ( $C-4'$ ), 74.5 (d, CCH,  $^2J_{C-F} = 31.0$  Hz), 72.8 (d,  $C-3'$ ,  $^2J_{3'-F} = 19.5$  Hz), 59.2 ( $C-5'$ ).  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$ (ppm) -158.0 (t). LC/MS: ( $M+H^+$ ) 294.1 (5.74 min). UV  $\lambda_{max}$  258 nm.  $R_f$  0.33 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

10

【0563】

4b :  $N^2$ -イソブチリル-9-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル- $-D$ -リボ-フラノシル]グアニン

CrO<sub>3</sub> (110.76mmol) の DCM (220mL) 中の 0 の懸濁液に、無水酢酸 (110.76mmol)、及びピリジン無水物 (221.52mmol) を添加した。9-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-アラビノ-フラノシル]- $N^2$ -イソブチリルグアニン (36.92mmol) の DCM (110mL) 中の溶液を滴状に添加した。冷却浴を除去して、生じる溶液を室温で5時間攪拌した。反応混合物を冷却酢酸エチルに注いで、シリカ、及びセライトゲルプラグを通して濾過して、乾燥まで濃縮して、トルエンと共に2回同時蒸発させた。得られた残渣を DCM に溶解して、過剰の MgSO<sub>4</sub> と共に一晩攪拌して、濾過して、蒸発させ、ケトンを得た。トリメチルシリルアセチレン (88.60mmol) をアルゴン下で THF 無水物 (98mL) に溶解した。n-ブチルリチウム (55.4mL、1.6M のヘキサン溶液) を -78 にて滴状に添加した。反応混合物を -78 にて30分間攪拌し、次いで、-55 まで暖めた。THF (49mL) 中の溶液のケトン を -78 にて滴状に添加した。反応混合物を -78 にて1時間攪拌し、次いで -30 まで暖めて3時間攪拌した。反応を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (72mL) を -78 にて慎重に添加することによってクエンチした。室温に温めた後、混合物を酢酸エチルで希釈して、飽和かん水で2回洗浄し、乾燥乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させて、乾燥まで濃縮した。粗製物質をジクロロメタン中の 1.5% MeOH で溶出するカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、表題化合物 (8.59g, 34%, 2工程) を得た。淡黄色の泡。

20

30

【化273】

分子式  $C_{31}H_{55}N_5O_6 Si_3$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$ (ppm) 12.10

(ls, 1H,  $NH$ ), 11.69 (ls, 1H,  $NH$ ), 7.91 (s, 1H,  $H-8$ ), 6.69 (s, 1H,  $OH$ ), 5.94 (s, 1H,  $H-1'$ ), 4.29 (d, 1H,  $H-3'$ ,  $J_{3'-4'} = 5.5$  Hz), 3.85-3.95 (m, 3H,  $H-4'$ ,  $H-5'$  and  $H-5''$ ), 2.46 (m, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 0.90-1.08 (m, 30H, iPr and  $CH(CH_3)_3$ ), 0.00 (s, 9H,  $Si(CH_3)_2$ ).

40

LC/MS: ( $M+H^+$ ) 692.4 (24.96 min). UV  $\lambda_{max1}$  254 nm,  $\lambda_{max2}$  281 nm.  $R_f$  0.34 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

【0564】

5b :  $N^2$ -イソブチリル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチル-シリルエチニル- $-D$ -エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

4b (2.89mmol) をアルゴン下で乾燥 DCM (60mL) に溶解して、ピリジン (18.06mmol) を

50

添加した。反応混合物を-20 に冷却して、DAST (31.35mmol) を滴状に添加した。添加の完成後、冷却浴を除去した。攪拌を1時間15分間続けて、混合物を酢酸エチルで溶解して、飽和NaHCO<sub>3</sub>に注ぎ、5分間攪拌した。有機層を飽和かん水で洗浄し、乾燥させた (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、DCM (2%) 中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (1.41g、70%) を得た。黄色の油。

【化274】

### 分子式 C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

**Si<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 250 MHz) δ(ppm) 12.22 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, H-8), 6.21 (d, 1H, H-1', J<sub>1'-F</sub> = 15.6 Hz), 4.54 (dd, 1H, H-3', J<sub>3'-F</sub> = 23.6 Hz, J<sub>3'-4'</sub> = 9.8 Hz), 4.33 (m, 1H, H-5', <sup>2</sup>J<sub>5'-5''</sub> = 13.1 Hz), 4.16 (m, 1H, H-5''), 2.81 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13-1.03 (m, 34 H, iPr and CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz). **<sup>19</sup>F NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 235 MHz) δ(ppm) - 160.26 (dd, J<sub>F-1'</sub> = 16.1 Hz, J<sub>F-3'</sub> = 23.3 Hz). **LC/MS:** (M+H<sup>+</sup>) 694.7 (24.02 min). **LRFAB-MS (GT):** 694 (M+H)<sup>+</sup>, 692 (M-H)<sup>-</sup>. **UV** λ<sub>max</sub> 256 nm. **R<sub>f</sub>** 0.46 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 05/95, v/v).

10

【0565】

20

6b : N<sup>2</sup>-イソブチリル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-D-エリスロ-ペントフラノシル] グアニン

5b (1.89mmol) をメタノール (13.8mL) に溶解して、フッ化アンモニウム (24.54mmol) を添加した。生じる溶液を還流にて1時間攪拌して、乾燥まで蒸発させた。粗製物質をDCM中の6-10%メタノールの段階勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (344mg、48%) を得た。淡黄色の油。

【化275】

### 分子式 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>

**FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> Si<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ(ppm) 12.18 (ls, 1H, NH), 11.77 (ls, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, H-8), 6.29 (d, 1H, OH-3', J<sub>OH-3'</sub> = 7.5 Hz), 6.20 (d, 1H, H-1', J<sub>1'-F</sub> = 16.2 Hz), 5.39 (t, 1H, OH-5', J<sub>OH-5'</sub> = 5.1 Hz), 4.52 (dt, 1H, H-3', J<sub>3'-F</sub> = 22.9 Hz), 3.98 (m, 1H, H-4'), 3.90-3.85 (m, 2H, H-5' 及びエチニル), 3.72 (m, 1H, H-5''), 2.52 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.14 (d, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ(ppm) 180.7 (C-6), 155.3 (C-2), 148.9 (C-4), 137.3 (C-8), 120.4 (C-5), 95.8 (d, C-2', <sup>1</sup>J<sub>2'-F</sub> = 182.1 Hz), 87.7 (d, C-1', <sup>2</sup>J<sub>1'-F</sub> = 39.2 Hz), 83.4 (d, CCH, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9.1 Hz), 82.6 (C-4'), 75.9 (d, CCH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31.2 Hz), 72.9 (d, C-3', <sup>2</sup>J<sub>3'-F</sub> = 19.1 Hz), 59.3 (C-5'). **<sup>19</sup>F NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 235 MHz) δ(ppm) - 158.9 (m). **LC/MS:** (M+H<sup>+</sup>) 380.3 (8.34 min). **UV** λ<sub>max</sub> 256 nm, **R<sub>f</sub>** 0.40 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

