

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6495822号  
(P6495822)

(45) 発行日 平成31年4月3日(2019.4.3)

(24) 登録日 平成31年3月15日(2019.3.15)

(51) Int.Cl.		F I			
<b>C07H</b>	<b>19/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C07H</b>	<b>19/10</b>	<b>CSP</b>
<b>A61P</b>	<b>1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A61P</b>	<b>1/16</b>	
<b>A61P</b>	<b>31/14</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A61P</b>	<b>31/14</b>	
<b>A61K</b>	<b>47/54</b>	<b>(2017.01)</b>	<b>A61K</b>	<b>47/54</b>	
<b>A61K</b>	<b>31/7072</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A61K</b>	<b>31/7072</b>	

請求項の数 17 (全 205 頁)

(21) 出願番号	特願2015-535875 (P2015-535875)
(86) (22) 出願日	平成25年10月7日 (2013.10.7)
(65) 公表番号	特表2015-535853 (P2015-535853A)
(43) 公表日	平成27年12月17日 (2015.12.17)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/063731
(87) 国際公開番号	W02014/058801
(87) 国際公開日	平成26年4月17日 (2014.4.17)
審査請求日	平成28年10月6日 (2016.10.6)
(31) 優先権主張番号	61/711, 131
(32) 優先日	平成24年10月8日 (2012.10.8)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/807, 249
(32) 優先日	平成25年4月1日 (2013.4.1)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	514297899
	イデニク ファーマシューティカルズ エルエルシー
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ州
	02141 ケンブリッジ フロア 4 ベント ストリート 320
(73) 特許権者	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
	クス 16, リュ ミッシュェル-アンジェ 3

最終頁に続く

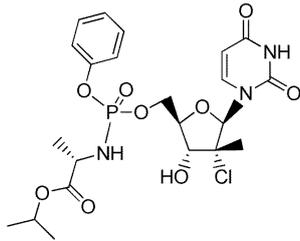
(54) 【発明の名称】 HCV感染用の2'-ククロヌクレオシド類似体

(57) 【特許請求の範囲】

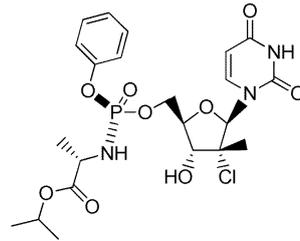
【請求項1】

下記構造の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、もしくは多形形態：

## 【化 1】

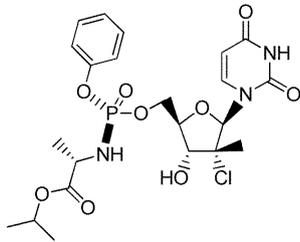


(40ii),



(40iia), 又は

10



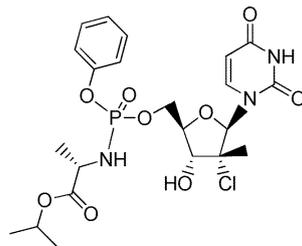
(40iib)

20

## 【請求項 2】

前記化合物が、下記の構造のものである、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、溶媒和物、互変異性形態、もしくは多形形態：

## 【化 2】



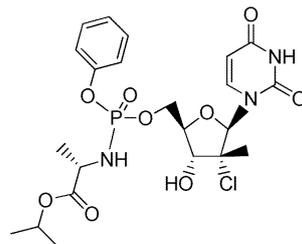
(40ii)

30

## 【請求項 3】

前記化合物が、下記の構造のものである、請求項 2 記載の化合物：

## 【化 3】



(40ii)

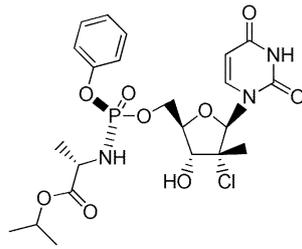
40

## 【請求項 4】

前記化合物が、下記の化合物である、請求項 1 記載の化合物、又はその医薬として許容

50

し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、もしくは多形形態：  
【化 4】

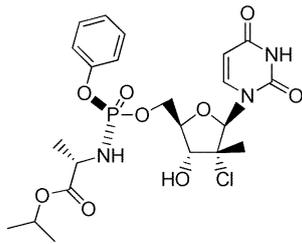


10

。

【請求項 5】

前記化合物が、下記の化合物である、請求項 4 記載の化合物：  
【化 5】

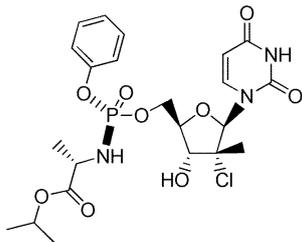


20

。

【請求項 6】

前記化合物が、下記の化合物である、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、溶媒和物、互変異性形態、もしくは多形形態：  
【化 6】

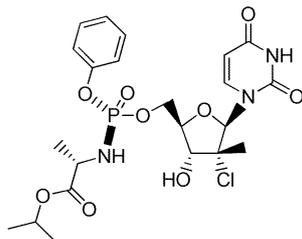


30

。

【請求項 7】

前記化合物が、下記の化合物である、請求項 6 記載の化合物：  
【化 7】



40

。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和

50

物、互変異性形態、もしくは多形形態を含む、医薬組成物。

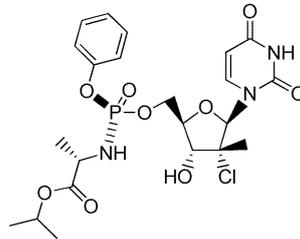
【請求項 9】

HCVに感染したヒトを治療するための、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記化合物が、下記の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、もしくは多形形態であり、

【化 8】



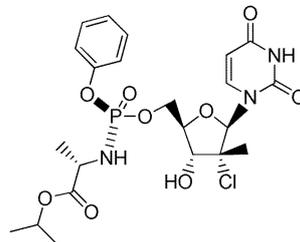
10

前記化合物が、指定のエナンチオマーであり、かつ前記組成物が、前記指定のエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項 8 又は 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記化合物が、下記の化合物であり、

【化 9】



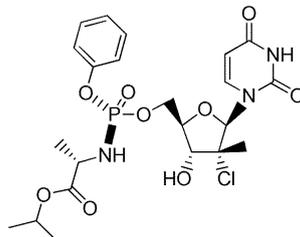
20

かつ、前記組成物が、前記指定のエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記化合物が、下記の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、もしくは多形形態であり、

【化 10】



30

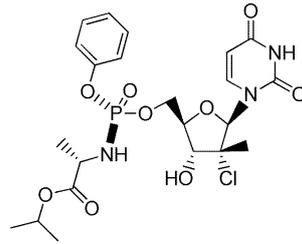
40

前記化合物が、指定のエナンチオマーであり、かつ前記組成物が、前記指定のエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項 8 又は 9 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記化合物が、下記の化合物であり、

## 【化 1 1】



かつ、前記組成物が、前記指定のエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 1 4】

C型肝炎ウイルスに感染した宿主を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、もしくは多形形態、又は請求項 8 ~ 1 3 のいずれか一項記載の組成物の使用であって、該宿主がヒトである、前記使用。

## 【請求項 1 5】

前記化合物が、インターフェロン、ヌクレオチド類似体、ポリメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、侵入阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、シクロスポリン免疫阻害剤、NS4Aアンタゴニスト、NS4B-RNA結合阻害剤、ロケット核酸mRNA阻害剤、シクロフィリン阻害剤、及びこれらの組合せからなる群から選択される第二の抗ウイルス剤と組み合わせる又は交互に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 8 ~ 1 3 のいずれか一項記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 1 6】

前記化合物が、NS3プロテアーゼ阻害剤と組み合わせる又は交互に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 8 ~ 1 3 のいずれか一項記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

前記化合物が、NS5A阻害剤と組み合わせる又は交互に投与されるように用いられることを特徴とする、請求項 8 ~ 1 3 のいずれか一項記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

(分野)

本明細書に提供されるのは、それを必要とする宿主におけるC型肝炎ウイルス感染を含むウイルス感染の治療で使用するための化合物、方法、及び医薬組成物である。ある実施態様において、例えば、ヒトにおけるHCV感染の治療に対する顕著な効力及びバイオアベイラビリティを示す2'-クロロヌクレオシド類似体が提供される。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

(背景)

40

C型肝炎ウイルス(HCV)は、世界的な慢性肝疾患の主な原因である。(Boyer, N.らの文献、J. Hepatol. 32:98-112, 2000)。HCVは、進行の遅いウイルス感染を引き起こし、肝硬変及び肝細胞癌の主な原因である(Di Besceglie, A. M.及びBacon, B. R.の文献、Scientific American, Oct.: 80-85, 1999; Boyer, N.らの文献、J. Hepatol. 32:98-112, 2000)。約150,000,000人の慢性C型肝炎ウイルス感染者が存在すると推定され、毎年350,000人を上回る人々がC型肝炎関連肝疾患で死亡すると推定されている(C型肝炎ファクトシート、世界保健機構ファクトシート第164号、2013年7月)。慢性C型肝炎感染によって生じる肝硬変は、米国における年間8,000~12,000件の死亡の主な原因であり、HCV感染は、肝移植の主要な適応症である。

## 【0 0 0 3】

50

HCV感染は、約75%の症例で慢性になり、多くの患者は、最初は無症状である。HCV感染の最初の症状は、多くの場合、慢性肝疾患の症状である。HCVによる慢性肝炎患者の約20～30%は肝硬変を発症するが、これには数十年かかることがある。HCVによる肝硬変の発症は、肝細胞癌のリスクも増大させる(メルクマニユアルオンライン版(The Merck Manual Online)、慢性肝炎(Chronic Hepatitis)、www.merckmanuals.com/professional/hepatic\_and\_biliary\_disorders/hepatitis/chronic\_hepatitis.htmlで閲覧可能、最終改訂2013年3月)。

【0004】

HCV感染が世界的な流行レベルに達しており、かつ感染患者に悲惨な影響を及ぼすという事実を踏まえると、宿主に対して低い毒性を有するC型肝炎を治療するための新規の有効な医薬品を提供する必要性が強く残っている。さらに、他のフラビウイルス科感染の脅威が増していることを考慮すると、宿主に対して低い毒性を有する新規の有効な医薬品を提供する必要性が強く残っている。したがって、フラビウイルス感染及びHCV感染の有効な治療が引き続き必要である。

10

【発明の概要】

【0005】

(概要)

本明細書に提供されるのは、例えば、HCV感染などのフラビウイルス感染の治療に有用な化合物である。該化合物は、2'-クロロヌクレオシド類似体である。ある実施態様において、2'-クロロヌクレオシド類似体は、例えば、ヒトにおけるHCV感染の治療に対する顕著な効力もしくはバイオアベイラビリティ、又はその両方を示す。

20

【0006】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、フラビウイルス科感染及び他の関連疾病、例えば、抗フラビウイルス科抗体陽性疾病及びフラビウイルス科陽性疾病、HCVによって生じる慢性肝炎、肝硬変、線維症、急性肝炎、劇症肝炎、慢性持続性肝炎、及び疲労の予防及び治療において有用である。これらの化合物又は製剤を予防的に用いて、抗フラビウイルス科抗体もしくはフラビウイルス科抗原陽性である個体又はフラビウイルス科に暴露されている個体における臨床的疾患の進行を予防するか又は遅延させることもできる。特定の実施態様において、該フラビウイルス科は、C型肝炎である。ある実施態様において、該化合物を用いて、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処理することができる。

30

【0007】

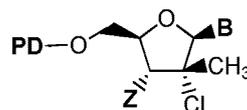
ヒトを含む宿主におけるフラビウイルス科感染の治療のための方法であって、任意に医薬として許容し得る担体中で、単独で又は別の抗フラビウイルス科剤と組み合わせてもしくは交互に投与される有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法も提供される。

【0008】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式2001による化合物、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、もしくは多形形態：

【化1】

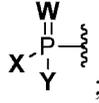
40



(2001);

であり、式中：PDは、水素、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、又は

## 【化2】



であり; Bは、ヌクレオ塩基であり; Wは、S又はOであり; X及びYのうちの一方は、水素、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり、X及びYのうちのもう一方は、 $-\text{OR}^1$ であり; Zは $-\text{OH}$ であり;或いは代わりに、Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価 $-\text{O}-$ を表し、Xは、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり;各々の $\text{R}^1$ は、独立に、水素、アルキル、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、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルアルコキシ(アリールアルキル)、シクロアルキルカルボニルアルコキシル、アルコキシカルボニルアミノアルキルカルボニルチオアルキル、ヒドロキシルアルキルカルボニルチオアルキル、アルキルカルボニルアルコキシル、又はアミノアルキルカルボニルアルコキシカルボニルチオアルキルであり;かつ各々の $\text{R}^2$ は、独立に、水素又はアルキルである。

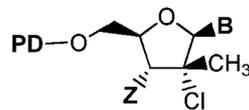
10

## 【0009】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(1001)による化合物、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、もしくは多形形態:

20

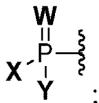
## 【化3】



(1001);

であり、式中: PDは、水素、トリホスフェート、又は

## 【化4】



30

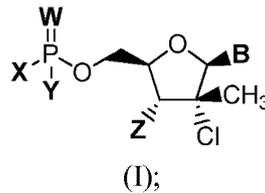
であり; Bは、ヌクレオ塩基であり; Wは、S又はOであり; X及びYのうちの一方は、水素、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり、X及びYのうちのもう一方は、 $-\text{OR}^1$ であり; Zは $-\text{OH}$ であり;或いは代わりに、Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価 $-\text{O}-$ を表し、Xは、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり;各々の $\text{R}^1$ は、独立に、アルキル、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、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルアルコキシ(アリールアルキル)、シクロアルキルカルボニルアルコキシル、アルコキシカルボニルアミノアルキルカルボニルチオアルキル、ヒドロキシルアルキルカルボニルチオアルキル、又はアミノアルキルカルボニルアルコキシカルボニルチオアルキルであり;かつ各々の $\text{R}^2$ は、独立に、水素又はアルキルである。

40

## 【0010】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(1)による化合物、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、もしくは多形形態:

## 【化5】



であり、式中：Bは、ヌクレオ塩基であり；Wは、S又はOであり；X及びYのうち的一方は、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり、X及びYのうちのもう一方は、 $-OR^1$ であり；Zは $-OH$ であり；或いは代わりに、Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価 $-O-$ を表し、Xは、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり；各々の $R^1$ は、独立に、アルキル、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、又はヘテロアリールアルキルであり；かつ各々の $R^2$ は、独立に、水素又はアルキルである。

10

## 【0011】

一態様において、本明細書に提供される化合物は、第二の治療剤、例えば、HCV感染の治療又は予防に有用な治療剤と組み合わせて提供又は投与される。例示的な第二の治療剤は、本明細書中の別所で詳細に提供される。

20

## 【0012】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、HCV感染などの障害の治療又は予防における使用に好適な医薬組成物、単一単位剤形、及びキットであって、治療又は予防有効量の、例えば、式1001、2001～2003、1～XXVII、1～104iib、201～213iib、301～315、401～415、又はi～ivHの本明細書に提供される化合物、及び治療又は予防有効量の第二の治療剤、例えば、HCV感染の治療又は予防に有用な治療剤を含む、医薬組成物、単一単位剤形、及びキットである。

## 【0013】

ある実施態様において、肝障害の治療方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の2'-クロロヌクレオシド類似体化合物を投与することを含む、方法が提供される。

30

## 【0014】

治療することができるフラビウイルス科は、例えば、フィールズのウイルス学(Fields Virology)、第5版、編者：Knipe, D. M.及びHowley, P. M., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, 第33～35章、2006において全般的に論じられている。本発明の特定の実施態様において、該フラビウイルス科は、HCVである。代替の実施態様において、該フラビウイルス科は、フラビウイルス又はベスチウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、フラビウイルス科の任意のクラスに由来するものであることができる。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、哺乳動物ダニ媒介性ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、海鳥ダニ媒介性ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、蚊媒介性ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、アロウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、デングウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、日本脳炎ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、ココペラウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、ヌタヤウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、スpondweniウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、黄熱病ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、エンテペウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、モドックウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、リオブラボーウイルスである。

40

## 【0015】

50

具体的なフラビウイルスとしては:アブセタロフ、ヤブカ(Aedes)、アルファイ、アルクルマ(Alkhurma)、アポイ、アロア、パガザ、バンジ、ブカラサコウモリ、ブブイ、ブスクアラ、カシパコア、カルベルタド(Calbertado)、カレイアイランド、細胞融合剤、カウボーンリッジ、イエカ(Culex)、ダカーコウモリ、デング1型、デング2型、デング3型、デング4型、エッジヒル、エンテベコウモリ、ガジェットガリー、ハンザロバ、ハイブル、イレウス、イスラエルシチメンチョウ髄膜脳炎、日本脳炎、ジュグラ、フティアパ、カダム、カミティリバー(Kamiti River)、カルシ、ケドウゴウ、ココベラ、クウタンゴ、クムリング、クンジン、キャサヌール森林病、ランガット、跳躍病、ミーバン、モドック、モンタナホオヒゲコウモリ白質脳炎、マレー渓谷脳炎、ナキウォゴ(Nakiwogo)、ナランハル、ネギシ、ヌタヤ、オムスク出血熱、プノンベンコウモリ、ポワッサン、クアンビン(Quang Binh)、リオブラボー、ロチオ、ロイヤルファーム、ロシア春夏脳炎、サボヤ、セントルイス脳炎、サルビエジャ、サンペルリタ、ソーマレズリーフ、セピック、ソクルク(Sokuluk)、スpondウエニ、ストラトフォード、テンブス、ダニ媒介脳炎、トルコ羊脳炎(Turkish sheep encephalitis)、チュレニー、ウガンダS、ウストウ、ウェッセルスブロン、西ナイル、ヤオウンデ、黄熱、ヨコセ(Yokose)、及びジカが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

## 【0016】

治療することができるペスチウイルスは、フィールズのウイルス学(Fields Virology)、第5版、編者: Knipe, D. M.及びHowley, P. M., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, 第33~35章, 2006において全般的に論じられている。具体的なペスチウイルスとしては:ウシ下痢症ウイルス(「BVDV」)、古典的ブタコレラウイルス(「CSFV」、ブタコレラウイルスとも呼ばれる)、及びボードー病ウイルス(「BDV」)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

## 【発明を実施するための形態】

## 【0017】

(例示的实施態様の説明)

本明細書に提供されるのは、対象におけるHCV感染などの肝障害を治療するのに有用な化合物、組成物、及び方法である。さらに提供されるのは、そのような方法に有用な剤形である。

30

## 【0018】

(定義)

本明細書に提供される化合物に言及する場合、以下の用語は、別途示されない限り、以下の意味を有する。別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は全て、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書中の用語に対して複数の定義が存在する場合、別途明記されない限り、本節における定義が優先する。

## 【0019】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用されるように、別途規定されない限り、飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素を指す。ある実施態様において、アルキル基は、一級、二級、又は三級炭化水素である。ある実施態様において、アルキル基には、1~10個の炭素原子、すなわち、 $C_1$ ~ $C_{10}$ アルキルが含まれる。ある実施態様において、アルキル基は、メチル、 $CF_3$ 、 $CCl_3$ 、 $CFCI_2$ 、 $CF_2Cl$ 、エチル、 $CH_2CF_3$ 、 $CF_2CF_3$ 、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secブチル、t-ブチル、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、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、及び2,3-ジメチルブチルからなる群から選択される。該用語には、ハロゲン化アルキル基を含む、置換アルキル基と非置換アルキル基の両方が含まれる。ある実施態様において、アルキル基は、フッ素化アルキル基である。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は、当業者に公知の、例えば、引用により本明細書中に組み込まれている、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2版、1991に教示されているような、保護されていないか、又は必要に応じて保護され

40

50

ているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、アルコキシ、アリアルオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

【0020】

「低級アルキル」という用語は、本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、1~6個の炭素原子、すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを有する飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素を指す。ある実施態様において、低級アルキル基は、一級、二級、又は三級炭化水素である。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。

【0021】

「高級(upper)アルキル」という用語は、本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、7~30個の炭素原子、すなわち、 $C_7 \sim C_{30}$ アルキルを有する飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素を指す。ある実施態様において、高級アルキル基は、一級、二級、又は三級炭化水素である。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。

【0022】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用されるように、別途規定されない限り、飽和環式炭化水素を指す。ある実施態様において、シクロアルキル基は、飽和、及び/又は架橋、及び/又は非架橋、及び/又は縮合二環式基であってもよい。ある実施態様において、シクロアルキル基には、3~10個の炭素原子、すなわち、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルが含まれる。いくつかの実施態様において、シクロアルキルは、3~15個( $C_{3-15}$ )、3~10個( $C_{3-10}$ )、又は3~7個( $C_{3-7}$ )の炭素原子を有する。ある実施態様において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチル、ピシクロ[2.1.1]ヘキシル、ピシクロ[2.2.1]ヘプチル、デカリニル、又はアダマンチルである。該用語には、ハロゲン化シクロアルキル基を含む、置換シクロアルキル基と非置換シクロアルキル基の両方が含まれる。ある実施態様において、シクロアルキル基は、フッ素化シクロアルキル基である。シクロ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は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、アルコキシ、アリアルオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

【0023】

「アルキレン」は、直鎖状又は分岐状であり得る、特に1~11個の炭素原子を有する二価飽和脂肪族炭化水素基を指す。ある実施態様において、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を含有する。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。該用語は、例えば、メチレン( $-CH_2-$ )、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )、プロピレン異性体(例えば、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 及び $-CH(CH_3)CH_2-$ )などの基により例示される。該用語には、ハロゲン化アルキレン基が含まれる。ある実施態様において、アルキレン基は、フッ素化アルキレン基である。アルキレン基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルアリアル、アリアルアミノ、アルコキシ、アリアルオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、及びホスホネートからなる群から選択される。

【0024】

「アルケニル」は、ある実施態様において、直鎖状又は分岐状であり得る、最大約11個の炭素原子、2~8個の炭素原子、又は2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つ又は1つ~2つのオレフィン不飽和部位を有する、一価のオレフィン不飽和炭化水素基を指す。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。例示的なアルケニル基には、エテニル(すなわち、ビニル、又は $-CH=CH_2$ )、n-プロペニル( $-CH_2CH=CH_2$ )、イソプロペニル( $-C$

10

20

30

40

50

(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)などが含まれる。該用語には、ハロゲン化アルケニル基が含まれる。ある実施態様において、アルケニル基は、フッ素化アルケニル基である。アルケニル基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、プロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

【0025】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用されるように、別途規定されない限り、不飽和環式炭化水素を指す。ある実施態様において、シクロアルケニルは、少なくとも1つの二重結合を含む単環式又は多環式環系を指す。ある実施態様において、シクロアルケニル基は、架橋、非架橋、及び/又は縮合二環式基であってもよい。ある実施態様において、シクロアルケニル基には、3~10個の炭素原子、すなわち、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルケニルが含まれる。いくつかの実施態様において、シクロアルケニルは、3~7個(C<sub>3-7</sub>)、又は4~7(C<sub>3-7</sub>)個の炭素原子を有する。該用語には、ハロゲン化シクロアルケニル基を含む、置換シクロアルケニル基と非置換シクロアルケニル基の両方が含まれる。ある実施態様において、シクロアルケニル基は、フッ素化シクロアルケニル基である。シクロアルケニル基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、プロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

【0026】

「アルケニレン」は、ある実施態様において、直鎖又は分岐状であり得る最大約11個の炭素原子又は2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つ又は1つ~2つのオレフィン不飽和部位を有する、二価オレフィン不飽和炭化水素基を指す。この用語は、例えば、エチニレン(-CH=CH-)、プロベニレン異性体(例えば、-CH=CHCH<sub>2</sub>-及び-C(CH<sub>3</sub>)=CH-及び-CH=C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-)などの基により例示される。該用語には、ハロゲン化アルケニレン基を含む、置換アルケニレン基と非置換アルケニレン基の両方が含まれる。ある実施態様において、アルケニレン基は、フッ素化アルケニレン基である。アルケニレン基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、プロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

【0027】

「アルキニル」は、ある実施態様において、直鎖状又は分岐状であり得る最大約11個の炭素原子又は2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つ又は1つ~2つのアルキニル不飽和部位を有する、アセチレン性不飽和炭化水素基を指す。アルキニル基の非限定的な例としては、アセチレン系、エチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH<sub>2</sub>C≡CH)などが挙げられる。該用語には、ハロゲン化アルキニル基を含む、置換アルキニル基と非置換アルキニル基の両方が含まれる。ある実施態様において、アルキニル基は、フッ素化アルキニル基である。アルキニル基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、プロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

【0028】

「アリール」という用語は、本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、芳香環から誘導される置換基を指す。一実施態様において、アリール基は、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>アリ

10

20

30

40

50

ール基である。一実施態様において、アリール基は、フェニル、ピフェニル、又はナフチルである。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。アリール基は、限定されないが、当業者に公知の、例えば、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2版、1991に教示されているような、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、プロモ、もしくはヨード)、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、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される1以上の部分を含む、任意の記載されている部分で置換されることができる。

10

## 【0029】

「アルコキシ」及び「アルコキシル」という用語は同義的であり、基-OR'を指し、ここで、R'は、アルキル又はシクロアルキルであり、ここで、アルキル及びシクロアルキルは、本明細書に記載されている通りである。アルコキシ基には、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが含まれる。

## 【0030】

「アルコシカルボニル」は、基-C(0)-アルコキシを指し、ここで、アルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

## 【0031】

「アルキルカルボニルチオアルキル」という用語は、基-アルキル-S-C(0)-アルキルを指し、ここで、アルキルは、本明細書で定義されている通りである。

20

## 【0032】

「アルキルカルボニルアルコキシル」という用語は、基-アルコキシル-C(0)-アルキルを指し、ここで、アルキル及びアルコキシルは、本明細書で定義されている通りである。

## 【0033】

「アルコシカルボニルアルキル」という用語は、基-アルキル-C(0)-アルコキシを指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

## 【0034】

「アリールアルコシカルボニルアルキル」という用語は、基-アルキル-C(0)-アルコキシ-アリールを指し、ここで、アルキル、アルコキシ、及びアリールは、本明細書で定義されている通りである。

30

## 【0035】

「アルキルカルボニルアルコキシ(アリールアルキル)」という用語は、基-アルコキシ(-アルキル-アリール)-C(0)-アルキルを指し、ここで、アルキル、アルコキシ、及びアリールは、本明細書で定義されている通りである。

## 【0036】

「シクロアルキルカルボニルアルコキシル」という用語は、基-アルコキシル-C(0)-シクロアルキルを指し、ここで、アルコキシル及びシクロアルキルは、本明細書で定義されている通りである。

40

## 【0037】

「アルコシカルボニルアミノアルキルカルボニルチオアルキル」という用語は、基-アルキル-S-C(0)-NH-アルキル-C(0)-アルコキシ又は-アルキル-S-C(0)-アルキル-NH-C(0)-アルコキシを指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

## 【0038】

「ヒドロキシルアルキルカルボニルチオアルキル」という用語は、基-アルキル-S-C(0)-アルキル-OHを指し、ここで、アルキルは、本明細書で定義されている通りである。

## 【0039】

「アミノアルキルカルボニルアルコシカルボニルチオアルキル」という用語は、基-

50

アルキル-S-C(O)-アルコキシ-C(O)-NH-アルキル又は-アルキル-S-C(O)-アルコキシ-C(O)-アルキル-NH<sub>2</sub>を指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

【0040】

「アルコキシカルボニルアミノアルキル」という用語は、基-アルキル-NH-C(O)-アルコキシ又は-NH-アルキル-C(O)-アルコキシを指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

【0041】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、基-アルキル-OHを指し、ここで、アルキルは、本明細書で定義されている通りである。

【0042】

「アミノアルキルカルボニルアルコキシ」という用語は、基-アルコキシ-C(O)-アルキル-NH<sub>2</sub>又は-アルコキシ-C(O)-NH-アルキルを指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

【0043】

「アミノ」は、基-NH<sub>2</sub>又は-NH-Rを指し、ここで、各々のRは、独立に、アルキル、アリーール、又はシクロアルキルである。

【0044】

「アミノアルコール」は、基-NHLOHを指し、ここで、Lは、アルキレンである。

【0045】

「カルボキシ」又は「カルボキシ」は、基-C(O)OHを指す。

【0046】

「アルキルアミノ」又は「アリーールアミノ」という用語は、それぞれ、1個又は2個のアルキル又はアリーール置換基を有するアミノ基を指す。ある実施態様において、該アルキル置換基は、高級アルキルである。ある実施態様において、該アルキル置換基は、低級アルキルである。別の実施態様において、該アルキル、高級アルキル、又は低級アルキルは、置換されていない。

【0047】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、クロロ、プロモ、フルオロ、又はヨードを指す。

【0048】

「モノアルキルアミノ」は、基アルキル-NR'-を指し、ここで、R'は、水素及びアルキル又はシクロアルキルから選択される。

【0049】

「チオアルコキシ」は、基-SR'を指し、ここで、R'は、アルキル又はシクロアルキルである。

【0050】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」という用語は、少なくとも1つの非芳香族環を含有する一価の単環式非芳香族環系及び/又は多環式環系であって、該非芳香族環原子の1つ又は複数が、0、S、又はNから独立に選択されるヘテロ原子であり；かつ残りの環原子が炭素原子であるものを指す。ある実施態様において、ヘテロシクリル又は複素環式基は、3~20個、3~15個、3~10個、3~8個、4~7個、又は5~6個の環原子を有する。ヘテロシクリル基は、非芳香族環を介して分子の残りの部分に結合している。ある実施態様において、ヘテロシクリルは、単環式、二環式、三環式、四環式環系であり、該環系には、縮合又は架橋環系が含まれてもよく、及び該環系中、窒素又は硫黄原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素原子は、任意に四級化されていてもよく、かついくつかの環は、部分もしくは完全飽和、又は芳香族であってもよい。ヘテロシクリルは、安定な化合物の生成をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子において主構造に結合していてもよい。そのような複素環式基の例としては、アゼピニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、-カルボリニル

10

20

30

40

50

、クロマニル、クモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ジヒドロベンゾイソオキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサラニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1,3,5-トリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、複素環式は、本明細書に記載される通りに任意に置換されることもできる。

10

#### 【0051】

「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの芳香族環を含有する一価の単環式芳香族基及び/又は多環式芳香族基であって、少なくとも1つの芳香環が、O、S、及びNから独立に選択される1以上のヘテロ原子を該環中に含有するものを指す。ヘテロアリール基は、芳香環を介して分子の残りの部分に結合している。ヘテロアリール基の各々の環は、1又は2個のO原子、1又は2個のS原子、及び/又は1~4個のN原子を含有することができ、但し、各々の環中のヘテロ原子の総数は4個以下であり、かつ各々の環は、少なくとも1個の炭素原子を含有する。ある実施態様において、ヘテロアリールは、5~20個、5~15個、又は5~10個の環原子を有する。単環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、及びトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリール基の例としては、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジル、及びチエノピリジルが挙げられるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリール基の例としては、アクリジニル、ベンゾインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノオキサジニル、及びキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、ヘテロアリールは、本明細書に記載される通りに任意に置換されることもできる。

20

30

40

#### 【0052】

「アルキルアリール」という用語は、アルキル置換基を有するアリール基を指す。「アラルキル」又は「アリールアルキル」という用語は、アリール置換基を有するアルキル基を指す。

#### 【0053】

「アルキルヘテロシクリル」という用語は、アルキル置換基を有するヘテロシクリル基を指す。ヘテロシクリルアルキルという用語は、ヘテロシクリル置換基を有するアルキル基を指す。

#### 【0054】

「アルキルヘテロアリール」という用語は、アルキル置換基を有するヘテロアリール基

50

を指す。ヘテロアリーールアルキルという用語は、ヘテロアリーール置換基を有するアルキル基を指す。

【0055】

「保護基」という用語は、本明細書で使用されるように、及び別途定義されない限り、そのさらなる反応を防ぐために、又は他の目的のために、酸素、窒素、又はリン原子に付加される基を指す。多種多様な酸素及び窒素保護基が、有機合成分野の当業者に公知である。

【0056】

「医薬として許容し得る塩」とは、その生物学的性質を保持し、かつ毒性がないか、さもなければ、医薬としての用途に望ましくないものではない、本明細書に提供される化合物の任意の塩を指す。そのような塩は、当技術分野で周知の種々の有機及び無機対イオンから誘導することができる。そのような塩には：(1)例えば、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、ピルビン酸、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、桂皮酸、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、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、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、ムコン酸などの有機酸又は無機酸とともに形成される酸付加塩；或いは(2)親化合物中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、も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水酸化アルカリ金属もしくは水酸化アルカリ土類金属、アンモニアにより置き換えられているか、或いは(b)例えば、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ているかのいずれかである場合に形成される塩基付加塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0057】

医薬として許容し得る塩には、限定するものではないが、ほんの一例として、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など、及び化合物が塩基性官能基を含有する場合、例えば、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、ピルビン酸塩、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(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩、1,2-エタン-ジスルホン酸塩、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(ベシル酸塩)、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、カンファースルホン酸塩、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-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

10

20

30

40

50

、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、ムコン酸塩などの無毒な有機酸又は無機酸の塩がさらに含まれる。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用されるように、「ヌクレオ塩基」という用語は、ヌクレオシド又はヌクレオチドの塩基部分を指す。ある実施態様において、ヌクレオ塩基は、本明細書で定義されるプリン又はピリミジン塩基である。

【 0 0 5 9 】

「プリン」又は「ピリミジン」塩基という用語は、アデニン、 $N^6$ -アルキルプリン、 $N^6$ -アシルプリン(ここで、アシルは、 $C(O)$ (アルキル、アリール、アルキルアリール、又はアリールアルキルである)、 $N^6$ -ベンジルプリン、 $N^6$ -ハロプリン、 $N^6$ -ビニルプリン、 $N^6$ -アセチレンプリン、 $N^6$ -アシルプリン、 $N^6$ -ヒドロキシアルキルプリン、 $N^6$ -アルキルアミノプリン、 $N^6$ -チオアルキルプリン、 $N^2$ -アルキルプリン、 $N^2$ -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(mercaptopyrimidine)、ウラシル、5-フルオロウラシルを含む5-ハロウラシル、 $C^5$ -アルキルピリミジン、 $C^5$ -ベンジルピリミジン、 $C^5$ -ハロピリミジン、 $C^5$ -ビニルピリミジン、 $C^5$ -アセチレンピリミジン、 $C^5$ -アシルピリミジン、 $C^5$ -ヒドロキシアルキルプリン、 $C^5$ -アミドピリミジン、 $C^5$ -シアノピリミジン、 $C^5$ -ヨードピリミジン、 $C^6$ -ヨード-ピリミジン、 $C^5$ -Br-ビニルピリミジン、 $C^6$ -Br-ビニルピリミジン、 $C^5$ -ニトロピリミジン、 $C^5$ -アミノ-ピリミジン、 $N^2$ -アルキルプリン、 $N^2$ -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、並びにピラゾロピリミジニルを指すが、これらに限定されない。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-クロロプリンが含まれるが、これらに限定されない。塩基上の機能的な酸素及び窒素基は、必要に応じて又は望ましい場合、保護することができる。好適な保護基は当業者に周知であり、これには、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、アルキル基、並びにアセチル及びプロピオニルなどのアシル基、メタンスルホニル、並びに*p*-トルエンスルホニルが含まれる。

【 0 0 6 0 】

「アシル」又は「 $O$ 結合エステル」という用語は、式 $C(O)R'$ の基を指し、式中、 $R'$ は、アルキルもしくはシクロアルキル(低級アルキルを含む)、アミノ酸のカルボン酸残基(residue)、フェニルを含むアリール、アルカリル、ベンジルを含むアリールアルキル、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ルオキシアルキル；又は置換アルキル(低級アルキルを含む)、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシで任意に置換されたフェニルを含むアリール、アルキルもしくはメタンスルホニルを含むアリールアルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル、一リン酸、二リン酸、もしくは三リン酸エステル、トリチルもしくはモノメトキシトリチル、置換ベンジル、アルカリル、ベンジルを含むアリールアルキル、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ルオキシアルキルである。エステル中のアリール基は、フェニル基を含むのが最適である。特に、アシル基には、アセチル、トリフルオロアセチル、メチルアセチル、シクルプロピルアセチル(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、*p*-メトキシ-*p*-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、ペルフルオロアセチル、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、クロロスルホニルアセチル、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、ペルフルオロ-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、ペル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-フェニルチオフェン-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-ブロモ-プロピオニル、 $\alpha$ -アミノカプリル、デカノイル、n-ペンタデカノイル、ステアрил、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-アセチルマンデルイル、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、ペル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、クロロメチルイソオキサゾリルカルボニル、ペル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-プロペニル、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が含まれる。

#### 【0061】

「アミノ酸」という用語は、天然及び合成の  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、又は  $\delta$  アミノ酸を指し、これには、タンパク質中に見られるアミノ酸、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、トレオニン、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、及びヒスチジンが含まれるが、これらに限定されない。ある実施態様において、アミノ酸は、L-立体配置にある。ある実施態様において、アミノ酸は、D-立体配置にある。或いは、アミノ酸は、アラニル、バリニル、ロイシニル、イソロイシニル、プロリニル、フェニルアラニニル、トリプトファニル、メチオニニル、グリシニル、セリニル、トレオニニル、システニル、チロシニル、アスパラギニル、グルタミニル、アスパルトイル、グルタロイル、リジニル、アルギニニル、ヒスチジニル、 $\alpha$ -アラニル、 $\beta$ -バリニル、 $\gamma$ -ロイシニル、 $\delta$ -イソロイシニル、 $\alpha$ -プロリニル、 $\beta$ -フェニルアラニニル、 $\gamma$ -トリプトファニル、 $\delta$ -メチオニニル、 $\alpha$ -グリシニル、 $\beta$ -セリニル、 $\gamma$ -トレオニニル、 $\delta$ -システニル、 $\epsilon$ -チロシニル、 $\delta$ -アスパラギニル、 $\epsilon$ -グルタミニル、 $\delta$ -アスパルトイル、 $\epsilon$ -グルタロイル、 $\delta$ -リジニル、 $\epsilon$ -アルギニニル、又は  $\delta$ -ヒスチジニルの誘導体であることができる。

#### 【0062】

「アミノ酸誘導体」という用語は、本明細書に記載及び例示される天然又は非天然アミノ酸から誘導可能な基を指す。アミノ酸誘導体は当業者には明らかであり、これには、天然及び非天然アミノ酸のエステル、アミノアルコール、アミノアルデヒド、アミノラクトン、及びN-メチル誘導体が含まれるが、これらに限定されない。一実施態様において、アミノ酸誘導体は、本明細書に記載の化合物の置換基として提供され、ここで、該置換基は、 $-G-C(O)-Q$ であり、ここで、Qは、スルファニル、アミノ、又はアルコキシルであり、かつGは、 $C_1-C_2$ アルキルである。一実施態様において、アミノ酸誘導体は、本明細書に記載の化合物の置換基として提供され、ここで、該置換基は、 $-NH-G(S_C)-C(O)-Q^1$ であり、ここで、 $Q^1$ は、 $-SR$ 、 $-NRR$ 、又はアルコキシルであり、Rは、水素又はアルキルであり、 $S_C$ は、天然又は非天然アミノ酸の側鎖であり、かつGは、 $C_1-C_2$ アルキルである。一実施態様において、アミノ酸誘導体は、本明細書に記載の化合物の置換基として提供され、ここで、該置換基は、 $-O-C(O)-G(S_C)-NH-Q^2$ であり、ここで、 $Q^2$ は、水素又はアルコキシルであり、 $S_C$ は、天然又は非天然アミノ酸の側鎖であり、かつGは、 $C_1-C_2$ アルキルである。ある実施態様において、Gは $C_1$ アルキルであり、かつ $S_C$ は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択される。一実施態様において、アミノ酸誘導体は、本明細書に記載の化合物の置換基として提供され、ここで、該アミノ酸誘導体は、D-立体配置にある。一実施態様において、アミノ酸誘導体は、本明細書に記載の化合物の置換基として提供され、ここで、該アミノ酸誘導体は、L-立体配置にある。

10

20

30

40

50

## 【0063】

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」という用語は、そのヌクレオシドの表記されたエナンチオマーの少なくとも85重量%又は90重量%、ある実施態様において、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指す。ある実施態様において、本明細書に提供される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。

## 【0064】

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、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指す。

10

## 【0065】

「溶媒和物」とは、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論量又は非化学量論量の溶媒をさらに含む、本明細書に提供される化合物又はその塩を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

## 【0066】

「同位体組成」とは、所与の原子についての存在する各々の同位体の量を指し、「天然の同位体組成」は、所与の原子についての天然に存在する同位体組成又は同位体存在度を指す。その天然の同位体組成を含む原子を、本明細書において「非濃縮」原子と称することもできる。別途表記されない限り、本明細書に記載される化合物の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことが意図される。例えば、別途明記されない限り、位置が、具体的に「H」又は「水素」と表記される場合、該位置は、水素をその天然の同位体組成で有するものと理解される。

20

## 【0067】

「同位体濃縮」とは、その原子の天然の同位体存在度の代わりに、分子中の所与の原子における特定の同位体の量の取込みのパーセンテージを指す。例えば、所与の位置における1%の重水素濃縮は、所与の試料中の分子の1%が、指定された位置で重水素を含有することを意味する。重水素の天然の分布は約0.0156%であるので、非濃縮出発物質を用いて合成される化合物中の任意の位置における重水素濃縮は、約0.0156%である。本明細書に提供される化合物の同位体濃縮は、質量分析法及び核磁気共鳴分光法を含む、当業者に公知の従来分析法を用いて決定することができる。

30

## 【0068】

「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物を指すこともできる。

## 【0069】

本明細書で使用されるように、「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルケニル」、「シクロアルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「アルコキシ」、「アルコシカルボニル」、「アミノ」、「カルボキシル」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」、「チオアルキオキシ(thioalkoxy)」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロアリール」、「アルキルヘテロシクリル」、「アルキルヘテロアリール」、「アシル」、「アラルキル」、「アルカリル」、「プリン」、「ピリミジン」、「カルボキシル」、及び「アミノ酸」基は、水素原子が存在する1以上の位置で重水素を任意に含み、その場合、該原子(単数又は複数)の重水素組成は、天然の同位体組成以外の同位体組成である。

40

## 【0070】

また本明細書で使用されるように、「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルケニル」、「シクロアルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「アルコキシ」、「アルコシカルボニル」、「カルボキシル」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」、「チオアルキオキシ(thioalkoxy)」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロアリール」、「アルキルヘテロシクリル」、「アルキルヘテロアリール」、「アシル」、「アラルキル」、「アルカリル」、「プリン」、「ピリミジン」、「カルボキシル」、及び「アミノ酸」基は、

50

天然の同位体組成以外の量の炭素-13を任意に含む。

【0071】

本明細書で使用されるように、EC<sub>50</sub>とは、特定の試験化合物によって誘導、誘発、又は強化される特定の応答の最大発現の50%で用量依存的応答を誘発する、特定の試験化合物の投与量、濃度、又は量を指す。

【0072】

本明細書で使用されるように、IC<sub>50</sub>とは、最大応答の50%阻害を、そのような応答を測定するアッセイで達成する、特定の試験化合物の量、濃度、又は投与量を指す。

【0073】

「宿主」という用語は、本明細書で使用されるように、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生物体を指し、これには、細胞株及び動物、並びにある実施態様において、ヒトが含まれる。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の全て又は一部がトランスフェクトされた細胞、並びに動物、特に、霊長類(チンパンジーを含む)及びヒトが含まれる。本発明のほとんどの動物適用において、宿主は、ヒト患者である。しかしながら、ある適応症においては、獣医学的適用が本発明により明確に予期される(例えば、チンパンジー)。

10

【0074】

本明細書で使用されるように、「対象」及び「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用される。「対象(subject)」及び「対象(subjects)」という用語は、動物、例えば、哺乳動物を指し、これには、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)並びに霊長類(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、ヒトが含まれる。ある実施態様において、対象は、C型肝炎感染の現在の治療に対して不応性又は非応答性である。別の実施態様において、対象は、家畜(例えば、ウマ、ウシ、ブタなど)又はペット(例えば、イヌもしくはネコ)である。ある実施態様において、対象は、ヒトである。

20

【0075】

本明細書で使用されるように、「治療剤(therapeutic agent)」及び「治療剤(therapeutic agents)」という用語は、障害もしくはその1以上の症状の治療又は予防において使用することができる任意の薬剤を指す。ある実施態様において、「治療剤」という用語には、本明細書に提供される化合物が含まれる。ある実施態様において、治療剤は、障害もしくはその1以上の症状の治療もしく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、もしくは現在使用されている薬剤である。

30

【0076】

「治療有効量」とは、疾患を治療するために対象に投与されたとき、そのような疾患の治療を達成するのに十分である化合物又は組成物の量を指す。「治療有効量」は、とりわけ、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療すべき対象の年齢、体重などに応じて異なることができる。

【0077】

疾患又は障害の「治療(treating)」又は「治療(treatment)」は、ある実施態様において、対象に存在する疾患又は障害を改善することを指す。別の実施態様において、「治療(treating)」又は「治療(treatment)」は、少なくとも1つの物理的パラメータを改善することを含み、これは、対象によって識別されないものであってもよい。また別の実施態様において、「治療(treating)」又は「治療(treatment)」は、疾患又は障害を、物理的に(例えば、識別可能な症状の安定化)もしくは生理的に(例えば、物理的パラメータの安定化)のいずれか、又はその両方で調節することを含む。また別の実施態様において、「治療(treating)」又は「治療(treatment)」は、疾患又は障害の発生を遅延させることを含む。

40

【0078】

本明細書で使用されるように、使用される「予防剤(prophylactic agent)」及び「予防

50

剤(prophylactic agents)」という用語は、障害又はその1以上の症状の予防において使用することができる任意の薬剤を指す。ある実施態様において、「予防剤」という用語には、本明細書に提供される化合物が含まれる。ある他の実施態様において、「予防剤」という用語は、本明細書に提供される化合物を指さない。例えば、予防剤は、障害の発生、発症、進行、及び/又は重症化を予防又は妨害す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、もしくは現在使用されている薬剤である。

## 【0079】

本明細書で使用されるように、「予防有効量」という語句は、障害と関連する1以上の症状の発症、再発、もしくは発生の予防もしくは低減をもたらすか、又は別の療法(例えば、別の予防剤)の予防効果を増強もしくは改善するのに十分である療法(例えば、予防剤)の量を指す。

10

## 【0080】

(化合物)

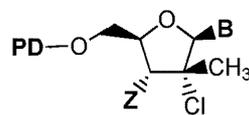
本明細書に提供されるのは、HCV感染などのフラビウイルス科感染の治療に有用な2'-クロロヌクレオシド類似体化合物である。該2'-クロロヌクレオシド類似体化合物を本明細書に記載の通りに形成させ、HCV感染などのフラビウイルス科感染の治療に使用することができる。

## 【0081】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式2001による化合物、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、もしくは多形形態：

20

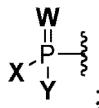
## 【化6】



(2001);

であり、式中：PDは、水素、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、又は

## 【化7】



30

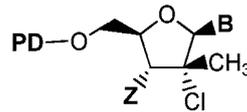
であり；Bは、ヌクレオ塩基であり；Wは、S又はOであり；X及びYのうちの一方は、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり、X及びYのうちのもう一方は、 $-OR^1$ であり；Zは $-OH$ であり；或いは代わりに、Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価 $-O-$ を表し、Xは、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり；各々の $R^1$ は、独立に、水素、アルキル、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、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルアルコキシ(アリールアルキル)、シクロアルキルカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノアルキルカルボニルチオアルキル、ヒドロキシアルキルカルボニルチオアルキル、アルキルカルボニルアルコキシ、又はアミノアルキルカルボニルアルコキシカルボニルチオアルキルであり；かつ各々の $R^2$ は、独立に、水素又はアルキルである。

40

## 【0082】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(1001)による化合物、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、もしくは多形形態：

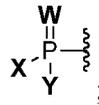
## 【化8】



(1001);

であり、式中：PDは、水素、トリホスフェート、又は

## 【化9】



10

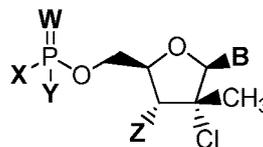
であり；Bは、ヌクレオ塩基であり；Wは、S又はOであり；X及びYのうちの一方は、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり、X及びYのうちのもう一方は、 $-OR^1$ であり；Zは-OHであり；或いは代わりに、Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、Xは、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり；各々の $R^1$ は、独立に、アルキル、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、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルアルコキシ(アリールアルキル)、シクロアルキルカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノアルキルカルボニルチオアルキル、ヒドロキシルアルキルカルボニルチオアルキル、又はアミノアルキルカルボニルアルコキシカルボニルチオアルキルであり；かつ各々の $R^2$ は、独立に、水素又はアルキルである。

20

## 【0083】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(I)による化合物、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、もしくは多形形態：

## 【化10】



30

(I)

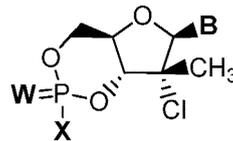
であり、式中：Bは、ヌクレオ塩基であり；Wは、S又はOであり；X及びYのうちの一方は、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり、X及びYのうちのもう一方は、 $-OR^1$ であり；Zは-OHであり；或いは代わりに、Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、Xは、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり；各々の $R^1$ は、独立に、アルキル、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、又はヘテロアリールアルキルであり；かつ各々の $R^2$ は、独立に、水素又はアルキルである。

40

## 【0084】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式IIによる化合物：

## 【化11】



(II);

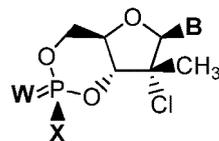
であり、式中、各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり；かつB、W、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、式I、式1001、又は式2001との関連において定義されている通りである。ある実施態様において、式IIによる化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり；かつB、W、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、式I、式1001、又は式2001との関連において定義されている通りである。

10

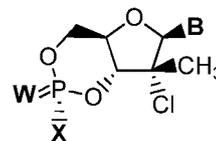
## 【0085】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式IIaもしくはIIbによる化合物、又はそれら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、もしくは多形形態：

## 【化12】



(IIa)



(IIb)

20

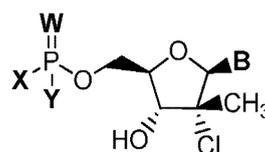
であり、式中、各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり；かつB、W、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、式I、式1001、又は式2001との関連において定義されている通りである。ある実施態様において、式IIa又はIIbによる化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり；かつB、W、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、式I、式1001、又は式2001との関連において定義されている通りである。

30

## 【0086】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式IIIによる化合物、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、もしくは多形形態：

## 【化13】



(III);

であり、式中、X及びYのうち的一方は、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり、X及びYのうちのもう一方は、 $-OR^1$ であり；かつB、W、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、式I、式1001、又は式2001との関連において定義されている通りである。ある実施態様において、式IIIによる化合物が提供され、式中、X及びYのうち的一方は、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり、X及びYのうちのもう一方は、 $-OR^1$ である。ある実施態様において、式IIIによる化合物が提供され、式中、X及びYのうち的一方は、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコール

40

50

もしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり、X及びYのうちのもう一方は、-OR<sup>1</sup>であり；かつB、W、R<sup>1</sup>、及びR<sup>2</sup>は、式I、式1001、又は式2001との関連において定義されている通りである。

## 【0087】

一実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかによる化合物が提供され、式中：PDは、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、又は【化14】