30

40

【0566】

7j : 9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-D-エリスロ-ペントフラノシル] グアニン

6b (1.33mmol) を飽和メタノール性アンモニア (62mL) に溶解して、室温で20時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で乾燥まで蒸発させた。残渣を水に溶解して、酢酸エチルで2回洗浄した。水層を蒸発させて、水中の2-15%アセトニトリルの勾配で溶出する逆

50

相カラムクロマトグラフィー (C18) で精製した。次いで、得られた残渣を熱い酢酸エチルに溶解し、濾過して、乾燥させ、表題化合物 (134mg、33%) を得た。黄色固体。

【化 2 7 6】

### 分子式

**C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>** <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ(ppm) 10.70 (ls, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, H-8), 6.60 (ls, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.21 (d, 1H, OH-3', J<sub>OH-3'</sub> = 7.6 Hz), 5.83 (d, 1H, H-1', J<sub>1'-F</sub> = 16.9 Hz), 5.29 (t, 1H, OH-5', J<sub>OH-5'</sub> = 5.2 Hz), 4.50 (td, 1H, H-3', J<sub>3'-F</sub> = 22.8 Hz, J<sub>3'-4'</sub> = 9.2 Hz), 3.93-3.81 (m, 3H, H-4', H-5'及びエチニル), 3.70 (m, 1H, H-5''). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ(ppm) 157.2 (C-6), 154.3 (C-2), 151.05 (C-4), 135.1 (C-8), 116.7 (C-5), 96.4 (d, C-2', <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 182.1 Hz), 87.4 (d, C-1', <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 39.2 Hz), 83.1 (d, CCH, J<sub>C-F</sub> = 9.1 Hz), 82.4 (C-4'), 76.2 (d, CCH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31.2 Hz), 73.2 (d, C-3', <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 20.1 Hz), 59.5 (C-5'). <sup>19</sup>F NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 235 MHz) δ(ppm) -158.5 (m). LC/MS (A): (M+H<sup>+</sup>) 310.1 (5.55 min). LRFAB-MS (GT): 619 (2M+H)<sup>+</sup>, 310 (M+H)<sup>+</sup>, 152 (B+H)<sup>+</sup>, 617 (2M-H)<sup>-</sup>, 308 (M-H)<sup>-</sup>. UV λ<sub>max</sub> 253 nm

10

20

【 0 5 6 7 】

3c : 1-[2-オキソ-3,5-0-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-D-リボ-フラノシル]ウラシル

3cは、3aについて記述したとおり、1-[3,5-0-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-D-リボ-フラノシル]ウラシルから合成した。淡黄色の泡。

【化 2 7 7】

分子式 **C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>** <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ(ppm)

11.58 (ls, 1H, NH), 7.74 (d, 1H, H-6, J<sub>6-5</sub> = 8.0 Hz), 5.68 (d, 1H, H-5, J<sub>5-6</sub> = 8.0 Hz), 5.45 (s, 1H, H-1'), 4.97 (d, 1H, H-3', J<sub>3'-4'</sub> = 9.2 Hz), 4.06-3.90 (m, 3H, H-4', H-5'), 1.14-0.87 (m, 28H, iPr). LR LC/MS: (M+H<sup>+</sup>) 485.1 (M-H<sup>-</sup>) 483.1 (5.53 min). UV λ<sub>max</sub> 262 nm. R<sub>f</sub> 0.40 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 05/95, v/v).

30

【 0 5 6 8 】

4c : 1-[3,5-0-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル-D-アラビノ-フラノシル]ウラシル Yoshimura, Y. ; Iino T. ; Matsuda, A. の論文 Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6003-6006.

【化 2 7 8】

分子式  $C_{26}H_{46}N_2O_7Si_3$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

$\delta$ (ppm) 11.35 (ls, 1H, NH), 7.44 (d, 1H, H-6,  $J_{6,5} = 8.0$  Hz), 6.54 (s, 1H, OH), 6.02 (s, 1H, H-1'), 5.54 (d, 1H, H-5,  $J_{6,5} = 8.0$  Hz), 4.13-3.93 (m, 3H, H-3', H-5'), 3.75 (m, 1H, H-4'), 1.03-0.96 (m, 28H, iPr), 0.00 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$ (ppm) 163.4 (C-4), 150.8 (C-2), 141.6 (C-6), 103.6 (CCSi), 101.2 (C-5), 92.5 (CCSi), 87.3 (C-1'), 80.9 (C-4'), 77.9 (C-2'), 75.9 (C-3'), 61.8 (C-5'), 17.7-17.1 (8C, 4 SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.3-12.6 (4C, 4 SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.2 (3C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). LR LC/MS: (M+H<sup>+</sup>) 583.2 (M-H<sup>-</sup>) 581.2 (6.72 min). UV  $\lambda_{max}$  261 nm.  $R_f$  0.27 (酢酸エチル /CH<sub>2</sub>Cl, 10/90, v/v).

10

【 0 5 6 9】

5c : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル-D-エリスロ-ペントフラノシル]ウラシル

5cは、5aについて記述したとおり、4cから合成した。黄色の油。

20

【化 2 7 9】

分子式  $C_{27}H_{49}FN_2O_6Si_3$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm) 11.62 (sl, 1H, NH), 7.43 (dl, 1H, H-6,  $J_{6,5} = 8.0$  Hz), 6.12 (d, 1H, H-1',  $J_{1',F} = 16.8$  Hz), 5.68 (d, 1H, H-5,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz), 4.22-3.85 (m, 4H, H-3', H-4', H-5'), 1.16-1.00 (m, 28H, iPr), 0.00 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$ (ppm) -159.7. LR LC/MS: (M+H<sup>+</sup>) 585.2 (M-H<sup>-</sup>) 583.3 (6.47 min). UV  $\lambda_{max}$  261 nm.  $R_f$  0.52 (酢酸エチル /CH<sub>2</sub>Cl, 15/85, v/v).