であり；かつW、X、及びYは、式1001、2001、又はIとの関連において記載されている通りである。

## 【0088】

ある実施態様において、式I~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、WはOである。ある実施態様において、式I~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、WはSである。ある実施態様において、式1001又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、WはOである。ある実施態様において、式1001又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、WはSである。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、WはOである。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、WはSである。

## 【0089】

ある実施態様において、式I~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合アミノ酸残基、又はそのエステルである。ある実施態様において、式I~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合セリンもしくはチロシンアミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式I~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合セリンアミノ酸残基、又はそのエステルである。ある実施態様において、式I~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合チロシンアミノ酸残基、又はそのエステルである。

## 【0090】

ある実施態様において、式1001又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合アミノ酸残基、又はそのエステルである。ある実施態様において、式1001又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合セリンもしくはチロシンアミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合セリンアミノ酸残基、又はそのエステルである。ある実施態様において、式1001又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合チロシンアミノ酸残基、又はそのエステルである。

## 【0091】

ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合アミノ酸、又はその誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合セリンもしくはチロシンアミノ酸、又はそれらの誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合セリンアミノ酸、又はその誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、O結合チロシンアミノ酸、又はその誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかによる化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合L-アミノ酸、又はその誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかによる化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合D-アミノ酸、又はその誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかによる化合物が提

10

20

30

40

50

供され、式中、各々のXは、独立に、N結合アラニン、又はその誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかによる化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合D-アラニン、又はその誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかによる化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合L-アラニン、又はその誘導体である。ある実施態様において、式1001、2001、又はI~IIIのいずれかによる化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合フェニルアラニン、又はその誘導体である。

【0092】

ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 又は $-NR^1R^2$ であり； $R^2$ は水素であり；各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pCR_3$ 、 $-(L)_pAr$ 、 $-LC(O)O(L)_pCR_3$ 、 $-LSC(O)(L)_pCR_3$ 、 $-LOC(O)(L)_pCR_3$ 、 $-LOC(O)(L)_pCy$ 、 $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$ 、 $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$ 、 $-LC(O)LOAr$ 、 $-LC(O)OLAr$ 、又は $-LSC(O)LOH$ であり；各々のLは、独立に、アルキレンであり；各々のRは、独立に、水素、アルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各々のArは、独立に、アリール又はヘテロアリールであり；各々のCyは、独立に、シクロアルキルであり；かつ各々のpは、独立に、0又は1である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pAr$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LC(O)O(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LOC(O)(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)LOH$ である。

【0093】

ある実施態様において、式1001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 又は $-NR^1R^2$ であり； $R^2$ は水素であり；各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pCR_3$ 、 $-(L)_pAr$ 、 $-LC(O)O(L)_pCR_3$ 、 $-LSC(O)(L)_pCR_3$ 、 $-LOC(O)(L)_pCR_3$ 、 $-LOC(O)(L)_pCy$ 、 $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$ 、 $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$ 、 $-LC(O)LOAr$ 、 $-LC(O)OLAr$ 、又は $-LSC(O)LOH$ であり；各々のLは、独立に、アルキレンであり；各々のRは、独立に、水素、アルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各々のArは、独立に、アリール又はヘテロアリールであり；各々のCyは、独立に、シクロアルキルであり；かつ各々のpは、独立に、0又は1である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pAr$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LC(O)O(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LOC(O)(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)LOH$ である。

【0094】

ある実施態様において、式I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 又は $-NR^1R^2$ であり； $R^2$ は水素であり；各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pCR_3$ 、 $-(L)_pAr$ 、 $-LC(O)O(L)_pCR_3$ 、 $-LSC(O)(L)_pCR_3$ 、 $-LOC(O)(L)_pCR_3$ 、 $-LOC(O)(L)_pCy$ 、 $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$ 、 $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$ 、又は $-LSC(O)LOH$ であり；各々のLは、独立に、アルキレンであり；各々のRは、独立に、水素、アルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各々のArは、独立に、アリール又はヘテロアリールであり；各々のCyは、独立に、シクロアルキルであり；かつ各々のpは、独立に、0又は1である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pAr$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LC(O)O(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LOC(O)(L)_pCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$

は、独立に、 $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$ である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-LSC(O)LOH$ である。

【0095】

ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；各々のYは水素であり、各々のZは $-OH$ であり、かつ各々のXは $-OR^1$ である。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；各々のYは $-OR^1$ であり、各々のZは $-OH$ であり、かつ各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；各々のYは $-OR^1$ であり、各々のZは $-OH$ であり、かつ各々のXは、独立に、水素、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；各々のYは $-NR^1R^2$ であり、各々のZは $-OH$ であり、かつ各々のXは、 $-OR^1$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；各々のYは、N結合アミノ酸残基、又はそのエステルであり、各々のZは $-OH$ であり、かつ各々のXは $-OR^1$ である。ある実施態様において、各々のYはN結合アミノアルコールであり、各々のZは $-OH$ であり、かつ各々のXは $-OR^1$ である。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；Yは、O結合アミノ酸残基、又はそのエステルであり、各々のZは $-OH$ であり、かつ各々のXは $-OR^1$ である。

10

20

【0096】

ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXは $-OR^1$ である。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXは $-NR^1R^2$ である。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXはO結合アミノ酸残基である。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXはN結合アミノアルコールである。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはOであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXは、N結合アミノ酸残基、又はそのエステルである。

30

40

【0097】

ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 又は $-NR^1R^2$ であり； $R^2$ は水素であり；各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pCR_3$ 、 $-(L)_pAr$ 、 $-LC(O)O(L)_pCR_3$ 、 $-LSC(O)(L)_pCR_3$ 、 $-LOC(O)(L)_pCR_3$ 、 $-LOC(O)(L)_pCy$ 、 $-LSC(O)LNHC(O)OCR_3$ 、 $-LSC(O)LOC(O)LNH_2$ 、又は $-LSC(O)LOH$ であり；各々のLは、独立に、アルキレンであり；各々のRは、独立に、水素、アルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；各々のArは、独立に、アリール又はヘテロアリールであり；各々のCyは、独立に、シクロアルキルであり；かつ各々のpは、独立に、0又は1である。ある実施態様において、各々の $R^1$ は、独立に、 $-(L)_pCR_3$ である。ある実施態様にお

50

いて、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のR<sup>1</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>Arである。ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のR<sup>1</sup>は、独立に、-LC(O)O(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である。ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のR<sup>1</sup>は、独立に、-LSC(O)(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である。ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のR<sup>1</sup>は、独立に、-LOC(O)(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である。ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のR<sup>1</sup>は、独立に、-LSC(O)LNHC(O)OCR<sub>3</sub>である。ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のR<sup>1</sup>は、独立に、-LSC(O)LOC(O)LNH<sub>2</sub>である。ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のR<sup>1</sup>は、独立に、-LSC(O)LOHである。

【0098】

ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；各々のYは水素であり、各々のZは-OHであり、かつ各々のXは-OR<sup>1</sup>である。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；各々のYは-OR<sup>1</sup>であり、各々のZは-OHであり、かつ各々のXは、独立に、-OR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；各々のYは-OR<sup>1</sup>であり、各々のZは-OHであり、かつ各々のXは、独立に、水素、-OR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；各々のYは-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>であり、各々のZは-OHであり、かつ各々のXは、-OR<sup>1</sup>、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；各々のYは、N結合アミノ酸残基、又はそのエステルであり、各々のZは-OHであり、かつ各々のXは-OR<sup>1</sup>である。ある実施態様において、各々のYはN結合アミノアルコールであり、各々のZは-OHであり、かつ各々のXは-OR<sup>1</sup>である。ある実施態様において、式1001、2001、I、又はIIIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；Yは、O結合アミノ酸残基、又はそのエステルであり、各々のZは-OHであり、かつ各々のXは-OR<sup>1</sup>である。

【0099】

ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXは、独立に、-OR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXは-OR<sup>1</sup>である。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXは-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>である。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXはO結合アミノ酸残基である。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXはN結合アミノアルコールである。ある実施態様において、式1001、2001、又はIのいずれかの化合物が提供され、式中：WはSであり；Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のXは、N結合アミノ

10

20

30

40

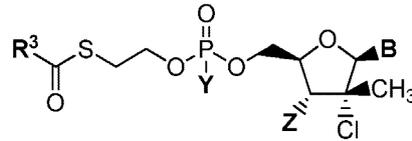
50

酸残基、又はそのエステルである。

【0100】

ある実施態様において、式IVの化合物：

【化15】



(IV);

10

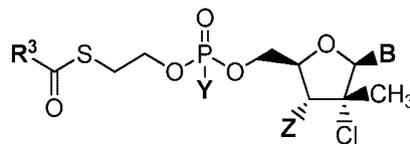
が提供され、式中：R<sup>3</sup>は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、又はアミノアルキルカルボニルアルコキシルであり；かつY、Z、及びBは、式1001、2001、又はIとの関連において定義されている通りである。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>、又は-LOHであり、式中：各々のLは、独立に、アルキレンであり；各々のRは、独立に、水素、アルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；かつ各々のpは、独立に、0又は1である。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>である。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>である。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-LOHである。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：各々のLは、独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレンであり；かつ各々のRは、独立に、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アリール、又はC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリールである。

20

【0101】

ある実施態様において、式IVの化合物：

【化16】



(IV);

30

が提供され、式中：R<sup>3</sup>はアルキルであり；かつY、Z、及びBは、式(1)との関連において定義されている通りである。ある実施態様において、各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>、又は-LOHであり、式中：各々のLは、独立に、アルキレンであり；各々のRは、独立に、水素、アルキル、アリール、又はヘテロアリールであり；かつ各々のpは、独立に、0又は1である。ある実施態様において、各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である。ある実施態様において、各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>である。ある実施態様において、各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>である。ある実施態様において、各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-LOHである。

40

【0102】

ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：Yは水素であり、Zは-OHであり、かつ各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>、又は-LOHである。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：Yは-OR<sup>1</sup>であり、Zは-OHであり、かつ各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>、又は-LOHである。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：Yは-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>であり、Zは-OHであり、かつ各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>、又は-LOHである。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され、式中：Yは、N結合アミノ酸残基、又はそのエステルであり、Zは-OHであり、かつ各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>、又は-LOHである。ある実施態様において、式IVの化合物が提供され

50

、式中：Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、かつ各々のR<sup>3</sup>は、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>、又は-LOHである。

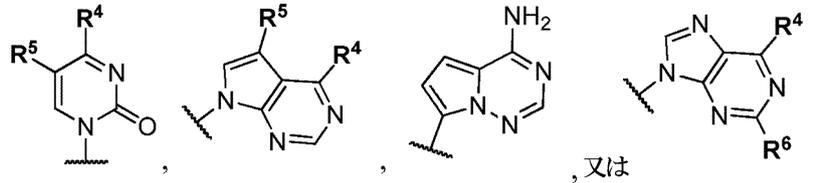
## 【0103】

ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中：各々のLは、独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレンであり；かつ各々のRは、独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アリール、又はC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリールである。

## 【0104】

ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中：各々のBは、独立に、

## 【化17】

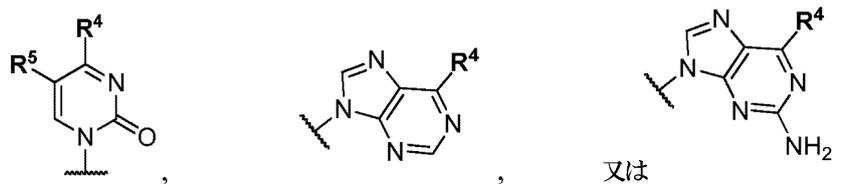


又はそれらの互変異性体であり；各々のR<sup>4</sup>は、独立に、水素、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミン、アルキルアミノ、ハロゲン、スルファニル、アミノ、又はアルコキシであり；各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルであり；かつ各々のR<sup>6</sup>は、独立に、水素、アミノ、又はハロゲンである。

## 【0105】

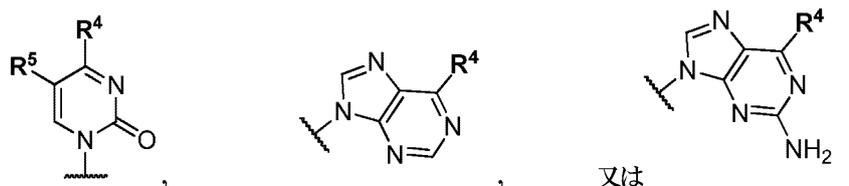
ある実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中：各々のBは、独立に：

## 【化18】



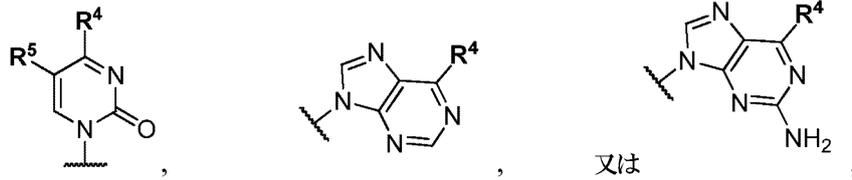
又はそれらの互変異性体であり；ここで、各々のR<sup>4</sup>は、独立に、水素、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミン、ハロゲン、スルファニル、アミノ、又はアルコキシであり；かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。一実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中：各々のBは、独立に：

## 【化19】



又はそれらの互変異性体であり；ここで、各々のR<sup>4</sup>はアルキルアミノであり；かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。一実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中：各々のBは、独立に：

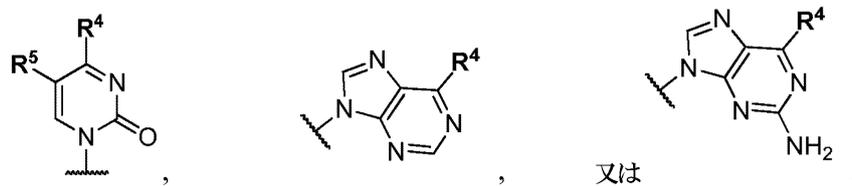
## 【化20】



又はそれらの互変異性体であり;ここで、各々のR<sup>4</sup>は、7~30個の炭素原子を有するアルキルアミノであり;かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。一実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中:各々のBは、独立に:

10

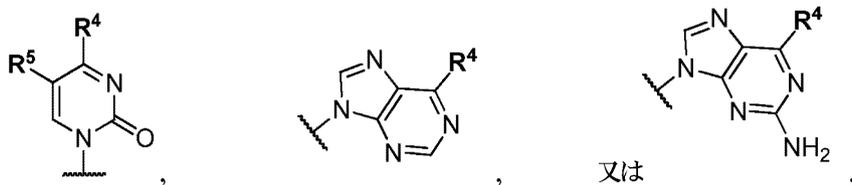
## 【化21】



又はそれらの互変異性体であり;ここで、各々のR<sup>4</sup>は、15~30個の炭素原子を有するアルキルアミノであり;かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。一実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中:各々のBは、独立に:

20

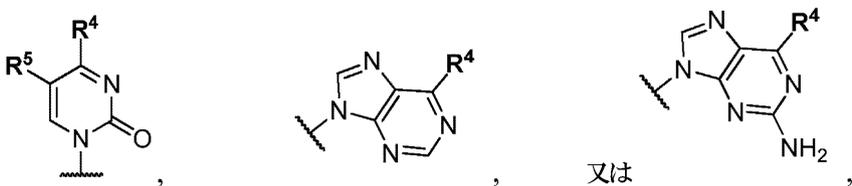
## 【化22】



又はそれらの互変異性体であり;ここで、各々のR<sup>4</sup>は、20~30個の炭素原子を有するアルキルアミノであり;かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。一実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中:各々のBは、独立に:

30

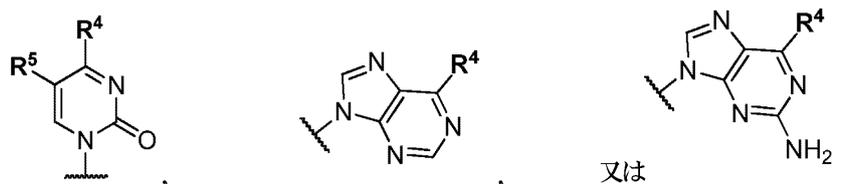
## 【化23】



又はそれらの互変異性体であり;ここで、各々のR<sup>4</sup>は、7~15個の炭素原子を有するアルキルアミノであり;かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。一実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中:各々のBは、独立に:

40

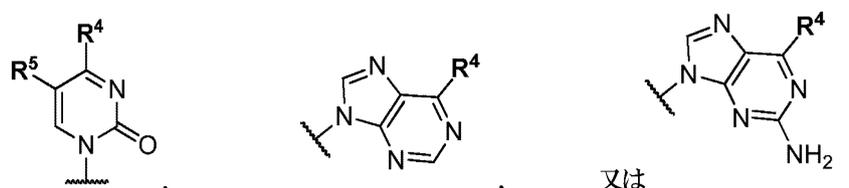
## 【化24】



又はそれらの互変異性体であり;ここで、各々のR<sup>4</sup>は、7~20個の炭素原子を有するアルキルアミノであり;かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。一実施態様において、式1001、2001、I、II、IIa、IIb、III、又はIVのいずれかの化合物が提供され、式中:各々のBは、独立に:

10

## 【化25】



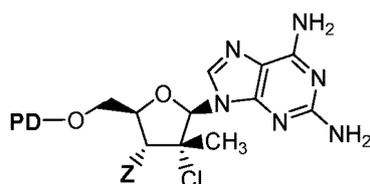
又はそれらの互変異性体であり;ここで、各々のR<sup>4</sup>は、10~20個の炭素原子を有するアルキルアミノであり;かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。

20

## 【0106】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(2002)による化合物、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、もしくは多形形態:

## 【化26】



(2002);

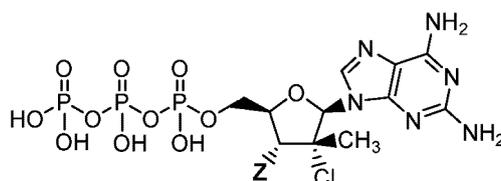
30

であり、式中: PD及びZは、式1001、2001、又は式Iとの関連において記載されている通りである。

## 【0107】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(2003)による化合物、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、もしくは多形形態:

## 【化27】



(2003);

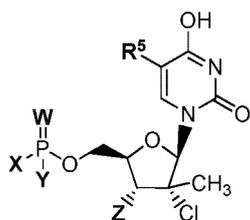
40

であり、式中: Zは、式1001、2001、又はIとの関連において記載されている通りである。

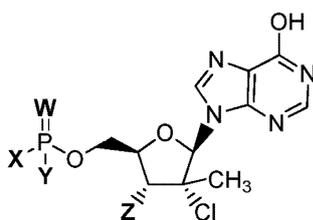
## 【0108】

ある実施態様において、式(V)~(XVI)のいずれかの化合物、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、もしくは多形形態:

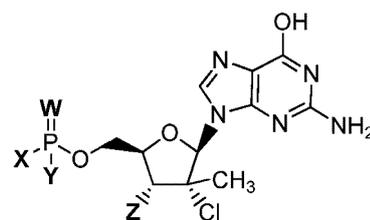
【化28】



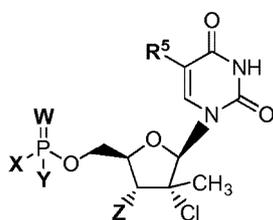
(V)



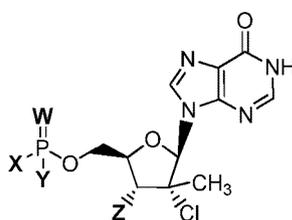
(VI)



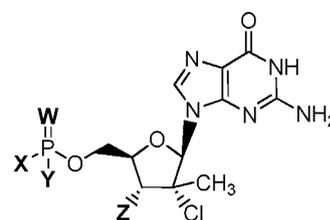
(VII)



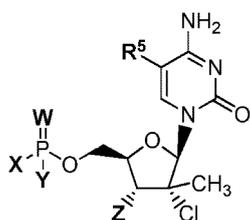
(VIII)



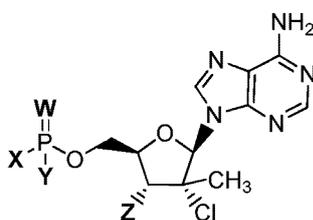
(IX)



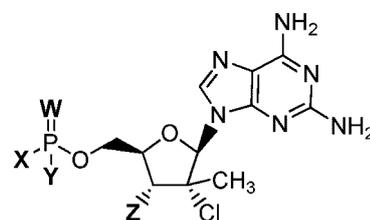
(X)



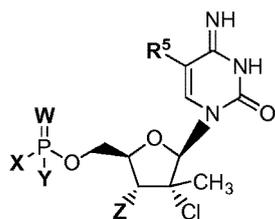
(XI)



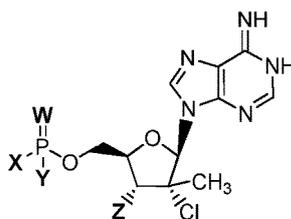
(XII)



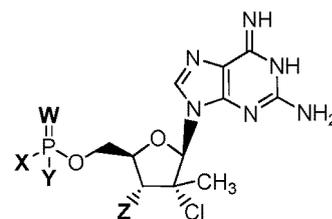
(XIII)



(XIV)



(XV)



(XVI);

が提供され、式中：W、X、Y、及びZは、式1001、2001、又はIとの関連において定義されている通りであり；かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。

【0109】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式VIII~XIII、XXV、もしくはXXVIのいずれかの化合物、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、もしくは多形形態：

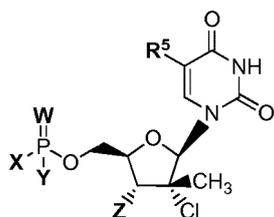
10

20

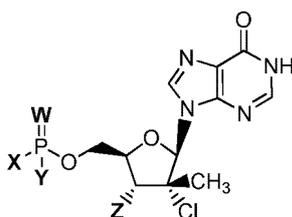
30

40

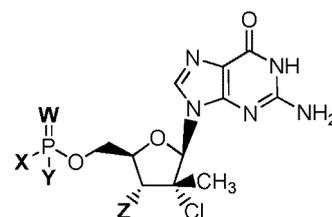
## 【化 2 9】



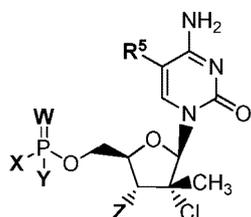
(VIII)



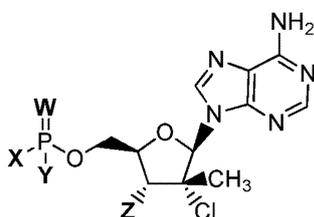
(IX)



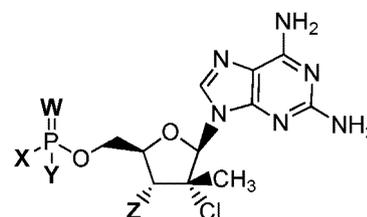
(X)



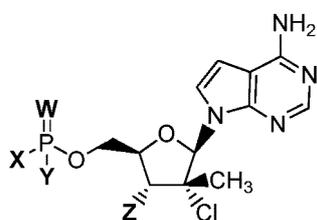
(XI)



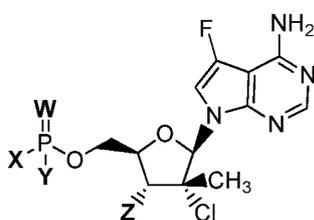
(XII)



(XIII)



(XXV)



(XXVI);

であり、式中：W、X、Y、及びZは、式1001、2001、又はIとの関連において定義されている通りであり；かつ各々のR<sup>5</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。

## 【 0 1 1 0】

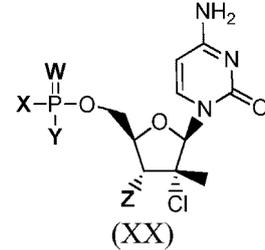
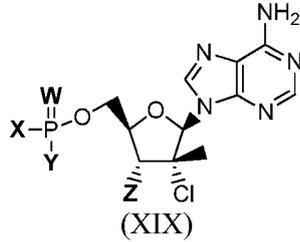
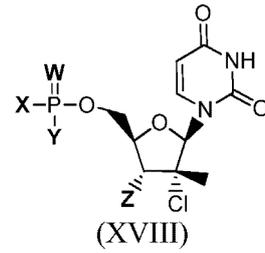
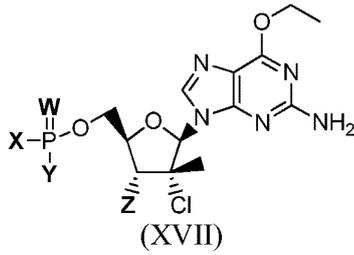
ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式XVII~XXもしくはXXVIIのいずれかによる化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態：

10

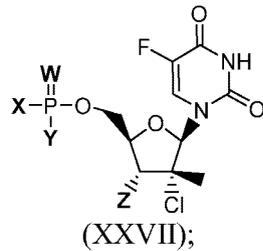
20

30

## 【化30】



10



20

であり、式中、X、Y、及びZは、式1001、2001、又はIとの関連において定義されている通りである。ある実施態様において、式XVIIの化合物が提供される。ある実施態様において、式XVIIIの化合物が提供される。ある実施態様において、式XIXの化合物が提供される。ある実施態様において、式XXの化合物が提供される。ある実施態様において、式XXVの化合物が提供される。ある実施態様において、式XXVIの化合物が提供される。

## 【0111】

一実施態様において、式1001、2001、I~III、V~XX、XXV、又はXXVIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合アミノ酸残基、又はそのエステルである。一実施態様において、式1001、2001、I~III、V~XX、XXV、又はXXVIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合L-アミノ酸残基、又はそのエステルである。一実施態様において、式1001、2001、I~III、V~XX、XXV、又はXXVIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合D-アミノ酸残基、又はそのエステルである。一実施態様において、式1001、2001、I~III、V~XX、XXV、又はXXVIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合アラニンアミノ酸残基、又はそのエステルである。一実施態様において、式1001、2001、I~III、V~XX、XXV、又はXXVIのいずれかの化合物が提供され、式中、各々のXは、独立に、N結合フェニルアラニンアミノ酸残基、又はそのエステルである。

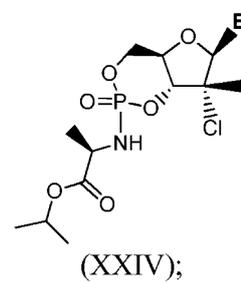
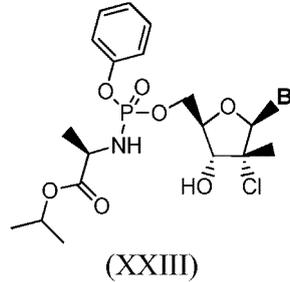
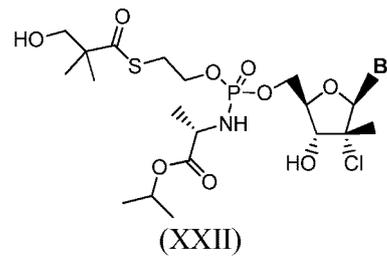
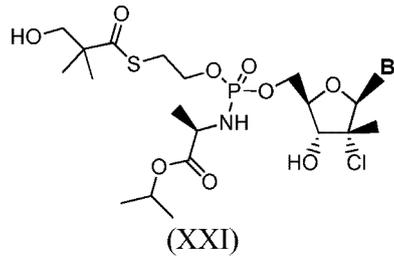
30

## 【0112】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式XXI~XXIVのいずれかによる化合物、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、もしくは多形形態:

40

## 【化31】



10

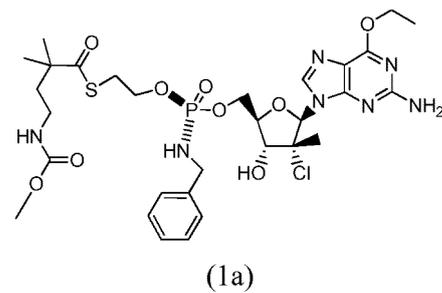
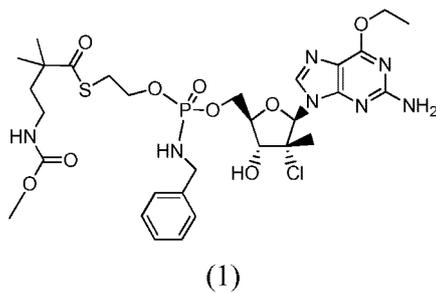
であり、式中、Bは、式1001、2001、又はIとの関連において定義されている通りである。ある実施態様において、式XXIの化合物が提供される。ある実施態様において、式XXIIの化合物が提供される。ある実施態様において、式XXIIIの化合物が提供される。ある実施態様において、式XXIVの化合物が提供される。

20

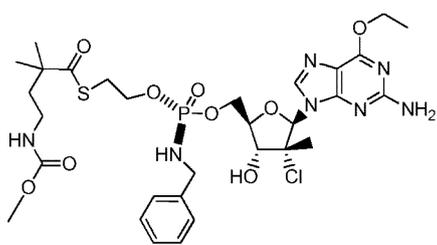
## 【0113】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式1~35biiのいずれかによる化合物、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、もしくは多形形態：

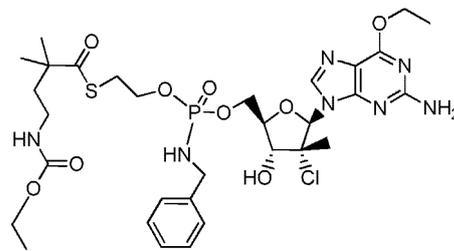
## 【化32】



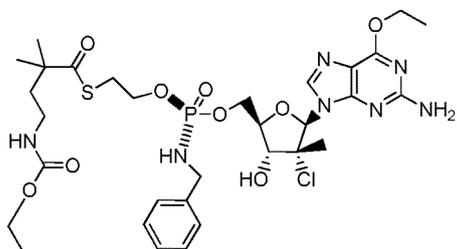
30



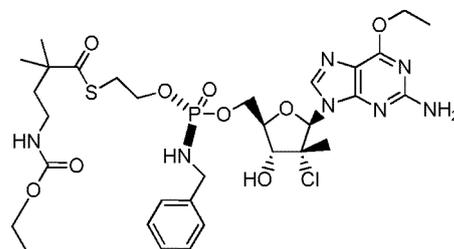
(1b)



(2)

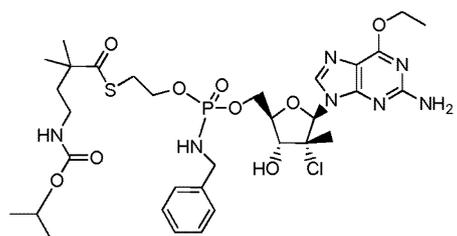


(2a)

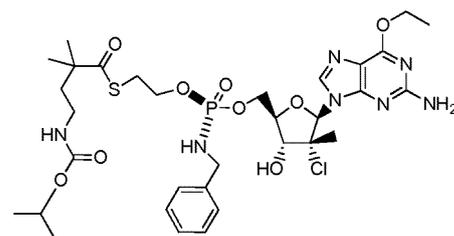


(2b)

10

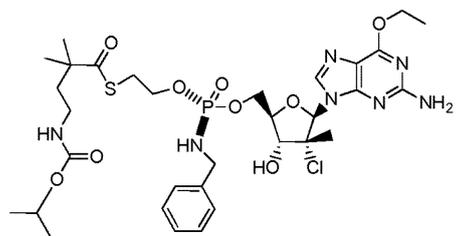


(3)

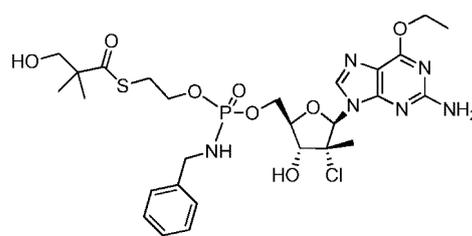


(3a)

20

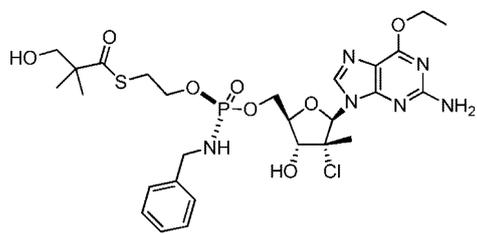


(3b)

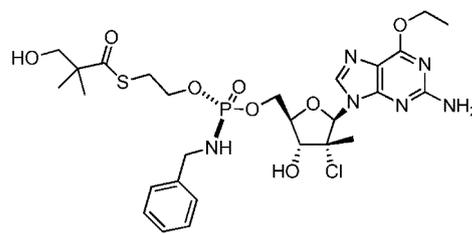


(4)

30

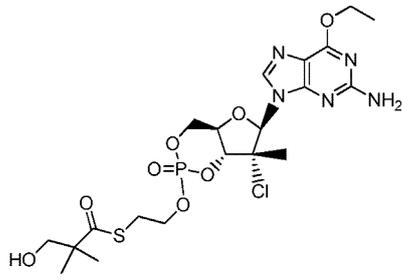


(4a)

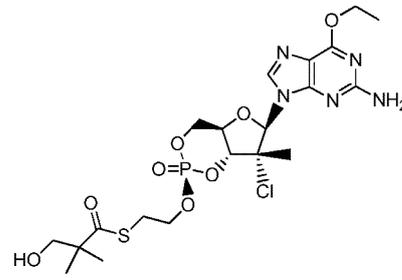


(4b)

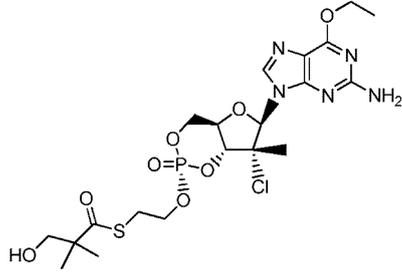
40



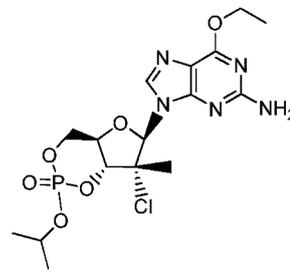
(5)



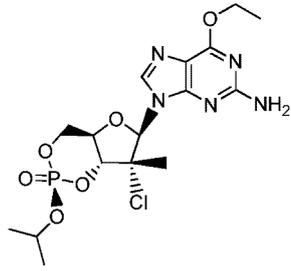
(5a)



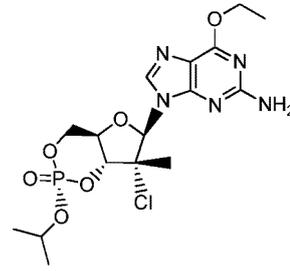
(5b)



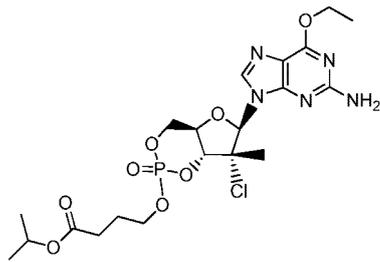
(6)



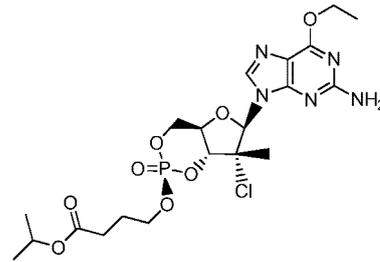
(6a)



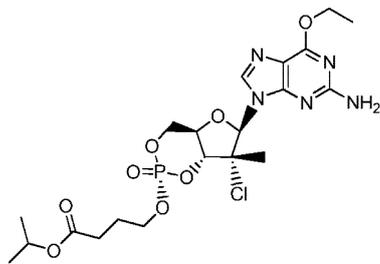
(6b)



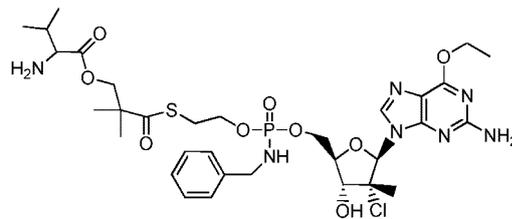
(7)



(7a)



(7b)



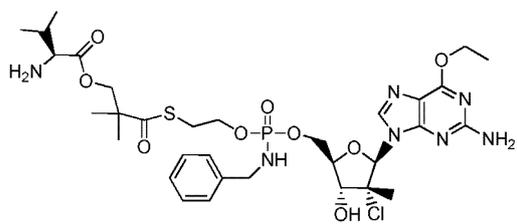
(8)

10

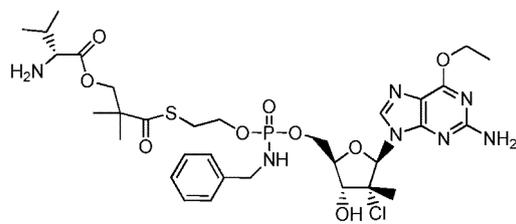
20

30

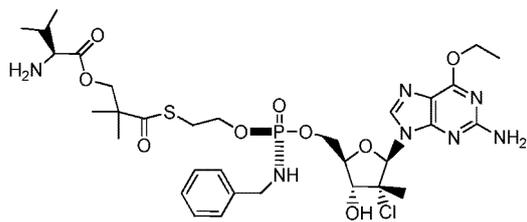
40



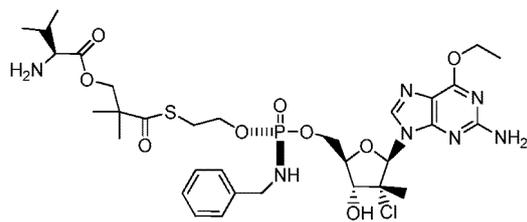
(8i)



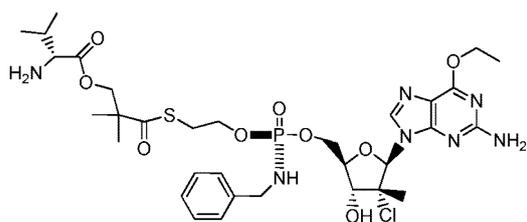
(8ii)



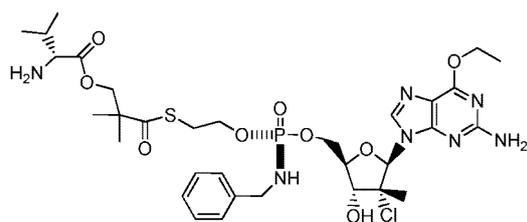
(8ia)



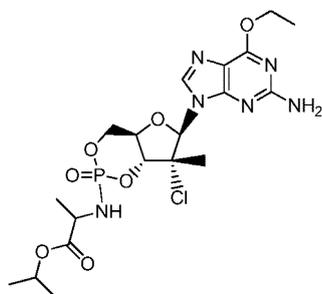
(8ib)



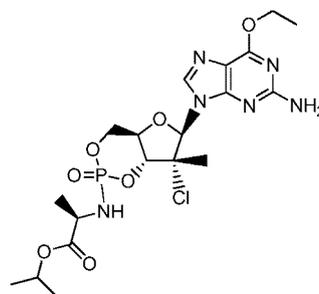
(8iia)



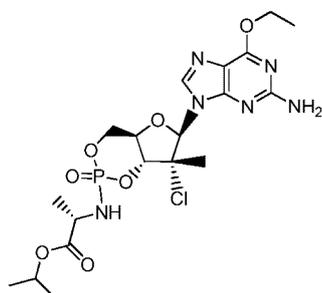
(8iib)



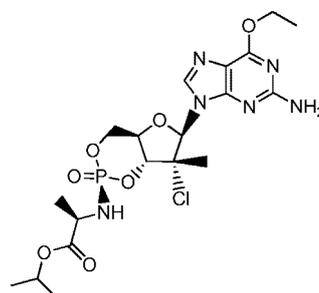
(9)



(9i)



(9ii)



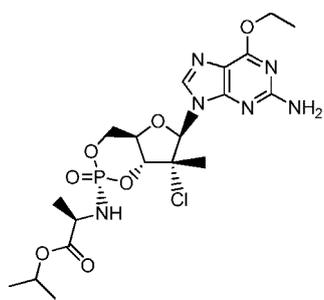
(9ia)

10

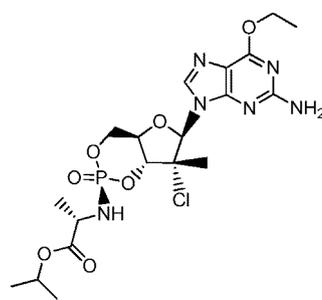
20

30

40

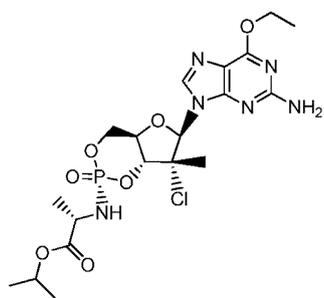


(9ib)

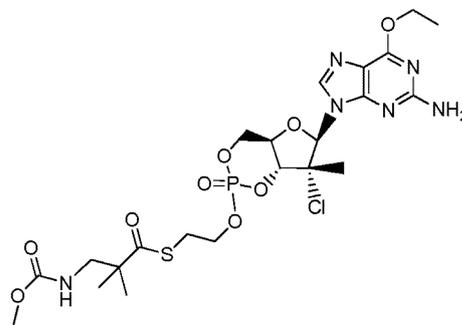


(9iia)

10

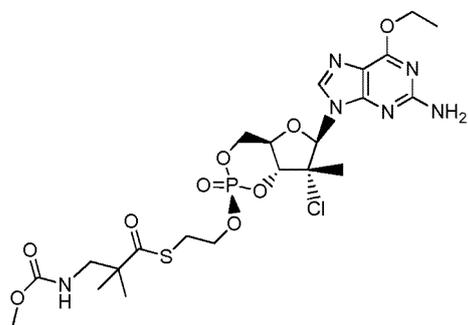


(9iib)

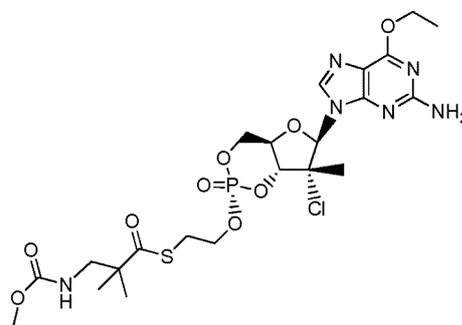


(11)

20

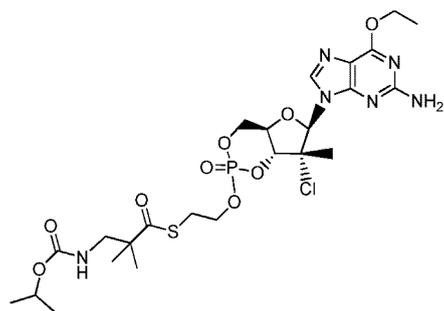


(11a)

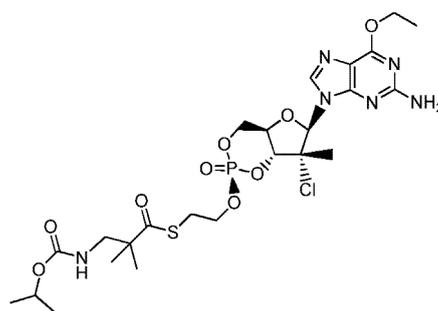


(11b)

30

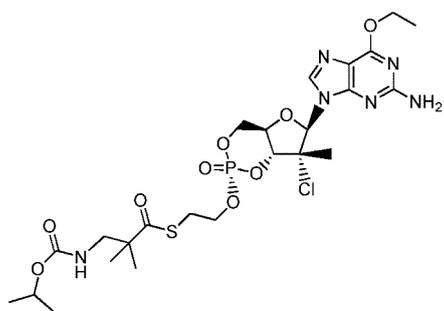


(12)

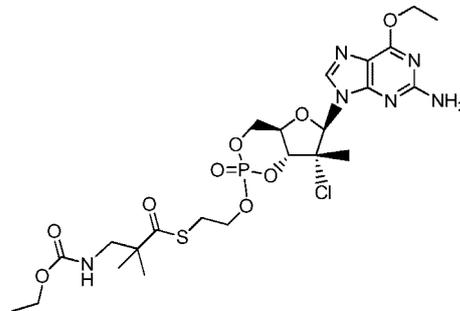


(12a)

40

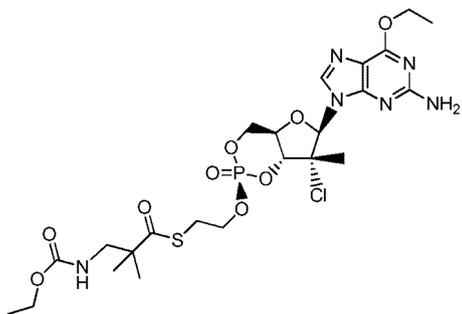


(12b)

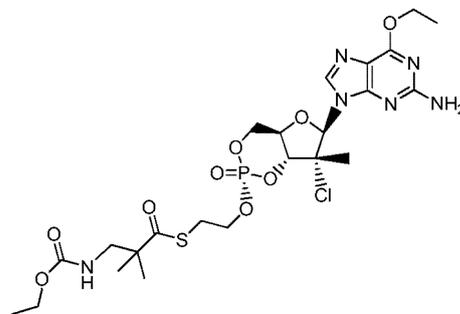


(13)

10

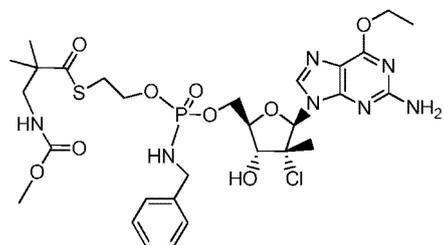


(13a)

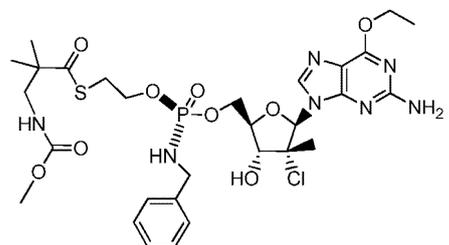


(13b)

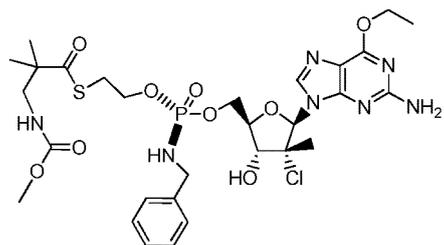
20



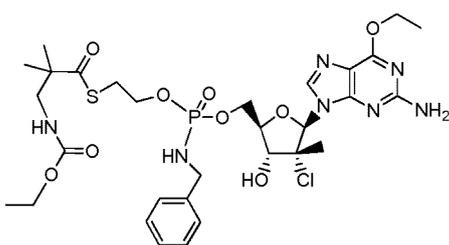
(14)



(14a)

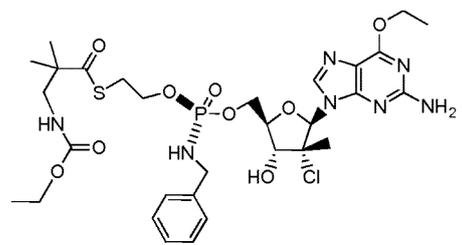


(14b)

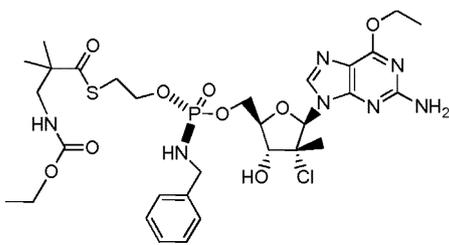


(15)

30

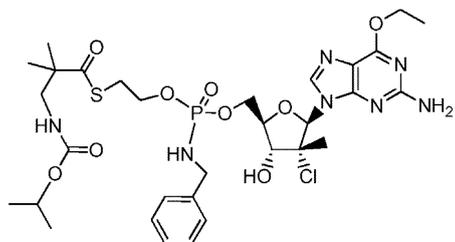


(15a)

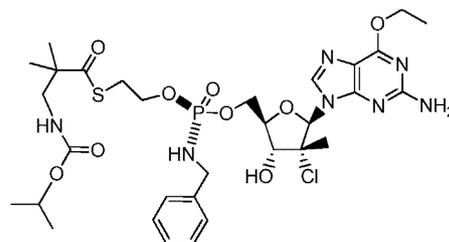


(15b)

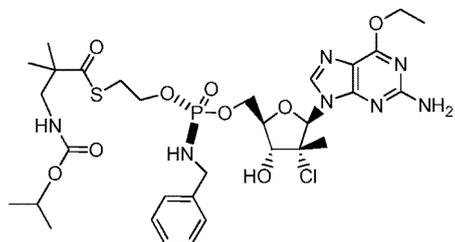
40



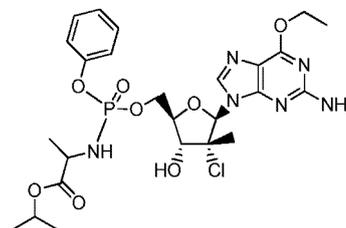
(16)



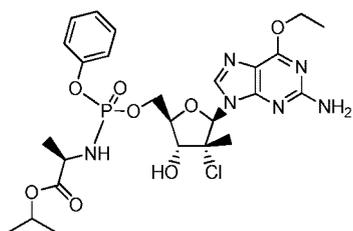
(16a)



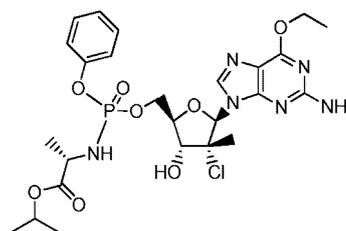
(16b)



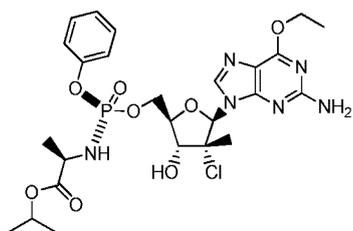
(17)



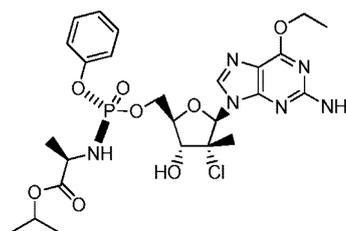
(17i)



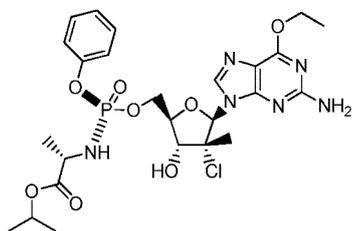
(17ii)



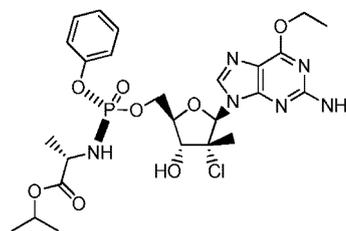
(17ia)



(17ib)



(17iia)



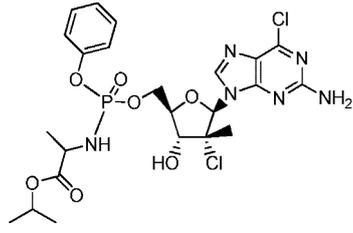
(17iib)

10

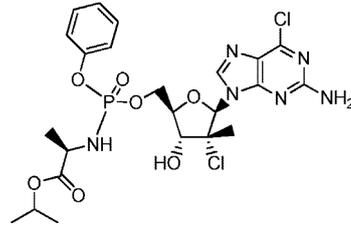
20

30

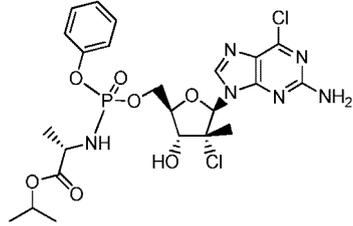
40



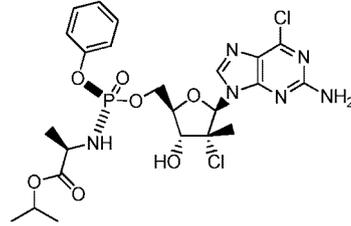
(19)



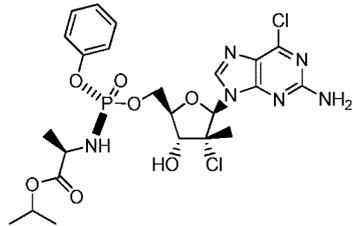
(19i)



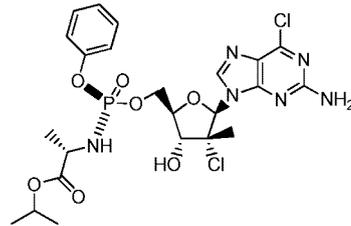
(19ii)



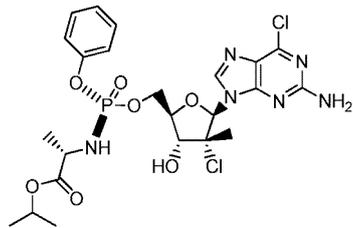
(19ia)



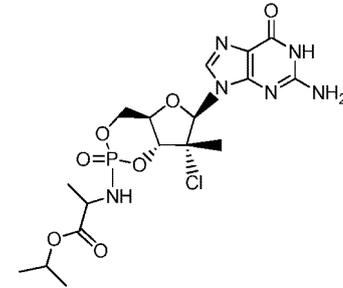
(19ib)



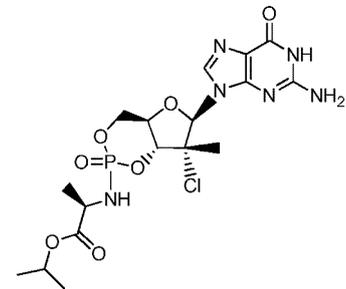
(19iia)



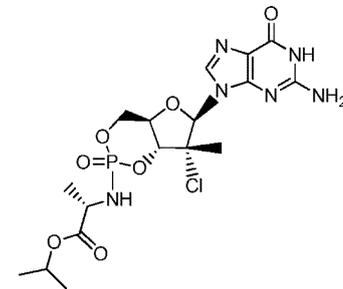
(19iib)



(20)



(20i)



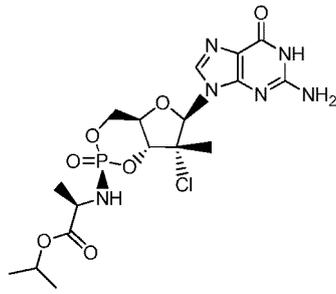
(20ii)

10

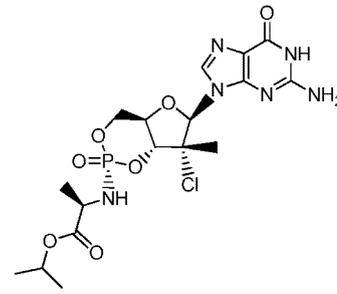
20

30

40

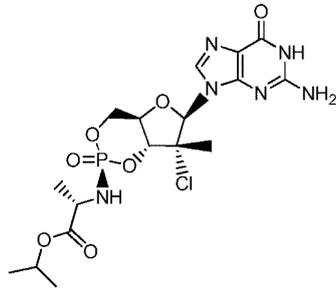


(20ai)

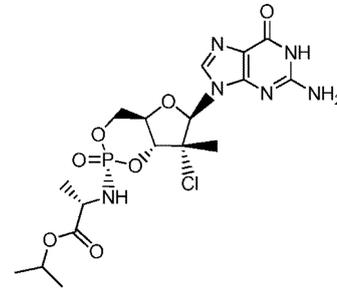


(20bi)

10

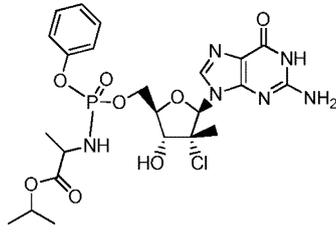


(20aai)

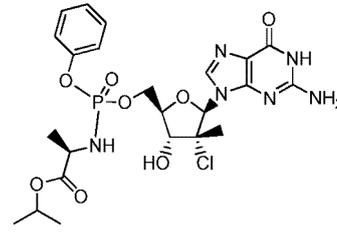


(20bii)

20

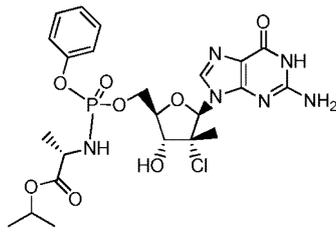


(21)

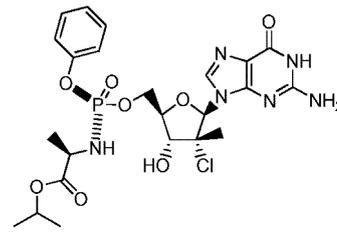


(21i)

30

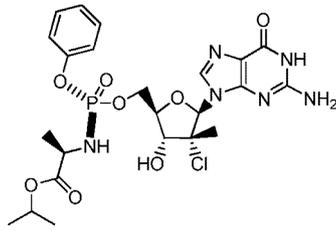


(21ii)

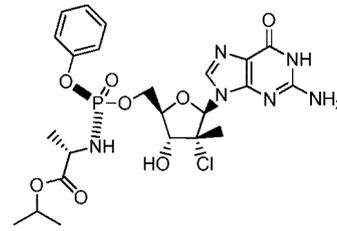


(21ai)

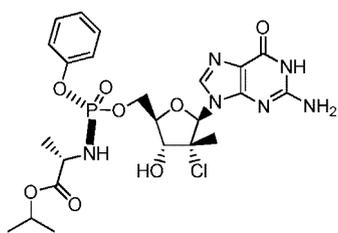
40



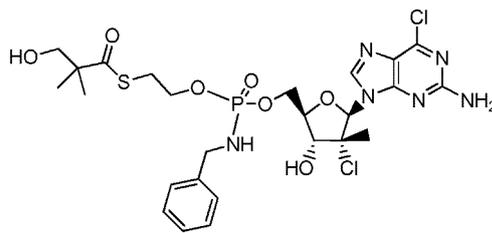
(21bi)



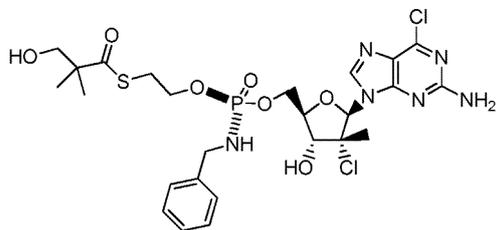
(21aii)



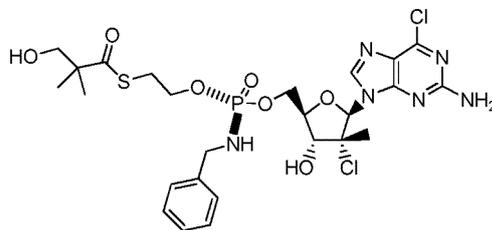
(21bii)



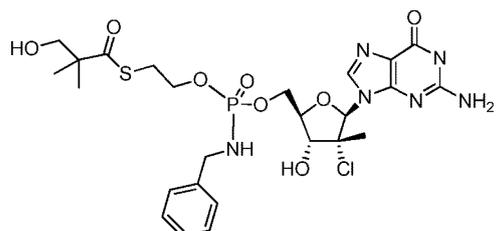
(22)



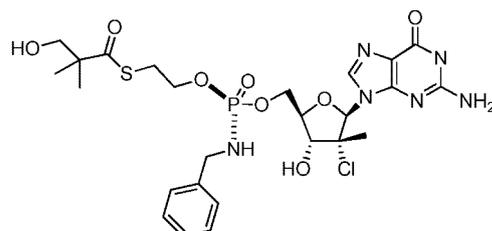
(22a)



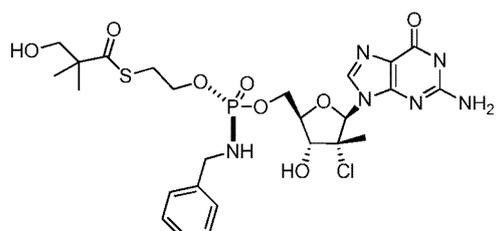
(22b)



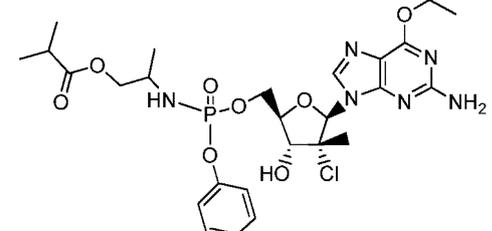
(23)



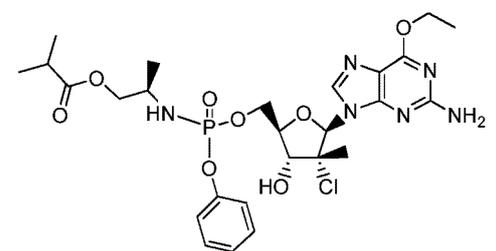
(23a)



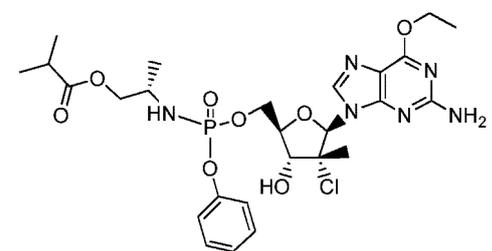
(23b)



(24)



(24i)



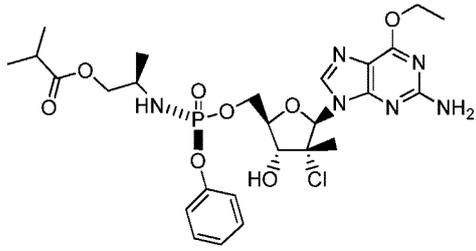
(24ii)

10

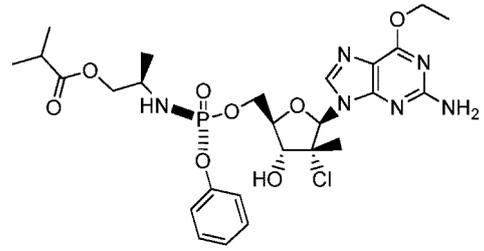
20

30

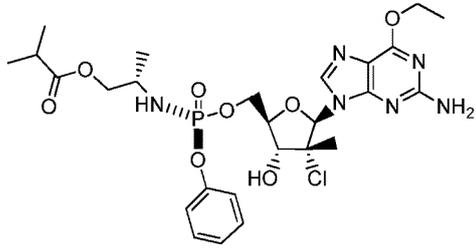
40



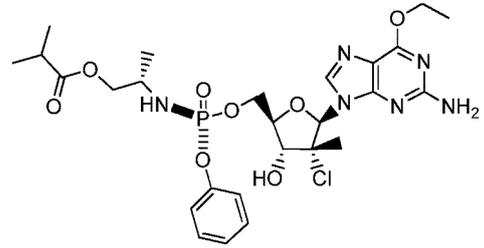
(24ai)



(24bi)

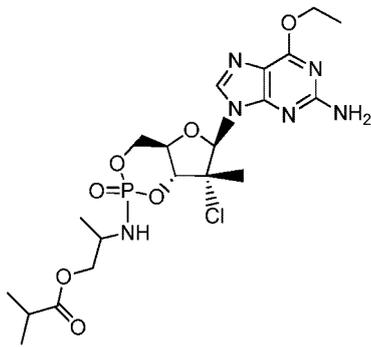


(24aii)

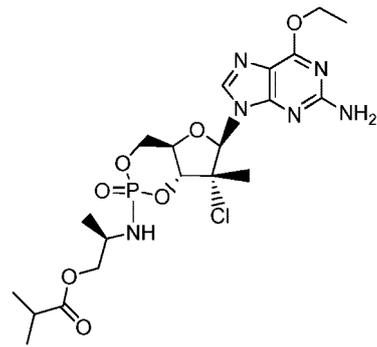


(24bii)

10

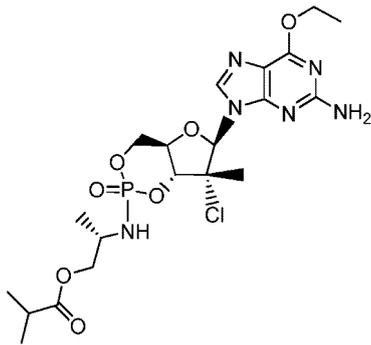


(25)

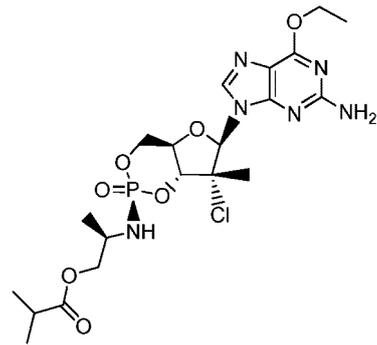


(25i)

20

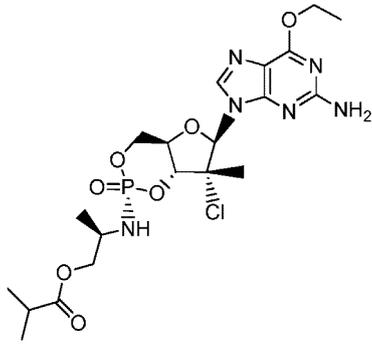


(25ii)

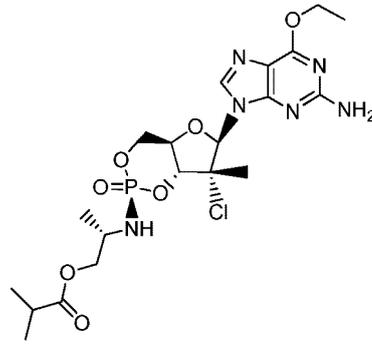


(25ai)

30

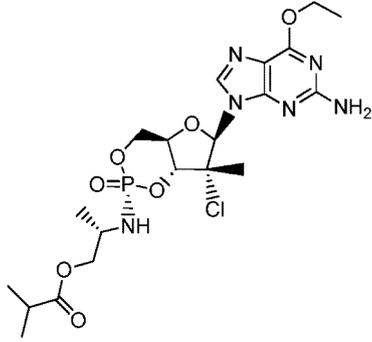


(25bi)

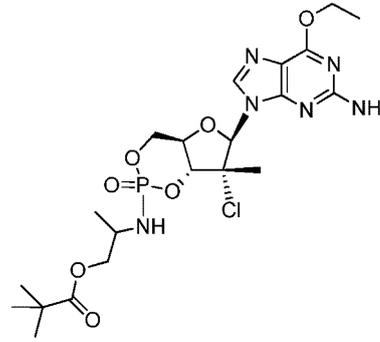


(25aii)

10

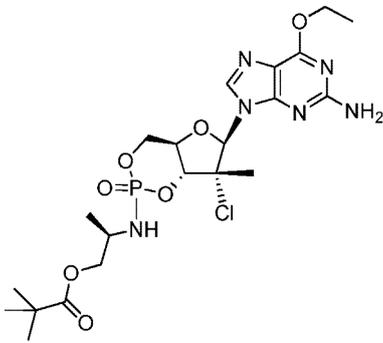


(25bii)

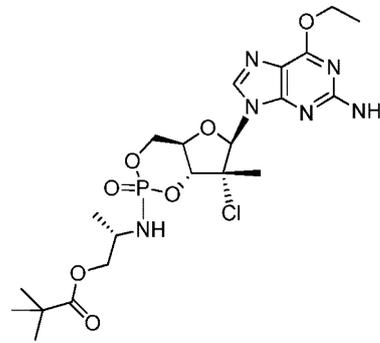


(26)

20

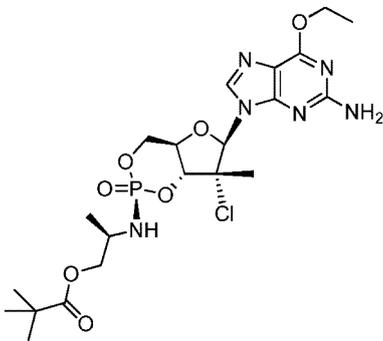


(26i)

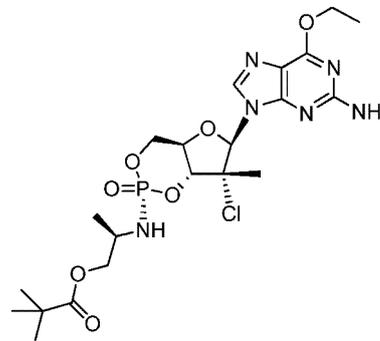


(26ii)

30

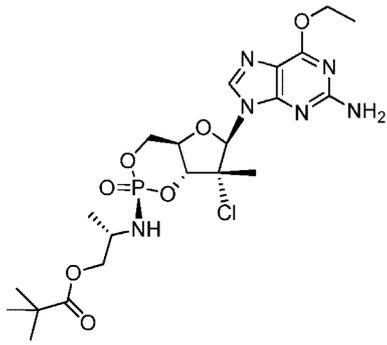


(26ai)

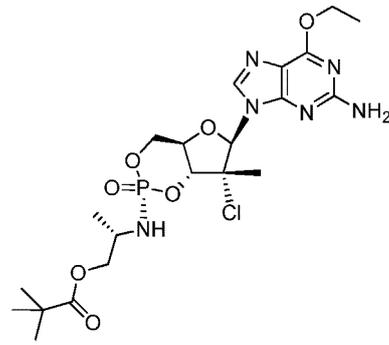


(26bi)

40

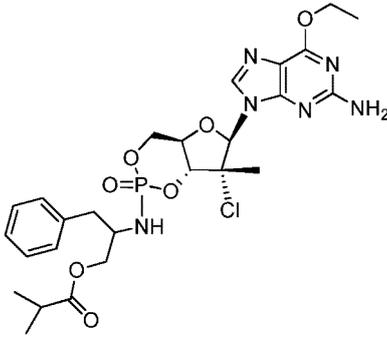


(26aii)

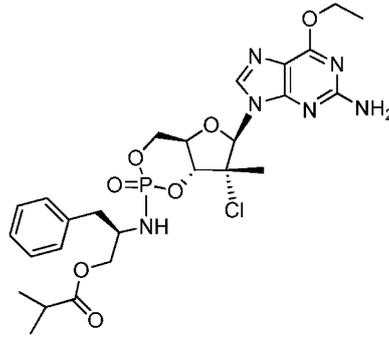


(26bii)

10

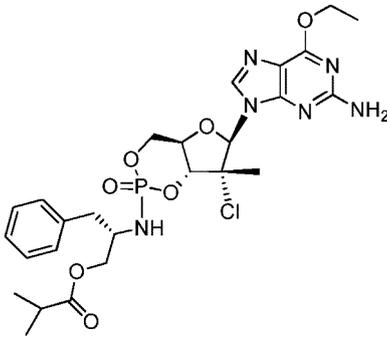


(28)

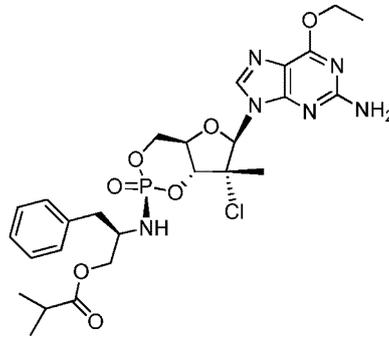


(28i)

20

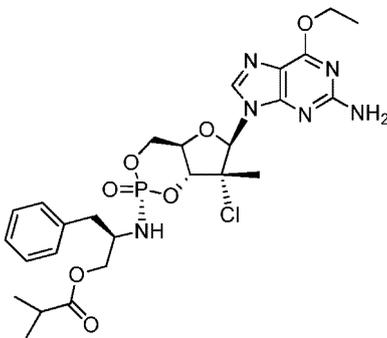


(28ii)

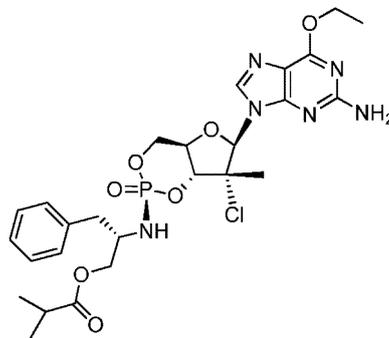


(28ai)

30

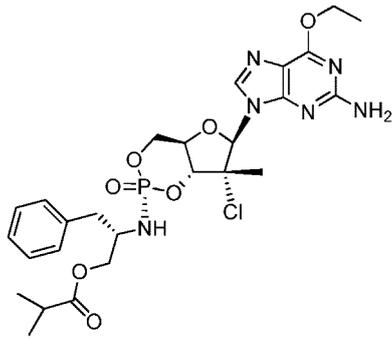


(28bi)

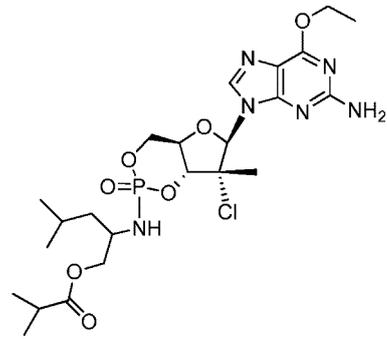


(28aii)

40

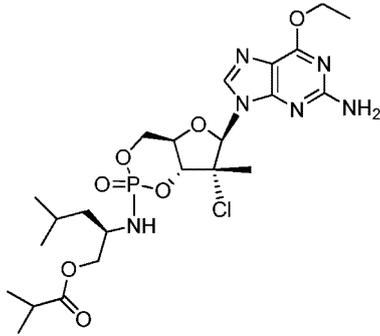


(28bii)

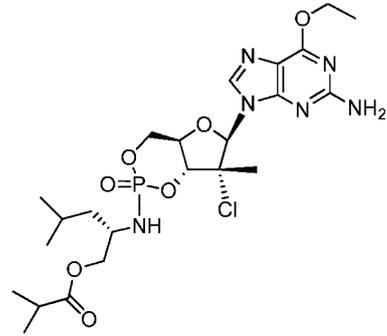


(29)

10

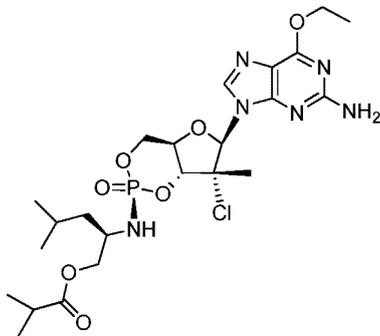


(29i)

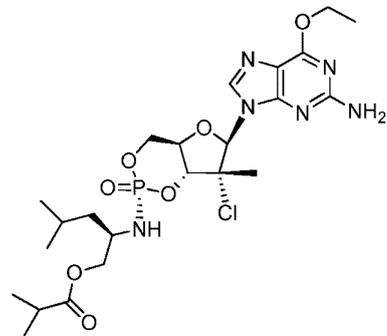


(29ii)

20

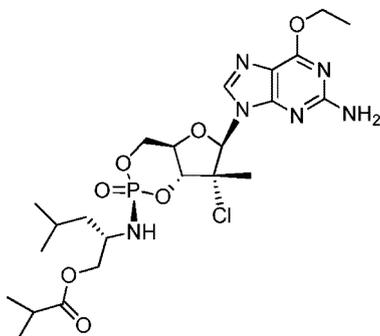


(29ai)

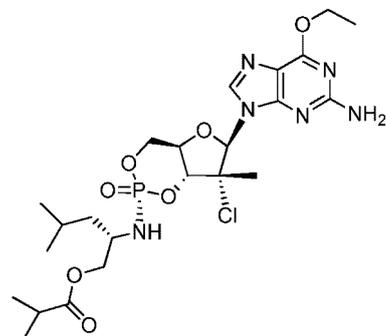


(29bi)

30

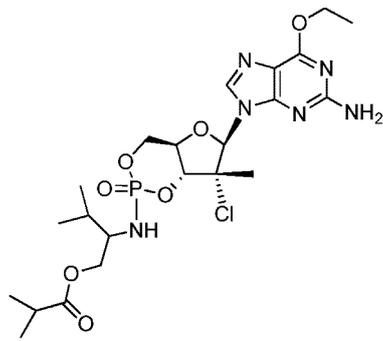


(29aii)

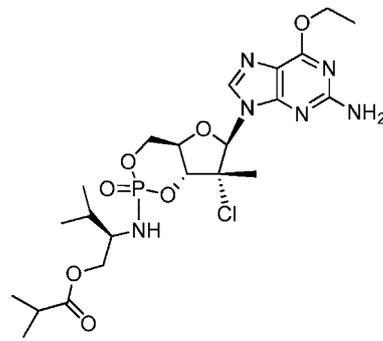


(29bii)

40

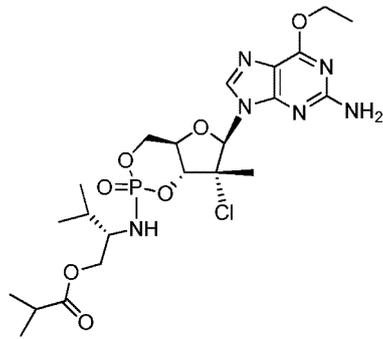


(30)

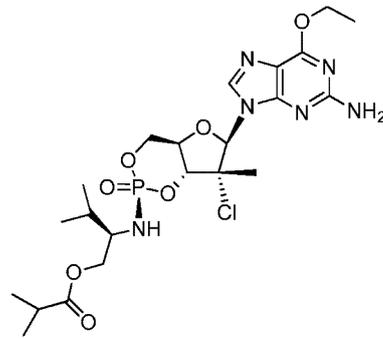


(30i)

10

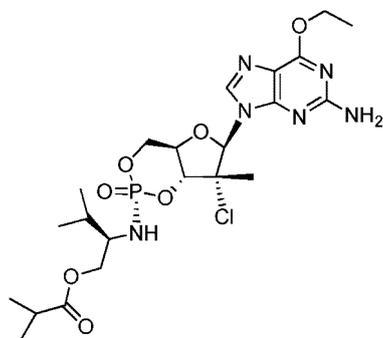


(30ii)

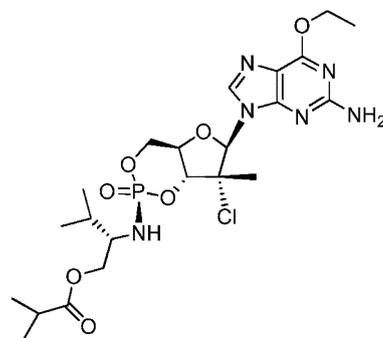


(30ai)

20

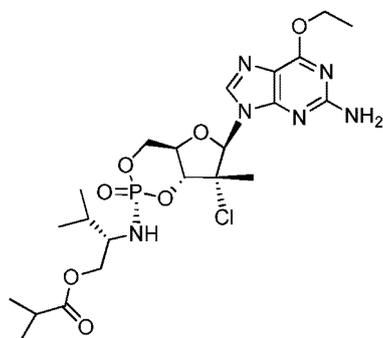


(30bi)

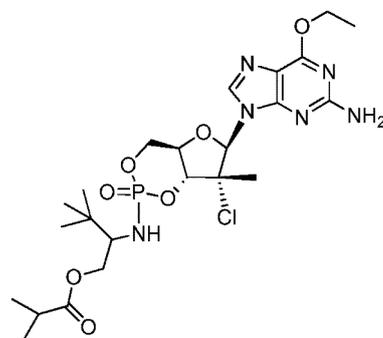


(30aii)

30

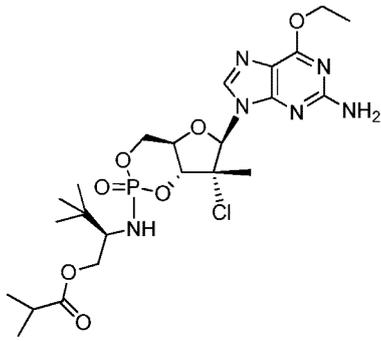


(30bii)

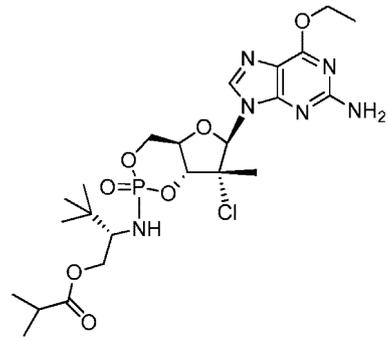


(31)

40

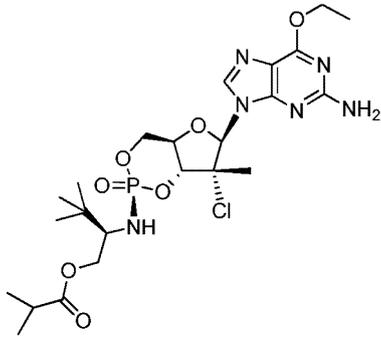


(31i)

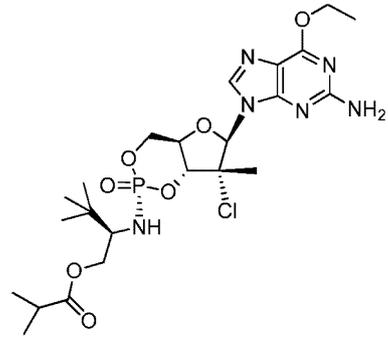


(31ii)

10

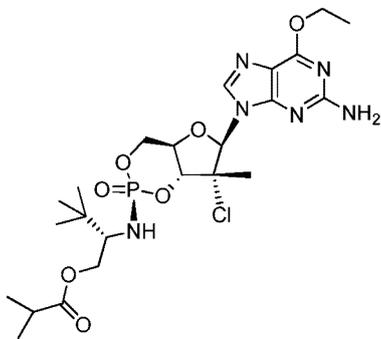


(31ai)

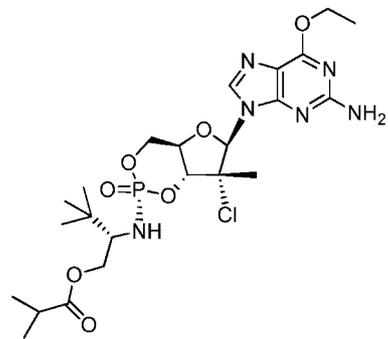


(31bi)

20

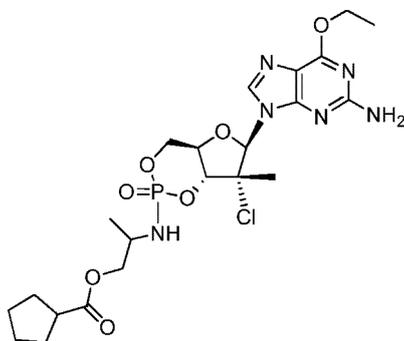


(31aii)

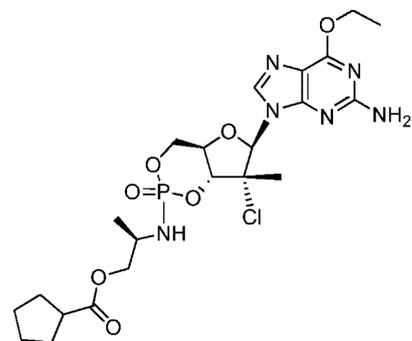


(31bii)

30

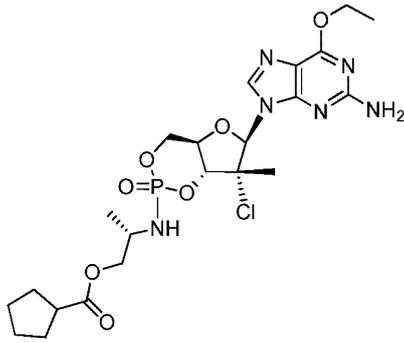


(32)

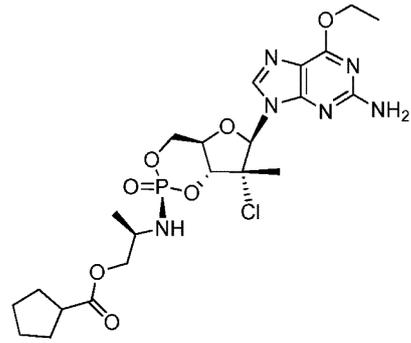


(32i)

40

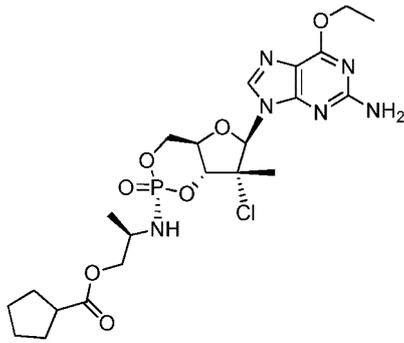


(32ii)

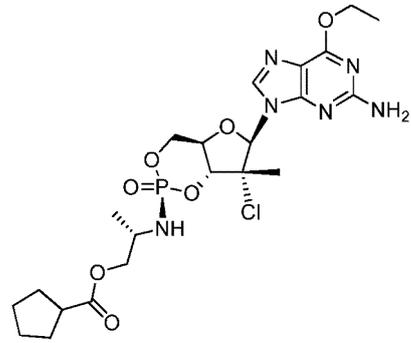


(32ai)

10

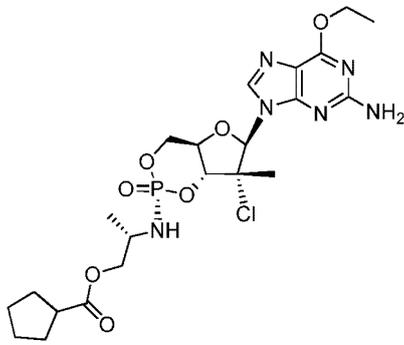


(32bi)

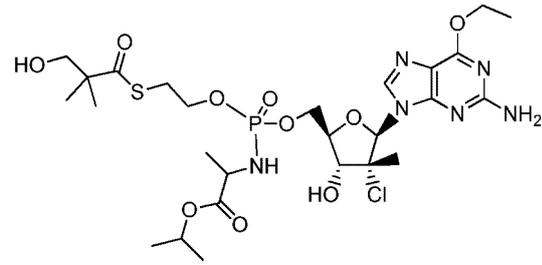


(32aii)

20

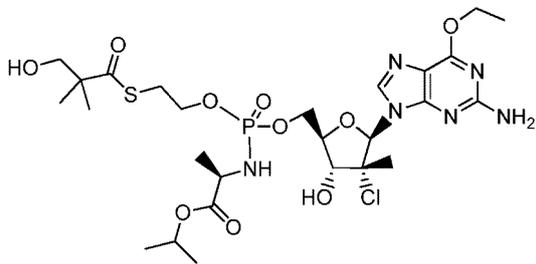


(32bii)

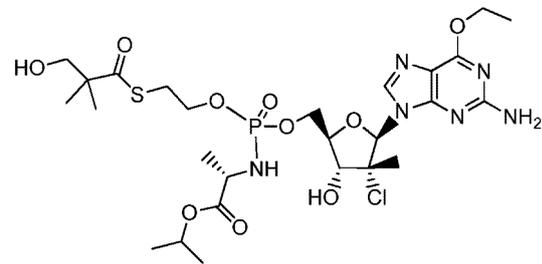


(33)

30

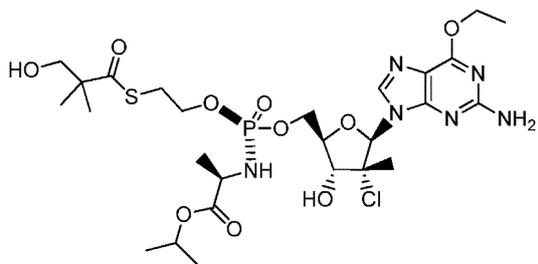


(33i)

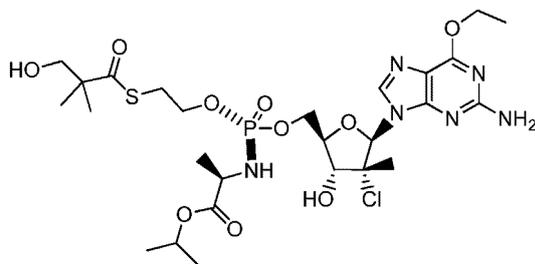


(33ii)

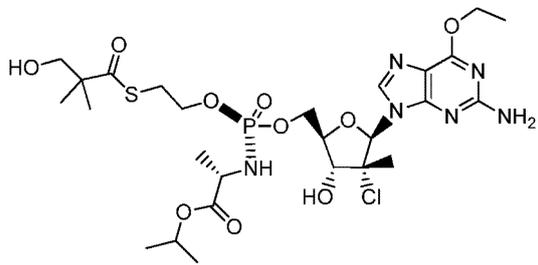
40



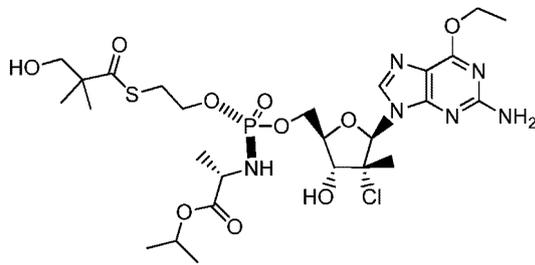
(33ia)



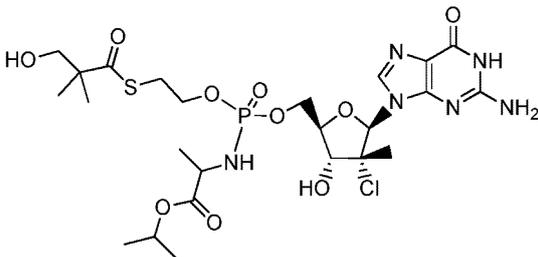
(33ib)



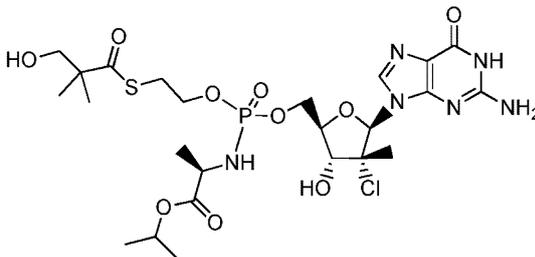
(33aii)



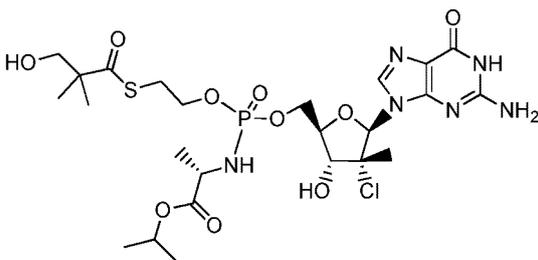
(33bii)



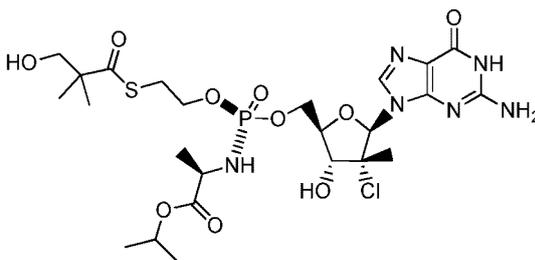
(35)



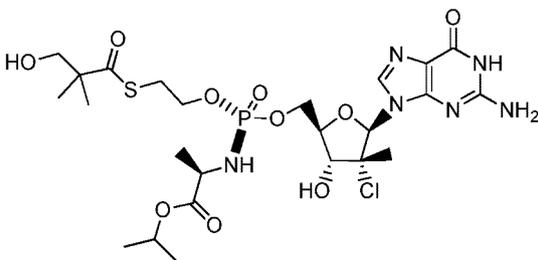
(35i)



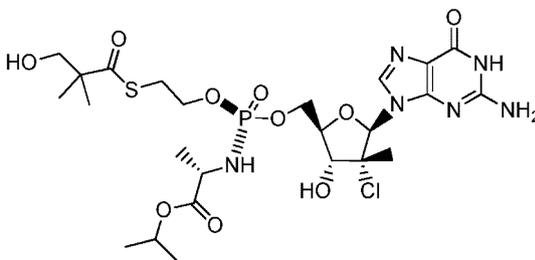
(35ii)



(35ai)



(35bi)



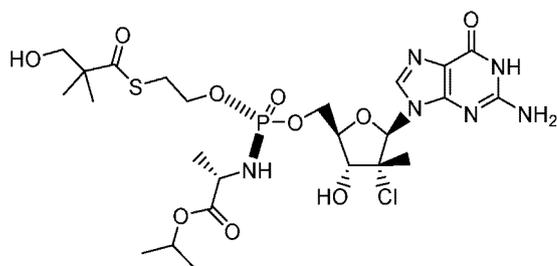
(35aii)

10

20

30

40



(35bii);

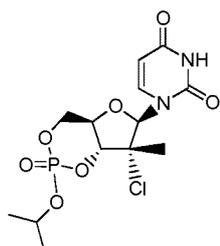
である。

10

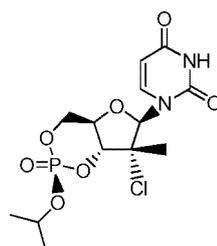
【0114】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(37)～(72b)のいずれかによる化合物、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、もしくは多形形態：

【化33】

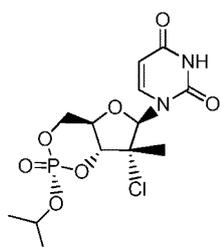


(37)

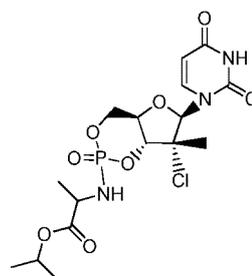


(37a)

20

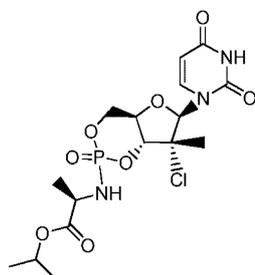


(37b)

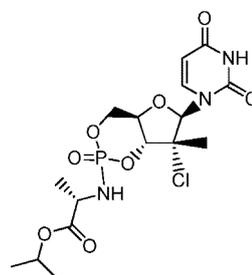


(38)

30



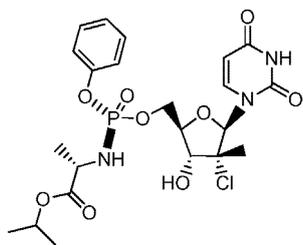
(38i)



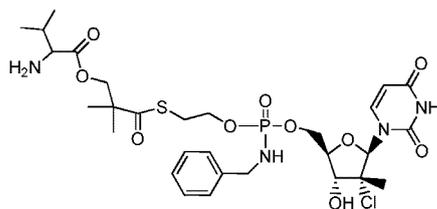
(38ii)

40

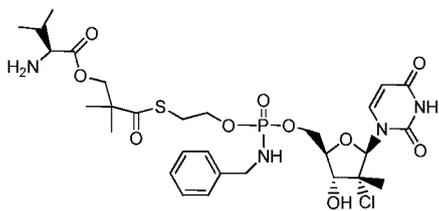




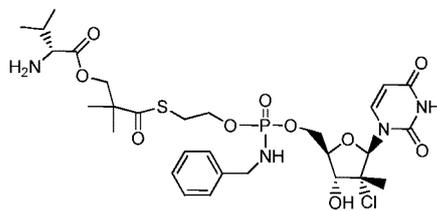
(40iib)



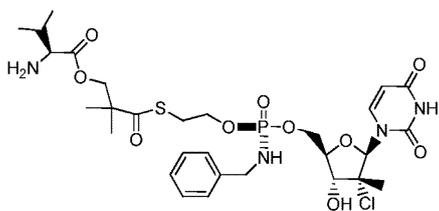
(41)



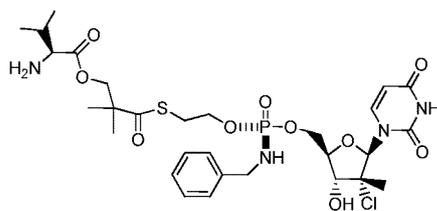
(41i)



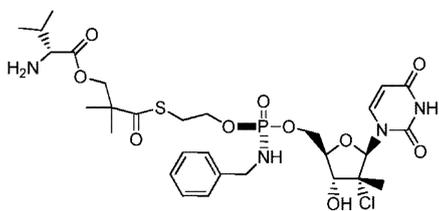
(41ii)



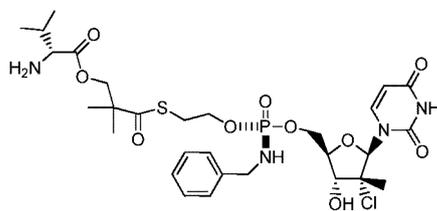
(41ia)



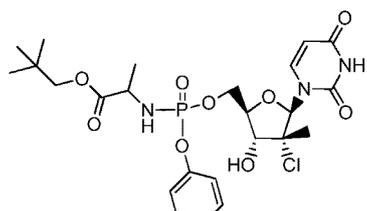
(41ib)



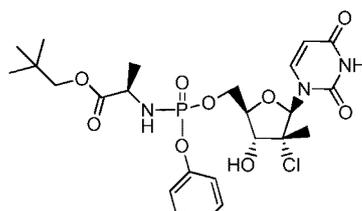
(41iia)



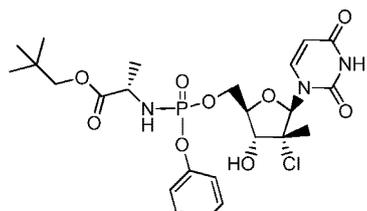
(41iib)



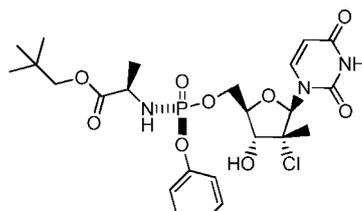
(42)



(42i)



(42ii)



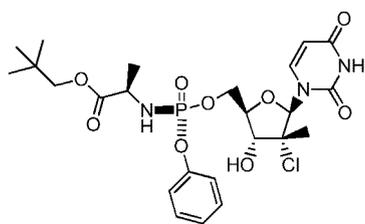
(42ia)

10

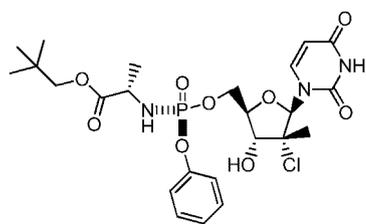
20

30

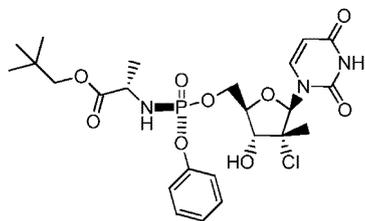
40



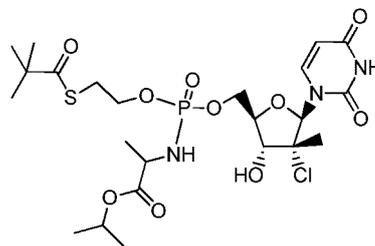
(42ib)



(42iia)

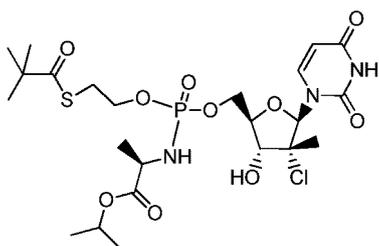


(42iib)

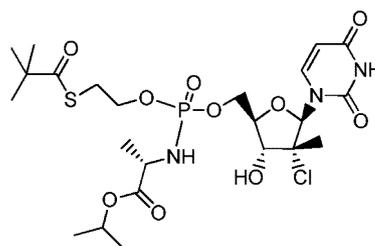


(43)

10

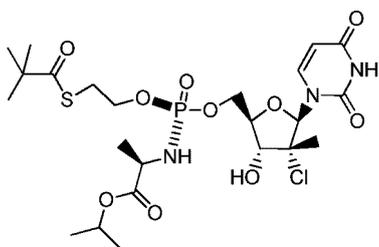


(43i)

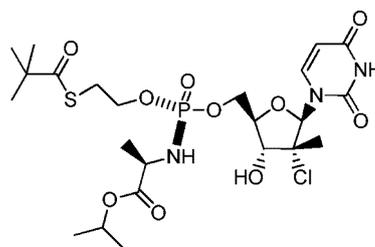


(43ii)

20

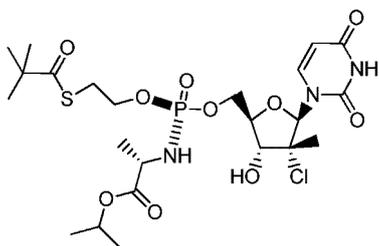


(43ia)

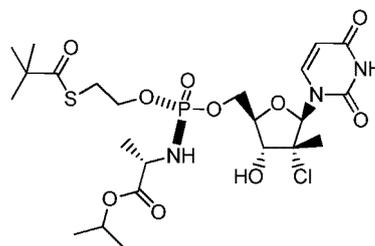


(43ib)

30

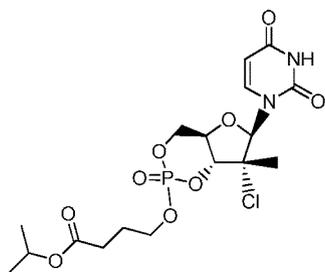


(43iia)

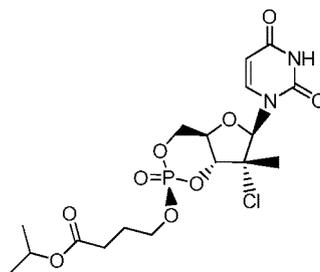


(43iib)

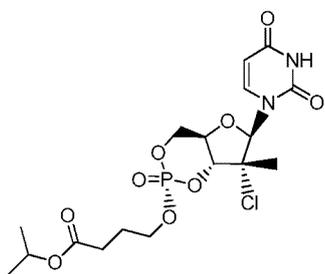
40



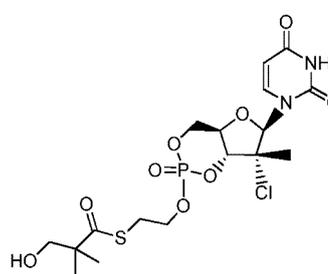
(45)



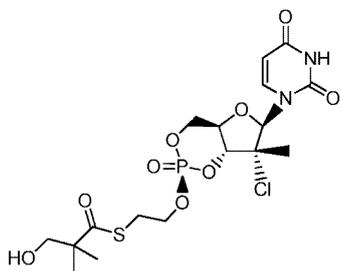
(45a)



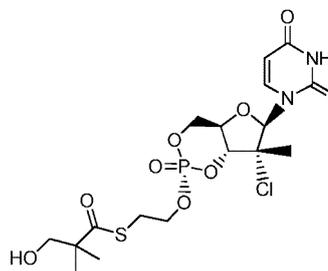
(45b)



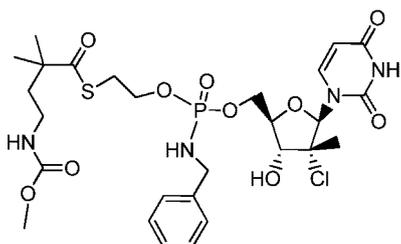
(46)



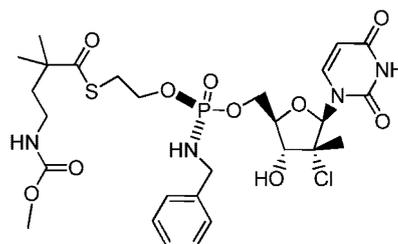
(46a)