30

【 0 5 7 0】

6c : 1-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-D-エリスロ-ペントフラノシル]ウラシル

5c (0.56mmol)、及びフッ化アンモニウム (7.31mmol) の混合物をメタノール (10mL) に溶解し、還流にて1時間攪拌して、乾燥まで蒸発させた。生じる残渣を、DCM中の0-20%メタノール勾配で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで、次いで水中の0-100%アセトニトリル勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得て、これを水 (47mg、31%) から凍結乾燥させた。白色凍結乾燥粉末。

【化 2 8 0】

分子式  $C_{11}H_{11}FN_2O_5$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

$\delta$ (ppm) 11.49 (sl, 1H, NH), 7.87 (d, 1H, H-6,  $J_{6,5} = 8.0$  Hz), 6.18 (d, 1H, OH-3',  $J_{OH-3'} = 7.2$  Hz), 6.10 (d, 1H, H-1',  $J_{1',F} = 18.0$  Hz), 5.69 (d, 1H, H-5,  $J_{5,6} = 8.0$  Hz), 5.32 (m, 1H, OH-5'), 4.19-4.10 (m, 2H, H-3'及びエチニル), 3.85-3.75 (m, 2H, H-4' H-5'), 3.60 (m, 1H, H-5').  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$ (ppm) 163.3 (C-4), 150.6 (C-2), 140.1 (C-6), 102.5 (C-5), 95.5 (d, C-2',  $J_{2',F} = 186.1$  Hz), 87.1 (d, C-1',  $^2J_{1',F} = 40.2$  Hz), 83.2 (d, CCH,  $^2J_{C-F} = 8.0$  Hz), 82.1 (C-4'), 76.5 (d, CCH,  $^4J_{C-F} = 30.1$  Hz), 73.3 (d, C-3',  $^2J_{C-F} = 19.1$  Hz), 58.7 (C-5').  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$ (ppm) -158.2. LR LC/MS: (M+H<sup>+</sup>) 271.1 (M-H) 269.2 (1.12 min). HRFAB-MS  $C_{11}H_{12}O_5N_2F$ . (M+H<sup>+</sup>) 計算値 271.0730, 実測値 271.0739. UV  $\lambda_{max}$  261 nm.  $R_f$  0.33 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl, 20/80, v/v).

10

【 0 5 7 1】

2d : 1-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-D-リボ-フラノシル]チミン

20

1-(D-リボ-フラノシル)チミン (40.9mmol) をピリジン (435mL) に溶解して、混合物を氷浴で0 まで25分間冷却した。次いで、TIPSCl<sub>2</sub> (16.2mL) を添加して、添加完了後、混合物を室温に暖めた。反応混合物を室温で3時間攪拌して、ジクロロメタン、及び水で希釈して、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機相を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残渣をトルエンと共に同時蒸発させ、ピリジンを除去した。生じる残渣をジクロロメタン中の0-2%メタノールの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。オフホワイトの粉末。

【化 2 8 1】

分子式  $C_{22}H_{40}N_2O_7Si_2$ .  $^1H$  NMR

(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm) 0.94-1.04 (m, 28H), 1.73 (s, 3H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 5.53 (brs, 1H), 5.77 (brs, 1H) 7.42 (s, 1H), 11.35 (brs, 1H). UV  $\lambda_{max}$  212 nm, 266 nm.

30

【 0 5 7 2】

3d : 1-[2-オキソ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-D-リボ-フラノシル]チミン

40

CrO<sub>3</sub> (60mmol) のジクロロメタン (200mL) 中の懸濁液に0 にて無水酢酸 (59mmol)、及びピリジン無水物 (120mmol) を添加した。2d (20mmol) のDCM中の溶液を滴状に添加した。冷却浴を除去して、生じる溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を冷却酢酸エチルに注いで、シリカ、及びセライトゲルプラグを通して濾過して、乾燥まで濃縮し、トルエンで2回同時蒸発させ、表題化合物を得た。無色油状物。分子式  $C_{22}H_{38}N_2O_7Si$

【 0 5 7 3】

4d : 1-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル-D-アラビノ-フラノシル]チミン

4dは、4aについて記述したとおり、3d、及びトリメチルアセチレンから合成した。茶色固体。



【化 2 8 2】

分子式  $C_{27}H_{48}N_2O_7Si_3$ . Scan  $ES^+$  597 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  265 nm.

【 0 5 7 4】

5d : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチル-シリルエチニル]-D-エリスロ-ペントフラノシル]チミン

5dは、5aについて記述したとおり、4aから合成した。茶色固体。

【化 2 8 3】

10

分子式  $C_{27}H_{47}FN_2O_6Si_3$   $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm) 0.1 (s, 9H), 1.05-1.14 (m, 28H), 1.92 (s, 3H), 3.99-4.13 (m, 1H), 4.44-4.9 (m, 3H), 6.35 (d, 1H, J = 16.44 Hz), 7.2 (s, 1H), 8.86 (s, 1H). Scan  $ES^+$  599 (M+H)<sup>+</sup>,

【 0 5 7 5】

6d : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ]-D-エリスロ-ペントフラノシル]チミン

6dは、7iについて記述したとおり、5dから合成した。

20

【化 2 8 4】

分子式

分子式  $C_{12}H_{13}FN_2O_5$ .  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm) 1.75 (s, 3H), 3.6-3.65 (m, 1H), 3.82-3.84 (m, 2H), 4.07 (d, 1H, J = 5.27 Hz), 4.19 (m, 1H), 5.4 (brs, 1H), 6.08 (d, 1H, J = 17.8 Hz), 6.17 (brs, 1H), 7.8 (s, 1H), 11.46 (brs, 1H). Scan  $ES^+$  285 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  266 nm.

30

【 0 5 7 6】

4e : N<sup>4</sup>-ベンゾイル-1-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル]-D-アラビノ-フラノシル]シトシン

4eは、4aについて記述したとおり、3e、及びトリメチルアセチレンから合成した。茶色固体。

【化 2 8 5】

分子式  $C_{33}H_{51}N_3O_7Si_3$  Scan  $ES^+$  686 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  260 nm, 310 nm.

【 0 5 7 7】

40

5e : N<sup>4</sup>-ベンゾイル-1-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチル-シリルエチニル]-D-エリスロ-ペントフラノシル]シトシン5eは、5aについて記述したとおり、N<sup>4</sup>-ベンゾイル-1-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチル-シリルエチニル]-D-アラビノ-フラノシル]シトシンから合成した。黄色固体。

【化 2 8 6】

分子式  $C_{30}H_{42}FN_3O_6Si_2$ . Scan  $ES^+$  688 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  260 nm, 310 nm.

50

## 【 0 5 7 8 】

6e : N<sup>4</sup>-ベンゾイル-1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペン  
トフラノシル]シトシン

6eは、7iについて記述したとおり、5eから合成した。白色粉末。

## 【 化 2 8 7 】

分子式  $C_{18}H_{16}FN_3O_5$ .  $^1H$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ (ppm) 3.63-

3.69 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4 (d, 1H, *J* = 5.27 Hz), 4.13-4.24 (m, 1H), 5.38 (brs,  
1H), 6.23-6.28 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.6-7.64 (m, 1H),  
7.99-8.01 (m, 2H), 8.34 (d, 1H, *J* = 7.32 Hz), 11.30 (brs, 1H). Scan ES<sup>+</sup> 374 (M+H)<sup>+</sup>,

UV  $\lambda_{max}$  262 nm, 303 nm.