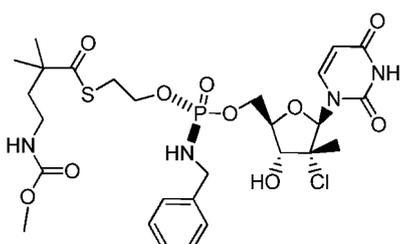
(46b)



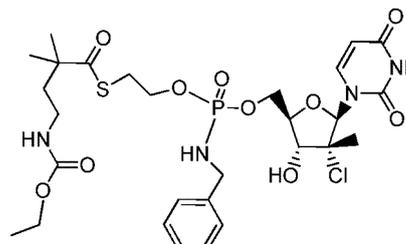
(47)



(47a)



(47b)



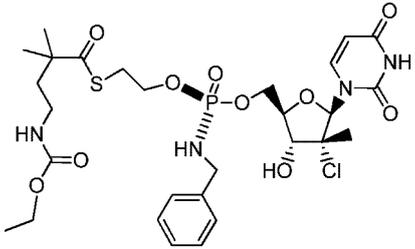
(48)

10

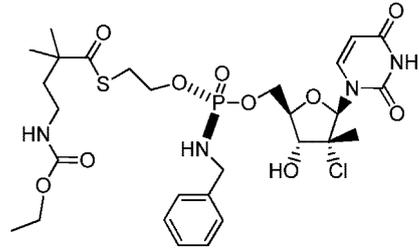
20

30

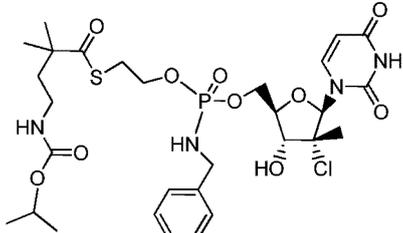
40



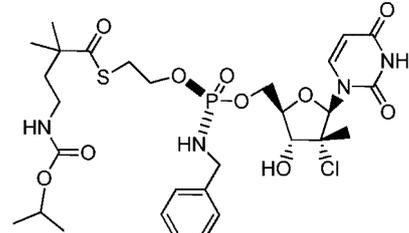
(48a)



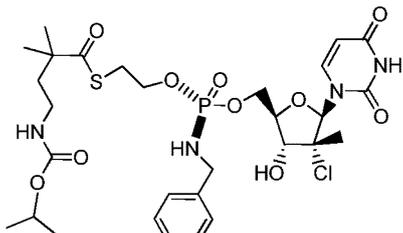
(48b)



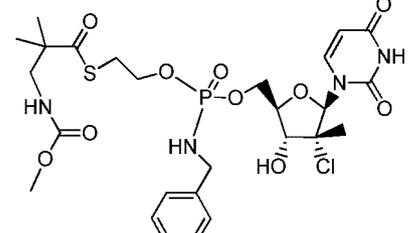
(49)



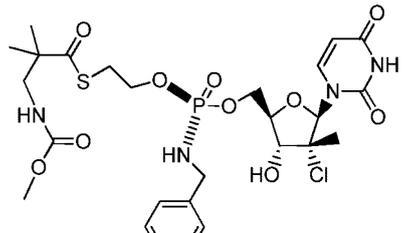
(49a)



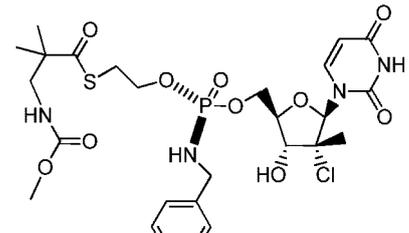
(49b)



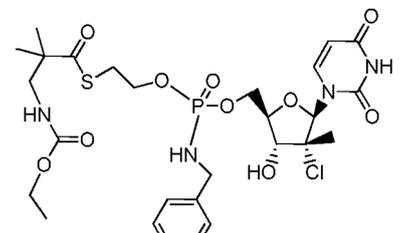
(50)



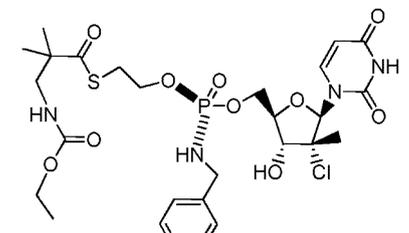
(50a)



(50b)



(51)



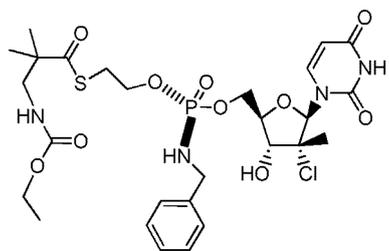
(51a)

10

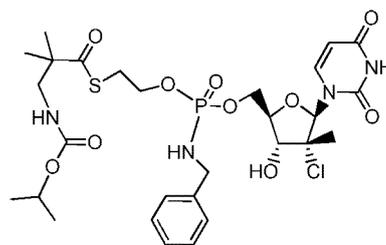
20

30

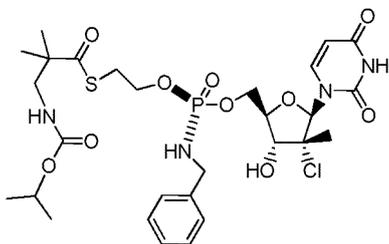
40



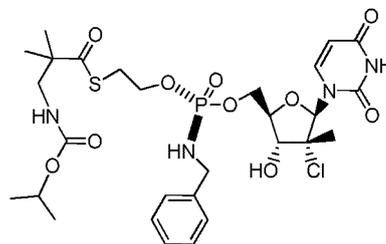
(51b)



(52)

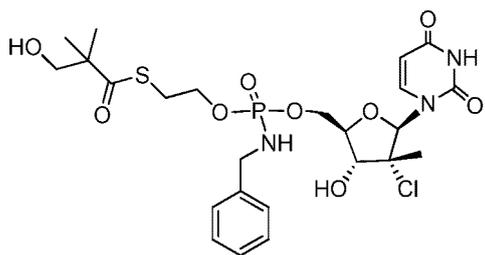


(52a)

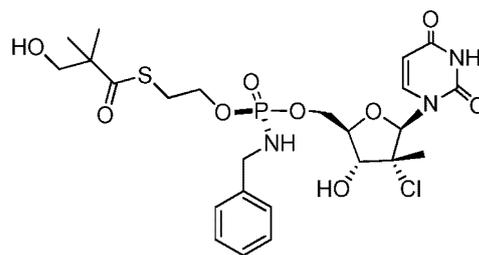


(52b)

10

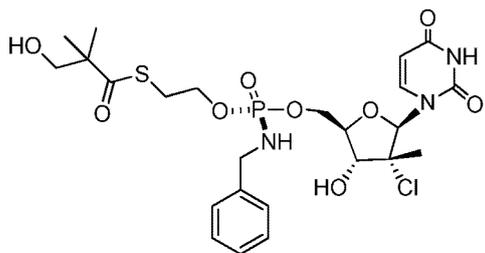


(54)

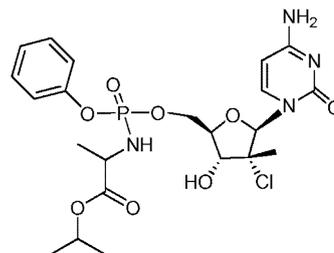


(54a)

20

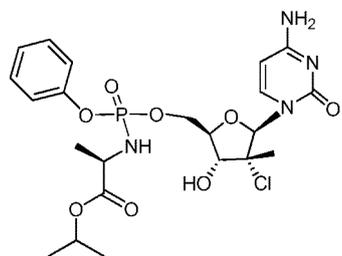


(54b)

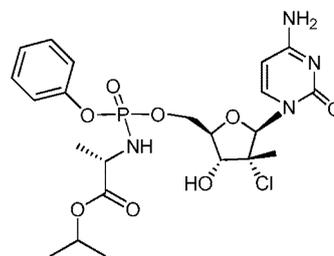


(56)

30

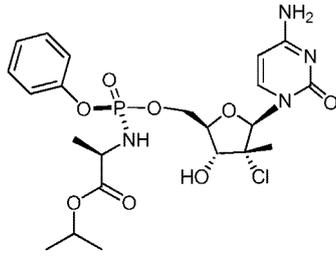


(56i)

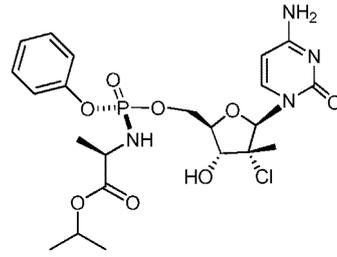


(56ii)

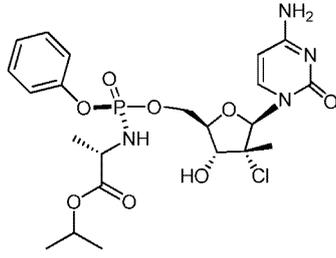
40



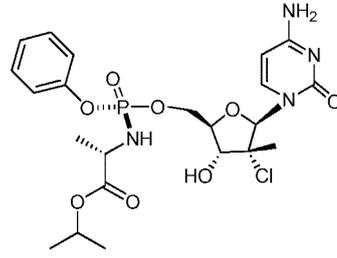
(56ia)



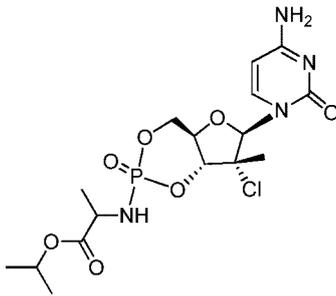
(56ib)



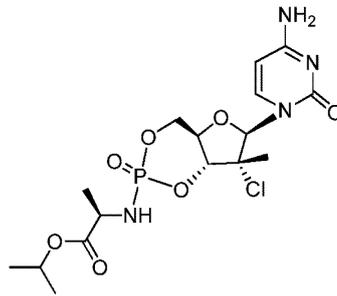
(56iia)



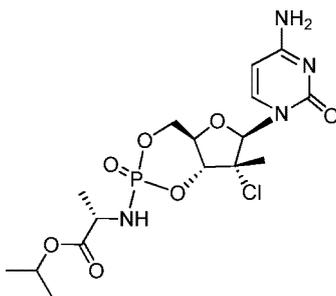
(56iib)



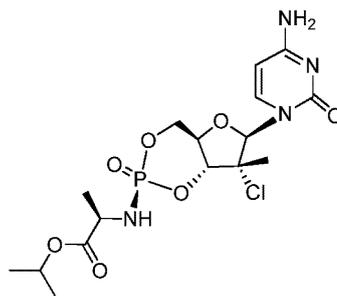
(58)



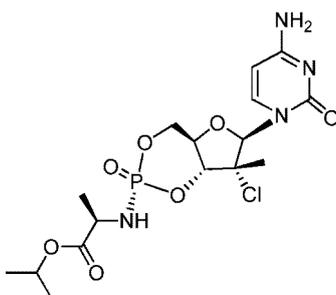
(58i)



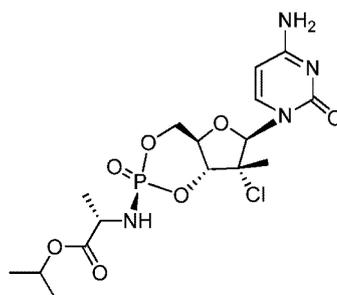
(58ii)



(58ia)



(58ib)



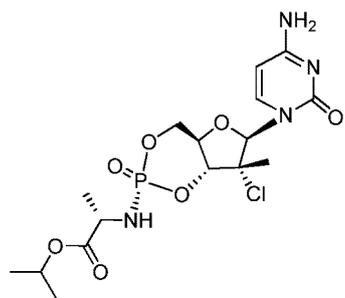
(58iia)

10

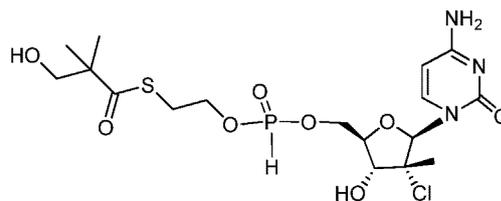
20

30

40

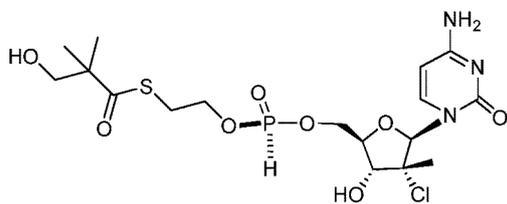


(58iib)

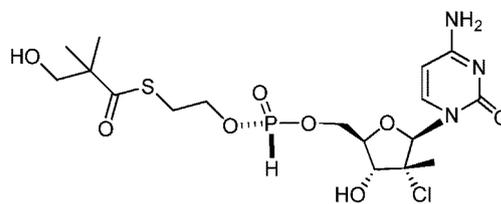


(59)

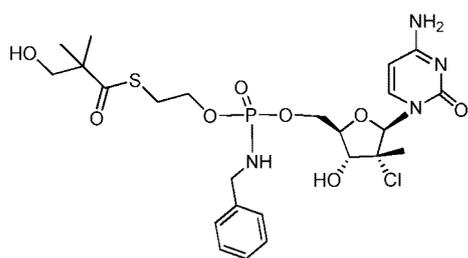
10



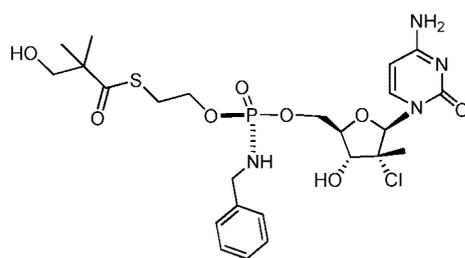
(59a)



(59b)

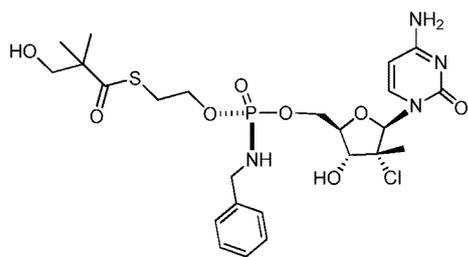


(60)

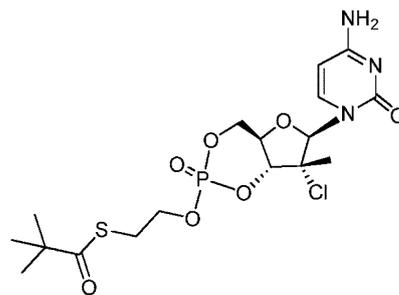


(60a)

20

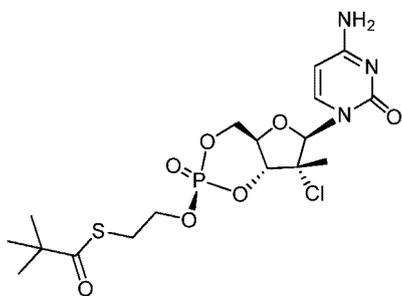


(60b)

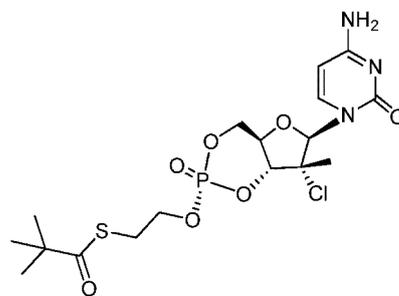


(61)

30

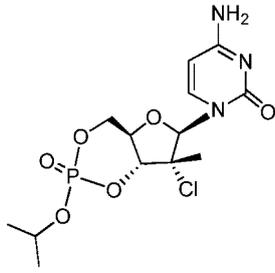


(61a)

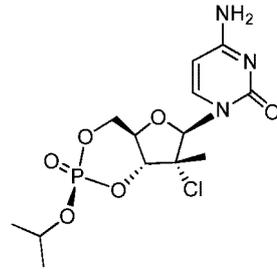


(61b)

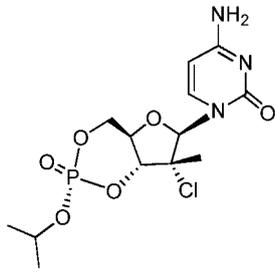
40



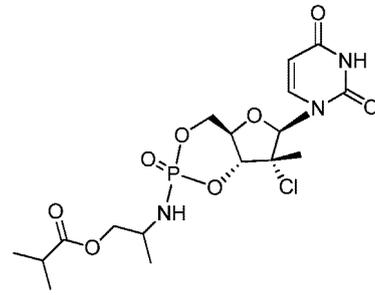
(62)



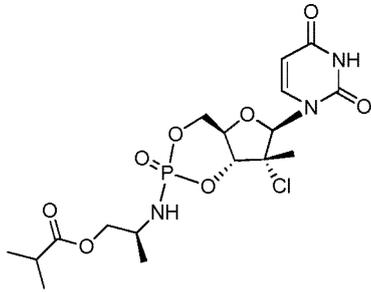
(62a)



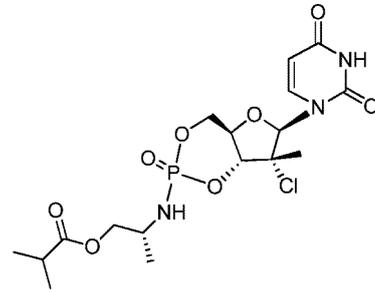
(62b)



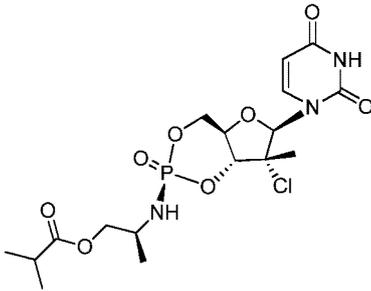
(64)



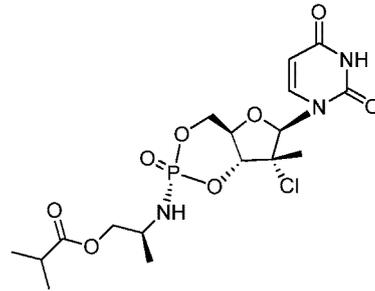
(64i)



(64ii)



(64ia)

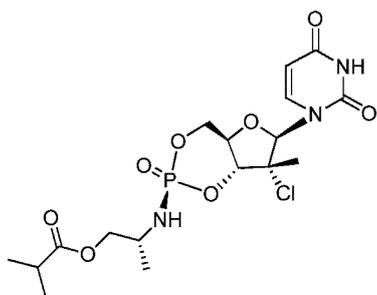


(64ib)

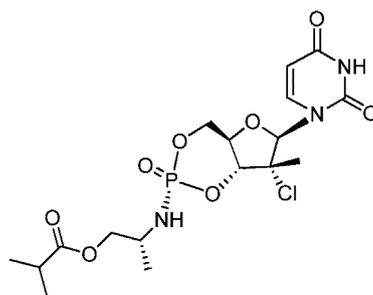
10

20

30

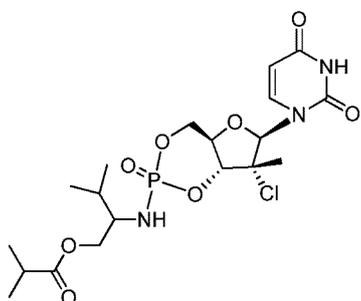


(64iia)

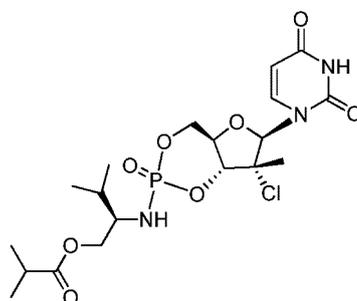


(64iib)

10

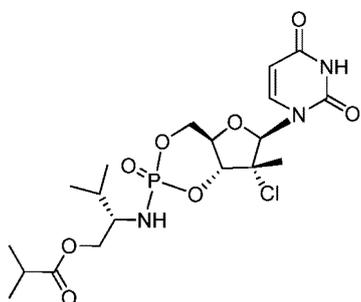


(65)

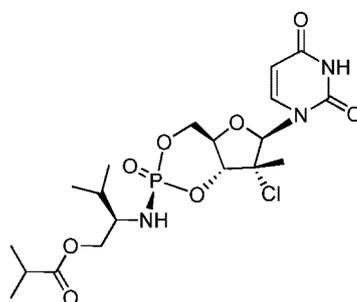


(65i)

20

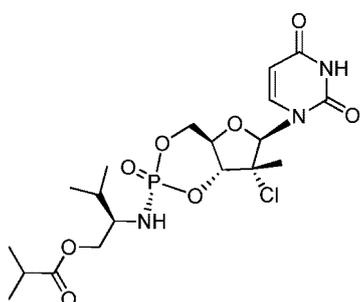


(65ii)

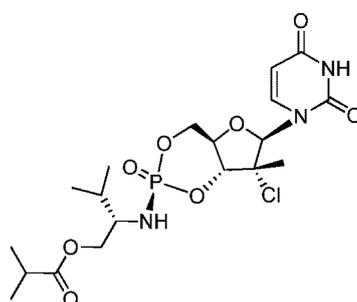


(65ia)

30

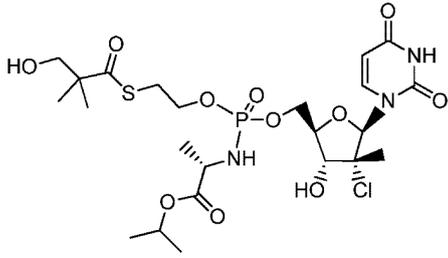


(65ib)

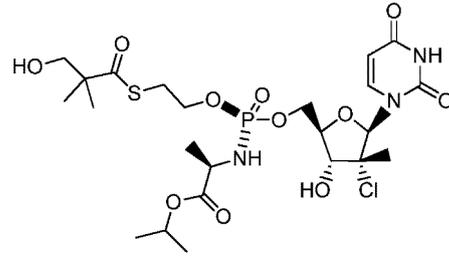


(65iia)

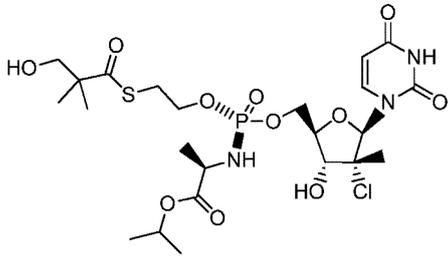




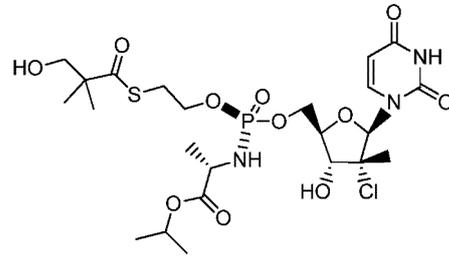
(67ii)



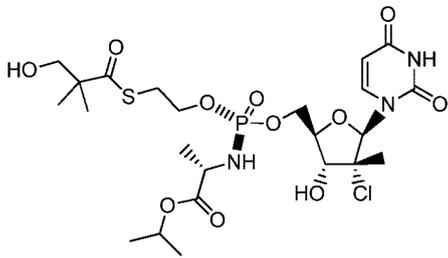
(67ia)



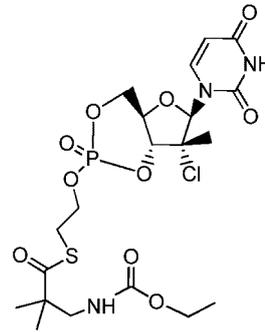
(67ib)



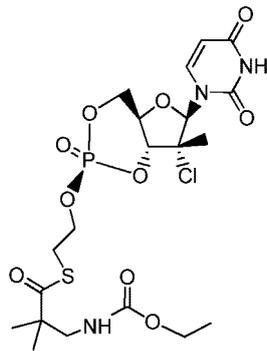
(67iia)



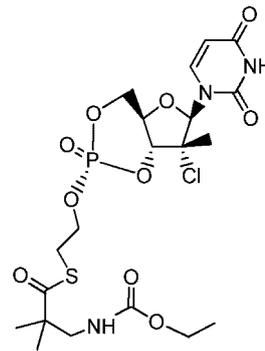
(67iib)



(70)



(70a)

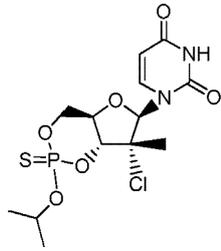


(70b)

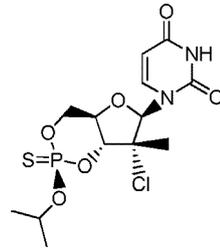
10

20

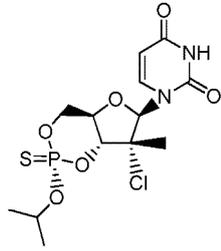
30



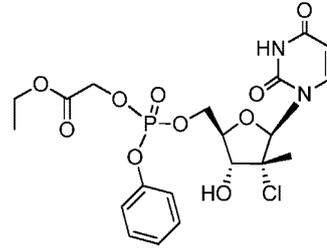
(71)



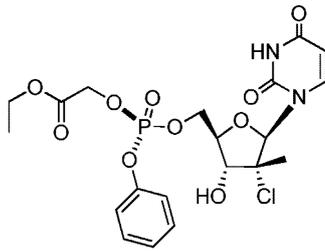
(71a)



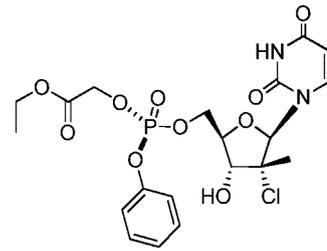
(71b)



(72)



(72a)



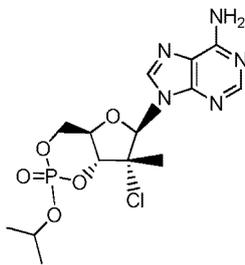
(72b);

である。

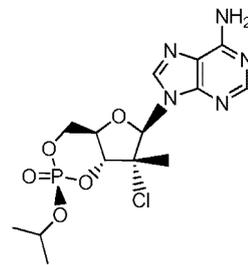
【 0 1 1 5 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(76)～(104iib)のいずれかによる化合物、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、もしくは多形形態：

【 化 3 4 】



(76)



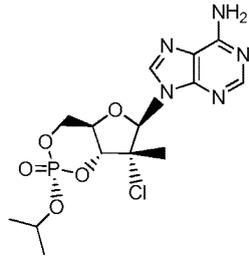
(76a)

10

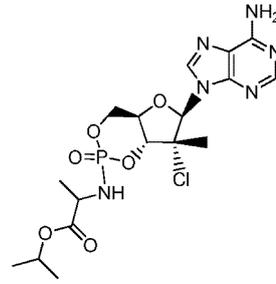
20

30

40

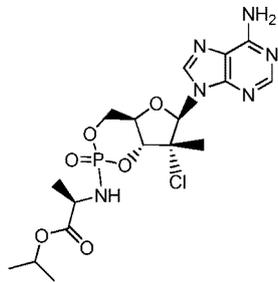


(76b)

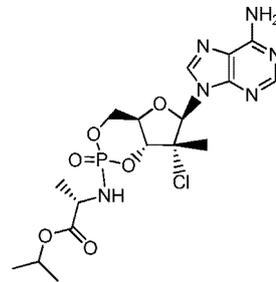


(77)

10

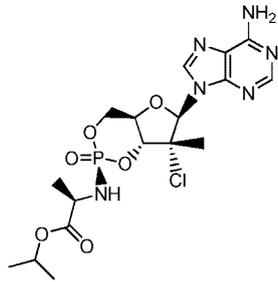


(77i)

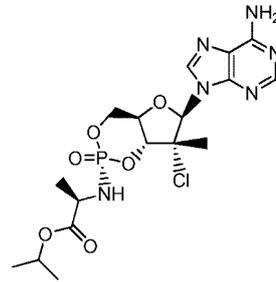


(77ii)

20

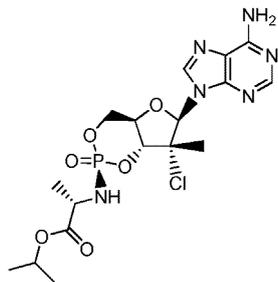


(77ia)

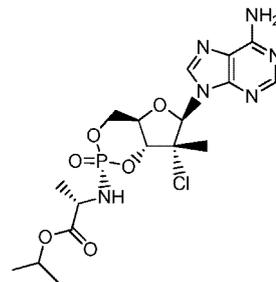


(77ib)

30

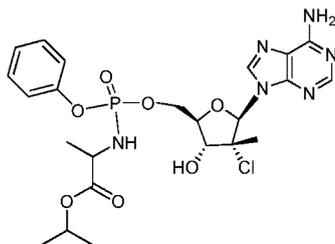


(77iia)

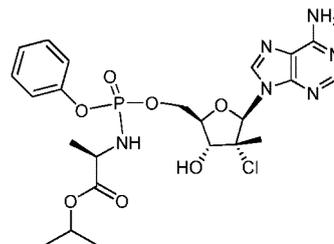


(77iib)

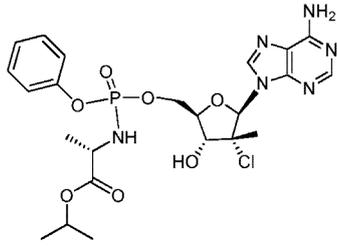
40



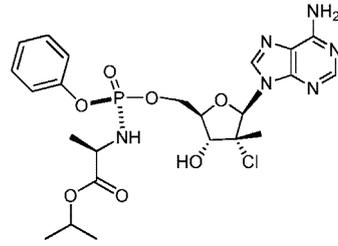
(79)



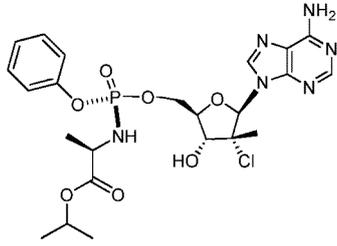
(79i)



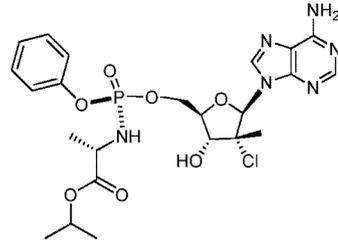
(79ii)



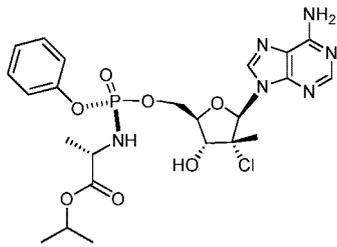
(79ia)



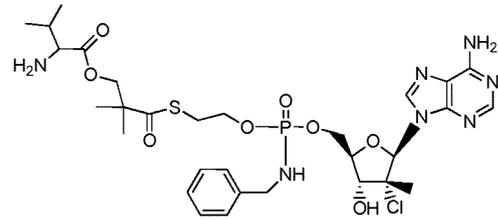
(79ib)



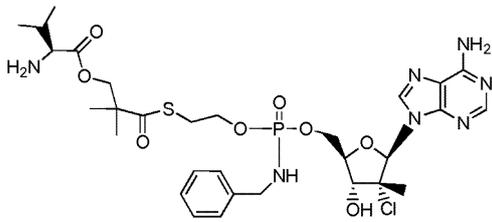
(79iia)



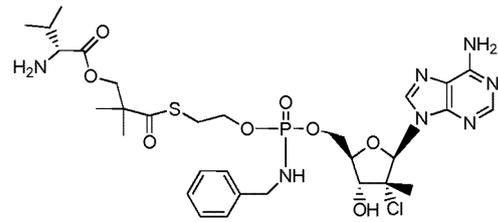
(79iib)



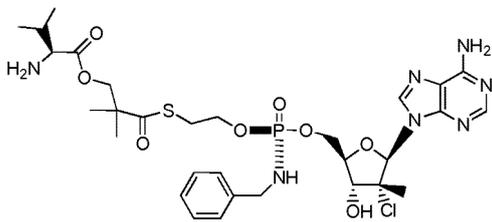
(80)



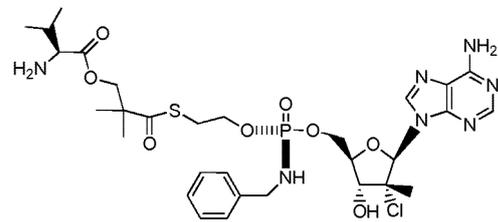
(80i)



(80ii)



(80ia)



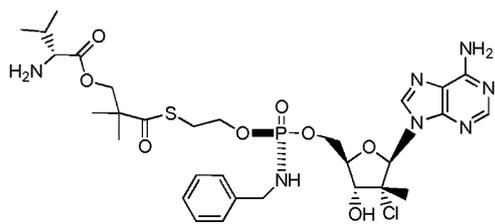
(80ib)

10

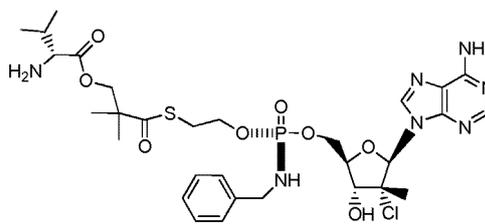
20

30

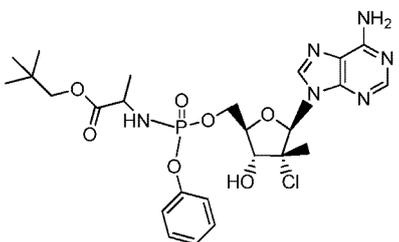
40



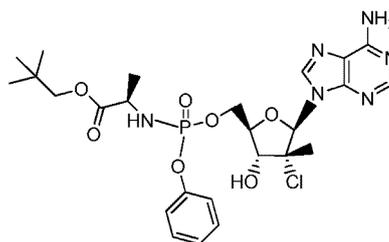
(80iia)



(80iib)

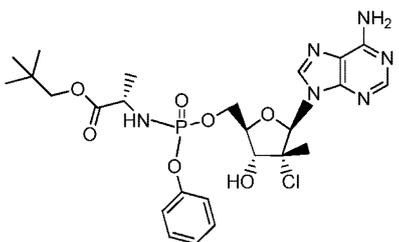


(81)

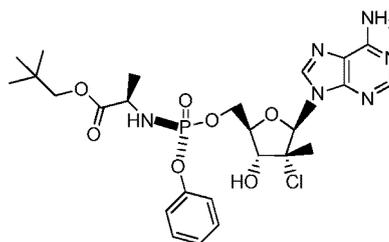


(81i)

10

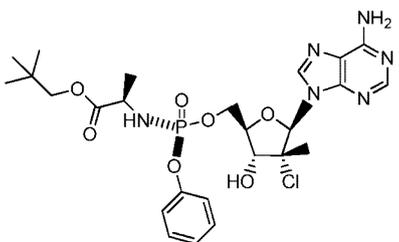


(81ii)

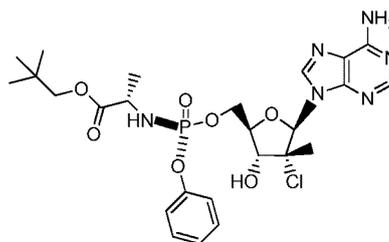


(81ia)

20

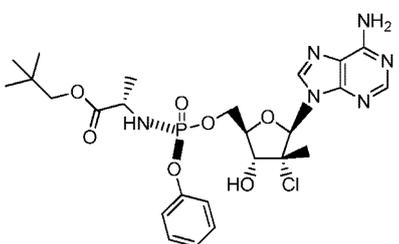


(81ib)

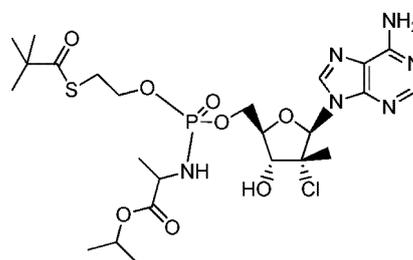


(81iia)

30

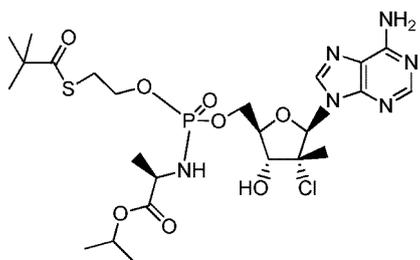


(81iib)

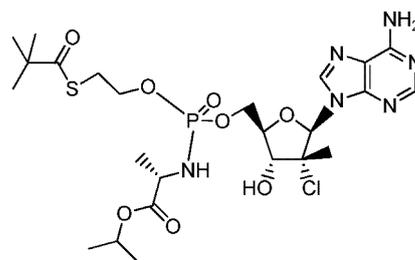


(82)

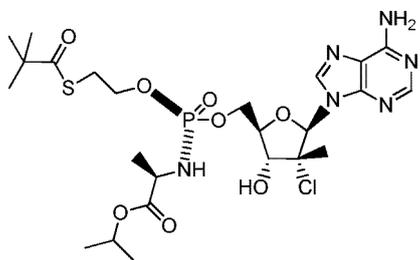
40



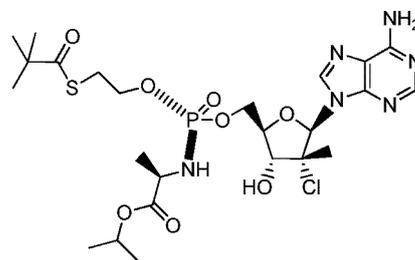
(82i)



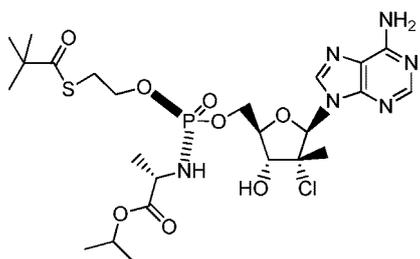
(82ii)



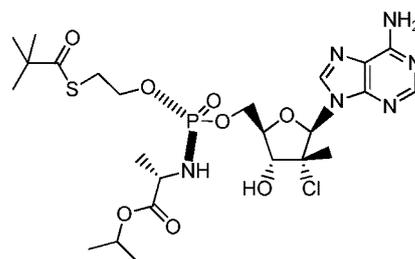
(82ia)



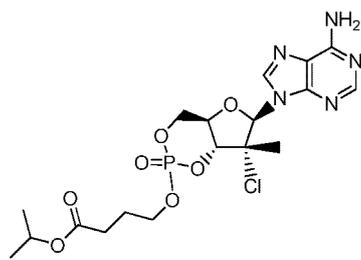
(82ib)



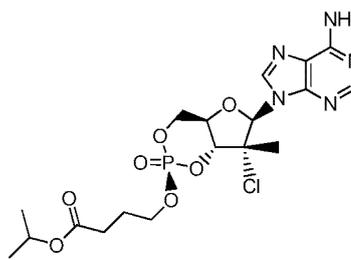
(82iia)



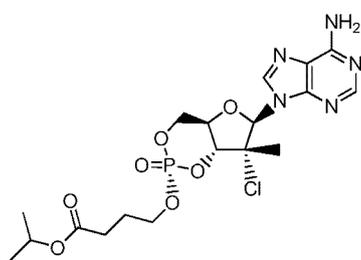
(82iib)



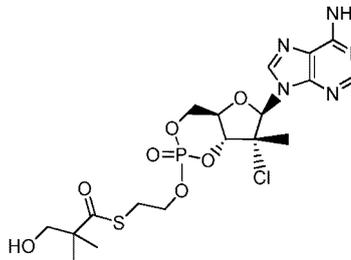
(84)



(84a)



(84b)



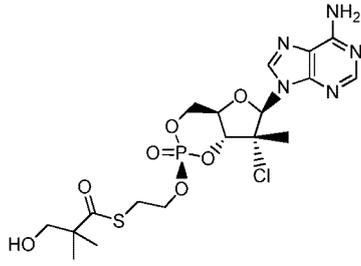
(85)

10

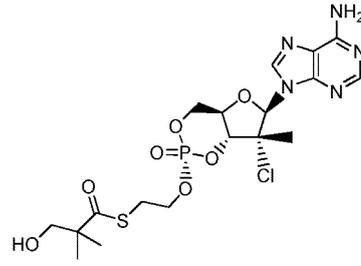
20

30

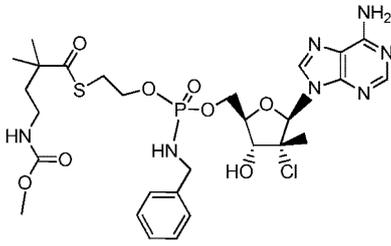
40



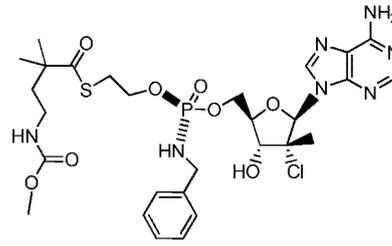
(85a)



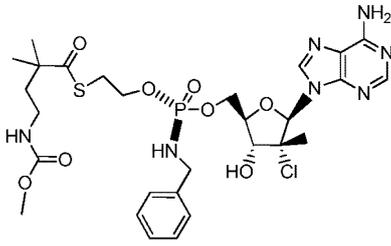
(85b)



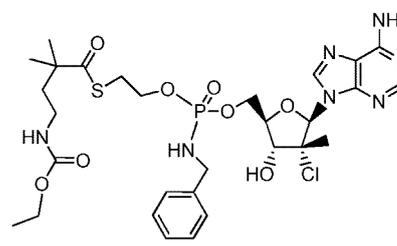
(86)



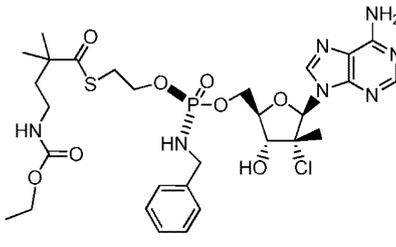
(86a)



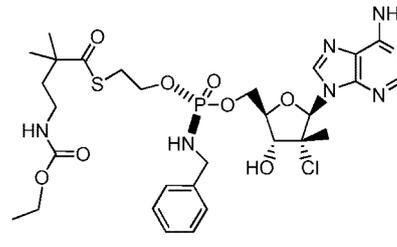
(86b)



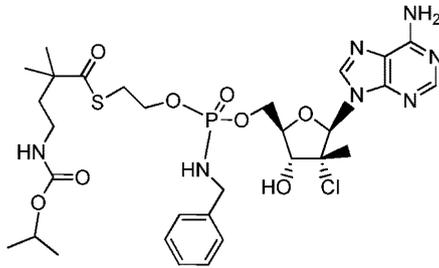
(87)



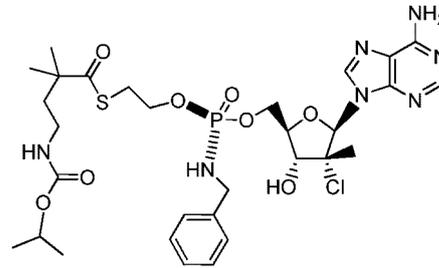
(87a)



(87b)



(88)



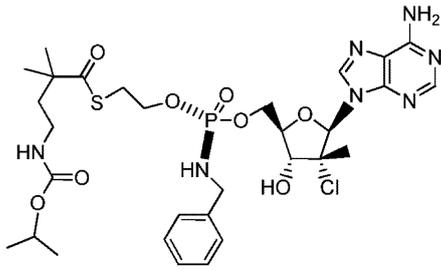
(88a)

10

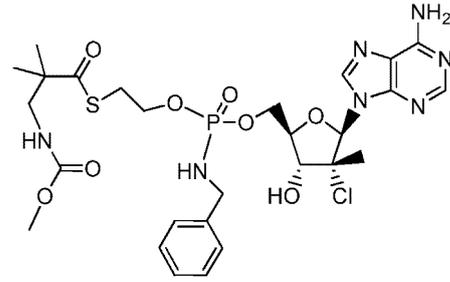
20

30

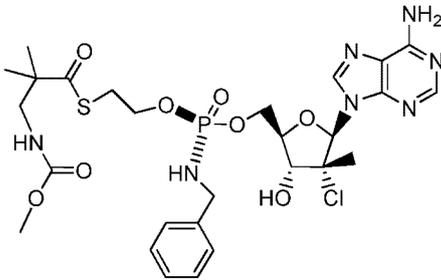
40



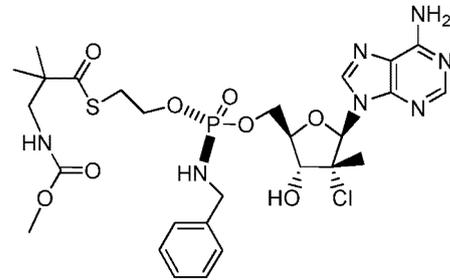
(88b)



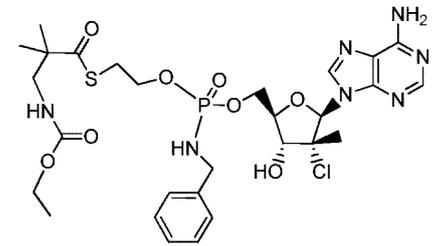
(89)



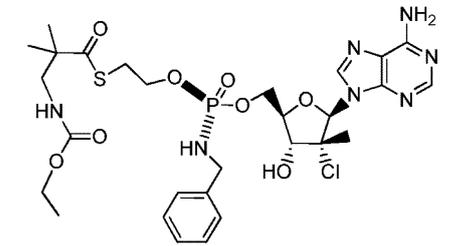
(89a)



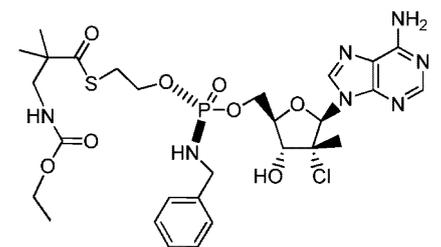
(89b)



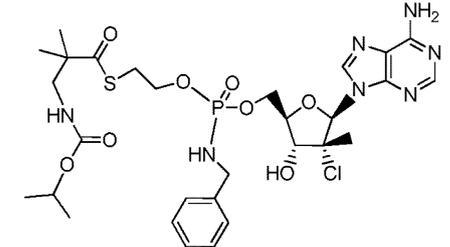
(90)



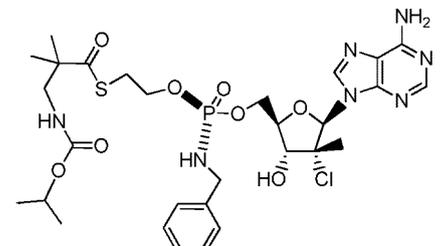
(90a)



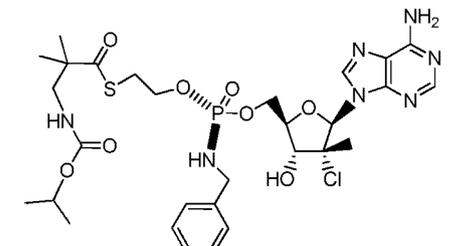
(90b)



(91)



(91a)



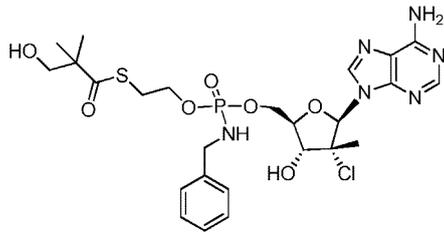
(91b)

10

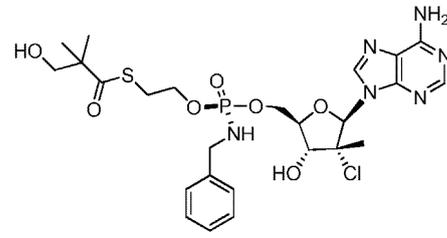
20

30

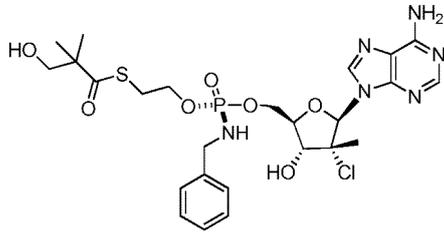
40



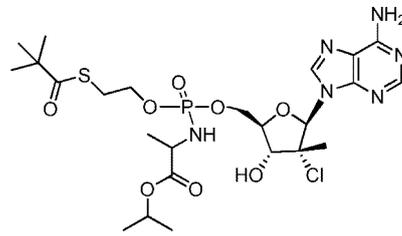
(93)



(93a)

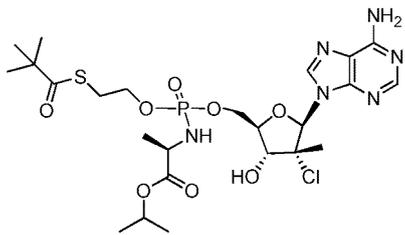


(93b)

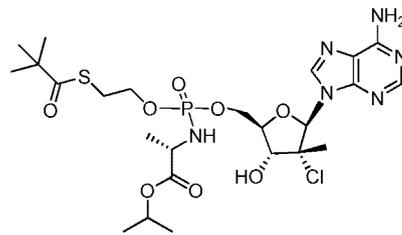


(94)

10

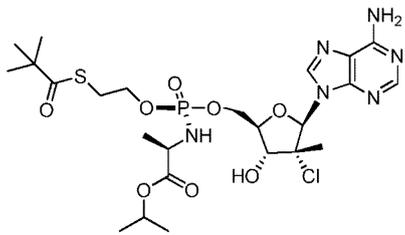


(94i)

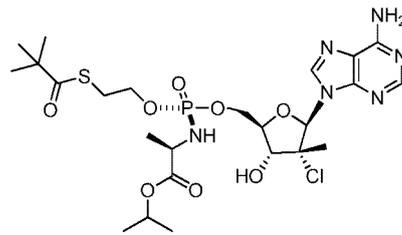


(94ii)

20

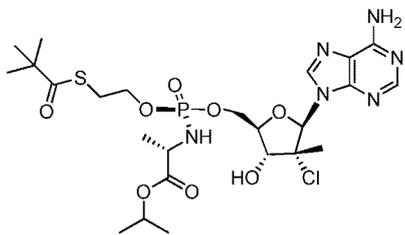


(94ia)

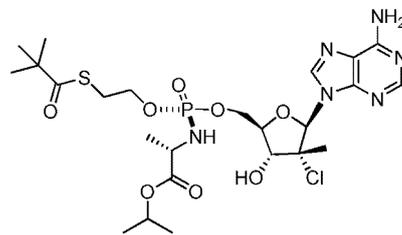


(94ib)

30

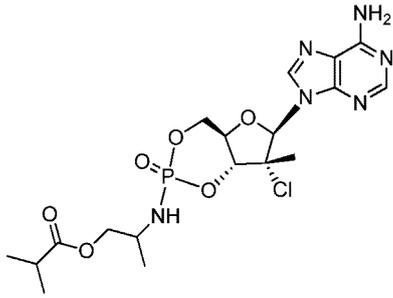


(94iia)

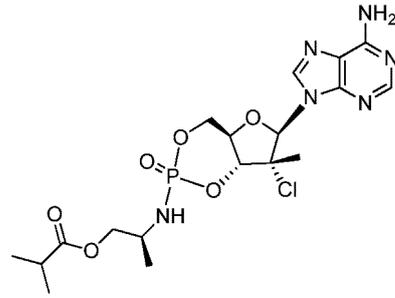


(94iib)

40

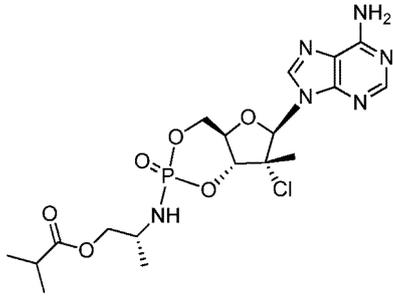


(95)

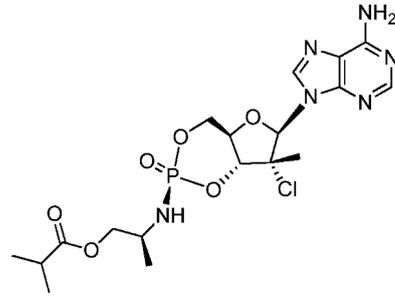


(95i)

10

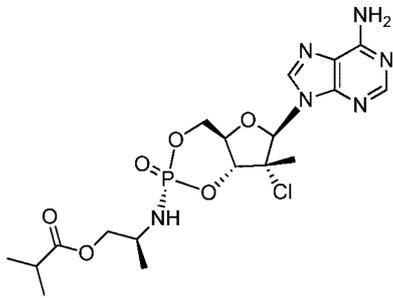


(95ii)

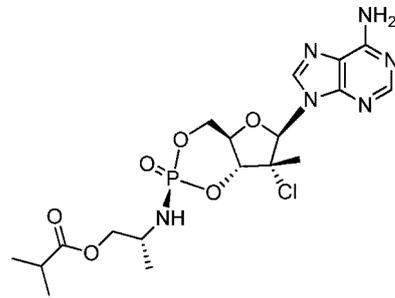


(95ia)

20

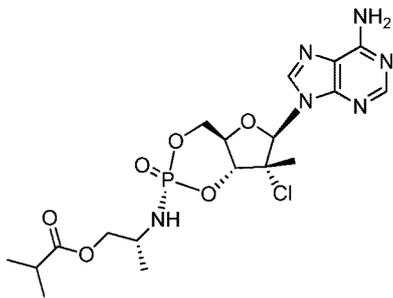


(95ib)

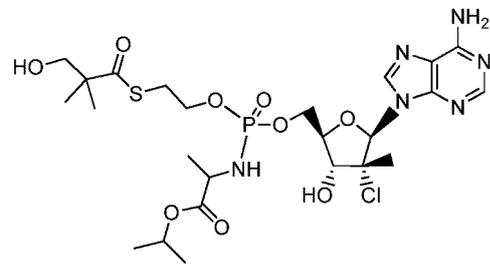


(95iia)

30

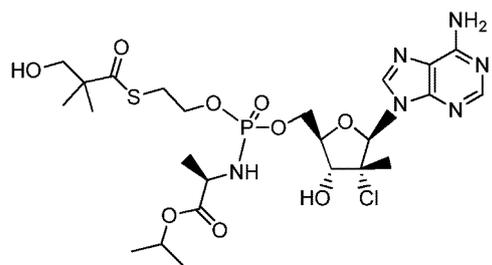


(95iib)

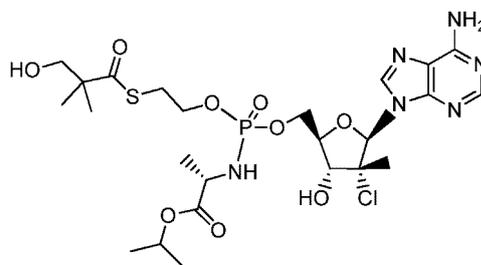


(96)

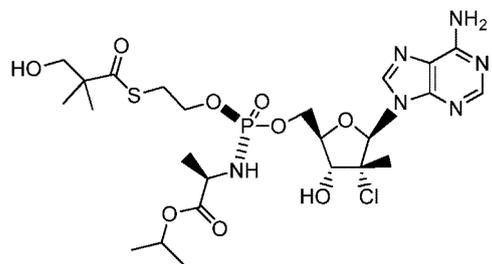
40



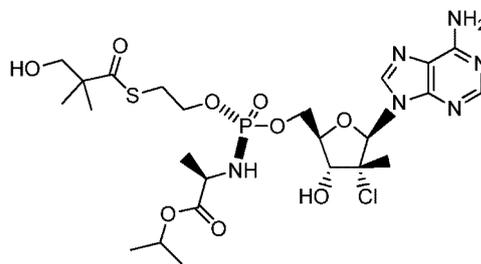
(96i)



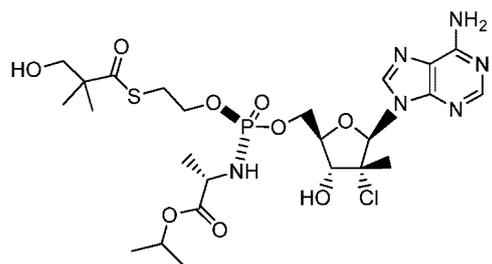
(96ii)



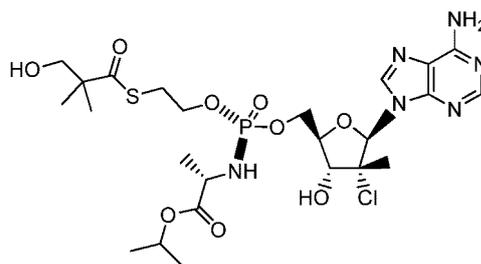
(96ia)



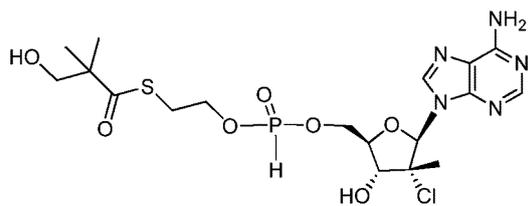
(96ib)



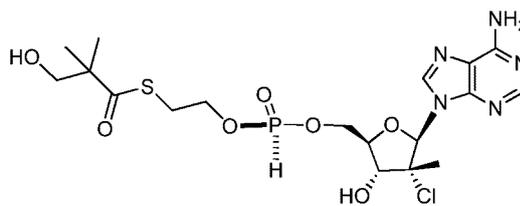
(96iia)



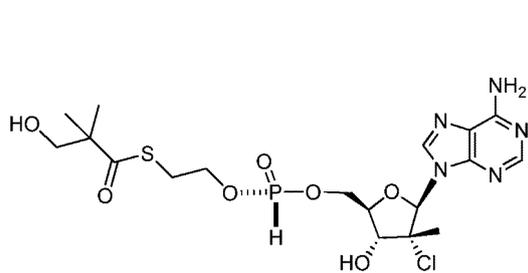
(96iib)



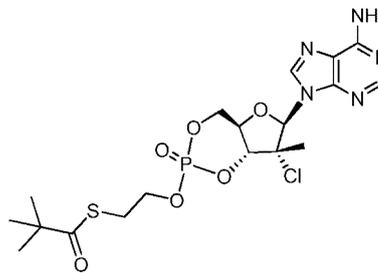
(98)



(98a)



(98b)



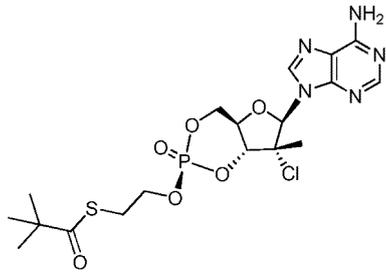
(100)

10

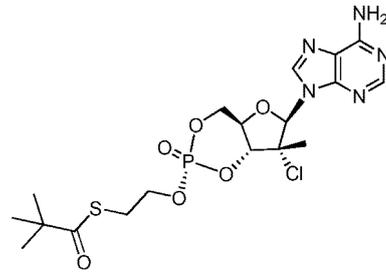
20

30

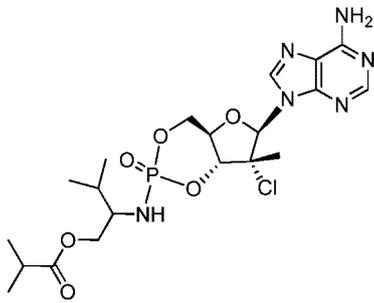
40



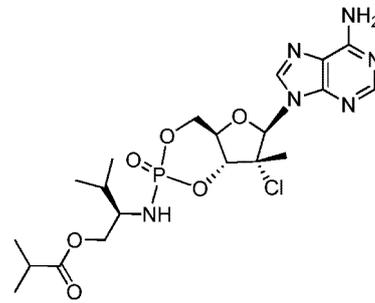
(100a)



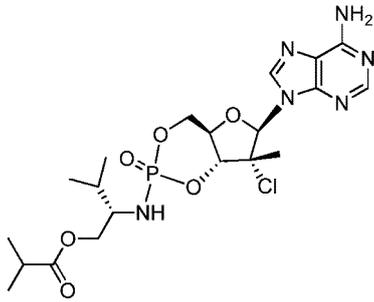
(100b)



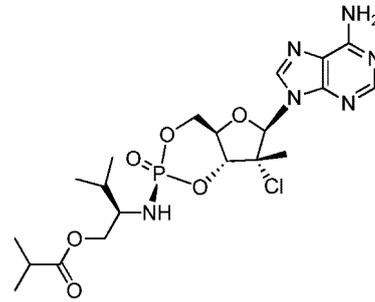
(104)



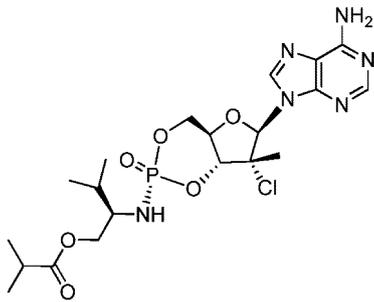
(104i)



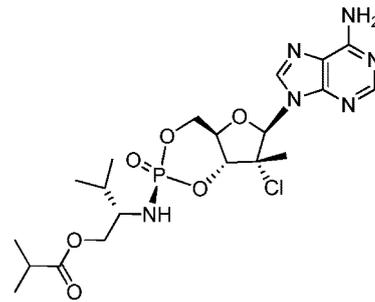
(104ii)



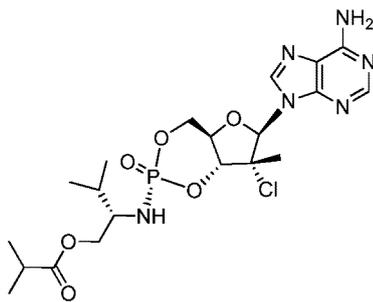
(104ia)



(104ib)



(104iia)



(104iib);

10

20

30

40

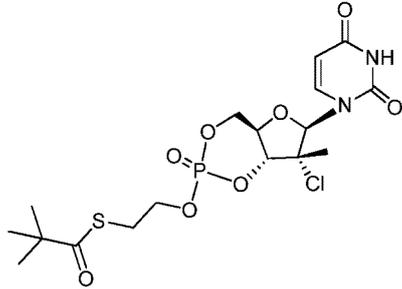
50

である。

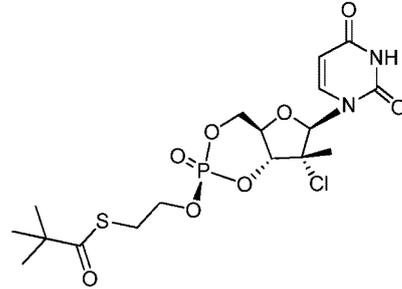
【0116】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式201~213iibのいずれかによる化合物、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、もしくは多形形態：

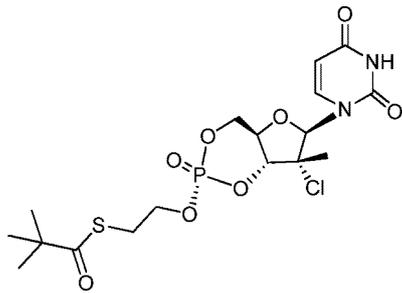
【化35】



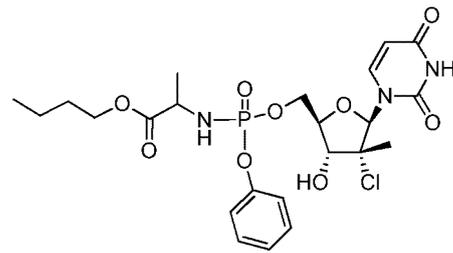
(201)



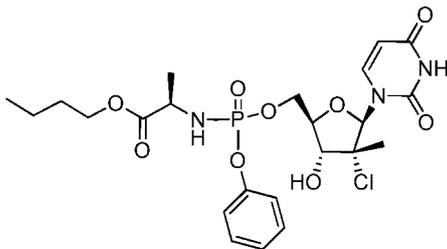
(201a)



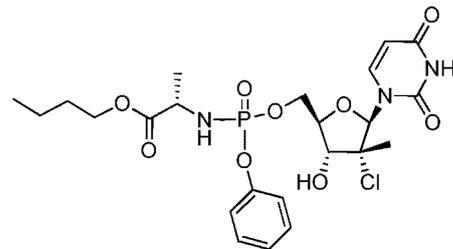
(201b)



(202)



(202i)

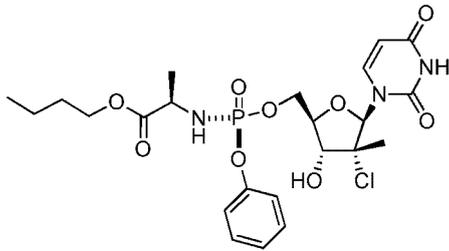


(202ii)

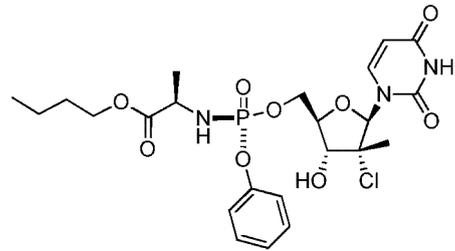
10

20

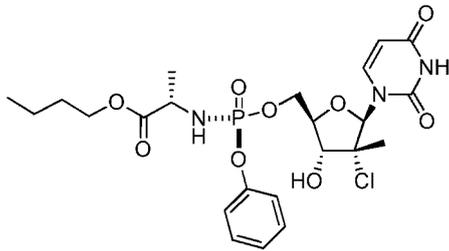
30



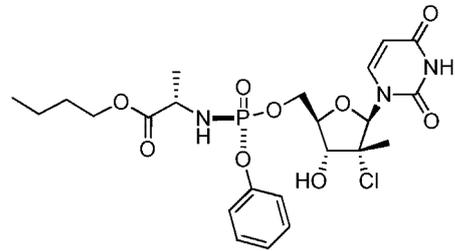
(202ia)



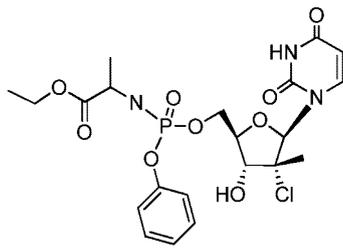
(202ib)



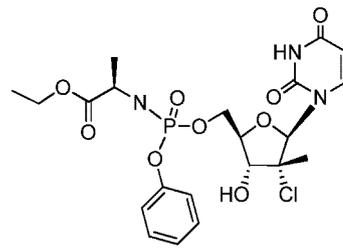
(202iia)



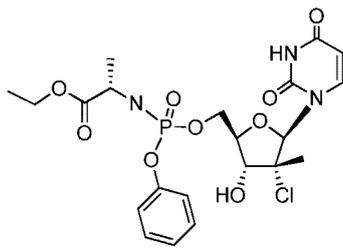
(202iib)



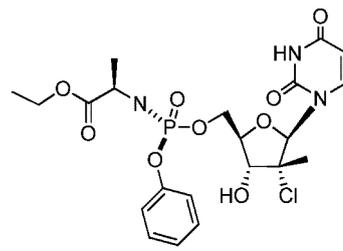
(203)



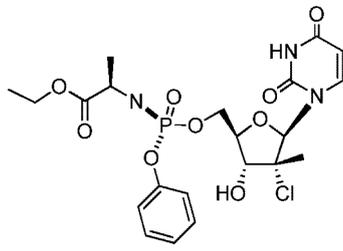
(203i)



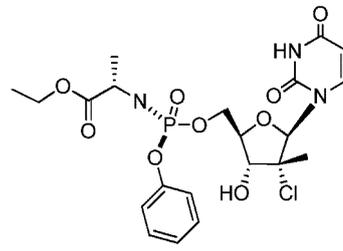
(203ii)



(203ia)



(203ib)



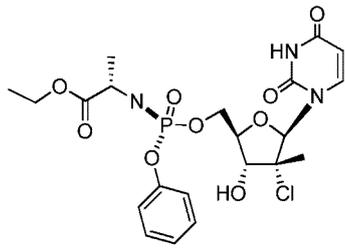
(203iia)

10

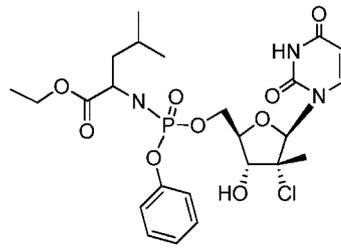
20

30

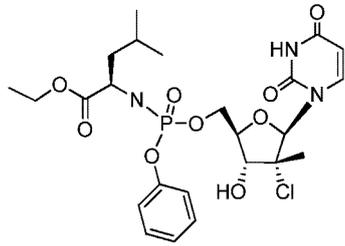
40



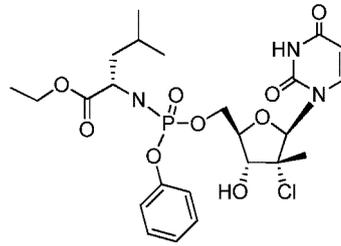
(203iib)



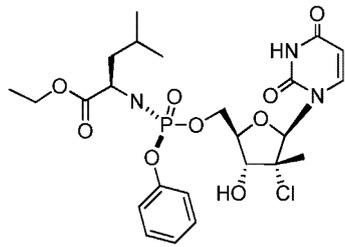
(204)



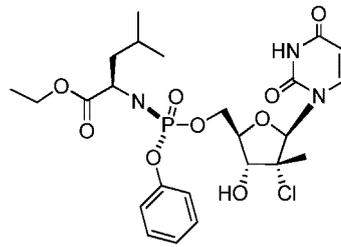
(204i)



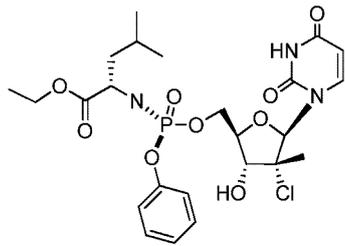
(204ii)



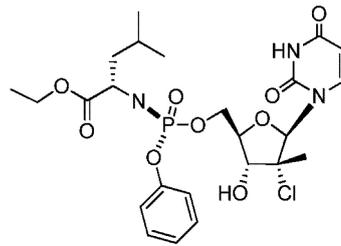
(204ia)



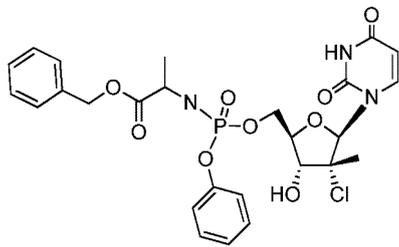
(204ib)



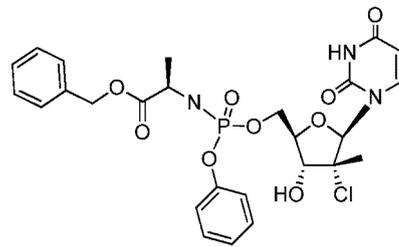
(204iia)



(204iib)



(205)



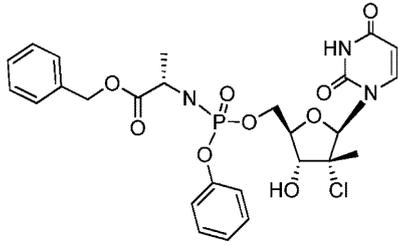
(205i)

10

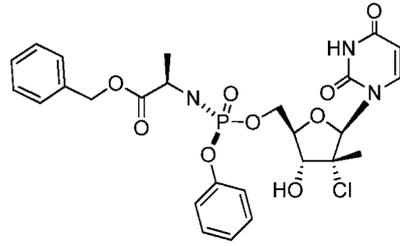
20

30

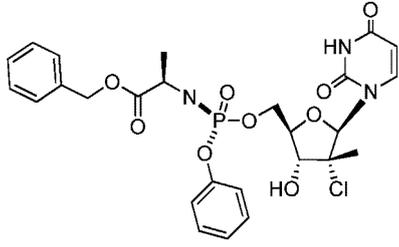
40



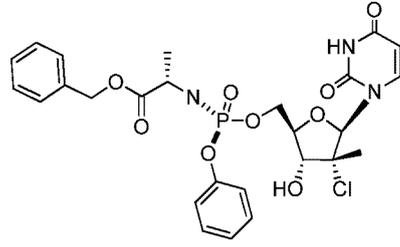
(205ii)



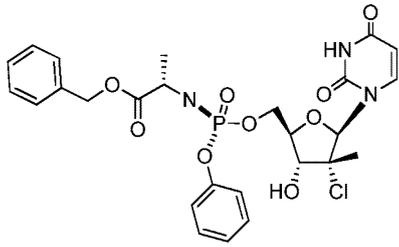
(205ia)



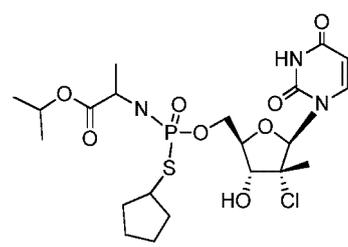
(205ib)



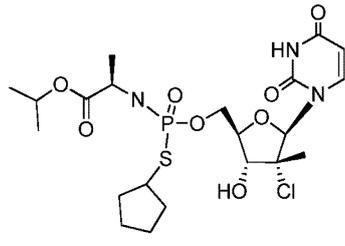
(205iia)



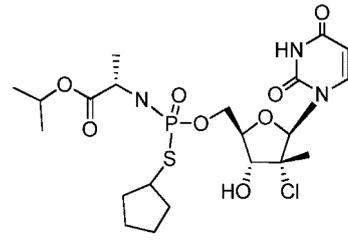
(205iib)



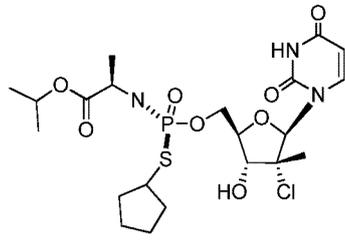
(206)



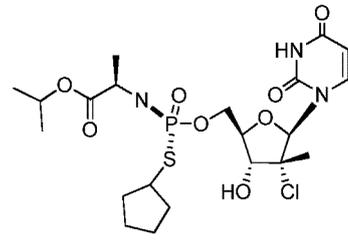
(206i)



(206ii)



(206ia)



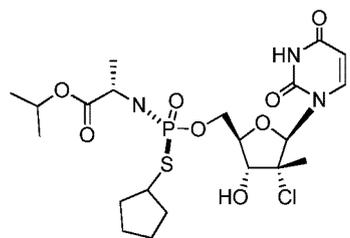
(206ib)

10

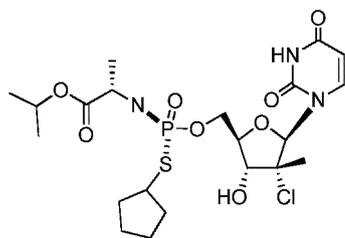
20

30

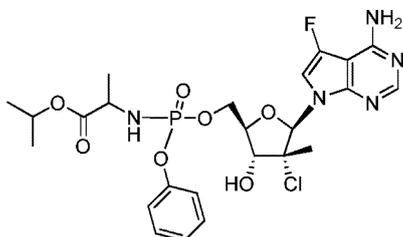
40



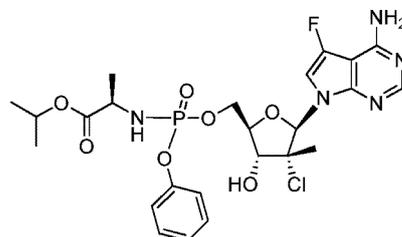
(206iia)



(206iib)

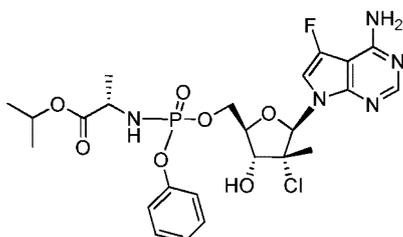


(207)

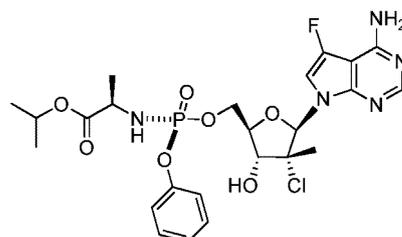


(207i)

10

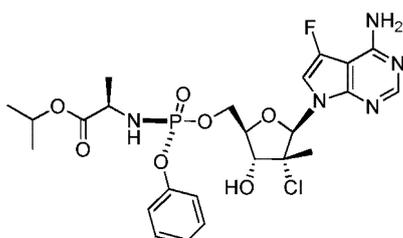


(207ii)

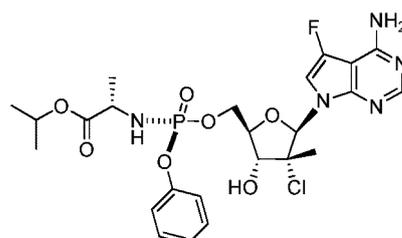


(207ia)

20

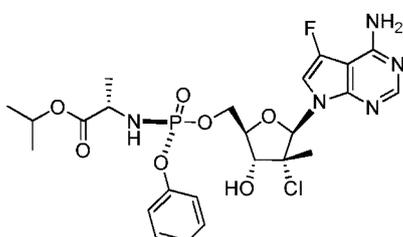


(207ib)

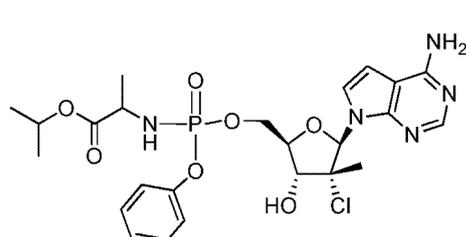


(207iia)

30

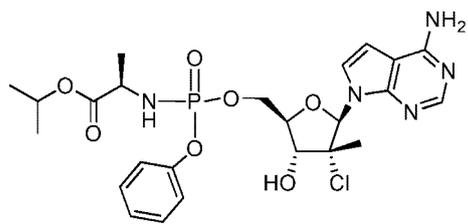


(207iib)

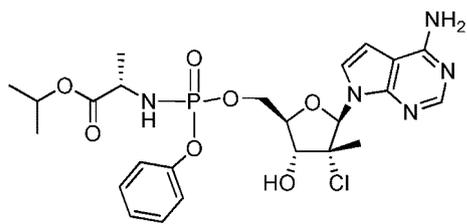


(208)

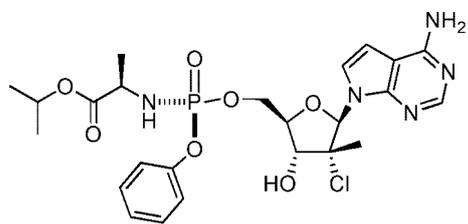
40



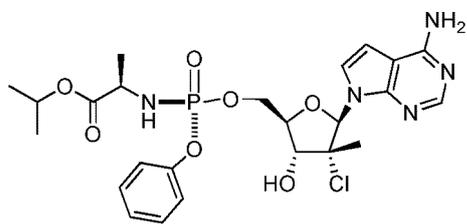
(208i)



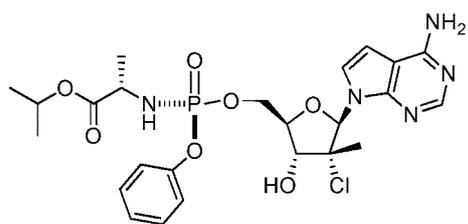
(208ii)



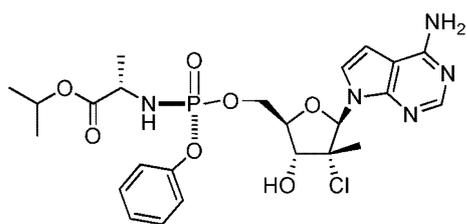
(208ia)



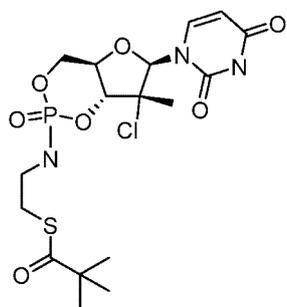
(208ib)



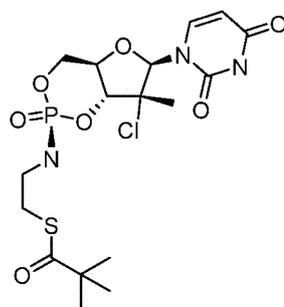
(208iia)



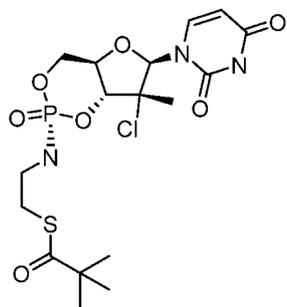
(208iib)



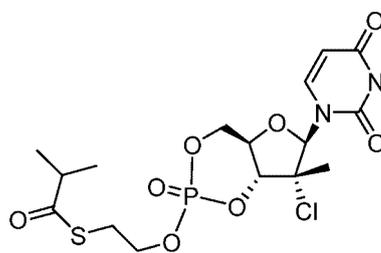
(209)



(209i)



(209ii)



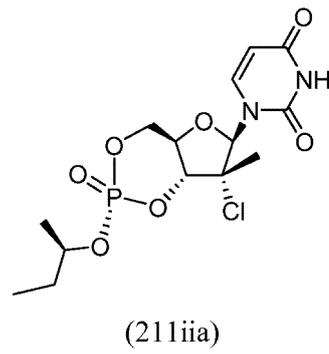
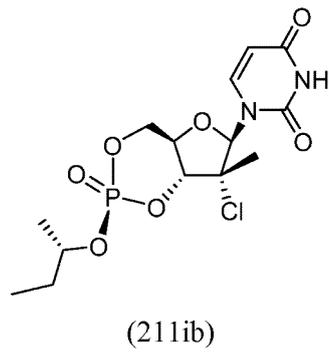
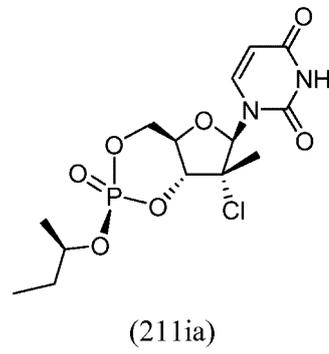
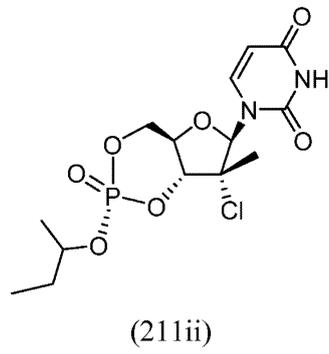
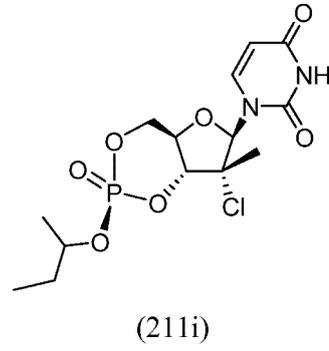
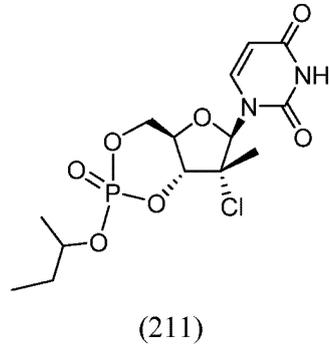
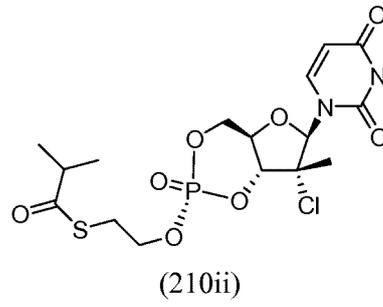
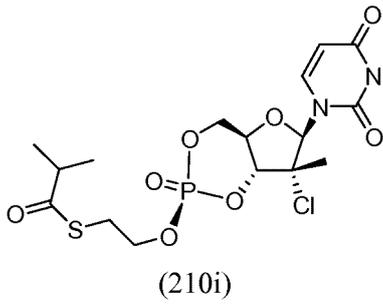
(210)

10

20

30

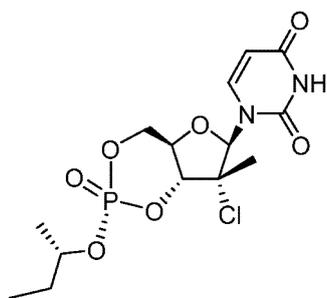
40



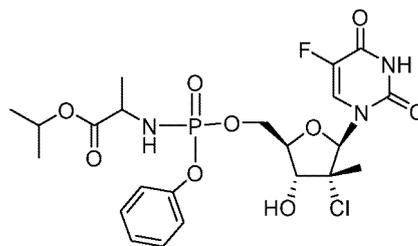
10

20

30

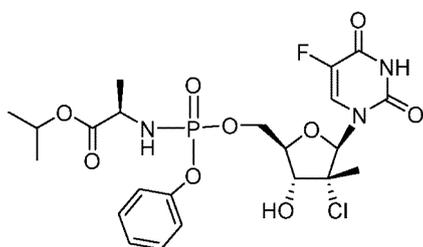


(211ib)

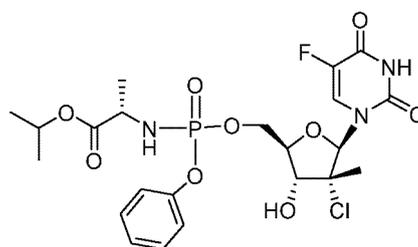


(212)

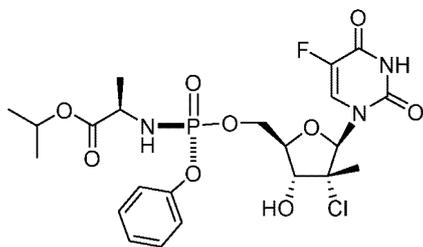
10



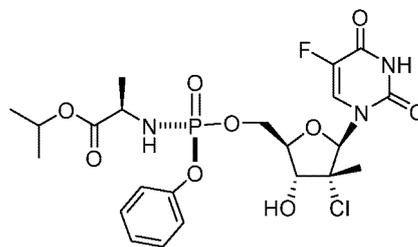
(212i)



(212ii)

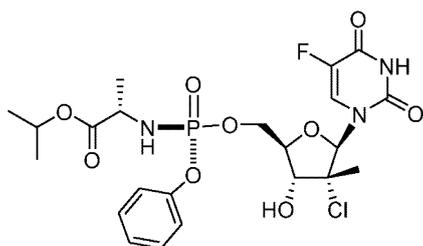


(212ia)

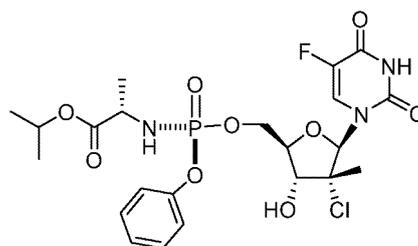


(212bi)

20

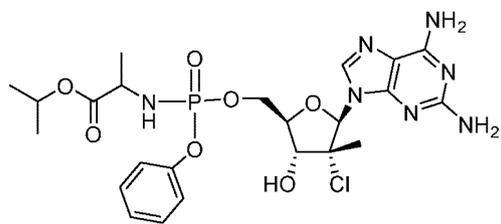


(212iia)

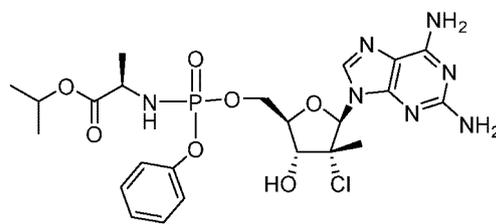


(212iib)

30

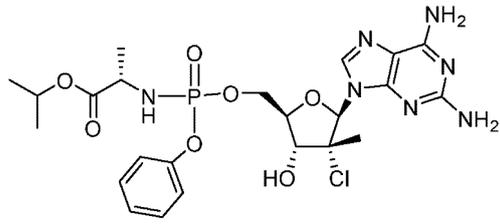


(213)

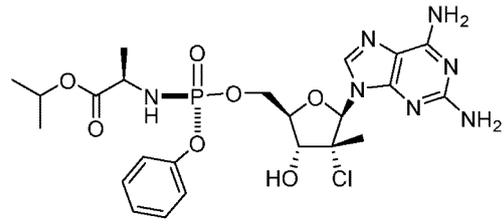


(213i)

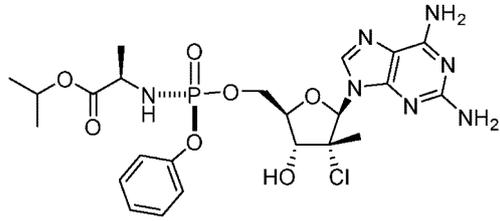
40



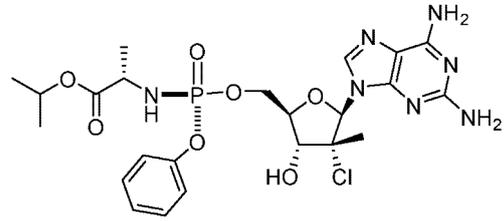
(213ii)



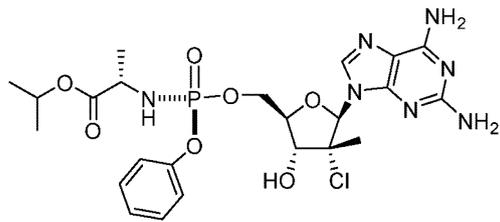
(213ia)



(213ib)



(213iia)



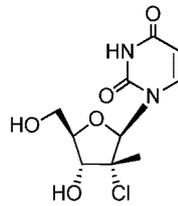
(213iib);

である。

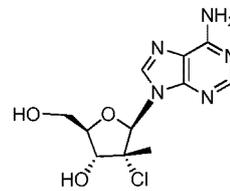
【 0 1 1 7 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式301～315のいずれかによる化合物、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、もしくは多形形態：

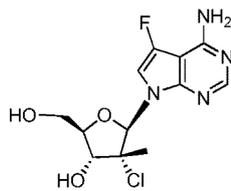
【 化 3 6 】



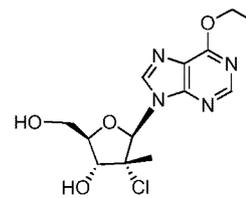
(301)



(302)



(303)



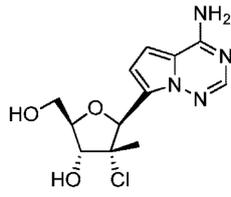
(304)

10

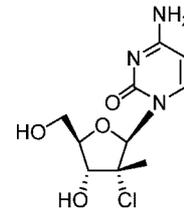
20

30

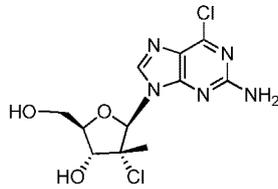
40



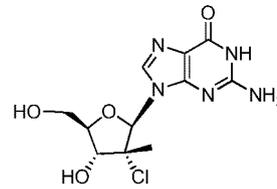
(305)



(306)

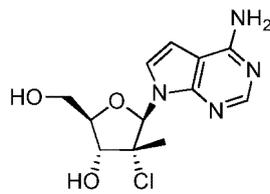


(307)

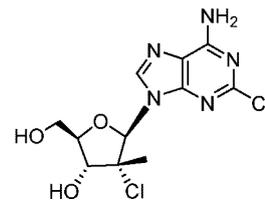


(308)

10

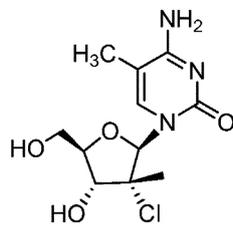


(309)

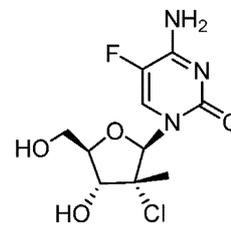


(310)

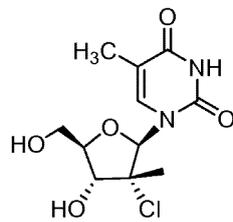
20



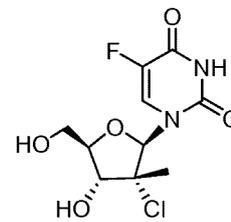
(311)



(312)

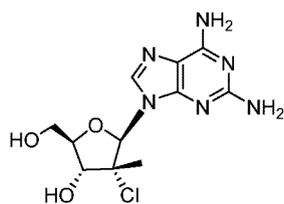


(313)



(314)

30



(315);

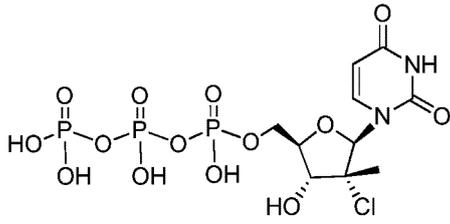
40

である。

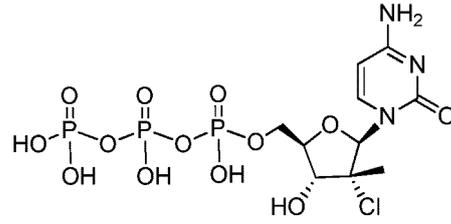
【0118】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式401～415のいずれかによる化合物、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、もしくは多形形態：

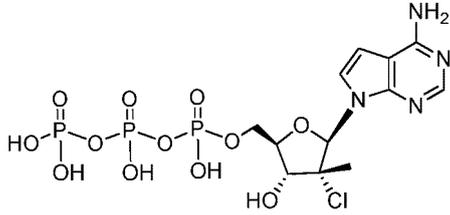
【化 3 7】



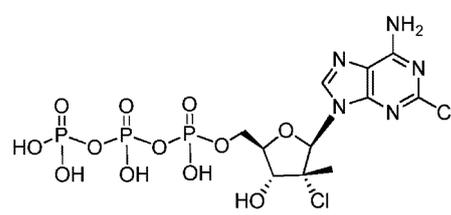
(401)



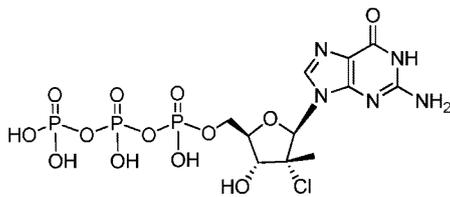
(402)



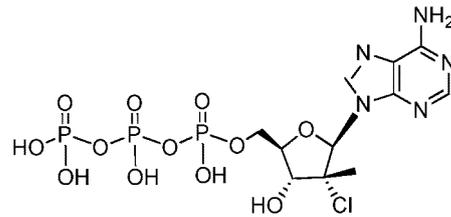
(403)



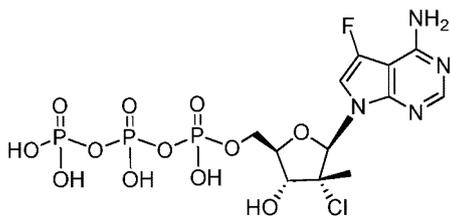
(404)



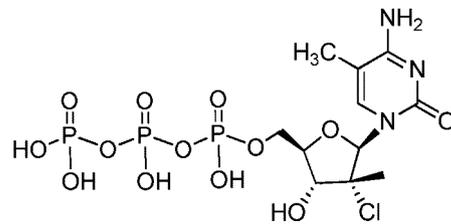
(405)



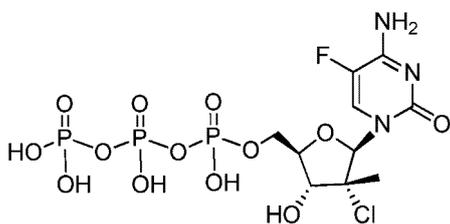
(406)



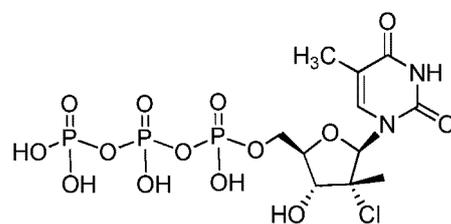
(407)



(408)



(409)

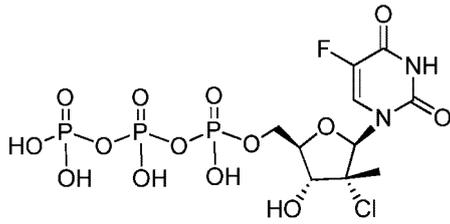


(410)

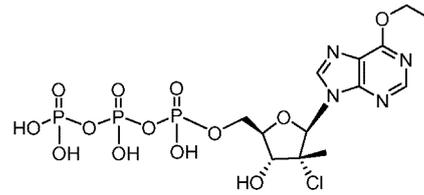
10

20

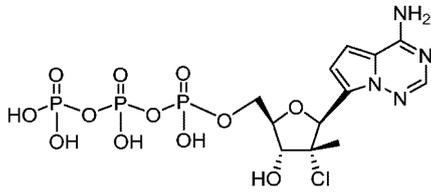
30



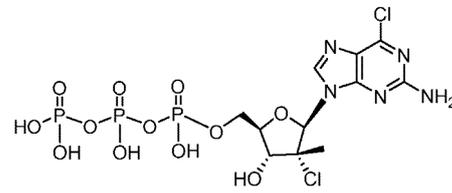
(411)



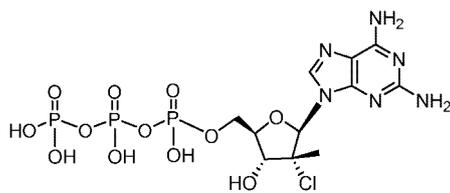
(412)



(413)



(414)



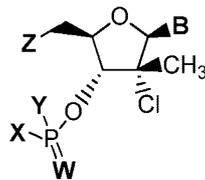
(415);

である。

【 0 1 1 9 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(i)による化合物、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、もしくは多形形態：

【 化 3 8 】



(i)

であり、式中：Bは、ヌクレオ塩基であり；Wは、O又はSであり；X及びYのうちの一方は、水素、-OR<sup>1</sup>、-SR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり、X及びYのうちのもう一方は、-OR<sup>1</sup>であり；Zは-OHであり；或いは代わりに、Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、Xは、-OR<sup>1</sup>、-SR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、O結合アミノ酸残基、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸残基、又はそれらのエステルであり；各々のR<sup>1</sup>は、独立に、アルキル、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、又はヘテロアリールアルキルであり；かつ各々のR<sup>2</sup>は、独立に、水素又はアルキルである。ある実施態様において、式(i)の化合物が提供され、式中、WはOである。ある実施態様において、式(i)の化合物が提供され、式中、WはSである。

【 0 1 2 0 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(I)~(XX)又は(i)のいずれかの化合物であり、式中、各々のXは、独立に、O結合アミノ酸残基、又はそのエステルである。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(I)~(XX)又は(i)のいずれかの化合物であり、式中、各々のXは、独立に、O結合セリンもしくはチロシンアミノ酸残基、又はそれらのエステルである。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(I

10

20

30

40

50

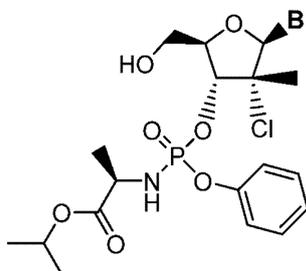
) ~ (XX) 又は (i) のいずれかの化合物であり、式中、各々の X は、独立に、N 結合アミノ酸残基、又はそのエステルである。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式 (I) ~ (XX) 又は (i) のいずれかの化合物であり、式中、各々の X は、独立に、N 結合 L-アミノ酸残基、又はそのエステルである。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式 (I) ~ (XX) 又は (i) のいずれかの化合物であり、式中、各々の X は、独立に、N 結合 D-アミノ酸残基、又はそのエステルである。

【 0 1 2 1 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式 (iia) による化合物、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、もしくは多形形態：

【 化 3 9 】

10

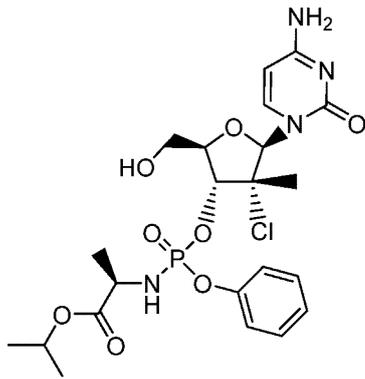


(iia)

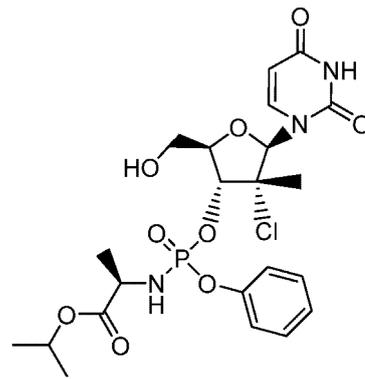
であり、式中、B は、式 (i) との関連において記載されている通りである。一実施態様において、式 (iiaA) ~ (iiaH) のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態：

20

【化 4 0】

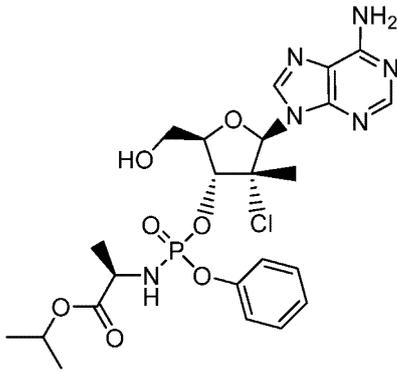


(iiaA)

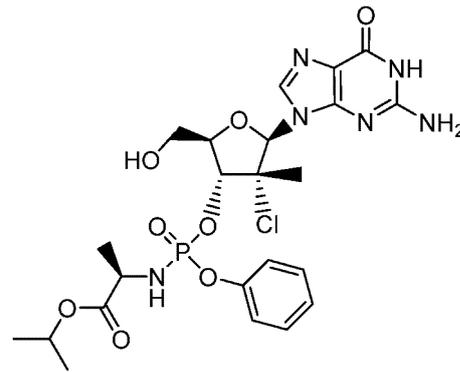


(iiaB)

10

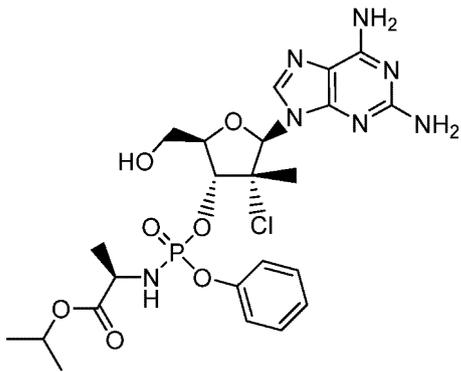


(iiaC)

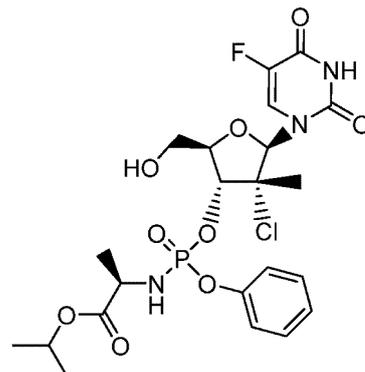


(iiaD)