10

## 【 0 5 7 9 】

7k : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペン  
トフラノシル]シトシン

## 【 化 2 8 8 】

分子式  $C_{11}H_{12}FN_3O_4$ .  $^1H$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

$\delta$ (ppm) 3.57-3.62 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 2H), 3.95 (d, 1H, *J* = 5.53 Hz), 4.03-4.16  
(m, 1H), 5.2 (brs, 1H), 5.73 (d, 1H, *J* = 7.19 Hz), 6.06 (d, 1H, *J* = 7.19 Hz), 6.14-6.25  
(m, 1H), 7.17-7.3 (2brs, 2H), 7.74 (d, 1H, *J* = 7.74 Hz). Scan ES<sup>+</sup> 270 (M+H)<sup>+</sup>, UV

$\lambda_{max}$  271 nm.

20

## 【 0 5 8 0 】

8k : N<sup>4</sup>-ジメトキシトリチル-1-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリ  
スロ-ペン  
トフラノシル]シトシン

7k (2.34mmol) のピリジン (7.2mL) 中の攪拌溶液に、室温でトリメチルシリルクロリ  
ド (9.36mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、4-ジメチルア  
ミノピリジン (1.17mmol)、及びジメトキシトリチルクロリド (3.51mmol) を添加した。  
混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をDCM、及び飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で希釈した。有  
機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗製  
物質を溶液NH<sub>4</sub>OH / ジオキシシン (2 : 1) に溶解して、4時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、  
残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/EtOH) によって精製し、表題化合物を得た。  
白色泡。

30

## 【 0 5 8 1 】

9k : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペン  
トフラノシル  
]-4-N-ジメトキシトリチル-シトシン-5'-イル-ビス (S-ピバロイル-2-チオエチルホスフ  
エート

40

8k (0.35mmol) のTHF無水物 / テトラゾール溶液 (1.05mmol) 中の攪拌溶液に、0 にて  
ビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) N,N-ジイソプロピルホスホラミダート (0.42mmol)  
を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を0 まで冷却して、tert-  
ブチルヒドロペルオキシド (0.7mL/mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し  
た。混合物をDCMで希釈して、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液で中和した。有機相をH<sub>2</sub>Oで2回洗浄し、抽  
出して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗製物質をシリカゲルクロマトグ  
ラフィー (DCM/EtOH) によって精製し、表題化合物を得た。ガラス質の化合物。

【化 2 8 9】

分子式  $C_{47}H_{59}FN_3O_{11}PS_2$ . Scan  $ES^+$  938 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  277 nm

【0 5 8 2】

11k : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- $\beta$ -D-エリスロ-ペントフラノシル]-シトシン-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート

9k (34mmol) を AcOH/MeOH/H<sub>2</sub>O (3/6/1) 溶液において2時間、及び50℃にて4時間攪拌した。次いで、反応混合物を蒸発させて、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/EtOH)によって精製し、表題化合物を得た。白色凍結乾燥粉末。

10

【化 2 9 0】

分子式  $C_{25}H_{37}FN_3O_9PS_2$ . <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.17 (s, 18H), 3.08-3.11 (t, *J* = 6.07 Hz, 4H), 3.99-4.08 (m, 7H),4.22-4.28 (m, 2H), 5.73-5.75 (d, *J* = 7.30 Hz, 1H), 6.30 (brs, 2H), 7.26-7.31 (d,*J* = 17.30 Hz, 2H), 7.47-7.48 (d, *J* = 7.30 Hz, 1H) <sup>19</sup>F NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 376 MHz)  $\delta$ (ppm) -156.48 (s, 1F) <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 162 MHz)  $\delta$  (ppm) -1.96 (s, 1P). Scan $ES^+$  638 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  271 nm

20

【0 5 8 3】

12 : N<sup>2</sup>-メトキシトリチル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- $\beta$ -D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

7j (5.18mmol) のピリジン (7mL/mmol) 中の攪拌溶液に、室温でトリメチルシリルクロリドを添加した。混合物を室温で6時間攪拌した。次いで、メトキシトリチルクロリド (6.21mmol) を添加して、反応混合物室温で16時間、及びNH<sub>4</sub>OH (4mL/mmol) と共に2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈して、H<sub>2</sub>O、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、及び飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製し、表題化合物を得た。黄色がかった油。分子式  $C_{32}H_{28}FN_5O_5$ 。

30

【0 5 8 4】

13 : N<sup>2</sup>-メトキシトリチル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-5-O-tert-ブチルジメチルシリル- $\beta$ -D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

12 (2.29mmol) のピリジン (5mL) 中の攪拌溶液に、0℃にてtert-ブチルジメチルシリルクロリド (2.75mmol) を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、これをDCMに希釈して、H<sub>2</sub>Oで2回洗浄した。有機相を抽出して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製し、表題化合物を得た。黄色がかった油。

40

【化 2 9 1】

分子式  $C_{38}H_{44}FN_5O_5Si$ . Scan  $ES^+$ 696 (M+H)<sup>+</sup>,  $\lambda_{max}$  260 nm. Scan  $ES^-$  694 (M+H)<sup>-</sup>, UV  $\lambda_{max}$  260 nm

【0 5 8 5】

14 : N<sup>2</sup>-メトキシトリチル-9-[(2R)-2,3-ジデオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-5-O-tert-ブチルジメチルシリル- $\beta$ -D-グリセロ-ペントフラノシル]グアニン

13 (0.14mmol) のアセトニトリル (47mL/mmol) 中の攪拌溶液に、室温で4-ジメチルアミノピリジン (0.56mmol)、及びフェニルクロロチオホルマー (0.43mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌して、減圧下で濃縮した。得られた残渣をDCMに溶解

50

し、有機相をH<sub>2</sub>O、HCl (1N) で洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させて、濾過して蒸発させ、トルエンと共に同時蒸発させた。

【0586】

粗製物質を室温でトルエン (12mL/mmol) に溶解し、アゾ-ビス-イソブチロニトリル (0.02mmol)、及びトリブチルスタナン (0.24mmol) を添加した。反応混合物を125℃にて2時間攪拌して、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DMC/MeOH) によって精製し、表題化合物を得た。黄色がかった油。

【化292】

分子式 **C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si**. Scan ES<sup>+</sup> 680 (M+H)<sup>+</sup>, UV λ<sub>max</sub> 260 nm

10

【0587】

15: N<sup>2</sup>-メトキシトリチル-9-[(2R)-2,3-ジデオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-β-D-グリセロ-ペントフラノシル]グアニン

14 (0.35mmol) を MeOH (20mL/mmol) に溶解した。次いで、フッ化アンモニウム (3.55mmol) を室温で添加して、反応混合物を70℃にて2時間攪拌した。減圧下で濃縮後、粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製し、表題化合物を得た。ベージュ泡。

【化293】

分子式 **C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>**. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>,