20

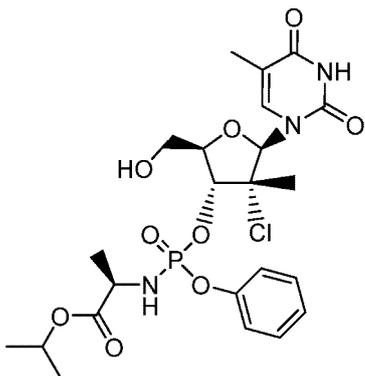


(iiaE)

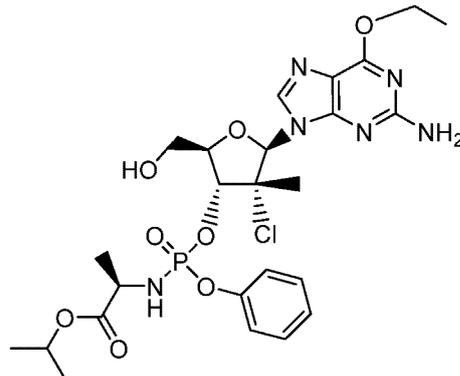


(iiaF)

30



(iiaG)



(iiaH);

40

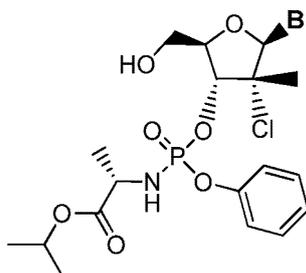
50

が提供される。一実施態様において、式(i iB)の化合物が提供される。

【 0 1 2 2 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(i iB)による化合物、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、もしくは多形形態：

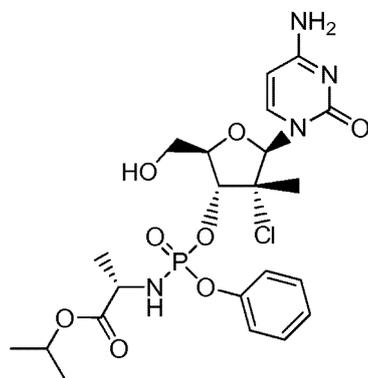
【化 4 1】



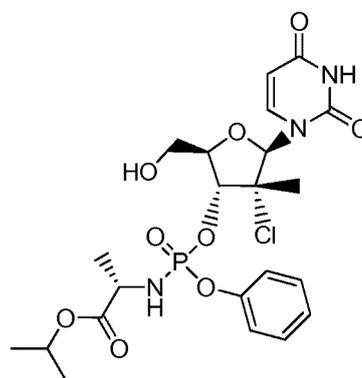
(iib)

であり、式中、Bは、式(i)との関連において記載されている通りである。一実施態様において、式(i iB A) ~ (i iB H)のいずれかの化合物、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、もしくは多形形態：

【化 4 2】



(i iB A)

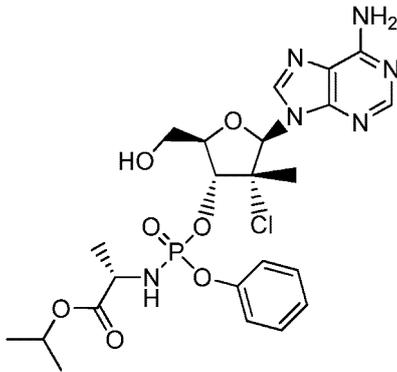


(i iB B)

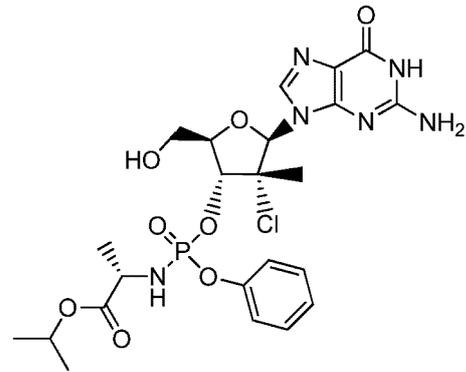
10

20

30

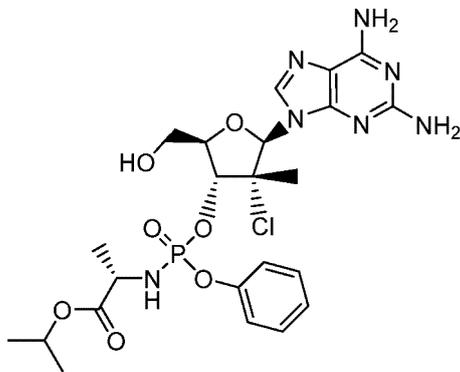


(iibC)

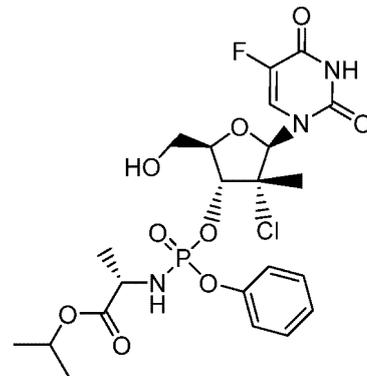


(iibD)

10

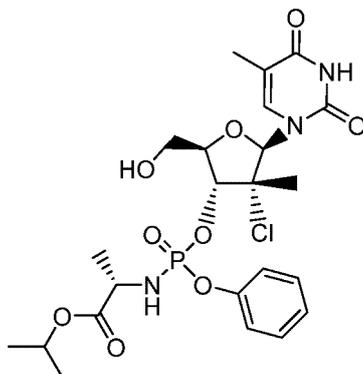


(iibE)

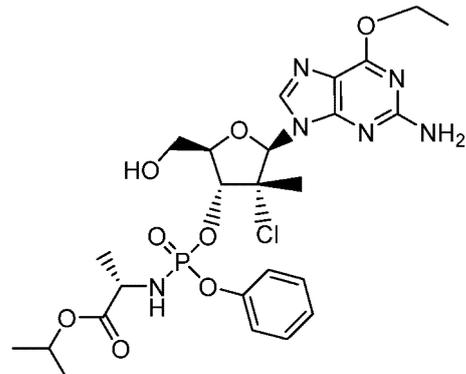


(iibF)

20



(iibG)



(iibH)

30

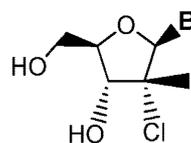
が提供される。一実施態様において、式(iib)の化合物が提供される。

【0123】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、HCV感染などのフラビウイルス科感染の治療のための、式(iii)による化合物、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、もしくは多形形態：

40

【化43】



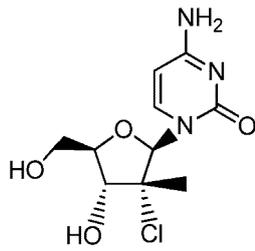
(iii)

であり、式中、Bは、式(i)との関連において記載されている通りである。一実施態様において、式(iiiA)~(iiiH)のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和

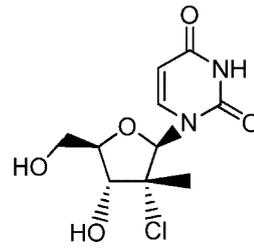
50

物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態：

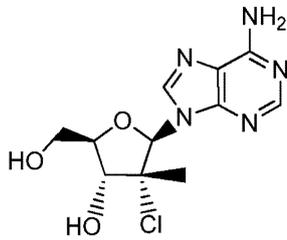
【化 4 4】



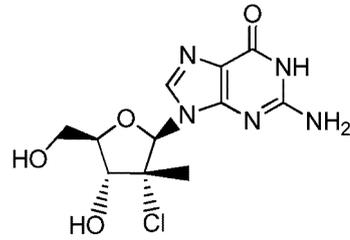
(iiiA)



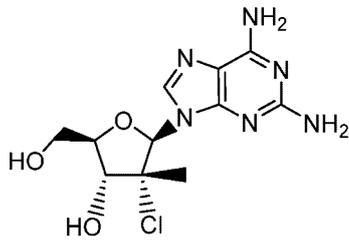
(iiiB)



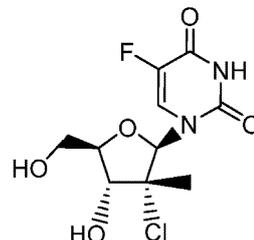
(iiiC)



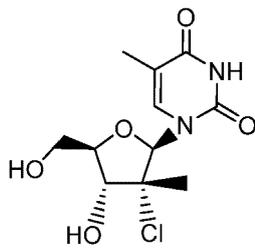
(iiiD)



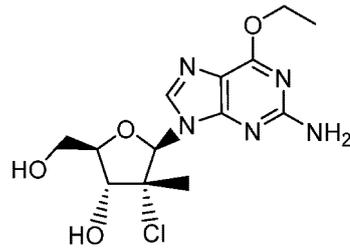
(iiiE)



(iiiF)



(iiiG)



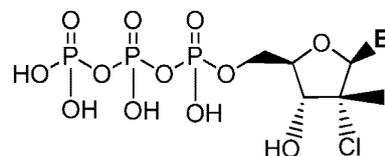
(iiiH);

が提供される。一実施態様において、式(iiiB)の化合物が提供される。

【0124】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、HCV感染などのフラビウイルス科感染の治療のための、式(iv)による化合物、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、もしくは多形形態：

【化 4 5】



(iv)

であり、式中、Bは、式(i)との関連において記載されている通りである。一実施態様において、式(ivA)~(ivH)のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物

10

20

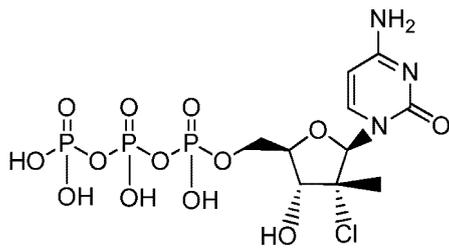
30

40

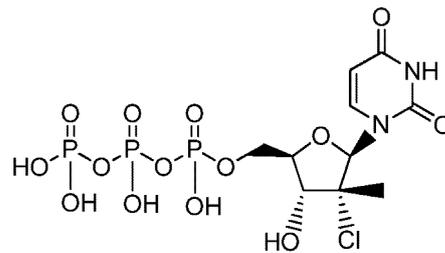
50

、立体異性形態、互変異性形態、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、もしくは多形形態：

【化46】

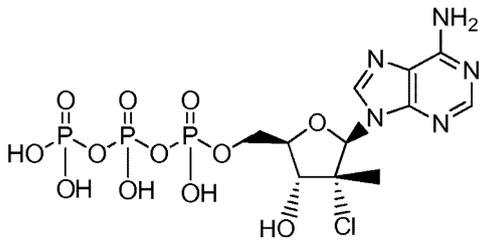


(ivA)

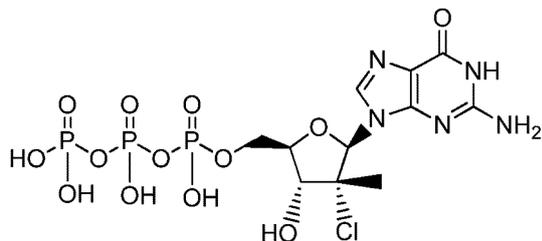


(ivB)

10

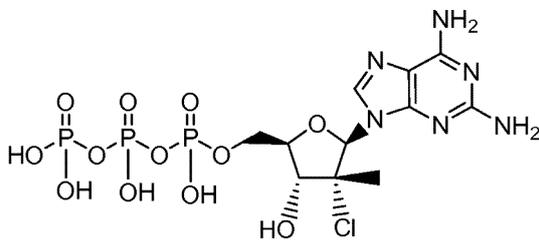


(ivC)

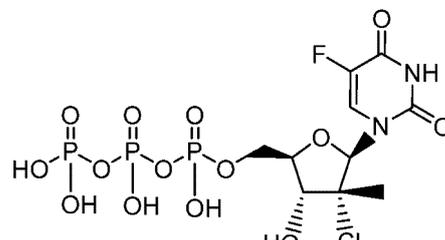


(ivD)

20

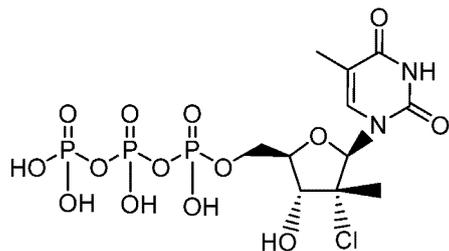


(ivE)

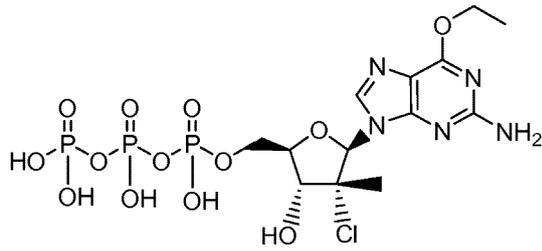


(ivF)

30



(ivG)



(ivH);

が提供される。一実施態様において、式(ivB)の化合物が提供される。

【0125】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下のものである：

(a)例えば、式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、又はi~ivHの本明細書に記載の化合物、並びにその医薬として許容し得る塩及び組成物；

(b)特に、フラビウイルス科感染を有する又はC型肝炎に感染す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障害の治療及び/又は予防において使用するための、例えば、式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、又はi~ivHの本明細書に記載の化合物、並びにその医薬として許容し得る塩及び組成物；

(c)本明細書中の別所でより詳細に記載されている、例えば、式1001、2001~2003、I~

40

50

XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、又はi~ivHの本明細書に記載の化合物の調製方法;

(d)例えば、式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、もしくはi~ivHの本明細書に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を、医薬として許容し得る担体又は希釈剤とともに含む医薬製剤;

(e)例えば、式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、もしくはi~ivHの本明細書に記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を、任意に医薬として許容し得る担体又は希釈剤中で、1以上の他の有効な抗HCV剤とともに含む医薬製剤;

(f)有効量の、例えば、式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、又はi~ivHの本明細書に記載の化合物、その医薬として許容し得る塩又は組成物の投与を含む、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;或いは

(g)1以上の有効な抗HCV剤と組み合わせた及び/又はそれと交互にした、有効量の、例えば、式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、又はi~ivHの本明細書に記載の化合物、その医薬として許容し得る塩又は組成物の投与を含む、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。

#### 【0126】

(光学活性化合物)

本明細書に提供される化合物は、いくつかのキラル中心を有し、かつ光学活性形態及びラセミ形態で存在し、かつ単離され得ることが理解される。いくつかの化合物は、多形を示し得る。本明細書に提供される化合物の任意のラセミ形態、光学活性形態、ジアステレオマー形態、多形形態、もしくは立体異性形態、又はこれらの混合物であって、本明細書に記載の有用な特性を有するものは、本発明の範囲内にあることが理解されるべきである。光学活性形態を(例えば、再結晶化技術によるラセミ形態の分割により、光学活性出発物質からの合成により、キラル合成により、又はキラル固定相を用いるクロマトグラフ分離により)調製する方法は、当技術分野で周知である。

#### 【0127】

特に、ヌクレオシドの1'炭素及び4'炭素はキラルであるので、その非水素置換基(それぞれ、塩基及びCHOR基)は、糖環系に対して、シス(同じ側)又はトランス(反対側)のいずれかであることができる。したがって、4つの光学異性体は、(酸素原子が裏側にあるように糖残基を水平面に配向する場合)、以下の立体配置により表される:シス(両方の基が「上に」あり、天然の-Dヌクレオシドの立体配置に対応する)、シス(両方の基が「下に」あり、非天然の-L立体配置である)、トランス(C2'置換基が「上に」あり、かつC4'置換基が「下に」ある)、及びトランス(C2'置換基が「下に」あり、かつC4'置換基が「上に」ある)。「D-ヌクレオシド」は、天然の立体配置のシスヌクレオシドであり、「L-ヌクレオシド」は、非天然の立体配置のシスヌクレオシドである。

#### 【0128】

同様に、ほとんどのアミノ酸は、キラルであり(L又はDと表記され、その場合、Lエナンチオマーは、天然の立体配置である)、かつ個別のエナンチオマーとして存在することができる。

#### 【0129】

光学活性物質を得るための方法の例は当技術分野で公知であり、これには、少なくとも以下のものが含まれる。

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技術。この技術は、別々のエナンチオマーの結晶が存在する、すなわち、物質が集塊であり、かつ結晶が視覚的に区別可能である場合に使用することができる;

ii)同時結晶化 - 個々のエナンチオマーをラセミ化合物の溶液から別々に結晶化する技術。後者が固体状態の集塊である場合にのみ可能である;

iii)酵素的分割 - ラセミ化合物をエナンチオマーの反応速度の違いによって酵素で部分

10

20

30

40

50

的に又は完全に分離する技術；

iv) 酵素的な不斉合成 - 合成の少なくとも1つの工程において、酵素反応を使用して、所望のエナンチオマーのエナンチオマー的に純粋な又はエナンチオマー的に濃縮された合成前駆体を得る合成技術；

v) 化学的な不斉合成 - キラル触媒又はキラル補助剤を用いて達成され得る生成物の不斉性(すなわち、キラリティー)を生じる条件下でアキラルな前駆体から所望のエナンチオマーを合成する合成技術；

vi) ジアステレオマー分離 - ラセミ化合物を、個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換するエナンチオマー的に純粋な試薬(キラル補助剤)と反応させる技術。次いで、生じたジアステレオマーを、ここでより明確になったその構造的相違に基づくクロマトグラフィー又は結晶化によって分離し、後にキラル補助剤を除去して、所望のエナンチオマーを得る；

vii) 一次及び二次不斉変換 - ラセミ化合物からのジアステレオマーが平衡化して、所望のエナンチオマーからのジアステレオマーが溶液中で優勢になるか、又は所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの選択的結晶化が平衡を乱して、その結果、原則として最終的に、全ての物質が所望のエナンチオマーから結晶性ジアステレオマーに変換される技術。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) 反応速度論的分割 - この技術は、反応速度論的条件下でのキラルな非ラセミ試薬又は触媒とエナンチオマーの不等反応速度に基づくラセミ化合物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の)達成を指す；

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が非キラルな出発物質から得られ、立体化学的完全性が、合成過程の間に損なわれないか、又は最小限にしか損なわれない合成技術；

x) キラル液体クロマトグラフィー - ラセミ化合物のエナンチオマーを、固定相とのその相互作用の違いによって液体移動相で分離する技術。固定相がキラルな物質で形成されるか、又は移動相が、異なる相互作用を誘発するためのさらなるキラル物質を含有し得る；

xi) キラルガスクロマトグラフィー - ラセミ化合物を揮発させ、エナンチオマーを、固定化非ラセミキラル吸着層を含有するカラムとのガス移動相におけるその相互作用の違いによって分離する技術；

xii) キラル溶媒による抽出 - エナンチオマーを、特定のキラル溶媒中への一方のエナンチオマーの優先的溶解によって分離する技術；

xiii) キラル膜横断輸送 - ラセミ化合物を薄膜バリアと接触させる技術。バリアは、通常、一方がラセミ化合物を含有する2種の混和性流体を分離し、濃度差又は圧力差などの駆動力が膜バリアを横断する優先的輸送を生じさせる。ラセミ化合物の一方のエナンチオマーのみが通過することを可能にする膜の非ラセミキラル性の結果として分離が生じる。

【0130】

いくつかの実施態様において、その化合物の指定のエナンチオマーを実質的に含まない2'-クロロヌクレオシド類似体化合物の組成物。ある実施態様において、本発明の方法及び化合物において、該化合物は、エナンチオマーを実質的に含まない。いくつかの実施態様において、該組成物には、化合物の少なくとも85、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%~100重量%である化合物を含み、残りが他の化学種又はエナンチオマーを含む組成物が含まれる。

【0131】

(同位体濃縮化合物)

また本明細書に提供されるのは、限定されないが、同位体濃縮された2'-クロロヌクレオシド類似体化合物を含む、同位体濃縮化合物である。

【0132】

薬物動態(「PK」)、薬力学(「PD」)、及び毒性プロファイルを改善するための医薬品の同位体濃縮(例えば、重水素化)は、いくつかのクラスの薬物で以前に示されている。例え

10

20

30

40

50

ば、Lijinskyらの文献、Food Cosmet. Toxicol., 20: 393(1982); Lijinskyらの文献、J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127(1982); Mangoldらの文献、Mutation Res. 308: 33(1994); Gordonらの文献、Drug Metab. Dispos., 15: 589(1987); Zelloらの文献、Metabolism, 43: 487(1994); Gatelyらの文献、J. Nucl. Med., 27: 388(1986); Wade Dの文献、Chem. Biol. Interact. 117: 191(1999)を参照されたい。

#### 【 0 1 3 3 】

薬物の同位体濃縮を用いて、例えば、(1)望ましくない代謝物を減少させ、もしくは除去し、(2)親薬物の半減期を延長し、(3)所望の効果を達成するのに必要とされる投与の回数を減少させ、(4)所望の効果を達成するのに必要な投与の量を減少させ、(5)少しでも形成される場合、活性代謝物の形成を増大させ、及び/もしくは(6)特定の組織における有害な代謝物の産生を減少させ(decreases)、並びに/又は併用療法が意図されるかどうかを問わず、併用療法用のより効果的な薬物及び/もしくはより安全な薬物を生成させることができる。

10

#### 【 0 1 3 4 】

原子をその同位体のうちの1つに置き換えると、多くの場合、化学反応の反応速度に変化が生じる。この現象は、反応速度同位体効果(「KIE」)として知られている。例えば、化学反応の律速段階(すなわち、最大の遷移状態エネルギーを伴う段階)でC-H結合が破壊される場合、重水素をその水素の代わりに用いると、反応速度の減少が起こり、そのプロセスが減速する。この現象は、重水素反応速度同位体効果(「DKIE」)として知られている。(例えば、Fosterらの文献、Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36(1985); Kushnerらの文献、Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88(1999)を参照されたい)。

20

#### 【 0 1 3 5 】

DKIEの大きさは、C-H結合が破壊される所与の反応の速度と重水素が水素の代わりに用いられる同じ反応の速度の比として表すことができる。DKIEは、約1(同位体効果なし)から非常に大きな数、例えば、50以上にまで及ぶことができ、これは、重水素を水素の代わりに用いる場合よりも反応が50倍以上遅いことがあることを意味する。高いDKIE値は、1つには、不確定性原理の結果であるトンネル現象として知られる現象が原因であり得る。トンネル現象は、水素原子の小さな質量に起因し、プロトンが関与する遷移状態が、時に、必要な活性化エネルギーが存在しないときに形成することができるために起こる。重水素は水素よりも大きい質量を有するので、重水素がこの現象を受ける可能性は統計的にずっと低い。

30

#### 【 0 1 3 6 】

トリチウム(「T」)は、研究、核融合炉、中性子発生装置、及び放射性医薬品において使用される水素の放射性同位体である。トリチウムは、核に2つの中性子を有し、3に近い原子量を有する水素原子である。それは、環境中に非常に低い濃度で自然発生し、T<sub>2</sub>Oとして最もよく見られる。トリチウムは、ゆっくりと崩壊し(半減期=12.3年)、ヒトの皮膚の外層を透過することができない低エネルギーのベータ粒子を放出する。内部被曝は、この同位体と関連する主な危険であるが、著しい健康リスクを及ぼすには、それが大量に摂取されなくてはならない。重水素と比較した場合、それが危険なレベルに達するまでに、より少ない量のトリチウムが消費されなくてはならない。トリチウム(「T」)を水素の代わりに用いると、重水素よりもさらに強い結合が生じ、数値的により大きい同位体効果が生じる。同様に、限定するものではないが、<sup>13</sup>C又は<sup>14</sup>Cを炭素の代わりに、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、又は<sup>36</sup>Sを硫黄の代わりに、<sup>15</sup>Nを窒素の代わりに、及び<sup>17</sup>O又は<sup>18</sup>Oを酸素の代わりに用いることを含め、同位体を他の元素の代わりに用いると、同様の反応速度同位体効果がもたらされ得る。

40

#### 【 0 1 3 7 】

例えば、DKIEは、おそらくは塩化トリフルオロアセチルなどの反応種の生成を制限することによってハロタンの肝毒性を減少させるために使用された。しかしながら、この方法は、全ての薬物クラスに適用できるというわけではない。例えば、重水素の取込みは、代謝スイッチング(metabolic switching)をもたらし得る。代謝スイッチングの概念は、異

50

種物(xenogen)が、第I相酵素によって隔離されたときに、一過性に結合し、化学反応(例えば、酸化)の前に種々の立体構造で再結合することを強く主張している。この仮説は、多くの第I相酵素内の比較的大きなサイズの結合ポケット及び多くの代謝反応の乱雑性によって支持される。代謝スイッチングは、潜在的に、様々な割合の既知の代謝物及び全く新しい代謝物を生じさせることができる。この新しい代謝プロファイルは、多かれ少なかれ、毒性を与え得る。

【0138】

動物の体は、治療剤などの異物とその循環系から排除するために、種々の酵素を発現している。そのような酵素の例としては、これらの異物と反応し、それらを腎排泄のためのより極性のある中間体又は代謝物に変換する、シトクロムP450酵素(「CYP」)、エステラーゼ、プロテアーゼ、レダクターゼ、デヒドロゲナーゼ、及びモノアミンオキシダーゼが挙げられる。医薬化合物の最も一般的な代謝反応のいくつかは、炭素-水素(C-H)結合から、炭素-酸素(C-O)又は炭素-炭素(C-C)結合のいずれかへの酸化を含む。結果として生じる代謝物は、生理的条件下で安定又は不安定であり得、また、親化合物と比べて実質的に異なる薬物動態プロファイル、薬力学プロファイル、並びに急性及び長期の毒性プロファイルを有することができる。多くの薬物について、そのような酸化は迅速である。したがって、これらの薬物は、多くの場合、複数回用量又は高日用量の投与を必要とする。

【0139】

したがって、本明細書に提供される化合物の特定の位置における同位体濃縮は、天然の同位体組成を有する類似化合物と比較して、本明細書に提供される化合物の薬物動態プロファイル、薬理プロファイル、及び/又は毒物プロファイルに影響を及ぼす検出可能なKIEをもたらす。

【0140】

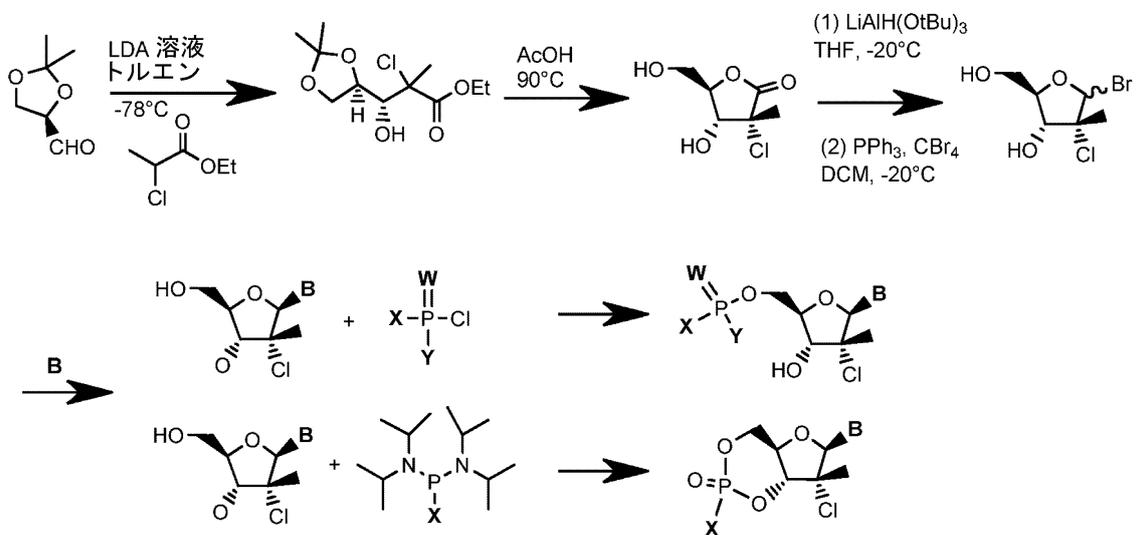
(化合物の調製)

本明細書に提供される化合物は、当業者に明らかな任意の方法によって調製、単離、又は取得することができる。本明細書に提供される化合物は、以下で提供される例示的な調製スキームに従って調製することができる。例示的な調製スキームに提供されない反応条件、工程、及び反応物は、当業者には明らかであり、かつ当業者によって知られている。

【0141】

【化47】

例示的な調製スキーム



【0142】

10

20

30

40

50

## (医薬組成物及び投与方法)

2'-クロロヌクレオシド類似体化合物は、当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る方法を用いて、医薬組成物に製剤化することができる。本明細書に開示される化合物はいずれも、適当な医薬組成物中に提供し、好適な投与経路によって投与することができる。

## 【0143】

本明細書に提供される方法は、単独か、或いは適合性があり、かつ医薬として許容し得る1以上の担体、例えば、希釈剤もしくはアジュバントとの、又は別の抗HCV剤との組合せの形態かのいずれかで使用される、適切な場合、塩形態の、一般式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、又はi~ivHの化合物を含む、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物を含む、医薬組成物を投与することを包含する。

10

## 【0144】

ある実施態様において、第二の薬剤は、本明細書に提供される化合物とともに製剤化又は包装することができる。当然、第二の薬剤は、当業者の判断によって、そのような共製剤化がいずれかの薬剤の活性又は投与方法を妨害しない場合にのみ、本明細書に提供される化合物とともに製剤化される。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、別々に製剤化される。それらは、当業者の便宜のために、一緒に包装するか、又は別々に包装することができる。

## 【0145】

臨床診療において、本明細書に提供される活性剤は、任意の従来の経路によって、特に、経口的に、非経口的に、直腸に、又は吸入によって(例えば、エアゾール剤の形態で)投与されてもよい。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、経口投与される。

20

## 【0146】

経口投与用の固体組成物として、錠剤、丸剤、硬ゼラチンカプセル剤、散剤、又は顆粒剤を使用してもよい。これらの組成物において、活性産物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの1以上の不活性希釈剤又はアジュバントと混合される。

## 【0147】

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滑沢剤、又は制御放出を目的としたコーティングを含むことができる。

30

## 【0148】

経口投与用の液体組成物として、水又は流動パラフィンなどの不活性希釈剤を含有する、医薬として許容し得る液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、及びエリキシル剤を使用してもよい。これらの組成物は、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もできる。

## 【0149】

非経口投与用の組成物は、乳剤又は滅菌液剤であることができる。溶媒又はビヒクルとして、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、又は注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルを使用してもよい。これらの組成物は、アジュバント、特に、湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、及び安定化剤を含有することもできる。滅菌は、いくつかの方法で、例えば、細菌フィルターを用いて、放射線によって、又は加熱によって実施することができる。それらは、使用時に滅菌水又は任意の他の注射用滅菌媒体に溶解させることができる滅菌固体組成物の形態で調製することもできる。

40

## 【0150】

直腸投与用の組成物は、活性成分に加えて、カカオ脂、半合成グリセリド、又はポリエチレングリコールなどの賦形剤を含有する坐剤又は直腸用カプセル剤である。

## 【0151】

組成物は、エアゾール剤であることもできる。液体エアゾール剤の形態で使用するため

50

に、組成物は、使用時に、非発熱性滅菌水、生理食塩水、又は任意の他の医薬として許容し得るビヒクルに溶解される安定な滅菌液剤又は固体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ゾール剤の形態で使用するために、活性成分を微細に分割し、水溶性固体希釈剤又はビヒクル、例えば、デキストラン、マンニトール、又はラクトースと組み合わせる。

**【0152】**

ある実施態様において、本明細書に提供される組成物は、医薬組成物又は単一単位剤形である。本明細書に提供される医薬組成物及び単一単位剤形は、予防的又は治療的有効量の1以上の予防剤又は治療剤(例えば、本明細書に提供される化合物、又は他の予防剤もしくは治療剤)、及び一般に1以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む。具体的な実施態様において、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、動物での、及びより具体的にはヒトでの使用について、連邦政府もしくは州政府の規制当局に承認されているか、又は米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。「担体」という用語には、治療薬がそれとともに投与される、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、又はビヒクルが含まれる。そのような医薬担体は、水及び油などの滅菌液であることができ、該油には、石油、動物、植物、又は合成起源のもの、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などが含まれる。医薬組成物を静脈内投与する場合、水を担体として使用することができる。生理食塩水溶液並びにデキストロー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利用することもできる。好適な医薬担体の例は、E. W. Martin著「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」に記載されている。

**【0153】**

典型的な医薬組成物及び剤形は、1以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は薬学分野の当業者に周知であり、好適な賦形剤の非限定的な例としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、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、エタノールなどが挙げられる。特定の賦形剤が医薬組成物又は剤形への組込みに好適であるかどうかは、当技術分野で周知の種々の因子によって決まり、該因子には、剤形が対象に投与される方法及び剤形中の具体的な活性成分が含まれるが、これらに限定されない。該組成物又は単一単位剤形は、望ましい場合、微量の湿潤剤もしくは乳化剤、又はpH緩衝剤を含有することもできる。

**【0154】**

本明細書に提供されるラクトース不含組成物は、当技術分野で周知であり、かつ例えば、米国薬局方(USP)SP(XXI)/NF(XVI)に記載されている賦形剤を含むことができる。一般に、ラクトース不含組成物は、活性成分、結合剤/充填剤、及び滑沢剤を、医薬として適合性があり、かつ医薬として許容し得る量で含む。例示的なラクトース不含剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

**【0155】**

活性成分を含む無水医薬組成物及び剤形が本明細書にさらに包含されるが、それは、水が、いくつかの化合物の分解を促進することがあるからである。例えば、水(例えば、5%)の添加は、有効期間又は経時的な製剤の安定性などの特徴を決定するために長期貯蔵をシミュレートする手段として医薬分野で広く許容されている。例えば、Jens T. Carstensenの文献、薬物安定性:原理及び実践(Drug Stability: Principles & Practice)、第2版、Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 379-80を参照されたい。実際、水及び熱は、いくつかの化合物の分解を加速する。このように、製剤に対する水の影響は極めて重大であり得るが、それは、製剤の製造、取扱い、包装、貯蔵、輸送、及び使用時に、水分及び/又は湿気に曝されることが多いからである。

**【0156】**

本明細書に提供される無水医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含有成分、及び低水

10

20

30

40

50

分又は低湿度条件を用いて調製することができる。製造、包装、及び/又は貯蔵時に水分及び/又は湿気とのかなりの接触が予想される場合、ラクトースと、第一級又は第二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分とを含む医薬組成物及び剤形は、無水であることができる。

【0157】

無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製及び貯蔵すべきである。したがって、無水組成物は、それを好適な製剤キットに含めることができるように、水への曝露を防ぐことが知られている材料を用いて包装することができる。好適な包装の例としては、密閉されたホイル、プラスチック、単位用量容器(例えば、バイアル)、プリスターパック、及びストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0158】

さらに提供されるのは、活性成分が分解する速度を低下させる1以上の化合物を含む医薬組成物及び剤形である。そのような化合物は、本明細書では「安定化剤」と呼ばれ、これには、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤、又は塩緩衝剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0159】

医薬組成物及び単一単位剤形は、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤などの形態を取ることができる。経口製剤は、標準的な担体、例えば、医薬品等級のマニトール、ラクトース、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、炭酸マグネシウムなどを含むことができる。そのような組成物及び剤形は、予防的又は治療的有効量の予防剤又は治療剤を、ある実施態様においては、精製された形態で、対象への適切な投与のための形態を提供するための好適な量の担体とともに含有する。製剤は、投与様式に適するべきである。ある実施態様において、医薬組成物又は単一単位剤形は、滅菌されており、かつ対象、例えば、動物対象、例えば、哺乳動物対象、例えば、ヒト対象への投与に好適な形態である。

20

【0160】

医薬組成物は、その意図される投与経路と適合するように製剤化される。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、皮下、経口、口腔内、舌下、吸入、鼻腔内、経皮、局所、経粘膜、腫瘍内、滑液嚢内、及び直腸投与が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な実施態様において、該組成物は、ルーチンの手順に従って、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、又は局所投与に適した医薬組成物として製剤化される。一実施態様において、医薬組成物は、ルーチンの手順に従って、ヒトへの皮下投与用に製剤化される。一般に、静脈内投与用の組成物は、滅菌等張性水性緩衝液中の溶液である。必要な場合、該組成物は、可溶化剤及び注射部位での痛みを和らげるリグノカムン(lignocaine)などの局所麻酔薬も含むこともできる。

30

【0161】

剤形の例としては:錠剤;カプレット剤;カプセル剤、例えば、軟弾性ゼラチンカプセル剤;カシェ剤;トローチ剤;舐剤;分散剤;坐剤;軟膏剤;パップ剤(湿布剤);ペースト剤;散剤;包帯剤;クリーム剤;硬膏剤;液剤;貼付剤;エアゾール剤(例えば、鼻スプレー剤又は吸入剤);ゲル剤;懸濁剤(例えば、水性もしくは非水性液体懸濁剤、水中油型乳剤、又は油中水型液体乳剤)、液剤、及びエリキシル剤を含む、対象への経口又は粘膜投与に好適な液体剤形;対象への非経口投与に好適な液体剤形;並びに対象への非経口投与に好適な液体剤形を提供するために再構成することができる滅菌固体(例えば、結晶性又は非晶質固体)が挙げられるが、これらに限定されない

40

【0162】

本明細書に提供される剤形の組成、形状、及び種類は、通常、その用途に応じて異なる。例えば、ウイルス感染の初期治療において使用される剤形は、同じ感染の維持治療において使用される剤形よりも多くの量のそれが含む1以上の活性成分を含有し得る。同様に、非経口剤形は、同じ疾患又は障害を治療するのに使用される経口剤形よりも少ない量のそれが含む1以上の活性成分を含有し得る。本明細書に包含される具体的な剤形が互いに

50

異なる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ろう。例えば、「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Science)」、第20版、Mack Publishing、Easton PA(2000)を参照されたい。

【0163】

一般に、組成物の成分は、別々に、又は混合して一緒に、単位剤形で、例えば、乾燥凍結乾燥粉末又は非含水濃縮物として、活性剤の分量を示すアンプル又はサシェなどの密閉容器中に供給される。組成物を注入によって投与すべき場合、それを、滅菌医薬品等級水又は生理食塩水を含有する点滴ボトルで分配することができる。組成物を注射によって投与する場合、成分を投与前に混合することができるように、滅菌注射用水又は生理食塩水のアンプルを提供することができる。

10

【0164】

本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは水和物を含む典型的な剤形は、1日当たり約0.1mg～約1000mgの範囲内にあり、午前中に単一の1日1回用量として、又は食物とともに摂取される1日を通した分割用量として与えられる。特定の剤形は、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の活性化化合物を有することができる。

【0165】

(経口剤形)

経口投与に好適である医薬組成物は、個別剤形、例えば、限定されないが、錠剤(例えば、チュアブル錠)、カプレット剤、カプセル剤、及び液剤(例えば、フレーバーシロップ)として提示することができる。そのような剤形は、所定量の活性成分を含有し、かつ当業者に周知の薬学の方法によって調製されることができる。一般に、「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Science)」、第20版、Mack Publishing、Easton PA(2000)を参照されたい。

20

【0166】

ある実施態様において、経口剤形は固体であり、本明細書に詳細に記載されているように、無水条件下で無水成分とともに調製される。しかしながら、本明細書に提供される組成物の範囲は、無水の固体経口剤形を超えて及ぶ。したがって、さらなる形態が本明細書に記載されている。

30

【0167】

典型的な経口剤形は、従来の医薬配合技術に従って、活性成分(複数可)を少なくとも1つの賦形剤と密接に混合させて組み合わせることによって調製される。賦形剤は、投与に望ましい調製物の形態に応じて、多種多様な形態を取ることができる。例えば、経口液又はエアゾール剤形中での使用に好適な賦形剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、及び着色剤が挙げられるが、これらに限定されない。固体経口剤形(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、及びカプレット剤)中での使用に好適な賦形剤の例としては、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0168】

その投与の容易さのために、錠剤及びカプセル剤は、最も有利な経口投薬単位形態であり、その場合には、固体賦形剤が利用される。望ましい場合、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によってコーティングすることができる。そのような剤形は、薬学の方法のいずれか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、微細に分割された固体担体、又はその両方と均一かつ緊密に混合し、その後、必要であれば、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。

40

【0169】

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。圧縮錠は、任意に賦形剤と混合された、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、好適な機械の中で圧縮することによって調製することができる。成形錠は、不活性な液体希釈剤で湿潤させた粉

50

未化合物の混合物を、好適な機械の中で成形することによって作製することができる。

【0170】

経口剤形中で使用することができる賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物及び剤形中での使用に好適な結合剤としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成ゴム、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネート、粉末化トラガカント、グアーガム、セルロース及びその誘導体(例えば、エチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、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が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0171】

本明細書に開示される医薬組成物及び剤形中での使用に好適な充填剤の例としては、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、粉末化セルロース、デキストレート、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が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物中の結合剤又は充填剤は、通常、該医薬組成物又は剤形の約50～約99重量パーセントで存在する。

【0172】

微結晶性セルロースの好適な形態としては、AVICEL PH 101 微結晶性セルロース、AVICEL PH 103 微結晶性セルロース、AVICEL RC 581 微結晶性セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロース、AVICEL PH 105 微結晶性セルロースとして販売されている材料(FMC社、American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PAから入手可能)、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な結合剤は、AVICEL RC 581として販売されている、微結晶性セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物である。好適な無水又は低水分の賦形剤又は添加物としては、AVICEL PH 103(商標) 微結晶性セルロース及びStarch 1500 LM 部分アルファ化トウモロコシデンプンが挙げられる。

20

【0173】

崩壊剤は、水性環境に曝されたときに崩壊する錠剤を提供するために、組成物中で使用される。多過ぎる崩壊剤を含む錠剤は貯蔵中に崩壊する場合があります。一方、少な過ぎる崩壊剤を含む錠剤は、所望の速度で、又は所望の条件下で崩壊しない場合がある。したがって、活性成分の放出を悪く変化させるほど多過ぎることも少な過ぎることもない十分な量の崩壊剤を用いて、固体経口剤形を形成させるべきである。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類に基づいて異なり、かつ当業者に容易に認識可能であり。典型的な医薬組成物は、約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤、具体的には、約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

30

【0174】

医薬組成物及び剤形中で使用することができる崩壊剤としては、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、ポラクリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0175】

医薬組成物及び剤形中で使用することができる滑沢剤としては、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、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、水素化植物油(例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリブ油、トウモロコシ油、及び大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、エチルラ

50

ウレエート(ethyl laureate)、寒天、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる滑沢剤としては、例えば、syloidシリカゲル(Baltimore, MDのW.R. Grace社により製造されているAEROSIL 200)、合成シリカの凝集エアゾール(Plano, TXのDegussa社により市販されている)、CAB O SIL(Boston, MAのCabot社により販売されている発熱性二酸化ケイ素製品)、及びこれらの混合物が挙げられる。使用されるとしても、滑沢剤は、通常、それ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。

#### 【0176】

(遅延放出剤形)

本明細書に提供される化合物などの活性成分は、制御放出手段によるか、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。例としては、限定されないが、米国特許第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;及び第4,008,719号;第5,674,533号;第5,059,595号;第5,591,767号;第5,120,548号;第5,073,543号;第5,639,476号;第5,354,556号;第5,639,480号;第5,733,566号;第5,739,108号;第5,891,474号;第5,922,356号;第5,972,891号;第5,980,945号;第5,993,855号;第6,045,830号;第6,087,324号;第6,113,943号;第6,197,350号;第6,248,363号;第6,264,970号;第6,267,981号;第6,376,461号;第6,419,961号;第6,589,548号;第6,613,358号;並びに第6,699,500号に記載されているものが挙げられ;これらの各々は、引用により本明細書中に組み込まれる。そのような剤形を用いて、例えば、所望の放出プロファイルを提供するためのヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はこれらの組合せを様々な割合で用いて、1以上の活性成分の低速又は制御放出を提供することができる。本明細書に記載されているものを含む、当業者に公知の好適な制御放出製剤は、本明細書に提供される活性成分とともに使用するために容易に選択することができる。したがって、本明細書に包含されるのは、経口投与に好適な単一単位剤形、例えば、限定されないが、制御放出に適している錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、及びカプレット剤である。

#### 【0177】

制御放出医薬製品は全て、その非制御対応物によって達成されるものよりも薬物療法を改善させるという共通の目的を有する。理想的には、医療における最適に設計された制御放出調製物の使用は、最小限の原薬を用いて最小限の時間で疾病を治癒させるか又は制御することを特徴とする。制御放出製剤の利点としては、薬物活性の延長、投薬頻度の低下、及び対象の投薬遵守の向上が挙げられる。さらに、制御放出製剤を用いて、作用発現時間、又は薬物の血中濃度などの他の特徴に影響を及ぼすことができ、したがって、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。

#### 【0178】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を素早くもたらす量の薬物(活性成分)を最初に放出し、このレベルの治療効果又は予防効果を長期間にわたって維持する他の量の薬物を徐々にかつ継続的に放出するように設計されている。この一定の薬物レベルを体内で維持するために、薬物は、代謝されて体から排泄される薬物の量を補う速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、限定されないが、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件もしくは化合物を含む、様々な条件によって刺激することができる。

#### 【0179】

ある実施態様において、薬物は、静脈内注入、埋め込み可能な浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、又は他の投与様式を用いて投与してもよい。ある実施態様において、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、ポリマー材料を使用することができる。また別の実施態様において、制御放出系は、当業者によって決定される適切な部位で対象に配置することができ、すなわち、そのため、全身用量のごく一部しか必要としない(例え

10

20

30

40

50

ば、Goodsonの文献、「制御放出の医学的応用(Medical Applications of Controlled Release)」、第2巻、115～138頁(1984)を参照されたい。他の制御放出系は、Langerによる総説(Science 249: 1527-1533(1990))で論じられている。活性成分は、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、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化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-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、親水性ポリマー、例えば、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール及び架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル中に分散させることができ、この内部マトリックスは、体液に不溶性である外側の高分子膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、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、塩化ビニリデンと、エチレンと、プロピレンとの塩化ビニルコポリマー、イオノマー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/ビニルアルコールコポリマー、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コポリマーによって囲まれている。その結果、活性成分は、放出速度制御段階で、外側高分子膜を通して拡散する。そのような非経口組成物中の活性成分の割合は、その具体的な性質、及び対象の必要性に大きく左右される。

10

## 【0180】

20

(非経口剤形)

ある実施態様において、提供されるのは、非経口剤形である。非経口剤形は、限定されないが、皮下、静脈内(ボラス注射を含む)、筋肉内、及び動脈内を含む、様々な経路によって対象に投与することができる。その投与は、通常、汚染物質に対する対象の自然防御をすり抜けるので、非経口剤形は、通常、滅菌されているか、又は対象に投与する前に滅菌することができる。非経口剤形の例としては、注射にそのまま利用可能な液剤、注射用の医薬として許容し得るビヒクルにすぐに溶解又は懸濁させることができる乾燥製品、注射にそのまま利用可能な懸濁剤、及び乳剤が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0181】

30

非経口剤形を提供するために使用することができる好適なビヒクルは、当業者に周知である。例としては:注射用水USP;水性ビヒクル、例えば、限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液;水混和性ビヒクル、例えば、限定されないが、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;並びに非水性ビヒクル、例えば、限定されないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0182】

本明細書に開示される活性成分の1つ又は複数の溶解性を増大させる化合物を非経口剤形に組み込むこともできる。

40

## 【0183】

(経皮、局所、及び粘膜剤形)

また提供されるのは、経皮、局所、及び粘膜剤形である。経皮、局所、及び粘膜剤形としては、点眼液、スプレー剤、エアゾール剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、ゲル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、又は当業者に公知の他の形態が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第16版、第18版、及び第20版、Mack Publishing, Easton PA(1980, 1990 & 2000);及び医薬剤形入門(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)、第4版、Lea & Febiger, Philadelphia(1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織を治療するのに好適な剤形は、マウスウォッシュとしてか又はオーラルゲルとして製剤化することができる。さらに、経皮剤形

50

としては、「リザーバータイプ」又は「マトリックスタイプ」のパッチが挙げられ、これらは、皮膚に貼布して特定の期間着用し、所望量の活性成分の浸透を可能にすることができる。

#### 【0184】

好適な賦形剤(例えば、担体及び希釈剤)、並びに本明細書に包含される経皮、局所、及び粘膜剤形を提供するために使用することができる他の材料は、医薬分野の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特定の組織によって決まる。その事実を考慮した上で、典型的な賦形剤としては、ローション剤、チンキ剤、クリーム剤、乳剤、ゲル剤、又は軟膏剤を形成するための、無毒でかつ医薬として許容し得る、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、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。望ましい場合、モイスチャライザー又は保湿剤を医薬組成物及び剤形に添加することもできる。そのような追加の成分の例は、当技術分野で周知である。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、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

#### 【0185】

治療すべき具体的な組織に応じて、追加の成分を、提供される活性成分による処置の前に、それと同時に、又はその後を使用することができる。例えば、浸透促進剤を用いて、活性成分を組織に送達するのを助けることができる。好適な浸透促進剤としては:アセトン;様々なアルコール、例えば、エタノール、オレイル、及びテトラヒドロフリル;アルキルスルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシド;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;ピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドン;Kollidon 等級(ポビドン、ポリビドン);尿素;並びに様々な水溶性又は水不溶性糖エステル、例えば、Tween 80(ポリソルベート80)及びSpan 60(モノステアリン酸ソルビタン)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0186】

医薬組成物又は剤形の、又は医薬組成物又は剤形が適用される組織のpHを調整して、1以上の活性成分の送達を向上させることもできる。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は張性を調整して、送達を向上させることもできる。化合物、例えば、ステアリン酸塩を医薬組成物又は剤形に添加して、送達を向上させるように、1以上の活性成分の親水性又は親油性を有利に変化させることもできる。これに関して、ステアリン酸塩は、製剤の脂質ビヒクルとしての、乳化剤又は界面活性剤としての、及び送達増強剤又は浸透増強剤としての役割を果たすことができる。活性成分の様々な塩、水和物、又は溶媒和物を用いて、得られる組成物の特性をさらに調整することができる。

30

#### 【0187】

(投与量及び単位剤形)

ヒト治療において、医師は、予防的又は治療的処置に従って、並びに年齢、体重、感染段階、及び治療すべき対象に特異的な他の因子に従って、最適であると考えられる薬量を決定する。ある実施態様において、用量は、成人で1日当たり約1~約1000mg、又は成人で1日当たり約5~約250mgもしくは1日当たり約10~50mgである。ある実施態様において、用量は、成人で1日当たり約5~約400mg又は1日当たり25~200mgである。ある実施態様において、1日当たり約50~約500mgの用量率も想定される。

40

#### 【0188】

さらなる態様において、提供されるのは、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩を投与することによって、対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。障害又はその1以上の症状の予防又は治療に有効である化合物又は組成物の量は、疾患又は疾病の性質及び重症度、並びに活性成分が投与される経路によって異なる。頻度及び投与量も、投与される具体的な療法(例えば、治療剤又は予防剤)、障害、疾患、又は疾病の重症度、投与経路、並びに対象の年齢、

50

身体、体重、応答、及び過去の病歴に応じて、各々の対象に特異的な因子によって異なる。有効用量は、インビトロ又は動物モデル試験系から得られる用量-応答曲線から推定してもよい。

**【0189】**

ある実施態様において、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当たりの活性化化合物のミリグラム又はマイクログラム量(例えば、1キログラム当たり約10マイクログラム~1キログラム当たり約50ミリグラム、1キログラム当たり約100マイクログラム~1キログラム当たり約25ミリグラム、又は1キログラム当たり約100マイクログラム~1キログラム当たり約10ミリグラム)が含まれる。本明細書に提供される組成物について、ある実施態様においては、対象に投与される投与量は、活性化化合物の重量に基づいて、対象のkg体重当たり0.140mg~3mgである。ある実施態様において、対象に投与される投与量は、対象のkg体重当たり0.20mg~2.00mg、又は0.30mg~1.50mgである。

10

**【0190】**

ある実施態様において、本明細書に記載の疾病についての本明細書に提供される組成物の推奨される日用量範囲は、1日当たり約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日を通した分割用量として与えられる。ある実施態様において、日用量は、1日2回、均等に分割された用量で投与される。ある実施態様において、日用量範囲は、1日当たり約10mg~約200mg、他の実施態様において、1日当たり約10mg~約150mg、さらなる実施態様において、1日当たり約25~約100mgであるべきである。当業者には明らかであるように、場合によっては、本明細書に開示される範囲外の活性成分の投与量を使用する必要がある場合がある。さらに、臨床医又は治療医は、対象の応答との関連において、どのようにして、いつ治療を中断し、調整し、又は終了するかを知っていることに留意されたい。

20

**【0191】**

当業者に容易に理解されるように、様々な治療的有效量が、様々な疾患及び疾病に適用され得る。同様に、そのような障害を予防、管理、治療、又は改善するのに十分であるが、本明細書に提供される組成物と関連する有害作用を引き起こすのに不十分であるか、又はそれを軽減するのに十分な量も、本明細書に記載される投与量及び投与頻度スケジュールに包含される。さらに、対象に、本明細書に提供される組成物の複数投与量を投与する場合、該投与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与量を、組成物の予防効果もしくは治療効果を改善するために増加させてもよく、又はそれを、特定の対象が経験する1以上の副作用を軽減するために減少させてもよい。

30

**【0192】**

ある実施態様において、対象における障害、又はその1以上の症状を予防、治療、管理、又は改善するために投与される、活性化化合物の重量に基づく、本明細書に提供される組成物の投与量は、対象のkg体重当たり0.1mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、10mg、もしくは15mg、又はそれを上回る。別の実施態様において、対象における障害、又はその1以上の症状を予防、治療、管理、又は、改善するために投与される本明細書に提供される組成物の投与量は、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の単位用量である。

40

**【0193】**

ある実施態様において、治療又は予防を、本明細書に提供される化合物又は組成物の1以上の負荷用量で開始し、その後、1以上の維持用量とすることができる。そのような実施態様において、負荷用量は、例えば、1日~5週間で、1日当たり約60~約400mg、又は1日当たり約100~約200mgであることができる。負荷用量に続いて、1以上の維持用量とすることができる。ある実施態様において、各々の維持用量は、独立に、1日当たり約10mg~約200mg、1日当たり約25mg~約150mg、又は1日当たり約25~約80mgである。維持用量は

50

、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。

【0194】

ある実施態様において、本明細書に提供される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、当業者に利用可能な技術による測定によって決定することができるか、又は身長、体重、及び年齢などの対象の身体的特徴に基づくことができる。ある実施態様において、本明細書に提供される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。いくつかの実施態様において、負荷用量は、1～5日間で、約1200～約8000ng/mL、又は約2000～約4000ng/mLの定常状態の血液又は血清濃度を達成するように投与することができる。ある実施態様において、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することができる。

10

【0195】

ある実施態様において、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カ月、75日、3カ月、又は6カ月の間隔を空けてもよい。他の実施態様において、同じ予防剤又は治療剤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カ月、75日、3カ月、又は6カ月の間隔を空けてもよい。

20

【0196】

ある態様において、本明細書に提供されるのは、投与に好適な形態の、化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含む、単位投与量である。そのような形態は、本明細書で詳細に記載されている。ある実施態様において、単位投与量は、1～1000mg、5～250mg、又は10～50mgの活性成分を含む。特定の実施態様において、単位投与量は、約1、5、10、25、50、100、125、250、500、又は1000mgの活性成分を含む。そのような単位投与量は、当業者が熟知する技術に従って調製することができる。

【0197】

第二の薬剤の投与量が、本明細書に提供される併用療法で使用されるべきである。ある実施態様において、HCV感染を予防もしくは治療するために使用されていたか、又は現在使用されているものよりも少ない投与量が、本明細書に提供される併用療法で使用される。第二の薬剤の推奨される投与量は、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それらの第二の薬剤について、推奨される投与量は、例えば、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれる、Hardmanら編、1996、Goodman及びGilmanの治療学の基礎の薬理学的基礎(Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics)、第9版、Mc-Graw-Hill, New York; 医師用卓上参考書(Physician's Desk Reference)(PDR)、第57版、2003、Medical Economics社、Montvale, NJに記載されている。

30

【0198】

様々な実施態様において、治療薬(例えば、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤)は、5分未満の間隔で、30分未満の間隔で、1時間の間隔で、約1時間の間隔で、約1時間～約2時間の間隔で、約2時間～約3時間の間隔で、約3時間～約4時間の間隔で、約4時間～約5時間の間隔で、約5時間～約6時間の間隔で、約6時間～約7時間の間隔で、約7時間～約8時間の間隔で、約8時間～約9時間の間隔で、約9時間～約10時間の間隔で、約10時間～約11時間の間隔で、約11時間～約12時間の間隔で、約12時間～18時間の間隔で、18時間～24時間の間隔で、24時間～36時間の間隔で、36時間～48時間の間隔で、48時間～52時間の間隔で、52時間～60時間の間隔で、60時間～72時間の間隔で、72時間～84時間の間隔で、84時間～96時間の間隔で、又は96時間～120時間の間隔で投与される。様々な実施態様において、治療薬は、24時間以内の間隔又は48時間以内の間隔で投与される。ある実施態様において、2以上の治療薬が、同じ患者診察内に投与される。他の実施態様において、本

40

50

明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、同時に投与される。

【0199】

他の実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、約2~4日の間隔で、約4~6日の間隔で、約1週間の間隔で、約1~2週間の間隔で、又は2週間より長い間隔で投与される。

【0200】

ある実施態様において、同じ薬剤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カ月、75日、3カ月、又は6カ月の間隔を空けてもよい。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、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カ月、75日、3カ月、又は6カ月の間隔を空けてもよい。

10

【0201】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、本明細書に提供される化合物が他の薬剤とともに作用して、それらが別の方法で投与された場合よりも増加した利益を提供することができるように、順に、及びある時間間隔で、患者、例えば、ヒトなどの哺乳動物に投与される。例えば、第二の活性剤は、同時に、又は様々な時点において任意の順序で連続的に投与することができる。しかしながら、同時に投与されない場合、それらは、所望の治療効果又は予防効果を提供するように、十分に近い時間に投与されるべきである。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の活性剤は、重複する場合に、その効果を発揮する。各々の第二の活性剤は、任意の適切な形態で、及び任意の好適な経路によって、別々に投与することができる。他の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、第二の活性剤の投与の前に、その投与と同時に、又はその投与の後に投与される。

20

【0202】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、患者に周期的に投与される。サイクリング療法は、一定期間の第一の薬剤(例えば、第一の予防剤又は治療剤)の投与後、一定期間の第二の薬剤及び/又は第三の薬剤(例えば、第二及び/又は第三の予防剤又は治療剤)の投与、並びにこの連続投与の繰り返しを含む。サイクリング療法は、該療法のうちの1つもしくは複数に対する抵抗性の発生を低下させ、該療法のうちの1つの副作用を回避し、もしくは低減させ、及び/又は治療の効力を改善することができる。

30

【0203】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の活性剤は、約3週間未満、約2週間毎に1回、約10日毎に1回、又は約1週間毎に1回のサイクルで投与される。1サイクルは、サイクル毎に約90分、サイクル毎に約1時間、サイクル毎に約45分にわたる注入による本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤の投与を含むことができる。各々のサイクルは、少なくとも1週間の休養、少なくとも2週間の休養、少なくとも3週間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、より一般的には、約2~約10サイクル、より一般的には、約2~約8サイクルである。

【0204】

他の実施態様において、治療単位は、患者に同時に投与され、すなわち、第二の薬剤の個々の用量は、本明細書に提供される化合物が第二の活性剤とともに作用することができるような時間間隔内で、さらに別々に投与される。例えば、1つの成分を、2週間毎に1回又は3週間毎に1回投与することができる他の成分と組み合わせて、1週間に1回投与することができる。言い換えると、投与レジメンは、治療が同時又は同日中に施されない場合であっても、同時に実行される。

40

【0205】

第二の薬剤は、本明細書に提供される化合物と相加的又は相乗的に作用することができる。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、同じ医薬組成物中で1以上の第二の薬剤と同時に投与される。別の実施態様において、本明細書に提供される化合物

50

は、別々の医薬組成物中で1以上の第二の薬剤と同時に投与される。さらに別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、第二の薬剤の投与の前後に投与される。また想定されるのは、同じ又は異なる投与経路(例えば、経口及び非経口)による本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤の投与である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物が、限定されないが、毒性を含む、有害な副作用を生じる可能性がある第二の薬剤と同時に投与される場合、第二の活性剤は、有害な副作用が誘発される閾値を下回る用量で好都合に投与することができる。

#### 【0206】

(キット)

また提供されるのは、HCV感染などの肝障害の治療方法で使用するためのキットである。該キットは、本明細書に提供される化合物又は組成物、第二の薬剤又は組成物、及び該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、印刷された形態で、又はフロッピーディスク、CD、もしくはDVDなどの電子媒体の形態で、又はそのような説明書を入手することができるウェブサイトアドレスの形態で提供されてもよい。本明細書に提供される化合物もしくは組成物、又は第二の薬剤もしくは組成物の単位用量としては、対象に投与したときに、該化合物又は組成物の治療的又は予防的有効血漿レベルを対象において少なくとも1日間維持することができるような投与量を挙げることができる。いくつかの実施態様において、化合物又は組成物は、滅菌水性医薬組成物又は乾燥粉末(例えば、凍結乾燥)組成物として含めることができる。

#### 【0207】

いくつかの実施態様において、好適な包装が提供される。本明細書で使用されるように、「包装」には、系において習慣的に使用され、かつ対象への投与に好適な本明細書に提供される化合物及び/又は第二の薬剤を一定の範囲内に保持することができる固体マトリックス又は材料が含まれる。そのような材料としては、ガラス並びにプラスチック(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)製のボトル、バイアル、紙、プラスチック、並びにプラスチック箔積層包装材などが挙げられる。e-ビーム滅菌技術を利用する場合、包装は、内容物の滅菌を可能にするよう、十分に低い密度を有するべきである。

#### 【0208】

(使用方法)

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、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であって、有効量の本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩の投与を含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、対象におけるHCV感染を治療するための方法である。ある実施態様において、本方法は、それを必要とする対象に、HCV感染の治療又は予防に有効なある量の化合物を、該感染の治療又は予防に有効な第二の薬剤と組み合わせて投与する工程を包含する。該化合物は、本明細書に記載される任意の化合物であることができ、該第二の薬剤は、当技術分野において、又は本明細書に記載される任意の第二の薬剤であることができる。ある実施態様において、該化合物は、本明細書中の別所に記載されているような、医薬組成物又は剤形の形態である。

#### 【0209】

治療することができるフラビウイルス科は、フィールズのウイルス学(Fields Virology)、編者: Fields, B. N.、Knipe, D. M.、及びHowley, P. M.、Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 第31章, 1996において全般的に論じられている。本発明の特定の実施態様において、該フラビウイルス科は、HCVである。本発明の代替の実施態様において、該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としては:アブセタロフ、アルファイ、アポイ、アロア、バガザ、パンジ、ブイ、ブスクアラ、カシパコア、カレイアイランド、ダカーコウモリ、 Dengue 1型、 Dengue 2型、 Dengue 3型、 Dengue 4型、 エッジヒル、エンテベコウモリ、ガジェットガリー、ハンザロバ、ハイブル、イレウス、イスラエルシチメンチョウ髄膜脳炎、日本脳炎、ジユグ

10

20

30

40

50

ラ、フティアパ、カダム、カルシ、ケドウゴウ、ココベラ、クウタンゴ、クムリング、クンジン、キャサヌール森林病、ランガット、跳躍病、ミーバン、モドック、モンタナホオヒゲコウモリ白質脳炎、マレー溪谷脳炎、ナランハル、ネギシ、ヌタヤ、オムスク出血熱、プノンペンコウモリ、ポワッサン、リオブラボー、ロチオ、ロイヤルファーム、ロシア春夏脳炎、サボヤ、セントルイス脳炎、サルビエジャ、サンベルリタ、ソーマレズリーフ、セピック、ソクルク(Sokuluk)、スpondウェニ、ストラトフォード、テンブス、チュレニー、ウガンダS、ウストゥ、ウェッセルスブロン、西ナイル、ヤオウンデ、黄熱、及びジカが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0210】

治療することができるペスチウイルスは、フィールズのウイルス学(Fields Virology)、編者: Fields, B. N., Knipe, D. M., 及びHowley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 第33章, 1996において全般的に論じられている。具体的なペスチウイルスとしては:ウシ下痢症ウイルス(「BVDV」)、古典的ブタコレラウイルス(「CSFV」)、ブタコレラウイルスとも呼ばれる)、及びボーター病ウイルス(「BDV」)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

#### 【0211】

ある実施態様において、対象は、HCVに感染しているか、又はその感染のリスクがある対象であることができる。感染又は感染のリスクは、当業者によって好適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。ある実施態様において、対象は、HCVに感染したヒトである。

20

#### 【0212】

ある実施態様において、対象は、HCV感染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感染の療法又は予防を以前に受けている。例えば、ある実施態様において、対象は、HCV療法に回答していない。例えば、現在のインターフェロン療法下で、最大50%以上のHCV対象が療法に回答しない。ある実施態様において、対象は、療法を受けたが、ウイルス感染又はその1以上の症状に苦しみ続けた対象であることができる。ある実施態様において、対象は、療法を受けたが、持続的なウイルス応答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。ある実施態様において、対象は、HCV感染の療法を受けているが、例えば、12週間の療法後にHCV RNAレベルの2 log<sub>10</sub>減少を示していない。12週間の療法後に血清HCV RNAの2 log<sub>10</sub>を超える減少を示していない対象は、応答しない確率が97~100%であると考えられる。

30

#### 【0213】

ある実施態様において、対象は、HCV療法と関連する1以上の有害事象のために、該療法を中断した対象である。ある実施態様において、対象は、現在の療法が適応とされない対象である。例えば、あるHCV療法は、神経精神病的な事象と関連している。インターフェロン(IFN)- プラスリバビリンは、高い鬱病率と関連している。抑鬱症状は、いくつかの医学的障害におけるより悪い転帰と関連付けられている。自殺、自殺及び殺人念慮、鬱病、薬物中毒/過剰摂取の再発、並びに攻撃行動を含む、死の危険性を伴う又は致命的な神経精神病的な事象が、精神障害の既往の有無に関わらず、HCV療法中の対象で生じている。インターフェロン誘発性鬱病は、特に、精神障害がある対象については、慢性C型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感染の現在の療法の約10%~20%の中断の原因である。

40

#### 【0214】

したがって、提供されるのは、鬱病などの神経精神病的な事象のリスクが現在のHCV療法による治療に禁忌を示す場合の対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。ある実施態様において、提供されるのは、鬱病などの神経精神病的な事象、又はそのようなことのリスクが現在のHCV療法による治療の中断の適応となる場合の対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。さらに提供されるのは、鬱病などの神経精神病的な事象、又はそのようなことのリスクが現在のHCV療法の用量減少の適応となる場合の対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。

50

## 【0215】

現在の療法は、インターフェロンもしくはリバビリン、又はその両方、或いはインターフェロン又はリバビリンの投与のための医薬製品の任意の他の成分に高感受性である対象においても禁忌である。現在の療法は、異常血色素症(例えば、重症地中海貧血、鎌形赤血球貧血)の対象及び現在の療法の血液学的副作用のリスクがある他の対象において適応とされない。一般的な血液学的副作用としては、骨髄抑制、好中球減少症、及び血小板減少症が挙げられる。さらに、リバビリンは、赤血球に対して毒性があり、かつ溶血と関連している。したがって、ある実施態様において、提供されるのは、インターフェロンもしくはリバビリン、又はその両方に高感受性の対象、異常血色素症の対象、例えば、重症地中海貧血の対象及び鎌形赤血球貧血の対象、並びに現在の療法の血液学的副作用のリスクがある他の対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。

10

## 【0216】

ある実施態様において、対象は、HCV療法を受け、かつ本明細書に提供される方法の投与前にその療法を中断している。さらなる実施態様において、対象は、療法を受け、かつ本明細書に提供される方法の投与とともにその療法を受け続けている。本方法は、当業者の判断に従って、HBC及び/又はHCVの他の療法と共投与することができる。ある実施態様において、本明細書に提供される方法又は組成物は、HBC及び/又はHCVの他の療法の用量を低下させて共投与することができる。

## 【0217】

ある実施態様において、提供されるのは、インターフェロンによる治療に不応性である対象を治療する方法である。例えば、いくつか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以上の薬剤による治療に応答しなかった対象であることができる。いくつか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以上の薬剤による治療に十分に応答しなかった対象であることができる。タリバビリンなどのリバビリンのプロドラッグ形態を使用することもできる。

20

## 【0218】

ある実施態様において、対象は、HIVとHCVに同時感染しているか、又はそのリスクがある。例えば、米国では、HIV対象の30%がHCVに同時感染しており、証拠によれば、HIV感染者では、そのC型肝炎感染の経過がはるかに急速である。Maier及びWuの文献(2002)、World J Gastroenterol 8:577-57。本明細書に提供される方法を用いて、そのような対象におけるHCV感染を治療又は予防することができる。これらの対象におけるHCVの除去は、末期肝疾患による死亡率を低下させると考えられる。実際、進行性肝疾患のリスクは、重篤なAIDS指標免疫不全症を有する対象において、そうでない対象よりも高い。Lesensらの文献(1999)、J Infect Dis 179:1254-1258を参照されたい。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、HIV対象におけるHIVを抑制することが示されている。したがって、ある実施態様において、HIV感染及びHCV感染を、それを必要とする対象において治療又は予防する方法を提供する。

30

40

## 【0219】

ある実施態様において、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、米国内の肝移植の主な原因であり、肝移植を受ける多くの対象は、移植後も依然としてHCV陽性である。ある実施態様において、提供されるのは、そのような再発性HCV対象を本明細書に提供される化合物又は組成物によって治療する方法である。ある実施態様において、提供されるのは、再発性HCV感染を予防するために、肝移植前に、肝移植時に、又は肝移植後に対象を治療する方法である。

## 【0220】

(アッセイ法)

50

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

【0221】

さらに、化合物を、当業者に公知の任意のアッセイに従って、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。ある実施態様において、化合物を、対象に投与することができる、対象の肝細胞を、該化合物又はその誘導体、例えば、そのヌクレオシド、ヌクレオシドリン酸、もしくは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。

【0222】

ある実施態様において、2'-クロロヌクレオシド類似体化合物を、インピボ又はインピトロで、肝細胞などの細胞に投与し、細胞内に送達されるヌクレオシド三リン酸レベルを測定して、化合物の送達及び細胞内での三リン酸化を示す。細胞内ヌクレオシド三リン酸のレベルは、当技術分野で公知の解析技術を用いて測定することができる。ddATPを検出する方法が、一例として、以下、本明細書に記載されているが、他のヌクレオシド三リン酸を、適切な対照、校正試料、及びアッセイ技術を用いて容易に検出することができる。

10

【0223】

ある実施態様において、ddATP濃度は、対照試料から作製した校正標準との比較によって、試料中で測定される。試料中のddATP濃度は、HPLC LC MSなどの分析法を用いて測定することができる。ある実施態様において、試験試料を、既知濃度のddATPで作製した校正曲線と比較することにより、その試料の濃度が得られる。

20

【0224】

ある実施態様において、試料を操作して、解析前に塩(Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>など)などの不純物を除去する。ある実施態様において、定量の下限は、特に、還元された塩が存在する場合、肝細胞抽出物について、約~0.2pmol/mLである。

【0225】

ある実施態様において、本方法は、例えば、培養肝細胞及びHepG2細胞において、100万細胞当たり1~10,000pmolのレベルで形成された三リン酸ヌクレオチドを良好に測定することができる。

【0226】

(第二の治療剤)

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び組成物は、肝障害の治療方法であって、それを必要とする対象におけるHCV感染などの障害の治療に有効な第二の薬剤のさらなる投与を含む、方法において有用である。該第二の薬剤は、FDAによって現在承認されているものを含む、該障害の治療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。

30

【0227】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、1つの第二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、第二の薬剤は、2つの第二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、第二の薬剤は、2以上の第二の薬剤と組み合わせて投与される。

40

【0228】

本明細書で使用されるように、「組み合わせて」という用語には、複数の療法(例えば、1以上の予防剤及び/又は治療剤)の使用が含まれる。「組み合わせて」という用語の使用は、療法(例えば、予防剤及び/又は治療剤)が障害を有する対象に投与される順番を限定しない。第一の療法(例えば、本明細書に提供される化合物などの予防剤又は治療剤)は、第二の療法(例えば、予防剤又は治療剤)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週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前に)、その投与と同時に、又はその投与の後に(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、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間

50

、又は12週間後に)、障害を有する対象に投与することができる。

【0229】

本明細書で使用されるように、「相乗的」という用語には、本明細書に提供される化合物と、障害を予防、管理、又は治療するために使用されていたか、又は現在使用されている別の療法(例えば、予防剤又は治療剤)との組合せであって、該療法の相加効果よりも有効であるものが含まれる。療法の組合せ(例えば、予防剤又は治療剤の組合せ)の相乗効果により、障害を有する対象への、該療法の1つもしくは複数のより少ない投与量の使用、及び/又は該療法のより少ない頻度の投与が可能になる。療法(例えば、予防剤又は治療剤)のより少ない投与量を利用し、及び/又は該療法をより少ない頻度で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該療法の効力を低下させることなく、対象への該療法の投与と関連する毒性が低下する。さらに、相乗効果は、障害の予防又は治療における薬剤の効力の改善をもたらすことができる。最後に、療法の組合せ(例えば、予防剤又は治療剤の組合せ)の相乗効果は、いずれかの療法の単独での使用と関連する有害なもしくは望まれない副作用を回避し、又はそれを低減させることができる。

10

【0230】

本明細書に提供される活性化合物は、別の治療剤、特に、抗HCV剤と組み合わせる又は交互に投与することができる。併用療法では、2以上の薬剤の有効投与量が一緒に投与されるのに対し、交互療法又は逐次段階療法では、各々の薬剤の有効投与量が連続的に又は逐次投与される。投与される投与量は、薬物の吸収、不活性化、及び排泄速度、並びに当業者に公知の他の因子によって決まる。投与量の値は、緩和されるべき疾病の重症度によっても異なることに留意すべきである。任意の特定の対象について、具体的な投与レジメン及びスケジュールは、個々の必要性及び該組成物の投与を管理又は監督する人の専門的判断に応じて、経時的に調整されることがさらに理解されるべきである。ある実施態様において、10~15 $\mu$ MのEC<sub>50</sub>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。ある実施態様において、1~5 $\mu$ M未満が望ましい。

20

【0231】

抗ウイルス剤による長期治療の後に、フラビウイルス、ペスチウイルス、又はHCVの薬物抵抗性変異体が出現し得ることが認識されている。薬物抵抗性は、最も一般的には、ウイルスの複製で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物の効力は、主薬(principle drug)によって生じるものとは異なる突然変異を誘発する第二の、及びおそらくは第三の抗ウイルス化合物と組み合わせる又は交互に化合物を投与することによって延長し、強化し、又は回復させることができる。或いは、薬物の薬物動態、生体内分布、又は他のパラメータを、そ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。概して、併用療法は、交互療法よりも一般に好ましいが、それは、併用療法が、ウイルスに対して複数の同時ストレスを誘導するからである。

30

【0232】

発明の背景に記載されているウイルス治療のいずれかを、本明細書に記載の化合物と組み合わせる又は交互に使用することができる。第二の薬剤の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる。

【0233】

HCVプロテアーゼ阻害剤:例としては、Medivir HCVプロテアーゼ阻害剤(HCV-PI又はTMC435)(Medivir/Tibotec); MK-7009(Merck)、RG7227(ITMN-191)(Roche/Pharmasset/InterMune)、ボセブレビル(SCH 503034)(Schering)、SCH 446211(Schering)、ナルラブレビルSCH900518(Schering/Merck)、ABT-450(Abbott/Enanta)、ACH-1625(Achillion)、BI 201335(Boehringer Ingelheim)、PHX1766(Phenomix)、VX-500(Vertex)、及びテラブレビル(VX-950)(Vertex)が挙げられる。プロテアーゼ阻害剤のさらなる例としては、アルファケトアミド及びヒドラジノ尿素を含む、基質ベースの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(Antiviral peptide derivatives)、国際公開公報第98/22496号、1998; Attwoodらの文献、Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1999, 10, 259-273; Attwoodらの文献、抗ウイルス剤としてのアミノ酸誘導体の調製及び使用(Preparation

40

50

and use of amino acid derivatives as anti-viral agents)、ドイツ特許第19914474号; 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(Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease)、国際公開公報第98/17679号)、並びにボロン酸又はホスホネートなどの求電子物質を末端に有する阻害剤(Llinas-Brunetらの文献、C型肝炎阻害剤ペプチド類似体(Hepatitis C inhibitor peptide analogues)、国際公開公報第99/07734号); RD3-4082及びRD3-4078(前者は、アミド上、14炭素鎖で置換されており、後者は、パラ-フェノキシフェニル基をプロセシングする)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ベースでないNS3プロテアーゼ阻害剤(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フェナントレンキノンのSch 68631(Chu M.らの文献、Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996)が挙げられる。

10

## 【0234】

真菌ペニシリウム・グリセオフルブム(Penicillium griseofulvum)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、ストレプトミセス・グリセウス(S. griseus)プロテアーゼA及びB、 $\alpha$ -キモトリプシン、キマーゼ、並びにサブチリシンなどの数種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。

20

## 【0235】

HCVの治療のためのプロテアーゼ阻害剤を開示している米国特許としては、例えば、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している、Spruceらの米国特許第6,004,933号; C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの合成阻害剤を開示している、Zhangらの米国特許第5,990,276号; Reyesらの米国特許第5,538,865号; Corvas International, Inc.の国際公開公報第02/008251、並びにSchering Corporationの米国特許第7,169,760号、米国特許出願公開第2005/176648号、国際公開公報第02/08187号、及び国際公開公報第02/008256号が挙げられる。HCV阻害剤トリペプチドは、Boehringer Ingelheimの米国特許第6,534,523号、第6,410,531号、及び第6,420,380号、並びにBristol Myers Squibbの国際公開公報第02/060926号に開示されている。HCVのNS3セリンプロテアーゼ阻害剤としてのジアリールペプチドは、Schering Corporationの国際公開公報第02/48172号及び米国特許第6,911,428号に開示されている。HCVのNS3セリンプロテアーゼ阻害剤としてのイミダゾレイジノン(imidazoleidinone)は、Schering Corporationの国際公開公報第02/08198号及び米国特許第6,838,475号、並びにBristol Myers Squibbの国際公開公報第02/48157号及び米国特許第6,727,366号に開示されている。Vertex Pharmaceuticalsの国際公開公報第98/17679号及び米国特許第6,265,380号、並びにBristol Myers Squibbの国際公開公報第02/48116号及び米国特許第6,653,295号も、HCVプロテアーゼ阻害剤を開示している。HCVセリンプロテアーゼ阻害剤のさらなる例は、米国特許第6,872,805号(Bristol-Myers Squibb);国際公開公報第2006000085号(Boehringer Ingelheim);米国特許第7,208,600号(Vertex);米国特許出願公開第2006/0046956号(Schering-Plough);国際公開公報第2007/001406号(Chiron);米国特許出願公開第2005/0153877号;国際公開公報第2006/119061号(Merck);国際公開公報第00/09543号(Boehringer Ingelheim)、米国特許第6,323,180号(Boehringer Ingelheim)、国際公開公報第03/064456号(Boehringer Ingelheim)、米国特許第6,642,204号(Boehringer Ingelheim)、国際公開公報第03/064416号(Boehringer Ingelheim)、米国特許第7,091,184号(Boehringer Ingelheim)、国際公開公報第03/053349号(Bristol-Myers Squibb)、米国特許第6,867,185号、国際公開公報第03/099316号(Bristol-Myers Squibb)、米国特許第6,869,964号、国際公開公報第03/099274号(Bristol-Myers Squibb)、米国特許第6,995,174号、国際公開公報第2004/032827号(Bristol-Myers Squibb)、米国特許第7,041,698号、国際公開公報第2004/043339号、及び米国特許第6,878,722号(Bristol-Myers Squibb)に提供されている。

30

40

50

## 【 0 2 3 6 】

NS3/4A融合タンパク質及びNS5A/5B基質を用いる逆相HPLCアッセイで関連性のある阻害を示すチアゾリジン誘導体(Sudo K.らの文献、Antiviral Research, 1996, 32, 9-18)、特に、長いアルキル鎖で置換された縮合シナモイル部分を有する化合物RD-1-6250、RD4 6205、及びRD4 6193;

## 【 0 2 3 7 】

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 2 3 8 】

ストレプトミセス属(*Streptomyces*)種の発酵培養液から単離された、SDS-PAGE及びオートラジオグラフィアッセイで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)、並びにシンチレーション近接アッセイで活性を示す、真菌ペニシリウム・グリセオフルブムから単離された、SCH 351633(Chu M.らの文献、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952);

## 【 0 2 3 9 】

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(Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C)、米国特許第5,633,358号; Diana G.D.らの文献、ピペリジン誘導体、その医薬組成物、及びC型肝炎の治療におけるその使用(Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C)、国際公開公報第97/36554号);

## 【 0 2 4 0 】

リバビリン、ピラミジン、クレミゾール、フィリブビル(PF-00868554)、HCV POL、NM 283(パロピシタピン)、MK-0608、7-フルオロ-MK-0608、MK-3281、IDX-375、ABT-072、ABT-333、ANA598、BI 207127、GS 9190、PSI-6130、R1626、PSI-6206、PSI-938、PSI-7851、ソフォスブビル(Gilead Sciences、旧PSI-7977及びGS-7977)、RG1479、RG7128、HCV-796 VCH-759、又はVCH-916などのヌクレオシド及び非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤を含む、HCVポリメラーゼ阻害剤;

## 【 0 2 4 1 】

グリオトキシン(Ferrari R.らの文献、Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654)、及び天然産物セルレニン(Lohmann V.らの文献、Virology, 1998, 249, 108-118);

## 【 0 2 4 2 】

Sirna-034、並びに国際公開公報第03/070750号及び第2005/012525号、並びに米国特許出願公開第2004/0209831号に記載されているその他のものなどの、短鎖干渉RNA(siRNA)に基づく抗ウイルス薬を含む、干渉RNA(iRNA)に基づく抗ウイルス薬。

## 【 0 2 4 3 】

ウイルスの5'非コード領域(NCR)の配列ストレッチに相補的なアンチセンスホスホリチオエ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 2 4 4 】

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(Agent for the prevention and treatment of hepatitis C)、特開平8-268890号; Kai Y.らの文献、ウイルス疾患の予防及び治療(Prevention and treatment of viral diseases)、特開平10-101591);

## 【 0 2 4 5 】

HCV NS5A阻害剤、例えば、BMS-790052(ダクラタスビル、Bristol-Myers Squibb)、PPI-461(Presidio Pharmaceuticals)、PPI-1301(Presidio Pharmaceuticals)、IDX-719(Ideni

10

20

30

40

50

x Pharmaceuticals)、AZD7295(Arrow Therapeutics、AstraZeneca)、EDP-239(Enanta)、ACH-2928(Achillion)、ACH-3102(Achillion)、ABT-267(Abbott)、又はGS-5885(Gilead)；

【 0 2 4 6 】

HCV侵入阻害剤、例えば、セルゴシビル(MK-3253)(MIGENIX Inc.)、SP-30(Samaritan Pharmaceuticals)、ITX4520(iTherX)、ITX5061(iTherX)、PRO-206(Progenics Pharmaceuticals)、及び例えば、米国特許出願公開第2006/0198855号に開示されている他の侵入阻害剤；

【 0 2 4 7 】

リボザイム、例えば、ヌクレアーゼ抵抗性リボザイム(Maccjak, D. J.らの文献、Hepatology 1999, 30, abstract 995)、並びにBarberらの米国特許第6,043,077号、並びにDrap 10  
erらの米国特許第5,869,253号及び第5,610,054号に開示されているもの；並びに

【 0 2 4 8 】

ヌクレオシド類似体も、フラビウイルス科感染の治療のために開発されている。

【 0 2 4 9 】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、Idenix Pharmaceuticalsにより、国際公開公報第01/90121号、第01/92282号、第2004/003000号、第2004/002422号、及び第2004/002999号に記載されている化合物のいずれかと組み合わせて投与することができる。

【 0 2 5 0 】

C型肝炎ウイルスを治療するための第二の薬剤として使用することができる特定のヌク 20  
レオシド類似体の使用を開示している他の特許出願としては：BioChem Pharma, Inc.(現Shire Biochem, Inc.)によって出願されたPCT/CA00/01316(国際公開公報第01/32153号；2000年11月3日出願)及びPCT/CA01/00197(国際公開公報第01/60315号；2001年2月19日出願)；Merck & Co., Inc.によるPCT/US02/01531(国際公開公報第02/057425号；2002年1月18日出願)；PCT/US02/03086(国際公開公報第02/057287号；2002年1月18日出願)；米国特許第7,202,224号；第7,125,855号；第7,105,499号、及び第6,777,395号；RocheによるPCT/EP01/09633(国際公開公報第02/18404号；2001年8月21日公開)；米国特許出願公開第2006/0040890号；第2005/0038240号；第2004/0121980号；米国特許第6,846,810号；第6,784,166号、及び第6,660,721号；Pharmasset, Ltd.による国際公開公報第01/79246号(2001年4月13日出願)、国際公開公報第02/32920号(2001年10月18日出願)、及び国際公開公報第02/48165号；米国特許出 30  
願公開第2005/0009737号；第2005/0009737号；米国特許第7,094,770号、及び第6,927,291号が挙げられる。

【 0 2 5 1 】

C型肝炎ウイルスを治療するための第二の薬剤として使用することができるさらなる化合物は、「2'-フルオロヌクレオシド」というタイトルのエモリー大学の国際公開公報第9 9/43691号に開示されている。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。

【 0 2 5 2 】

第二の薬剤として使用することができる他の化合物としては、1-アミノ-アルキルシクロヘキサン(Goldらの米国特許第6,034,134号)、アルキル脂質(Chojkierらの米国特許第5, 40  
922,757号)、ビタミンE及び他の抗酸化剤(Chojkierらの米国特許第5,922,757号)、スクアレン、アマンタジン、胆汁酸(Ozekiらの米国特許第5,846,964号)、N-(ホスホノアセチル)-L-アスパラギン酸(Dianaらの米国特許第5,830,905号)、ベンゼンジカルボキサミド(Dianaらの米国特許第5,633,388号)、ポリアデニル酸誘導体(Wangらの米国特許第5,496,546号)、2',3'-ジデオキシイノシン(Yarchoanらの米国特許第5,026,687号)、ベンゾイミダゾール(Colacinoらの米国特許第5,891,874号)、植物抽出物(Tsaiらの米国特許第5,837,257号、Omerらの米国特許第5,725,859号、及び米国特許第6,056,961号)、並びにピペリジン(Dianaらの米国特許第5,830,905号)が挙げられる。

【 0 2 5 3 】

ある実施態様において、式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、30 50

1~315、401~415、もしくはi~ivHの化合物、又は式1001、2001~2003、I~XXVII、1~104iib、201~213iib、301~315、401~415、もしくはi~ivHの化合物を含む組成物は、インターフェロン、ヌクレオチド類似体、ポリメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、侵入阻害剤、非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、シクロスポリン免疫阻害剤、NS4Aアンタゴニスト、NS4B-RNA結合阻害剤、ロックト核酸mRNA阻害剤、シクロフィリン阻害剤、及びこれらの組合せからなる群から選択される第二の抗ウイルス剤と組み合わせる又は交互に投与される。

【0254】

(HCVの治療のための例示的な第二の治療剤)

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、Intron A(登録商標)(インターフェロンアルファ-2b)並びに; Roferon A(登録商標)(組換えインターフェロンアルファ-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-Intron(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-2b)、及びPegasy s(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-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る又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リバビリンと組み合わせる又は交互に、及び抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせる又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リバビリンと組み合わせる又は交互に、抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせる又は交互に、及び抗C型肝炎ウイルスプロテアーゼ阻害剤と組み合わせる又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リバビリンと組み合わせる又は交互に、及びリバビリンなしで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせる又は交互に、及びリバビリンなしで投与することができる。

【0255】

ある実施態様において、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(PEG-インターフェロンラムダ)、R7025(Maxy-アルファ)、ベレロフォン(Belerofon)、経口インターフェロンアルファ、BLX-883(Locteron)、オメガインターフェロン、マルチフェロン(multiferon)、メドゥーサインターフェロン(medusa interferon)、アルプフェロン(Albuferon)、又はREBIF(登録商標)である。

【0256】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リバビリン、ピラミジン、HCV POL、NM 283(パロピシタピン)、MK-0608、7-フルオロ-MK-0608、PSI-6130、R1626、PSI-6206、PSI-938、R1479、HCV-796、VX-950(テラプレビル、Vertex)、GS 9190 NN(Gilead)、GS 9256(Gilead)、PSI-7792(BMS)、BI 207127(BI)、R7128(Roche)、ソフォスブビル(Gilead Sciences、旧PSI-7977及びGS-7977)、PSI-938(Pharmasset)、VX-222(Vertex)、ALS-2200(Vertex)、ALS-2158(Vertex)、MK-0608(Merck)、TMC649128(Medivir)、PF-868554(Pfizer)、PF-4878691(Pfizer)、ANA598(Roche)、VCH-759(Vertex)、IDX184(Idenix)、IDX375(Idenix)、A-837093(Abbott)、GS 9190(Gilead)、GSK625433(GlaxoSmithKline)、ABT-072(Abbott)、ABT-333(Abbott)、INX-189(Inhibitex)、又はEDP-239(Enanta)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る又は交互に投与することができる。

【0257】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リババリン(ribavirin)、並びにIntron A(登録商標)(インターフェロンアルファ-2b)及びPegasy s(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-2a); Roferon A(登録商標)(組換えインターフェロンアルファ-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

10

20

30

40

50

アコン-1)、PEG-イントロン(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-2b)、Zalbin(a lbインターフェロンアルファ-2b)、オメガインターフェロン、ペグ化インターフェロンラムダ、及びPegasys(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-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。

【0258】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ITMN-191、SCH 50303 4(ボセプレビル)、VX950(テラプレビル)、VX985、VX500、VX813、PHX1766、BMS-650032、GS 9256、BI 201335、IDX320、R7227、MK-7009(パニプレビル)、TMC435、BMS-791325、ACH-1625、ACH-2684、ABT-450、又はAVL-181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。

10

【0259】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、BMS-790052(ダクラタスビル、Bristol-Myers Squibb)、PPI-461(Presidio Pharmaceuticals)、PPI-1301(Presidio Pharmaceuticals)、IDX-719(Idenix Pharmaceuticals)、AZD7295(Arrow Therapeutics、AstraZeneca)、EDP-239(Enanta)、ACH-2928(Achillion)、ACH-3102(Achillion)、ABT-267(Abbott)、又はGS-5885(Gilead)などのHCV NS5A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。

【0260】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、TG4040、PeviPROTM、CGI-5005、HCV/MF59、GV1001、IC41、GNI-103、GenPhar HCVワクチン、C-Vaxin、CSL123、Hepavaxx C、ChronVac-C(登録商標)、又はINN00101(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。

20

【0261】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、MBL-HCV1、AB68、もしくはXTL-6865(旧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(c icavir)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。

【0262】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、Zadaxin(登録商標)(チマルファシン)、SCV-07、NOV-205、又はオグルファニドなどの抗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。

30

(0262.1)

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、Enantaシクロフィリン結合剤、SCY-635、又はDebio-025などのシクロフィリン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。

【0263】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、Nexavar、ドキシソルビシン、PI-88、アマンタジン、JBK-122、VGX-410C、MX-3253(Ceglosivir)、Suvus(BIVN-401又はピロスタット)、PF-03491390(旧IDN-6556)、G126270、UT-231B、DEBIO-025、EMZ702、ACH-0137171、MitoQ、ANA975、AVI-4065、パピツキシナブ(Bavituxinab)(Tarvacin)、A linia(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

【0264】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、テラプレビル、ボセプレビル、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ-2b、ペグ化インターフェロンアルファ2a、ペグ化インターフェロンアルファ2b、リバビリン、又はそれらの組合せと組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0265】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、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。ある実施態様において、1以上の本明

50

細書に提供される化合物は、テラプレビルと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ボセプレビルと組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0266】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、テラプレビルと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ボセプレビルと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。

10

【0267】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、テラプレビルと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ボセプレビルと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。

【0268】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファコン-1と組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファ-2bと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2aと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2bと組み合わせて又は交互に投与することができる。

20

【0269】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファコン-1と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファ-2bと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2aと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2bと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。

30

40

【0270】

ある実施態様において1以上の化合物は、本明細書に提供される第二の薬剤のうちの1つ又は複数と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファコン-1と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファ-2bと組み

50

合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2aと組み合わせる又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2bと組み合わせる又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。

【実施例】

【0271】

(実施例)

本明細書で使用されるように、これらのプロセス、スキーム、及び実施例で使用される記号及び慣習は、特定の略語が具体的に定義されているかどうかにかかわらず、最新の科学文献、例えば、Journal of the American Chemical Society又はJournal of Biological Chemistryで使用されるものと一致している。具体的には、限定するものではないが、以下の略語を、実施例中及び本明細書全体で使用することができる：g(グラム); mg(ミリグラム); mL(ミリリットル);  $\mu$ L(マイクロリットル); mM(ミリモラー);  $\mu$  (マイクロモラー); Hz(ヘルツ); MHz(メガヘルツ); mmol(ミリモル); hr又はhrs(時間); min(分); MS(質量分析法); ESI(エレクトロスプレーイオン化); TLC(薄層クロマトグラフィー); HPLC(高圧液体クロマトグラフィー); THF(テトラヒドロフラン);  $\text{CDCl}_3$ (重水素化クロロホルム); AcOH(酢酸); DCM(ジクロロメタン); DMSO(ジメチルスルホキシド);  $\text{DMSO-d}_6$ (重水素化ジメチルスルホキシド); EtOAc(酢酸エチル); MeOH(メタノール); 及びBOC(t-ブチルオキシカルボニル)。

10

20

【0272】

以下の実施例の全てについて、当業者に公知の標準的な後処理及び精製方法を利用することができる。別途示されない限り、温度は全て、(摂氏度)で表す。別途注記されない限り、反応は全て室温で実施する。本明細書に示される合成方法は、具体例の使用によって適用可能な化学反応を例示することを意図するものであり、本開示の範囲を示すものではない。

【0273】

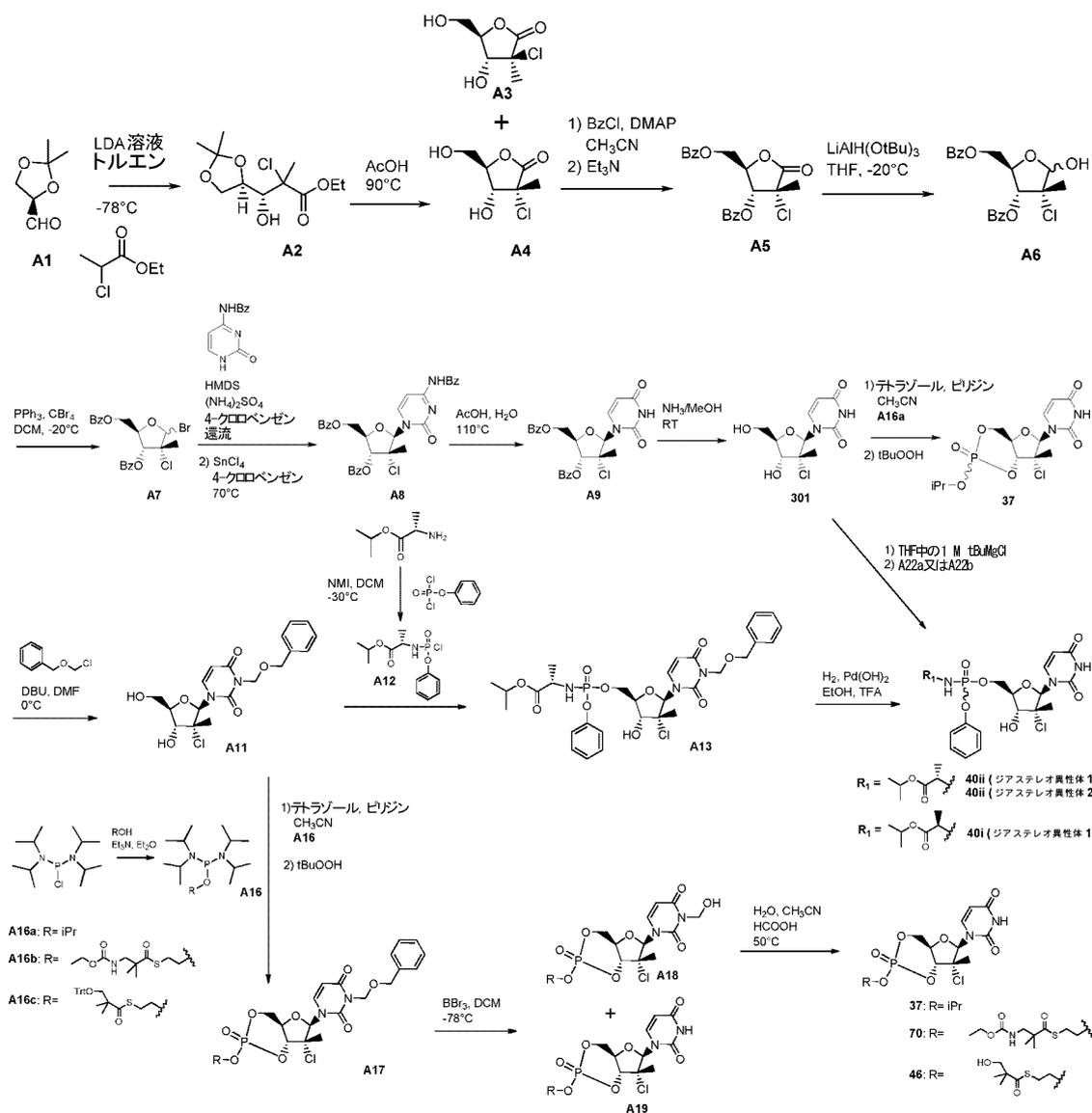
(実施例1)

(2'-クロロ2'-メチルヌクレオシド類似体の調製)

30

## 【化48】

## スキーム1



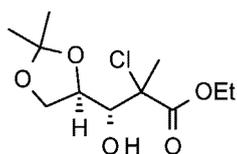
10

20

30

(エチル(3R)-2-クロロ-3-[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパノエート(A2):)

## 【化49】



40

5Lのフランジ型フラスコに、温度計、窒素注入口、均圧滴下漏斗、パプラー、及びサブシール(suba・seal)を装備した。メチルリチウム溶液(1.06L、ジエチルエーテル中1.6M、1.7当量)を添加し、該溶液を約-25 に冷却した。ジイソプロピルアミン(238ml、1.7当量)を、滴下漏斗を用いて、約40分間かけて添加した。反応液を攪拌しておき、周囲温度に一晚温めておいた。CO<sub>2</sub>(s)/アセトン冷却を該LDA溶液に適用し、約-70 に冷却した。

## 【0274】

R-グリセルアルデヒドジメチルアセタール溶液(DCM中50%)を35 の浴温で~100mbarにまで下げて蒸発させて、DCMを除去し、その後、同じビューヒ条件下で無水ヘキサン(200ml)とともに共沸させた。<sup>1</sup>H NMRを用いて、微量のDCMを除いて全て残存していることを確

50

認した。

【0275】

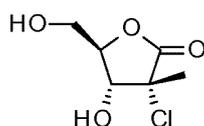
新しいアルデヒド(130g、1mol)及びエチル 2-クロロプロピオニオネート(2-chloropropionionate)(191ml、1.5当量)を1Lの丸底フラスコに入れ、これに、トルエン(800ml)を充填した。この溶液をCO<sub>2</sub>(s)/アセトン浴中で冷却し、反応混合物の内部温度を-60 よりも低く維持しながら、カニューレを通して該LDA溶液に約50分間かけて添加した。混合物を、冷却しながら(内部温度はゆっくりと-72 に下がった)、90分間攪拌し、その後、水浴を用いて30分間かけて室温に温めた。この溶液を、1.5Lの氷/水中の360gのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>に相当するリン酸二水素ナトリウム溶液に、氷浴を冷却しながら約10分間かけて添加した。混合物を20分間攪拌し、その後、分液漏斗に移し、分配した。水層をEtOAc(2×1L)でさらに抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。揮発性物質を真空中で(20m barまで下げて)除去した。得られた油状物は、加水分解された粗製物であった。

10

【0276】

((3R,4R,5R)-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルオキソラン-2-オン(A4):)

【化50】



20

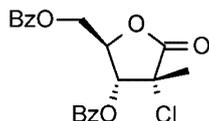
粗油状物A2を酢酸(1.5L、水中66%)に溶かし、1時間かけて90 に加熱し、その後、その温度で1時間保持した。混合物が室温にまで冷めたら、揮発性物質を真空中で除去し、トルエン(500ml)とともに共沸させた。得られた油状物を前の合成からの少量の混合材料と合わせ、2回に分けてカラム処理した(各々~1.25Lのシリカ、DCM中38 75%EtOAc)。2つの主要スポットの下の方が所望の材料であり;この材料を主要成分として含む画分を合わせ、溶媒を真空中で除去すると、82gのオレンジ色の固体が得られ、その<sup>1</sup>H NMRにより、該材料が約57%純度である(残りのうち29%が表示されたエピマーである)ことが示された。この材料を、ブタノン「良」溶媒とする、トルエン/ブタノン(600ml/~185ml)から再結晶化させた。得られた固体を濾過し、トルエン及びヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させると、約92%純度(30g)の生成物が得られた。

30

【0277】

((2R,3R,4R)-2-[(ベンゾイルオキシ)メチル]-4-クロロ-4-メチル-5-オキソオキソラン-3-イルベンゾエート(A5):)

【化51】



2Lの3首丸底フラスコに、オーバーヘッドスターラー、温度計、及び均圧滴下漏斗(N<sub>2</sub>)を装備した。アセトニトリル(1L)中の中間体A4(160mmol)、次いで、4-ジメチルアミノピリジン(3.2mmol)及び塩化ベンゾイル(352mmol)を添加した。最後に、トリエチルアミン(84mmol)を、滴下漏斗を用いて、10分間かけて添加した。トリエチルアミンの添加は軽い発熱を伴い、これにより、内部温度を25 未満に維持するための冷水浴の付加が必要なくなった。反応液を周囲温度で2.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(2L)及び半飽和ブライン(2L)とともに分液漏斗に移し、分配した。水層をEtOAc(1L)で再抽出した。合わせた有機層を50%重碳酸ナトリウム/25%ブライン(1.5L)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させると、62gの固体が得られた。これを1.8Lの1:1のトルエン/トリメチルペンタン(95 )から再結晶化させると、52.4gの生成物が得られた。

40

【0278】

50

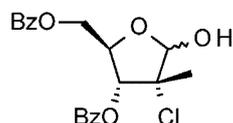
## 【化52】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 1.91 (s, 3H), 4.57 (dd,  $J = 5.12\text{Hz}$  and  $J = 12.57\text{Hz}$ , 1H), 4.77 (dd,  $J = 3.29\text{Hz}$  and  $J = 12.68\text{Hz}$ , 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 5.60 (d,  $J = 8.36\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.66 (m, 6H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z = 411.1$  ( $\text{MNa}^+$ ).