20

400 MHz) δ (ppm) 2.38-2.45 (m, 2H), 2.75 (brs, 2H), 3.64-3.67 (d, J= 12.20 Hz, 2H), 3.77 (s, 4H), 4.20-4.23 (d, J= 11.7 Hz, 1H), 4.41-4.42 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.83-5.87 (d, J=16.24 Hz, 1H), 6.80-6.82 (d, J= 8.12 Hz, 4H), 7.26-7.31 (m, 11H), 7.84 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H)

【0588】

16: 9-[(2R)-2,3-ジデオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-β-D-グリセロ-ペントフラノシル]グアニン

30

15 (0.09mmol) を AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (3/6/1) 溶液中で50℃にて1日間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー、C18 (H<sub>2</sub>O/ACN) によって精製した。ベージュの凍結乾燥粉末。

【化294】

分子式 **C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>**. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 2.57-

2.74 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.61-3.64 (d, J= 12.10 Hz, 1H), 3.79-3.82 (d, J= 12.10 Hz, 1H), 3.91-3.93 (d, J=5.40 Hz, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.06-6.10 (d, J= 18.20 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.82 (s, 1H) <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 376

40

MHz) δ (ppm) -138.4 (s, 1F). Scan ES<sup>-</sup> 292 (M+H)<sup>-</sup>, Scan ES<sup>+</sup> 316 (M+Na)<sup>+</sup>, UV λ<sub>max</sub> 251 nm

【0589】

17: 9-[(2R)-2,3-ジデオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-β-D-エリスロ-ペントフラノシル]-グアニン-5'-イル-ビス (S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート)

17は、9について記述したとおり、14 (0.35mmol) から合成した。次いで、粗製物質を AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (4/2/1) 中で50℃にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製し、表題化合物を得た。固体ベージュ。

50

## 【化 2 9 5】

分子式  $C_{26}H_{37}FN_5O_8PSi_2$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 2.48 (s, 18H), 2.65-2.68 (m, 2H), 3.06-3.10 (q,  $J=3.71$ Hz, 及び  $J=6.02$  Hz, 4H), 3.97-4.04 (m, 5H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.50-4.52 (m, 1H), 6.13-6.18 (d,  $J=17.60$  Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$  (ppm) -139.2 (s, 1F). Scan ES<sup>+</sup> 662 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  254 nm. HPLC(8分間にわたり、0-100%ACN)  $t_R=5.65$  min.

10

## 【0 5 9 0】

18 : N<sup>2</sup>-メトキシトリチル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-5-O-tert-ブチルジメチルシリル-3-O-テトラヒドロピラニル-D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

13 (0.8mmol) の THF 無水物 (20mL/mmol) 中の攪拌溶液に、p-トルエンスルホン酸 (0.12mmol)、及びジヒドロピラン (2mL/mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌して、TEAで中和した。混合物をDCMで希釈して、H<sub>2</sub>Oで2回洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製し、表題化合物を得た。

## 【0 5 9 1】

19 : N<sup>2</sup>-メトキシトリチル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-3-O-テトラヒドロピラニル-D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

19は、15について記述したとおり、18から合成した。分子式  $C_{37}H_{38}FN_5O_6$ 。Scan ES<sup>+</sup> 666 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0 5 9 2】

21 : N<sup>2</sup>-テトラヒドロピラニル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-5-O-tert-ブチルジメチルシリル-3-O-テトラヒドロピラニル-D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

21は、18の精製から得られた。分子式  $C_{28}H_{42}FN_5O_6Si$ 。Scan ES<sup>+</sup> 592 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  273 nm。

30

## 【0 5 9 3】

22 : N<sup>2</sup>-テトラヒドロピラニル-9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-3-O-テトラヒドロピラニル-D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

22は、15について記述したとおり、21 (0.46mmol) から合成した。分子式  $C_{22}H_{28}FN_5O_6$ 。

## 【0 5 9 4】

20 : 9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート

20は、9kについて記述したとおり、19 (0.09mmol) から合成した。次いで、粗製物質をAcOH/THF/H<sub>2</sub>O (4/2/1) 溶液中で室温にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物を産するために、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製した。白色凍結乾燥粉末。

40

【化 2 9 6】

分子式  $C_{26}H_{37}FN_5O_9PS_2$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,

400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 20H), 3.06-3.09 (m, 4H), 3.90-3.91 (d,  $J=5.40$  Hz, 1H),  
 3.99-4.10 (q,  $J=6.70$  Hz and  $J=7.00$  Hz, 4H), 4.32-4.38 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.10-  
 6.14 (d,  $J=16.93$  Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 10.96 (s, 1H)  $^{31}P$  NMR (DMSO-  
 $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) -1.91 (s, 1P)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$  (ppm) -156.82  
 (s, 1F) Scan ES<sup>+</sup> 678 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【 0 5 9 5】

25 : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピル  
 ジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル- -D-エリスロ-ペントフラノシル]-4-チ  
 オウラシル

5c (820mg, 1.40mmol) を 1,2 ジクロロエタン無水物 (35mL) に溶解して、Lawesson試  
 薬 (1.13g, 2.80mmol) で処理した。反応混合物を還流にて一晩攪拌して、乾燥まで蒸発  
 させた。生じる残渣をジクロロメタン中の0-5%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルブ  
 ラグで濾過して、表題化合物を得た。黄色の油。分子式  $C_{26}H_{45}FN_2O_5SSi_3$  LR LC/MS: (M+H<sup>+</sup>)  
 601.3 (M-H<sup>-</sup>) 599.3 (7.03 min). UV  $_{max}$  332 nm. R/ 0.71 (Ethyl acetate/CH<sub>2</sub>Cl,  
 7/93, v/v)。

20

【 0 5 9 6】

26 : 1-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピル  
 ジシロキサン)-2-C-エチニル- -D-エリスロ-ペントフラノシル]シトシン

粗製25を飽和アンモニアのメタノール (9mL) に溶解した。生じる溶液を120 にて20分  
 間マイクロ波によって加熱して、減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。油状残渣。分子式  
 $C_{26}H_{46}FN_3O_5Si_3$  LR LC/MS (B): (M+H<sup>+</sup>) 512.3 (M-H<sup>-</sup>) 510.3 (5.33 min). UV  $_{max1}$  242  
 nm,  $_{max2}$  273 nm。

【 0 5 9 7】

27i : 9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- -D-エリスロ-ペントフラノシル  
 ]アデニン5'-トリホスフェートナトリウム塩

30

7i (0.286mmol) のトリエチルホスフェート (750  $\mu$ L) 中の溶液に、塩化ホスホリル (7  
 5  $\mu$ L, 0.807mmol) を0 にて添加した。この反応混合物Aを5 にて一晩攪拌した。トリブ  
 チルアンモニウムピロリン酸 (PPi/Bu<sub>3</sub>N 1/1、5、1g、2.19mmol) をDMF無水物 (2mL) に  
 溶解した。トリブチルアミン (420  $\mu$ L、1.76mmol) をPPiに添加して、生じる混合物を0  
 にて15分間攪拌した。2.4mLのこの溶液を反応混合物Aに添加した。反応混合物を0 にて1  
 分間攪拌した。反応をTEAB 1M (pH = 7,5、10mL) で慎重にクエンチし、0 にて20分攪拌  
 し、次いで水、及び酢酸エチルで希釈した。水相を減圧下で濃縮した。粗製物質を10<sup>-3</sup>M  
 TEABの勾配で溶出するDEAE-セファデックスクロマトグラフィーに供した。所望の画分を  
 合わせて、減圧下で濃縮して、水/メタノールの混合物と共に同時蒸発させて、最後に水  
 と共に同時蒸発させた。生じる残渣を、半分取HPLCで精製した。予想される生成物を含む  
 画分を減圧下で濃縮して、水/メタノールの混合物と共に同時蒸発させ、水から凍結乾燥  
 させた。トリエチルアンモニウム塩トリホスフェートをダウエックスNa+樹脂カラムに対  
 して水で3回溶出させ、水から凍結乾燥後、ナトリウム塩を得た。

40

【 0 5 9 8】

【化 2 9 7】

分子式  $C_{12}H_{11}FN_5O_{12}P_3 \cdot 3Na$ .  $^1H$  NMR ( $D_2O$ , 300 MHz) $\delta$ (ppm) 8.31 (s, 1H,  $H-8$ ), 8.14 (s, 1H,  $H-2$ ), 6.28 (d, 1H,  $H-1'$ ,  $^3J_{1'-F} = 15.6$  Hz), 4.64(m, 1H,  $H-3'$ ), 4.42 (m, 1H,  $H-5'$ ), 4.35-4.25 (m, 2H,  $H-4'$  及び  $H-5''$ ), 2.82 (d, 1H,エチニル,  $^4J_{H-F} = 5.5$  Hz).  $^{31}P$  NMR ( $D_2O$ , 121 MHz)  $\delta$ (ppm) -10.27 (d, 1P,  $P_\gamma$ ,  $J_{P\gamma-P\beta} =$ 19.4 Hz), -11.03 (d, 1P,  $P_\alpha$ ,  $J_{P\alpha-P\beta} = 19.4$  Hz), -22.38 (t, 1P,  $P_\beta$ ,  $J_{P\beta-P\gamma} = J_{P\beta-P\alpha} = 19.4$ Hz).  $^{19}F$  NMR ( $D_2O$ , 282 MHz)  $\delta$ (ppm) -160.0 (m). LRFAB-MS (GT): 600(M+H)<sup>+</sup>, 578 (M-Na+2H)<sup>+</sup>, 556 (M-2Na+3H), 598 (M-H)<sup>-</sup>, 576 (M-Na)<sup>-</sup>, 554 (M-2Na+H)<sup>-</sup>, 532 (M-3Na+2H)<sup>-</sup>. 10

【 0 5 9 9 】

27i : 9-[ (2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ-β-D-エリスロ-ペントフラノシル ]  
グアニン5'-トリホスフェートナトリウム塩

27j は、27について記述したとおり、7j から合成した。

【化 2 9 8】

分子式 20

分子式  $C_{12}H_{11}FN_5O_{13}P_3 \cdot 3Na$ .  $^1H$  NMR ( $D_2O$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm) 7.97 (s, 1H,  $H-8$ ), 6.19 (d,1H,  $H-1'$ ,  $^3J_{1'-F} = 16.0$  Hz), 4.70 (m,  $H_2O$  下の 1H,  $H-3'$ ), 4.39 (m, 1H,  $H-5'$ ), 4.29-4.22 (m, 2H,  $H-4'$  及び  $H-5''$ ), 2.98 (d, 1H, エチニル,  $^4J_{H-F} = 5.0$  Hz).  $^{31}P$  NMR ( $D_2O$ ,162 MHz): -10.50 (d, 1P,  $P_\gamma$ ,  $J_{P\gamma-P\beta} = 19.4$  Hz), -11.03 (d, 1P,  $P_\alpha$ ,  $J_{P\alpha-P\beta} = 19.4$  Hz), -22.38 (t, 1P,  $P_\beta$ ,  $J_{P\beta-P\gamma} = J_{P\beta-P\alpha} = 19.4$  Hz).  $^{19}F$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 376 MHz)  $\delta$ (ppm) -159.1 (m). LRFAB-MS (GT): 638 (M+Na)<sup>+</sup>, 616 (M+H)<sup>+</sup>, 594 (M-Na+2H)<sup>+</sup>, 572(M-2Na+3H)<sup>+</sup>, 550 (M-3Na+4H)<sup>+</sup>, 592 (M-Na)<sup>-</sup>, 570 (M-2Na+H)<sup>-</sup>, 548 (M-3Na+2H)<sup>-</sup>. 30

【 0 6 0 0 】

2g : 4-クロロ-7-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-β-D-  
リボ-フラノシル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン2g は、中間体12について記述したとおり、9-[β-D-リボ-フラノシル]-7-デアザ-6-ク  
ロロプリンから合成した。黄色油。

【化 2 9 9】

分子式  $C_{23}H_{38}ClN_3O_5Si_2$ . 40 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.96-1.04 (m, 28H), 3.92-3.95 (m, 3H),

4.41-4.58 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)

【 0 6 0 1 】

3g : 4-クロロ-7-[2-オキソ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキ  
サン)-β-D-エリスロ-ペントフラノシル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン3g は、3dに記述したとおり、2gから合成した。茶色固体。分子式  $C_{23}H_{36}ClN_3O_5Si_2$ 。Scan  
ES<sup>+</sup>(M+H)<sup>+</sup> 528, UV max 271 nm.

【 0 6 0 2 】 50

4g : 4-クロロ-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル]-D-アラビノ-フラノシル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

4gは、4aについて記述したとおり、3gから合成した。ベージュの固体。

【化300】

分子式:  $C_{28}H_{46}ClN_3O_5Si_3$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm), 0.12 (s, 9H), 0.95-1.09 (m, 28H), 3.90-3.94 (m, 1H), 4.02-4.03 (m, 2H), 4.37-4.39 (d,  $J=6.74$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.68 (d,  $J=3.71$  Hz, 1H), 7.71-7.72 (d,  $J=3.84$  Hz, 1H), 8.66 (s, 1H)

10

【0603】

5g : 4-クロロ-7-[(2R)2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチルシリルエチニル]-D-エリスロ-ペントフラノシル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

5gは、5aについて記述したとおり、4gから合成した。黄色の油。

【化301】

分子式  $C_{28}H_{45}ClF_2N_3O_5Si_3$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.33 (s, 9H), 1.02-1.13 (m, 28H), 4.0-4.03 (d,  $J=13.42$  Hz, 1H), 4.12-4.14 (d,  $J=9.43$  Hz, 1H), 4.27-4.31 (d,  $J=14.00$  Hz, 1H), 4.71 (brs, 1H), 6.58-6.62 (d,  $J=17.07$  Hz, 1H), 6.82-6.83 (d,  $J=3.80$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J=3.80$  Hz, 1H), 8.69 (s, 1H)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -159.6 (s, 1F)

20

【0604】

6g : 4-クロロ-7-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ]-D-エリスロ-ペントフラノシル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6gは、6aについて記述したとおり、5gから合成した。黄色油。

30

【化302】

分子式  $C_{13}H_{11}ClF_2N_3O_3$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 3.60-3.65 (d,  $J=5.44$  Hz, 1H), 3.68-3.71 (d,  $J=12.35$  Hz, 1H), 3.85-3.88 (d,  $J=12.35$  Hz, 1H), 3.95-3.97 (d,  $J=8.90$  Hz, 1H), 4.46-4.54 (dd,  $J=23.23$  Hz and  $J=9.39$  Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.57-6.61 (d,  $J=16.47$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J=3.82$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=3.78$  Hz, 1H), 8.70 (s, 1H)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -158.30 (s, 1F). Scan  $ES^+$  312 (M+H) $^+$ . Scan  $ES^-$  356 (M+HCO $_2$ ) $^-$ .

40

【0605】

71 : 4-アミノ-7-[(2R)2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ]-D-エリスロ-ペントフラノシル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

71は、6aについて記述したとおり、6gから合成した。白凍結乾燥粉末。



【化303】

分子式  $C_{13}H_{13}FN_4O_3$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ 

(ppm) 3.61 (d,  $J=5.52$  Hz, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.80-3.83 (d,  $J=12.14$  Hz, 1H),  
 3.86-3.88 (d,  $J=9.38$  Hz, 1H), 4.46-4.54 (dd,  $J=23.23$  Hz and  $J=9.39$  Hz, 1H), 5.30  
 (brs, 1H), 6.1 (brs, 1H), 6.41-6.47 (d,  $J=16.47$  Hz, 1H), 6.57-6.61 (d,  $J=16.47$  Hz,  
 1H), 7.04 (s, 2H), 7.37-7.38 (d,  $J=3.65$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  
 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -157.15 (s, 1F) Scan ES<sup>+</sup> 293 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  275 nm

10

【0606】

23 : 9-[(2R)2-デオキシ-3,5-ジ-O-イソブチリル-2-C-エチニル-2-フルオロ- $\beta$ -D-エリスロ-  
 ペントフラノシル]グアニン

9-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ- $\beta$ -D-エリスロ-フラノシル]グアニン  
 (0.16mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.01mmol)、トリエチルアミン(0.48mmol)  
 、及びイソ酪酸無水物(0.48mmol)のアセトニトリル(1mL)中の溶液を室温で6時間攪拌  
 した。反応混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和溶液で加水分解した。酢酸エチルを添加した。有機相を分  
 けて、NaCl飽和溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗製  
 物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOH)によって精製し、表題化合物を  
 えた。白色粉末。

20

【化304】

分子式

$C_{20}H_{24}FN_5O_6$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.02-1.22 (m, 12H), 2.53-2.59  
 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 4.04 (d,  $J=4.77$  Hz, 1H), 4.35-4.40 (m, 3H), 5.88-5.94  
 (dd,  $J=9.39$  Hz and  $J=8.21$  Hz, 1H), 6.21-6.25 (d,  $J=17.28$  Hz, 1H), 6.58 (s, 2H),  
 7.09 (s, 1H), 10.82 (s, 1H). Scan ES<sup>+</sup> 450.0 (M+H)<sup>+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  251 nm

30

【0607】

24 : N-2-イソブチリル-9-[(2R)2-デオキシ-3,5-ジ-O-イソブチリル-2-C-エチニル-2-フ  
 ルオロ- $\beta$ -D-エリスロ-ペントフラノシル]グアニン

24は、23の精製から得られた。白色粉末。

【化305】

分子式  $C_{24}H_{30}FN_5O_7$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.02-1.22 (m, 18H),  
 2.53-2.59 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 4.04 (d,  $J=4.90$  Hz, 1H),  
 4.35-4.40 (m, 3H), 5.73-5.80 (dd,  $J=10.14$  Hz and  $J=7.80$  Hz, 1H), 6.29-6.34 (d,  $J=$   
 17.36 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.80 (brs, 1H), 12.3 (brs, 1H). Scan ES<sup>+</sup> 520 (M+H)<sup>+</sup>,  
 UV  $\lambda_{max}$  257 nm

40

【0608】

4f : 5-フルオロ-1-[3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン)-2-  
 C-トリメチルシリルエチニル- $\beta$ -D-アラビノ-フラノシル]ウラシル

4fは、4aについて記述したとおり、3fから合成した。橙色固体。

## 【化306】

分子式  $C_{26}H_{45}FN_2O_7Si_3$   $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.13 (s, 9H), 0.94-1.06 (m, 28 H), 3.75 (m, 1H), 3.96-4.09 (m, 3H), 5.99 (d,  $J=1.53$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.58-7.60 (d,  $J=6.76$  Hz, 1H), 11.8 (brs, 1H) **Scan ES<sup>-</sup> 599 (M-H)<sup>-</sup>**, UV  $\lambda_{max}$  271 nm

## 【0609】

5f : 5-フルオロ-1-[(2R)-2-デオキシ-2-フルオロ-3,5-O-(1,3-ジイル-1,1,3,3-テトラ  
イソプロピルジシロキサン)-2-C-トリメチル-シリルエチニル]-D-エリスロ-ペントフラ  
ノシル]ウラシル

10

5fは、5aについて記述したとおり、4fから合成した。白色固体。

## 【化307】

分子式  $C_{26}H_{44}F_2N_2O_6Si_3$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.13 (s, 9H), 0.94-1.06 (m, 28 H), 3.92-3.95 (d,  $J=12.47$  Hz, 1H), 3.96-4.09 (m, 1H), 4.21 (d,  $J=12.22$  Hz, 1H), 5.20 (brs, 1H), 6.10-6.15 (d,  $J=16.53$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 12.23 (brs, 1H)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -160.06 (s, 1F), -165.94 (s, 1F) **Scan ES<sup>+</sup> 603 (M-H)<sup>+</sup>**, UV  $\lambda_{max}$  272 nm

20

## 【0610】

6f : 5-フルオロ-1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ]-D-エリスロ-ペント  
フラノシル]ウラシル

6fは、6aについて記述したとおり、5fから合成した。白色固体。

## 【化308】

分子式  $C_{11}H_{10}F_2N_2O_5$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 3.61-3.64 (d,  $J=12.55$  Hz, 1H), 3.81-3.85 (m, 2H), 4.11 (d,  $J=4.91$  Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.04-6.09 (d,  $J=16.91$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J=7.64$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J=7.09$  Hz, 1H), 12.05 (s, 1H)  $^{19}F$  NMR (DMSO- $d_6$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) -158.74 (s, 1F), -166.27 (s, 1F) **Scan ES<sup>+</sup> 289.0 (M-H)<sup>+</sup>**, UV  $\lambda_{max}$  270 nm.

30

## 【0611】

11f : 1-[(2R)-2-デオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ]-D-エリスロ-ペントフラノシル  
]-5-フルオロウラシル-5'-イル-ビス(S-ピパロイル-2-チオエチルホスフェート)

11fは、9kに記述したとおり、6fから合成した。白色固体。

## 【化309】

40

分子式  $C_{25}H_{35}F_2N_2O_{10}PS_2$ .  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6+D_2O$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.15-1.17 (m, 18H), 3.10 (t,  $J=6.40$  Hz, 4H), 4-4.08 (m, 5H), 4.19 (d,  $J=5.39$  Hz, 1H), 4.24-4.39 (m, 3H), 6.12 (d,  $J=16.82$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J=6.07$  Hz, 1H), 7.86 (brs, 1H), 12.12 (brs, 1H).

## 【0612】

28 : 9-[(2R)-2,3-ジデオキシ-2-C-エチニル-2-フルオロ]-D-グリセロ-ペントフラノ  
シル]グアニン(5'-トリホスフェートナトリウム28)は、27iについて記述したとおり、16

50

から合成した。白色粉末。

【化 3 1 0】

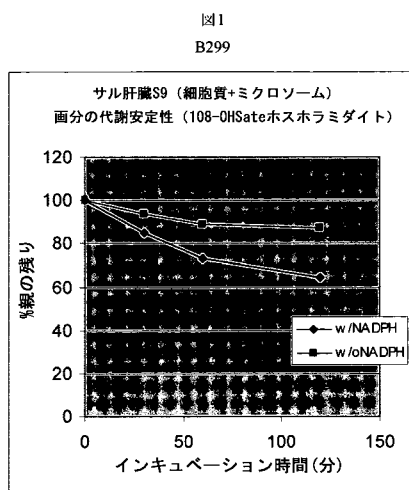
分子式  $C_{12}H_{12}FN_5Na_3O_{12}P_3$ .  $^1H$  NMR ( $D_2O$ , 400 MHz)  $\delta$ (ppm) 2.61-2.72 (m, 2H), 2.95-2.96 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.17 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).  $^{19}F$  NMR ( $D_2O$ , 235 MHz)  $\delta$  (ppm) (-138.95)-(-138.74) (m, 1F),  $^{31}P$  NMR ( $D_2O$ , 162 MHz)  $\delta$  (ppm) -10.66 (d,  $J = 19.44$  Hz, 1P), -11.14 (d,  $J = 19.44$  Hz, 1P), -22.82 (t,  $J = 19.44$  Hz, 1P). Scan ES<sup>+</sup> 599.6 (M-3Na)<sup>3+</sup>, UV  $\lambda_{max}$  253 nm.

10

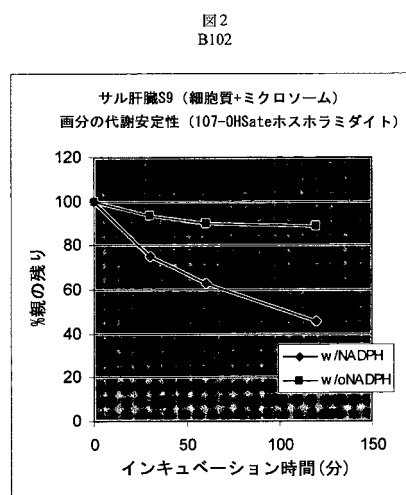
【 0 6 1 3 】

本明細書において引用した全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あたかも個々の刊行物、又は特許出願が、参照により組み込まれるように具体的かつ個々に示されたかのように、本明細書に参照により組み込まれる。請求した主題は、種々の実施態様に関して記述したが、当業者であれば、その精神から逸脱することなく、その種々の修正、置換、省略及び変更を行ってもよいことを認識するであろう。従って、主題の範囲は、単に以下の特許請求の範囲、及びその均等物を含む範囲のみによって限定したことが意図される。

【 図 1 】



【 図 2 】



【手続補正書】

【提出日】平成26年3月24日(2014.3.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

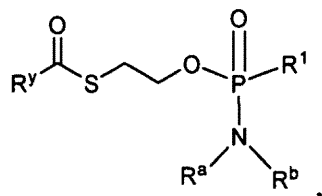
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、立体異性形態、互変異性形態、若しくは多形形態（式中；

Ryは、任意に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシアルキル、アミノ、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり；

Ra、及びRbは、以下の通りに選択され：

i) Ra、及びRbは、それぞれ独立して水素、又は任意に置換されたアルキル、カルボキシアリル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリールアルキル、アシルオキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、

ii) Ra、及びRbは、これらが置換される窒素原子と共に3~7員の複素環若しくはヘテロアリール環を形成し；及び、

R1は、抗ウイルス薬のヒドロキシ基からの水素の除去によって誘導できる部分であり、並びに、式中任意に、Ryがtert-ブチル、又はヒドロキシ-tert-ブチルであるときに、R1は、3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジンではない。 )。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 H	19/10 (2006.01)	C 0 7 H	19/10
A 6 1 K	31/7076 (2006.01)	A 6 1 K	31/7076
A 6 1 K	31/7072 (2006.01)	A 6 1 K	31/7072
C 0 7 F	9/6558 (2006.01)	C 0 7 F	9/6558

(71)出願人 509181703  
 ル'ユニベルシテ モントペルリエル 2  
 フランス共和国 エフ 3 4 0 9 5 モントペルリエル セデク 5 プラセ エウゲネ バタイ  
 ルロン 2

(74)代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹

(72)発明者 ジェエアン ピエルレ ソムマドッシ  
 アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ イルビング ストリート 1  
 0 3

(72)発明者 ギルレス ゴッセリン  
 フランス共和国 エフ 3 4 0 0 0 モントペルリエ ルエ セルレネウベ サイント ヒライレ  
 4 8 7

(72)発明者 クライレ ピエルラ  
 フランス共和国 エフ 3 4 0 0 0 モントペルリエ ルエ フォンタイネ デ ラッテス 1 4  
 レシデンセ ドン ボスクオ

(72)発明者 クフリストイアン ペリガウド  
 フランス共和国 エフ 3 4 7 9 0 グラベルス イムパッセ パウル エルアルド 1 2 4

(72)発明者 スザンネ ペイロッテス  
 フランス共和国 エフ 3 4 7 9 0 グラベルス イムパッセ パウル エルアルド 1 2 4

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD03 LL09 LL18 LL23 LL28 LL29 LL41 LL46  
 4C086 AA01 AA02 AA03 DA38 EA11 EA17 EA18 MA01 MA04 NA14  
 ZA75 ZB33  
 4H050 AA01 AA03 AB20 AB29 AC40 WA13 WA23

【外国語明細書】  
2014139218000001.pdf