## 【0279】

(3,5-ジ-0-ベンゾイル-2-C-クロロ-2-C-メチル-D-リボフラノース(A6):)

## 【化53】



A5 (14.48 mmol) の無水テトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に、不活性雰囲気下、 $-35$  で、 $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$  (テトラヒドロフラン中 1M、21.7 mmol) を 30 分間かけて添加した。反応混合物を  $-20$  で 1 時間攪拌し、温度を  $0$  未満に維持しながら、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液の添加によりクエンチした。酢酸エチルを添加し、白色の懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル 0 ~ 20%) により精製した。生成物を真空中 ( $50$ ) で一晩乾燥させると、予想された中間体が無色の油状物として 96% 収率 (混合物 / : 45/55) で得られた。

## 【0280】

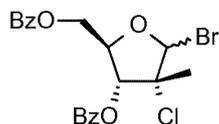
## 【化54】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 1.74 (s, 1.75 $H_\beta$ ), 1.76 (s, 1.25 $H_\alpha$ ), 4.42-4.69 (m, 3H), 5.30 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 0.55 $H_\beta$ ), 5.43-5.47 (m, 0.45 $H_\alpha$ ), 5.60 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 0.55 $H_\beta$ ), 5.78 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 0.45 $H_\alpha$ ), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z = 413$  ( $\text{MNa}^+$ ).

## 【0281】

(3,5-ジ-0-ベンゾイル-2-C-クロロ-2-C-メチル-D-アラビノフラノシルブロミド(A7):)

## 【化55】



A6 (12.80 mmol) の無水ジクロロメタン (80 ml) 溶液に、不活性雰囲気下、 $-20$  で、トリフェニルホスフィン (18.0 mmol) を添加した。反応混合物を  $-20$  で 15 分間攪拌し、 $\text{CBr}_4$  (19.2 mmol) を添加した。その後、反応混合物を  $-20$  で 1 時間攪拌した。粗製物を減圧下 (浴温  $30$  未満) で部分濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル 0 ~ 30%) により直接精製すると、糖 A7a (1.67 g) と糖 A7b (2.15 g) の混合物が無色のゴム状物質として 66% の全収率で得られた。

## 【0282】

10

20

30

40

## 【化56】

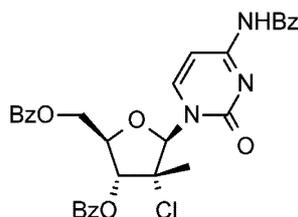
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\beta$  糖  $\delta$  (ppm) 1.93 (s, 3H), 4.60-4.88 (m, 3H), 6.08 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.06-8.12 (m, 2H);  $\alpha$  糖  $\delta$  (ppm) 1.88 (s, 3H), 4.66-4.89 (m, 3H), 5.37 (d,  $J=4.88$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.54-7.65 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.14-8.20 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z=476/478$  ( $\text{MNa}^+$ ).

## 【0283】

10

(3',5'-ジ-0-ベンゾイル-2'-C-クロロ-2'-C-メチル-4-ベンゾイル-シチジン(A8):)

## 【化57】



N-ベンゾイルシトシン(9.48mmol)及び触媒量の硫酸アンモニウムの4-クロロベンゼン(24ml)懸濁液に、HMDS(28.44mmol)を添加した。反応混合物を140℃で2時間加熱した。溶媒を不活性雰囲気下で除去し、残渣を4-クロロベンゼン(15ml)に溶かした。その後、クロロベンゼン(10ml)中のA7b(4.74mmol)を反応混合物に滴加し、次いで、 $\text{SnCl}_4$ (14.22mmol)を滴加した。該反応混合物を70℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、ジクロロメタン及び飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液で希釈した。白色の懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させると、予想された中間体が白色の固体として89%収率で得られた。

20

## 【0284】

## 【化58】

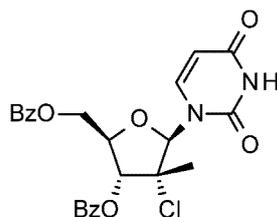
30

$^1\text{H NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 1.58 (s, 3H), 4.68-4.81 (m, 3H), 5.68 (brs, 1H), 6.55 (brs, 1H), 7.36 (d,  $J=7.84$  Hz, 1H), 7.39-7.76 (m, 9H), 7.88-8.07 (m, 6H), 8.30 (d,  $J=7.84$  Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z=588$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0285】

(3',5'-ジ-0-ベンゾイル-2'-C-クロロ-2'-C-メチルウリジン(A9):)

## 【化59】



40

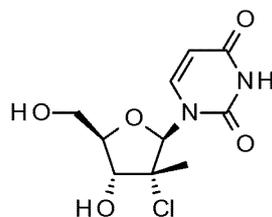
A8(4.19mmol)の酢酸/水混合物(67ml/17ml、v/v)中の懸濁液を110℃で3時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固させ、トルエンとともに共蒸発させる(3回)と、予想された中間体が定量的収率で油状物として得られ、これを次の工程に直接使用した; MS(ESI)  $m/z=485$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0286】

(2'-C-クロロ-2'-C-メチルウリジン(301):)

50

【化60】



7Nメタノールアンモニア(80ml)中の中間体A9(4.19mmol)を室温で24時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、水で希釈し、分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで抽出し、水を減圧下で除去した。残渣をフラッシュRP18ゲルクロマトグラフィー(溶離剤:水/アセトニトリル0~40%)により精製すると、純粋な予想された化合物が白色の泡状物質として79%収率で得られた。

10

【0287】

【化61】

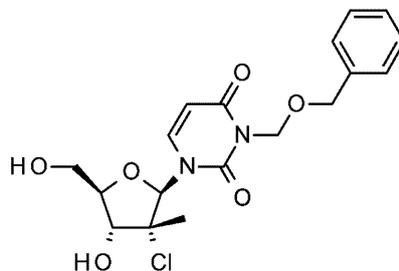
$^1\text{H NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 1.44 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 3H), 5.39 (t,  $J = 4.45$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 8.26$  Hz, 1H), 5.93 (d,  $J = 5.72$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.90$  Hz, 1H), 11.44 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z = 277$  ( $\text{MH}^+$ ).

20

【0288】

(2'-C-クロロ-2'-C-メチル-3-ベンジルオキシメチルウリジン(A11):)

【化62】



30

301(0.361mmol)の無水DMF(4ml)溶液に、 $-5^\circ\text{C}$ で、DBU(0.723mmol)、次いで、ベンジルオキシメチルクロリド(0.542mmol)を添加した。反応混合物を $-5^\circ\text{C}$ ~ $5^\circ\text{C}$ で45分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール0~10%)により精製すると、純粋な予想された中間体が白色の固体として80%収率で得られた。

【0289】

【化63】

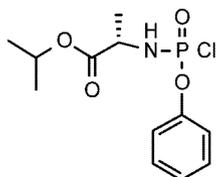
$^1\text{H NMR}$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 1.41 (s, 3H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.43 (t,  $J = 4.46$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 4.46$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 8.25 (d,  $J = 8.22$  Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z = 397$  ( $\text{MH}^+$ ).

40

【0290】

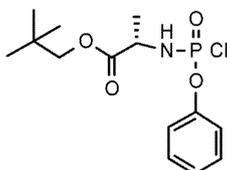
(イソプロピル(2S)-2-[[クロロ(フェノキシ)ホスホリル]アミノ]プロパノエート(A12a):)

## 【化64】



(2,2-ジメチルプロピル(2S)-2-[[クロロ(フェノキシ)ホスホリル]アミノ]プロパノエート (A12b):)

## 【化65】



窒素下のアミノエステル、HCl塩(0.434mmol)の無水ジクロロメタン(又はアセトニトリル)(4ml)溶液(3回の真空/窒素)に、-30 で、フェニルジクロロホスフェート(0.434mmol)、次いで、N-メチルイミダゾール(2.90mmol)(又はA12bについては、1.45mmolだけ)を添加した。反応混合物を-30 で1時間攪拌した。反応をLC/MSによりモニタリングして(試料をメタノール又は水によりクエンチして)、予想された中間体A12a [MS(ESI) m/z = 302(MH<sup>+</sup>) (-OMe化合物)]又はA12b[MS(ESI) m/z = 314(MH<sup>+</sup>)]の完全な形成を確認した。

## 【0291】

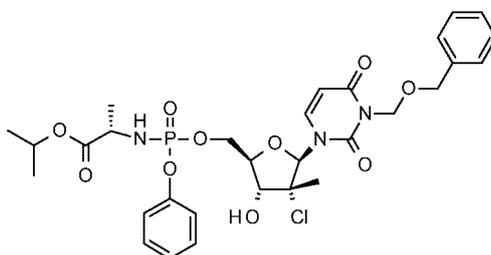
(化合物(A13a)、(A13b)、又は(83ii):)

A12を含む先の反応混合物に、A11(又は302)(0.29mmol)を、窒素下、-25 で添加した。反応混合物を室温にまで一晩ゆっくりと温めておき、その後、ジクロロメタン及び水で(又はNaHCO<sub>3</sub>及びEtOAcで)希釈した。有機層を抽出し、乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール0~10%)(A29については、その後、分取HPLC)により精製した。

## 【0292】

## 【化66】

## 化合物 (A13a):



ジアステレオ異性体の混合物; MS(ESI) m/z = 666(MH<sup>+</sup>)。

## 【0293】

10

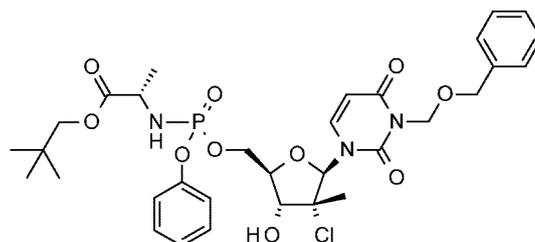
20

30

40

【化67】

## 化合物 (A13b):



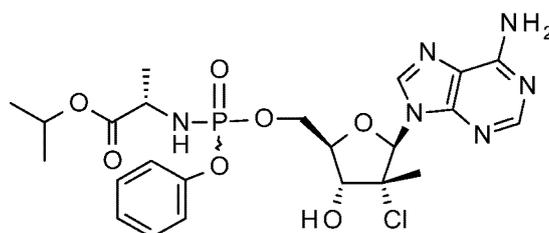
10

ジアステレオ異性体の混合物; MS(ESI)  $m/z = 692.3$  (MH<sup>+</sup>).

【0294】

【化68】

## 化合物 (83ii):



20

ガラス状固体;

【化69】

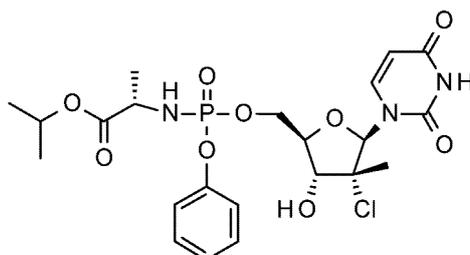
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.19-1.24 (m, 9H), 1.35 (d,  $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.31 (d,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.41 (d,  $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.98 (heptuplet,  $J = 6.28$ Hz, 1H), 6.38 (brs, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 8.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.96 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 569.20$  (MH<sup>+</sup>).

30

【0295】

【化70】

## 化合物 (40iia) 及び (40iib):



40

A13(0.29mmol)の無水エタノール(6ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(2.9mmol)を滴加し(その後、真空/窒素で3回パージし)、次いで、水酸化パラジウム(炭素上20%)を添加した。反応混合物を、真空/窒素で3回、真空/水素で3回パージし、その後、水素下で5時間撹拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗化合物を分取MS/HPLCにより精製すると、2つの純粋な化合物が48%

50

全収率で得られた。

【0296】

(化合物40ii (ジアステレオ異性体1):)

白色の固体;

【化71】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$

(ppm) 1.22-1.26 (m, 6H), 1.37 (d,  $J = 7.08$  Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 2H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.45-4.57 (m, 2H), 4.97-5.07 (m, 1H), 5.57 (d,  $J = 8.20$  Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.18-7.37 (m, 5H), 7.44 (d,  $J = 8.20$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.20 (s, 1P); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 546$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

【0297】

(化合物40ii (ジアステレオ異性体2):)

白色の固体;

【化72】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$

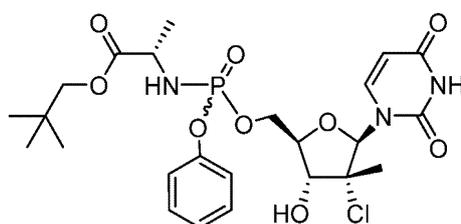
(ppm) 1.24-1.26 (m, 6H), 1.36 (d,  $J = 7.04$  Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.68 (d,  $J = 8.20$  Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 7.60 (d,  $J = 8.20$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.47 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 546$  ( $\text{MH}^+$ ).

20

【0298】

【化73】

化合物 42ii:



30

化合物42iiを、化合物40iiについて記載されている通りに、化合物A13b(0.144mmol)から合成した。

【0299】

白色の固体;

【化74】

$^1\text{H NMR}$  (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.94 (s, 9H), 1.40 (d,  $J = 7.10$

Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.76 (d,  $J = 10.43$  Hz, 1H), 3.86 (d,  $J = 10.44$  Hz, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 5.62 (d,  $J = 8.18$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.18$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (MeOD, 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) 3.68 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 574.08$  ( $\text{MH}^+$ ).

40

【0300】

(一般的な方法A)

以下の手順を用いて、中間体A16a、A16b、A16c、及びA16dを得た。

50

## 【0301】

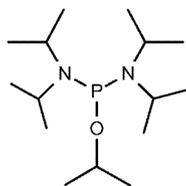
窒素下の2-ビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン(4.25mmol)の無水ジエチルエーテル(5mL/mmol)溶液(3回の真空/窒素)に、-15℃で、トリエチルアミン(12.70mmol)、次いで、適当なアルコール(5.08mmol)の無水エーテル(2.5mL/mmol)溶液を添加した。反応混合物を-15℃で1.5時間攪拌し、その後、室温にまで温めておき、室温で3.5時間攪拌した。該反応混合物をオートカップ(0.45μm)に通して濾過して、塩を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を、窒素下、減圧下で蒸発させると、予想された中間体が得られた。

## 【0302】

(2-ビス(ジイソプロピルアミノ)イソプロポキシホスフィン(A16a):)

10

## 【化75】



無色の油状物; 94%収率;

## 【化76】

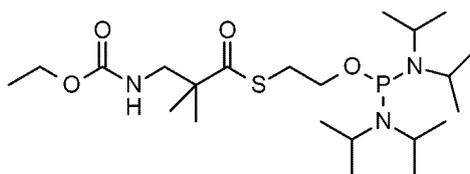
20

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 114.98 (s, 1P).

## 【0303】

(S-[2-ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニルオキシエチル]-3-(エトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチル-プロパンチオエート(A16b):)

## 【化77】



30

黄色の油状物; 定量的収率;

## 【化78】

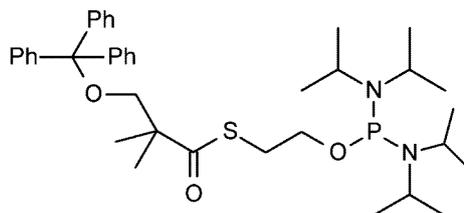
$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz)  $\delta$  124.62 (s, 1P).

## 【0304】

(S-[2-ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニルオキシエチル]-2,2-ジメチル-3-トリチルオキシ-プロパンチオエート(A16c):)

## 【化79】

40



定量的収率;

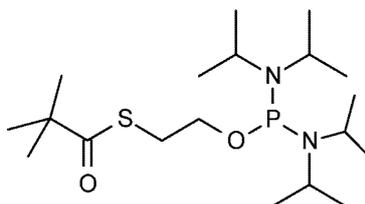
【化80】

 $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz)  $\delta$  124.79 (s, 1P).

【0305】

(S-[2-ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニルオキシエチル]2,2-ジメチルプロパンチオエート(16d):)

【化81】



10

定量的収率;

【化82】

 $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz)  $\delta$  124.83 (s, 1P).

【0306】

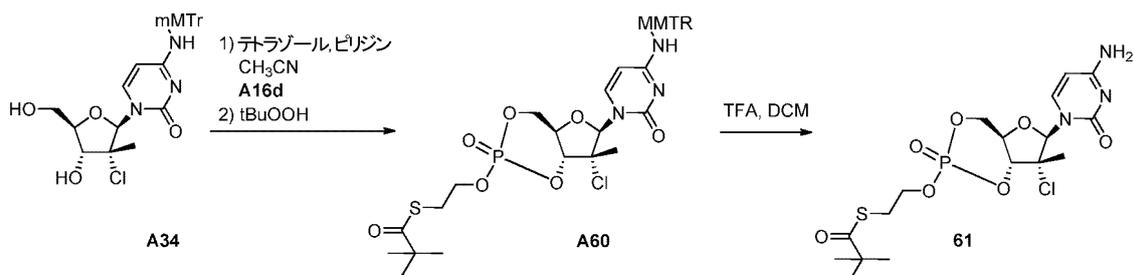
(一般的な方法B)

以下の手順を用いて、中間体A17a、A17b、A17c、37、及びA60を得た。

20

【0307】

【化83】

スキーム6

30

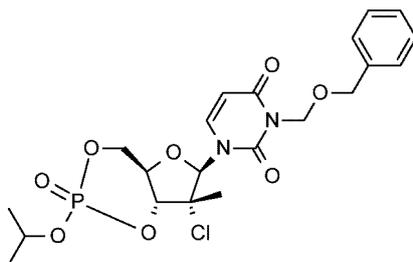
A11(又はA34)(1.41mmol)の無水ピリジン(6.5mL/mmol)溶液に、テトラゾール(アセトニトリル中、0.45M)(6.5mL/mmol)を添加した。該溶液を-5 に冷却し、A16(2.12mmol)の無水アセトニトリル(3.2mL/mmol)溶液を添加した。反応混合物を-5 で1時間攪拌し、その後、室温にまで温めておき、室温で2.5時間攪拌した。tert-ブチルヒドロペルオキシド(デカン中、5~6M)(0.5mL/mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗化合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製すると、対応する中間体の予想された混合物が得られた。

40

【0308】

【化84】

## 化合物 (A17a):



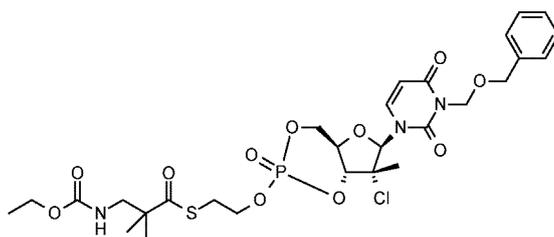
10

無色のゴム状物質; 90%; MS(ESI)  $m/z = 501(MH^+)$ 。

【0309】

【化85】

## 化合物 (A17b):



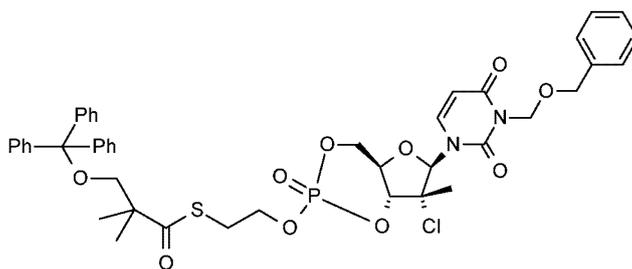
20

無色の油状物; 定量的収率; MS(ESI)  $m/z = 690(MH^+)$ 。

【0310】

【化86】

## 化合物 (A17c):



30

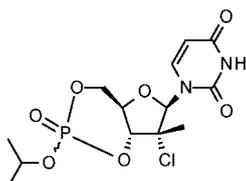
無色のゴム状物質; 11%; MS(ESI)  $m/z = 859(MH^+)$ 。

【0311】

【化87】

## 化合物 37 (ジアステレオ異性体2):

40



この場合、tert-ブチルヒドロペルオキシドを0 で添加し、反応混合物をこの温度で30分間撹拌した。濃縮後、粗製物をDCMに溶解させ、1N HCl溶液で洗浄した。該粗製物を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー及びフラッシュRP18ゲルクロマトグラフィーにより精製すると、2つのジアステレオ異性体が分離した。白色の固体; 19%収率。

50

【 0 3 1 2 】

【 化 8 8 】

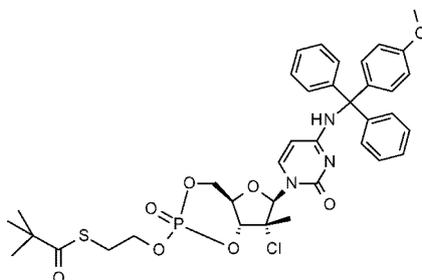
$^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.39-1.42 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 4.50-4.82 (m, 5H), 5.78 (d,  $J = 8.12\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (MeOD, 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) -5.55 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 381$  ( $\text{MH}^+$ ).

【 0 3 1 3 】

【 化 8 9 】

## 化合物 (A60):

10



濃縮後、粗製物をEtOAcに溶解させ、1N HCl溶液、 $\text{H}_2\text{O}$ 、及びブラインで洗浄した。該粗製物をシリカゲルカラム上でのクロマトグラフィー(溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /エタノール0~2%)により精製した。52%収率; MS(ESI)  $m/z = 754$  ( $\text{MH}^+$ )。 20

【 0 3 1 4 】

(一般的な方法C)

以下の手順を用いて、中間体A18a(ジアステレオ異性体の混合物)及び37(ジアステレオ異性体の混合物)、70(純粋なジアステレオ異性体)及び46(純粋なジアステレオ異性体)を得た。

【 0 3 1 5 】

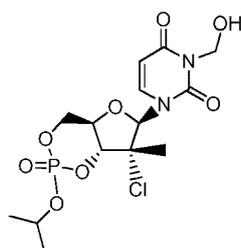
窒素下の中間体A17(1.71mmol)の無水ジクロロメタン(50ml)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ で、三臭化ホウ素(1.0M)のジクロロメタン(5.12mmol)溶液を滴加した。反応混合物を $-78^\circ\text{C}$ で1時間撹拌した。その後、三臭化ホウ素(1.0M)の無水ジクロロメタン(5.12mmol)溶液を2回滴加し、反応混合物を $-78^\circ\text{C}$ で3時間撹拌した。その後、該反応混合物を、 $-78^\circ\text{C}$ で添加される $\text{NaHCO}_3$ の飽和水溶液でクエンチし、室温に温めておいた。水層をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させると、粗混合物が得られた。 30

【 0 3 1 6 】

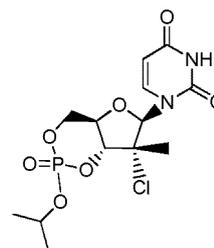
【 化 9 0 】

## 化合物 (A18a) 及び (37):

40



A18a (ジアステレオマーの混合物)



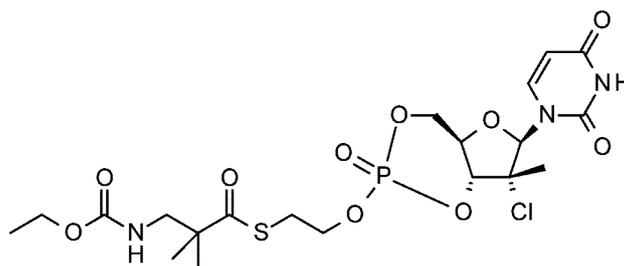
37 (ジアステレオマーの混合物)

粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール0~10%)により精製すると、4つの化合物の混合物に対応する帯黄色の固体が20%全収率で得られた; MS(ESI)  $m/z = 411$  ( $\text{MH}^+$ ); MS(ESI)  $m/z = 381$  ( $\text{MH}^+$ )。 50

【 0 3 1 7 】

【 化 9 1 】

## 化合物 (70):



10

粗混合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー及び分取HPLCにより精製すると、純粋な予想されたジアステレオ異性体が白色の固体として得られた;

【 化 9 2 】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400

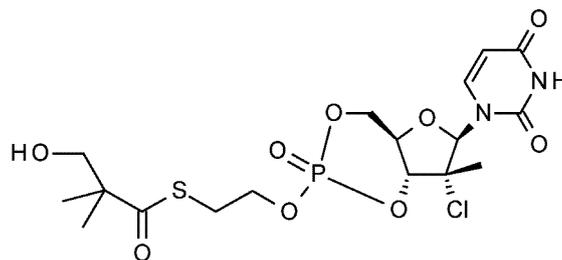
MHz)  $\delta$  (ppm) 1.24 (t,  $J = 7.03$  Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.62 (s, 3H), 3.20 (t,  $J = 6.26$  Hz, 2H), 3.34 (d,  $J = 6.65$  Hz, 2H), 4.11 (q,  $J = 7.03$  Hz, 2H), 4.23-4.30 (m, 3H), 4.44-4.61 (m, 2H), 4.68-4.77 (m, 1H), 5.07 (brs, 1H), 5.82 (d,  $J = 7.66$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.66$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) -4.56 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 570$  ( $\text{MH}^+$ ).

20

【 0 3 1 8 】

【 化 9 3 】

## 化合物 (46):



30

粗製物を分取HPLCにより直接精製すると、純粋な予想されたジアステレオ異性体が白色の固体として15%収率で得られた;

【 化 9 4 】

 $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.23 (s,

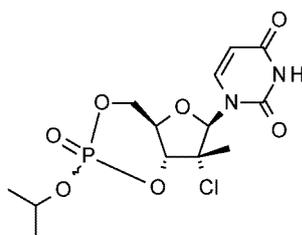
6H), 1.61 (s, 3H), 3.24 (t,  $J = 6.49$  Hz, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.22-4.27 (m, 2H), 4.59-4.75 (m, 3H), 4.79-4.86 (m, 1H), 5.78 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (MeOD, 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) -5.44 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 499$  ( $\text{MH}^+$ ).

40

【 0 3 1 9 】

【化95】

化合物(37a)及び(37b):



水/アセトニトリルの混合物(1/1: 6ml)中のA18a(0.24mmol)の溶液に、ギ酸(0.5ml + 0.3 ml)を添加した。反応混合物を50 で24時間及び55 で6時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗化合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/メタノール4~10%)により精製すると、2つの純粋なジアステレオ異性体が63%全収率で得られた。

【0320】

(化合物37(ジアステレオ異性体1):)

白色の固体;

【化96】

 $^1\text{H NMR}$  (MeOD, 400 MHz):  $\delta$ 

(ppm) 1.42-1.46 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 4.30-4.43 (m, 2H), 4.62-4.82 (m 3H), 5.78 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (MeOD, 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) -7.37 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 381$ , ( $\text{MH}^+$ ).

【0321】

(化合物37(ジアステレオ異性体2):)

白色の固体;

【化97】

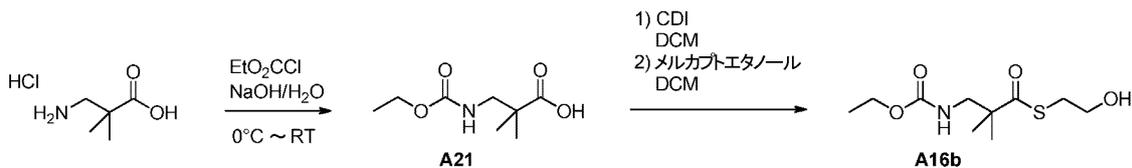
 $^1\text{H NMR}$  (MeOD, 400 MHz):  $\delta$ 

(ppm) 1.39-1.42 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 4.50-4.82 (m, 5H), 5.78 (d,  $J = 8.12$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.20$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (MeOD, 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) -5.55 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 381$ , ( $\text{MH}^+$ ).

【0322】

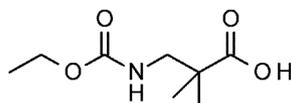
【化98】

スキーム2



(3-(エトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチル-プロパン酸(A21):)

【化99】



0 の3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン酸塩酸塩(65.10mmol)の2N NaOH(60mL)溶液に、ク

50

クロロギ酸エチル(65.10mmol)と2N NaOH(130mmol)を同時に添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、室温にまで温めておいた。反応を室温で1時間攪拌した。反応が終了していなかったため、クロロギ酸エチル(65.10mmol)及び2N NaOH(130mmol)を0℃で再び添加し、混合物を0℃で45分間攪拌した。水層をジエチルエーテルで2回抽出し、0℃で2N HClにより酸性化させた。水層をDCMで抽出し、有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、表題中間体が黄色の油状物として73%収率で得られた。

【化100】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.20-1.26 (m, 9H), 3.29-3.32 (m, 2H), 4.09-4.14

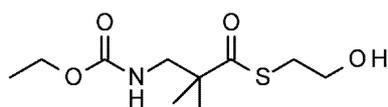
(m, 2H), 5.15 (brs, 1H); MS (ESI)  $m/z = 190$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

【0323】

(S-(2-ヒドロキシエチル)3-(エトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチル-プロパンチオエーtert (A16b):)

【化101】



室温の中間体A21(47.5mmol)のDCM(1mL/mmol)溶液に、CDI(61.8mmol)を少しずつ添加し、反応混合物を30分間攪拌した。DCM(5mL/mmol)を添加し、混合物を0℃にまで冷却した後、2-メルカプトエタノール(61.8mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液を添加し、混合物をDCMで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/CH<sub>3</sub>OH 0~10%)により精製すると、予想された中間体が無色の油状物として94%収率で得られた。

20

【0324】

【化102】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.23 (t,  $J = 7.10$  Hz, 3H), 1.27 (s, 6H), 3.08 (t,  $J =$

5.90 Hz, 2H), 3.35 (d,  $J = 6.70$  Hz, 2H), 3.76 (t,  $J = 5.90$  Hz, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.10$  Hz, 2H),

5 (brs, 1H); MS (ESI)  $m/z = 272$  ( $\text{MNa}^+$ ).

30

【0325】

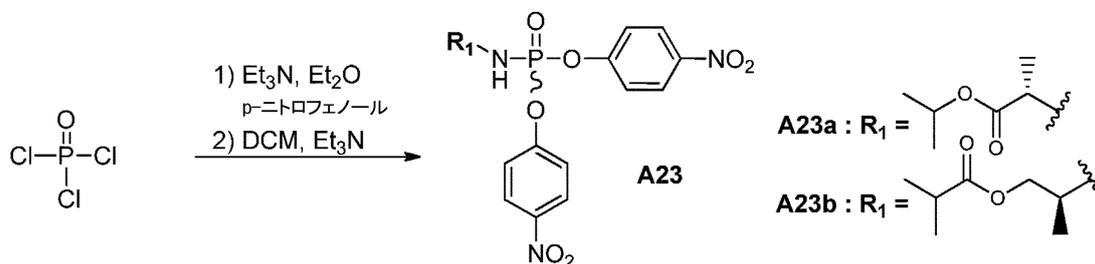
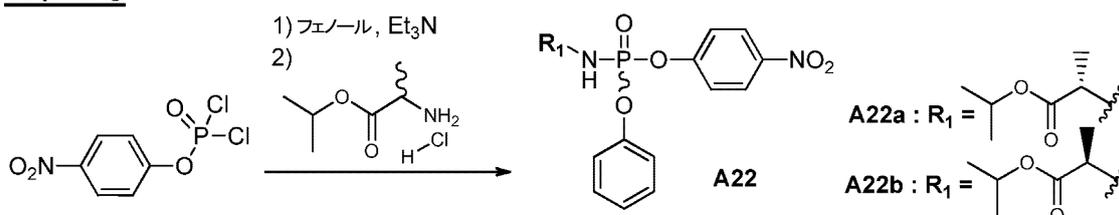
(一般的な方法D)

以下の手順を用いて、中間体A22a、A22b、A22c、及びA22dを得た。

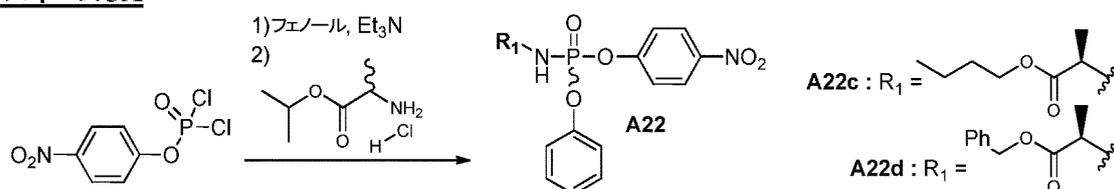
【0326】

## 【化103】

## スキーム3



## スキーム3A

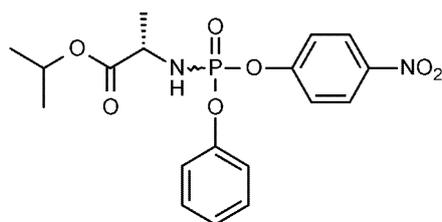


4-ニトロフェニルジクロロホスフェート (Aldrich) (14.91mmol) のDCM (30mL) 攪拌溶液に、フェノール (Aldrich) (14.91mmol) 及びTEA (16.40mmol) のDCM (30mL) 溶液を -78 で20分間かけて添加した。反応混合物を -78 で30分間攪拌し、その後、L-又はD-アラニンイソプロピルエチルエステル塩酸塩 (14.91mmol) を0 のDCM (30mL) 中に含む別の丸底フラスコに移した。該混合物に、TEA (31.31mmol) を15分間かけて添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、その後、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル (45mL) で粉碎化し、白色の固体を濾過除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル-石油エーテル/酢酸エチル20%) により精製すると、予想された中間体が得られた。

## 【0327】

(イソプロピル(2S)-2-[[[4-ニトロフェノキシ]-フェノキシ-ホスホリル]アミノ]プロパノエート (A22a):)

## 【化104】



60% 収率;

10

20

30

40

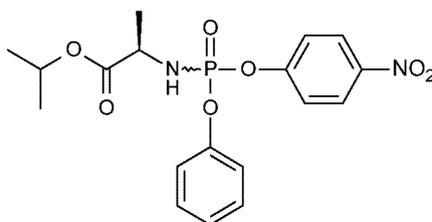
## 【化105】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.15 (d,  $J = 6.26\text{Hz}$ , 3H), 1.16 (d,  $J = 6.26\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (m, 3H), 3.83 (dd,  $J = 9.7$  and  $11.76\text{Hz}$ , 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.94 (heptuplet,  $J = 6.26\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 8.16 (dd,  $J = 1.72$  and  $9.07\text{Hz}$ , 2H);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P); MS (ESI)  $m/z = 409.14$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0328】

(イソプロピル(2R)-2-[[[4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリル]アミノ]プロパノエート (A22b):)

## 【化106】



80% 収率;

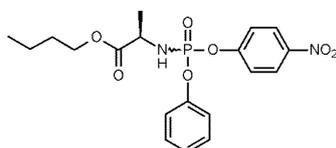
## 【化107】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.22 (d,  $J = 6.28\text{ Hz}$ , 3H), 1.23 (d,  $J = 6.28\text{ Hz}$ , 3H), 1.40 (m, 3H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 5.01 (heptuplet,  $J = 6.30\text{Hz}$ , 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.22 (dd,  $J = 1.74\text{Hz}$  and  $8.95\text{Hz}$ , 2H);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P); MS (ESI)  $m/z = 409.14$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0329】

(ブチル(2R)-2-[[[4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリル]アミノ]プロパノエート (A22c):)

## 【化108】



72% 収率; 黄色の油状物;

## 【化109】

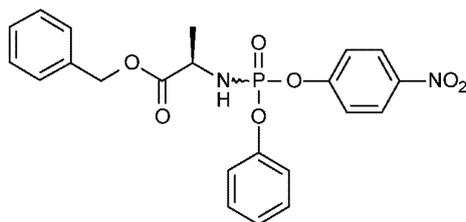
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 0.92 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.40-1.43 (m, 3H), 1.56-1.63 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 3H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.23 (dd,  $J = 1.77\text{Hz}$  and  $9.01\text{Hz}$ , 2H); MS (ESI)  $m/z = 423$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0330】

(ベンジル(2R)-2-[[[4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリル]アミノ]プロパノエート (A22d):)

40

## 【化110】



89% 収率; 黄色の油状物;

## 【化111】

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.41-1.44 (m, 3H),  
3.82-3.88 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 5.14-5.15 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.28-7.38 (m,  
9H), 8.16-8.21 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z = 457$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0331】

(一般的な方法E)

以下の手順を用いて、中間体A23a及びA23bを得た。

## 【0332】

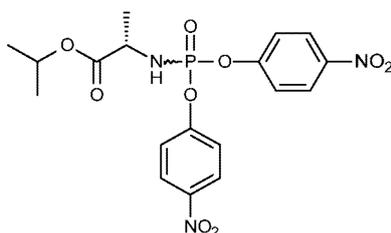
窒素下、 $-10$  (又は $-80$ ) のp-ニトロフェノール(20.2mmol)の $\text{Et}_2\text{O}$ (100mL) 20  
 攪拌溶液に、塩化ホスホリル(10.1mmol)、次いで、TEA(20.2mmol)を滴加した。反応混合物を室温に  
 まで温めておき、この温度で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製物をDCM(100mL)に溶  
 解させ、 $0$  にまで冷却した。アミノ化合物(10.1mmol)、次いで、TEA(20.2mmol)を滴加し  
 た。反応混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物を蒸発させ、シリカゲル上でのクロマ  
 トグラフィー(溶離剤:石油エーテル/酢酸エチル0~70%)により直接精製すると、予想さ  
 れた中間体を得られた。

## 【0333】

(イソプロピル(2S)-2-[ビス(4-ニトロフェノキシ)ホスホリルアミノ]プロパノエート(A23  
 a):)

## 【化112】

30



帯黄色の油状物; 31% 収率;

## 【化113】

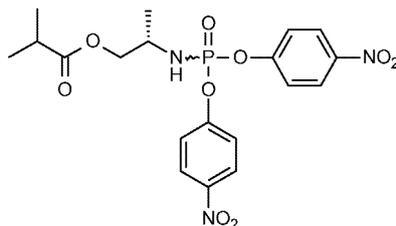
40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.23-1.25 (m,  
6H), 1.42 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H), 4.03-4.15 (m, 2H), 5.02 (heptuplet,  $J = 6.23\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.46  
(m, 4H), 8.25 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 4H);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) -3.60 (s, 1P).

## 【0334】

([(2S)-2-[ビス(4-ニトロフェノキシ)ホスホリルアミノ]プロピル] 2-メチルプロパノエ  
 ート(A23b):)

## 【化 1 1 4】



ベージュ色～黄色の個体；50%収率；

## 【化 1 1 5】

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.15 (d,  $J = 6.93\text{Hz}$ , 6H), 1.24 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H), 2.51 (heptuplet,  $J = 6.99\text{Hz}$ , 1H), 3.37 (dd,  $J = 9.88$  and  $12.40\text{Hz}$ , 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.97-4 (m, 1H), 4.12 (dd,  $J = 5.55$  and  $11.31\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.45 (m, 4H), 8.26 (d,  $J = 9.07\text{Hz}$ , 4H);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) -3.07 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 468$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0 3 3 5】

(一般的な方法F)

以下の手順を用いて、化合物40i及び40iiを得た。

20

## 【0 3 3 6】

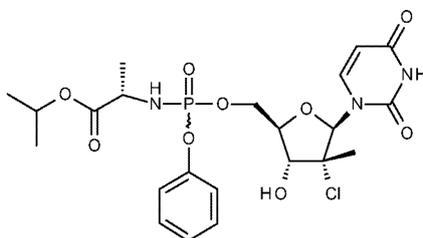
化合物301 (15mmol) のTHF (5mL/mmol) 溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (THF中、1M) (31mmol) を10分間かけて添加した。THF (20mL) 中の適当な中間体A22 (18mmol) を添加し、反応混合物を室温で3日間撹拌した。該反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチした。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、水で洗浄した。有機層を水性重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: DCM-DCM/MeOH 2%) により精製すると、ジアステレオ異性体が分離した。

## 【0 3 3 7】

## 【化 1 1 6】

30

化合物 40ii (ジアステレオ異性体2):



白色の固体；13%収率；

## 【化 1 1 7】

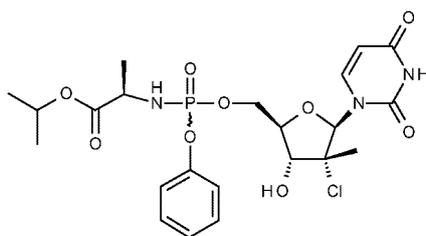
40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.24-1.26 (m, 6H), 1.36 (d,  $J = 7.04\text{Hz}$ , 3H), 1.59 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.68 (d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 1H), 6.42 (s, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 7.60 (d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.47 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 546.2$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0 3 3 8】

【化 1 1 8】

化合物 40i (ジアステレオ異性体1):



10

この場合、シリカゲル上でのクロマトグラフィーの後、ジアステレオ異性体の混合物を分取HPLCにより精製した。

【 0 3 3 9】

白色の固体; 3% 収率;

【化 1 1 9】

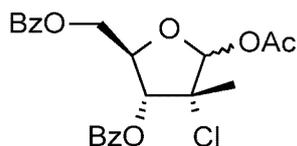
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.25 (d,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 6H),1.38 (d,  $J = 7.04\text{Hz}$ , 3H), 1.51 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 4.15 (dd,  $J =$ 1.62 and 9.24Hz, 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 5.03 (heptuplet,  $J = 6.26\text{Hz}$ , 1H), 5.56 (dd,  $J = 2.29$ and 8.18Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 3H), 8.06 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.35 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 546.20$  ( $\text{MH}^+$ ).

20

【 0 3 4 0】

(3,5-ジ-0-ベンゾイル-2-C-クロロ-2-C-メチルアラビノフラノシルアセテート(A25):)

【化 1 2 0】



30

化合物A6(84.44mmol)のピリジン(400mL)溶液に、窒素下でDMAP(0.06g/mmol)を添加し、次いで、0 で $\text{Ac}_2\text{O}$ (844.4mmol)を添加した。反応混合物を2時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、減圧下、トルエンとともに共蒸発させた。残渣をDCMで希釈し、1N HCl溶液及び $\text{NaHCO}_3$ の飽和溶液で洗浄した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(PE~PE/EtOAc 60/40)により精製すると、予想された中間体が82%収率で得られた。

【 0 3 4 1】

【化 1 2 1】

 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.69 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 4.43 (dd,  $J = 4.30$ and 11.7Hz, 1H), 4.65-4.74 (m, 2H), 5.78 (d,  $J = 7.89\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (s, 1H), 7.34-7.38 (m,

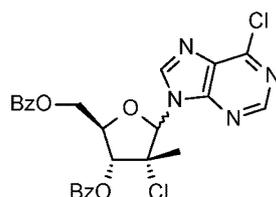
2H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 2H).

40

【 0 3 4 2】

## 【化 1 2 2】

## 化合物 (A26):



(第一の手順:)

6-クロロプリン(99.3mmol)、BSA(66.2mmol)のトルエン(150mL)溶液を、窒素下、110 で45分間加熱した。化合物A7(33.1mmol)のトルエン(150mL)溶液を、窒素下、室温で添加し、次いで、TMSOTf(115.8mmol)を添加した。反応混合物を、窒素下、110 で一晩撹拌した。冷却後、該反応混合物を300mLの飽和重炭酸塩溶液と200mLのEtOAcの溶液に添加した。水層をEtOAcで2回抽出し、有機層を相分離器に通して濾過して乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM~DCM/MeOH 95/5)により精製すると、化合物と化合物の混合物が白色の固体として24%収率で得られた。

10

## 【 0 3 4 3】

(第二の手順:)

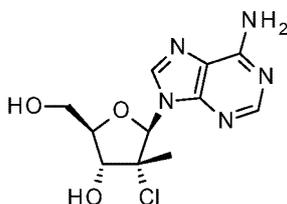
化合物A25(11.55mmol)及び6-クロロプリン(12.68mmol)のアセトニトリル(115mL)溶液に、窒素下でDBU(34.65mmol)を添加し、次いで、0 でTMSOTf(46.2mmol)を添加した。反応混合物を60 で2時間加熱し、その後、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液に0 でゆっくりと添加した。EtOAcを添加し、水層を3回抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM~DCM/MeOH 98/2)により精製すると、化合物と化合物の混合物が白色の泡状物質として50%収率で得られた; MS(ESI)  $m/z = 527$  (MH<sup>+</sup>)。

20

## 【 0 3 4 4】

(2'-C-クロロ-2'-C-メチルアデノシン(302):)

## 【化 1 2 3】



30

メタノール中の7Nアンモニア溶液中の化合物A26(14.9mmol)の溶液を、0 で、アンモニアガスで飽和させた。密閉鋼製シリンダー中の反応混合物を100 で3時間加熱した。該反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈した。白色の固体を濾過し、EtOAcで洗浄し、乾燥させた。該固体をフラッシュRP18ゲルクロマトグラフィーにより精製すると、純粋な化合物が白色の固体として18%収率で得られた。

40

## 【 0 3 4 5】

## 【化 1 2 4】

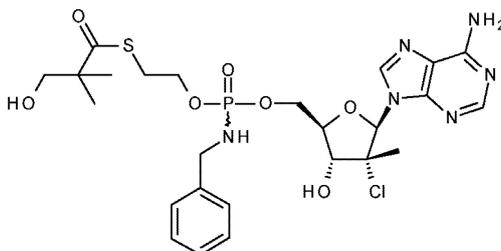
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 1.18 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 4.36 (dd,  $J = 6.27$  and  $8.77$ Hz, 1H), 5.38-5.40 (m, 1H), 5.96 (d,  $J = 6.04$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.37 (brs, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z = 300$  (MH<sup>+</sup>)。

## 【 0 3 4 6】

50

【化125】

## 化合物 (93):



窒素下、0 °C の化合物302 (1mmol) 及びH-ホスホネート (1.5mmol) のピリジン (12mL/mmol) 溶液に、塩化ピパロイル (2mmol) を滴加した。反応混合物を0 °C で1時間撹拌した。該混合物を撹拌中の0.5M NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (25mL) 及びEtOAc (25mL) に添加した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を0.5M NH<sub>4</sub>Cl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をDCM (12mL) 及びCCl<sub>4</sub> (6mL) で溶解させた。ベンジルアミン (5mmol) を添加し、反応混合物を室温で1.5時間撹拌した。該反応混合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: DCM ~ DCM/MeOH 95/5) により精製すると、無色の固体が得られた。生成物をDCM (12mL) に溶解させ、TFA (0.3mL) を、窒素下、0 °C で添加した。反応混合物を0 °C で1時間撹拌し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM ~ DCM/MeOH 90/10) 及び分取HPLCにより精製すると、純粋な化合物が白色の固体として26% 収率で得られた。

【0347】

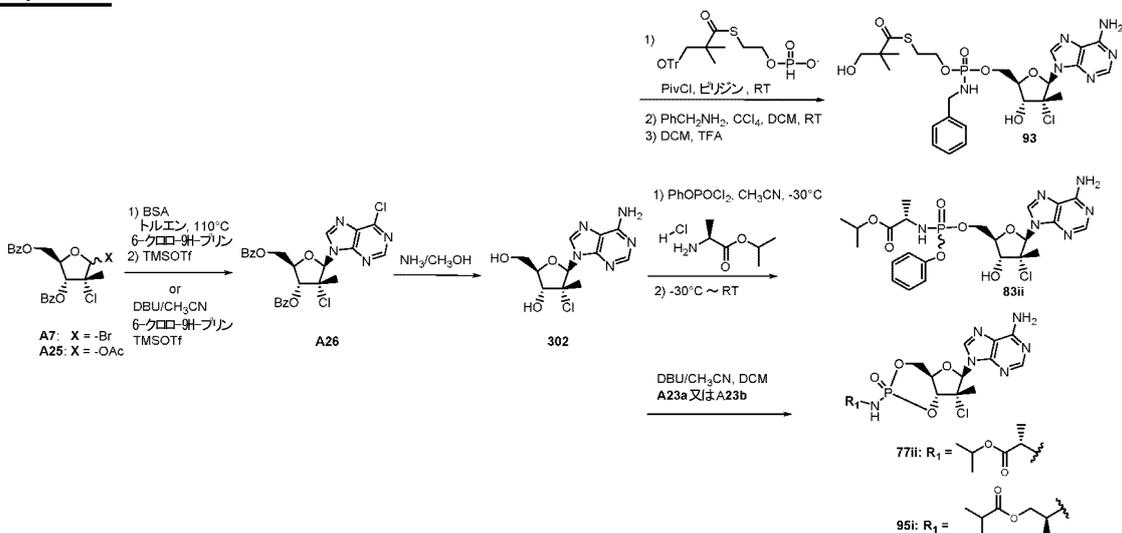
【化126】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): δ (ppm) 1.08 (s, 6H), 1.22 (s, 3H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.41 (d, *J* = 4.85Hz, 2H), 3.80-3.98 (m, 4H), 4.12-4.16 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 2H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.90-4.93 (m, 1H), 5.67-5.74 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 5H), 7.38 (brs, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 161.98 MHz): δ (ppm) 9.74 (s, 1P); MS (ESI) *m/z* = 629.24 (MH<sup>+</sup>).

【0348】

【化127】

## スキーム 4



(一般的な方法G)

以下の手順を用いて、化合物77ii及び95iを得た。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 4 9 】

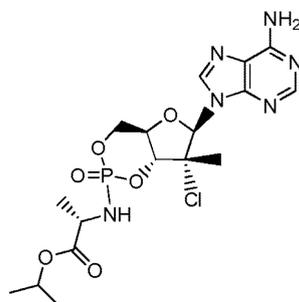
化合物302(0.67mmol)及びDBU(1.53mmol)の $\text{CH}_3\text{CN}$ (25mL/mmol)溶液に、窒素下で適当な化合物A23(0.80mmol)を添加し、DCM(25mL/mmol)に溶解させた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗製物(ジアステレオ異性体の混合物)をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM ~ DCM/MeOH 90/10)により精製すると、純粋な予想された化合物が得られた。

## 【 0 3 5 0 】

## 【 化 1 2 8 】

## 化合物 (77ii):

10



この場合、純粋な予想された化合物は、シリカゲル上でのクロマトグラフィー及び分取 HPLCによる精製の後に得られた;白色の固体; 21% 収率;

20

## 【 化 1 2 9 】

 $^1\text{H}$  NMR

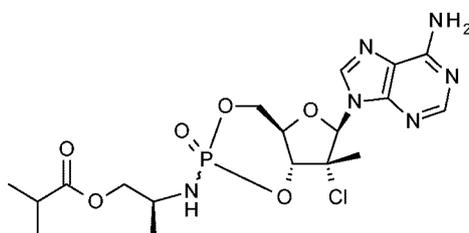
( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.28 (d,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 3H), 1.29 (d,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 3H), 1.44 (s, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.93\text{Hz}$ , 3H), 3.94-4.10 (m, 2H), 4.58-4.70 (m, 3H), 5.09 (heptuplet,  $J = 6.23\text{Hz}$ , 1H), 5.68 (s, 2H), 5.89 (brs, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 2.96 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 475.20$  ( $\text{MH}^+$ ).

30

## 【 0 3 5 1 】

## 【 化 1 3 0 】

## 化合物 (95i):



40

帯黄色の粉末; 15% 収率;

## 【化131】

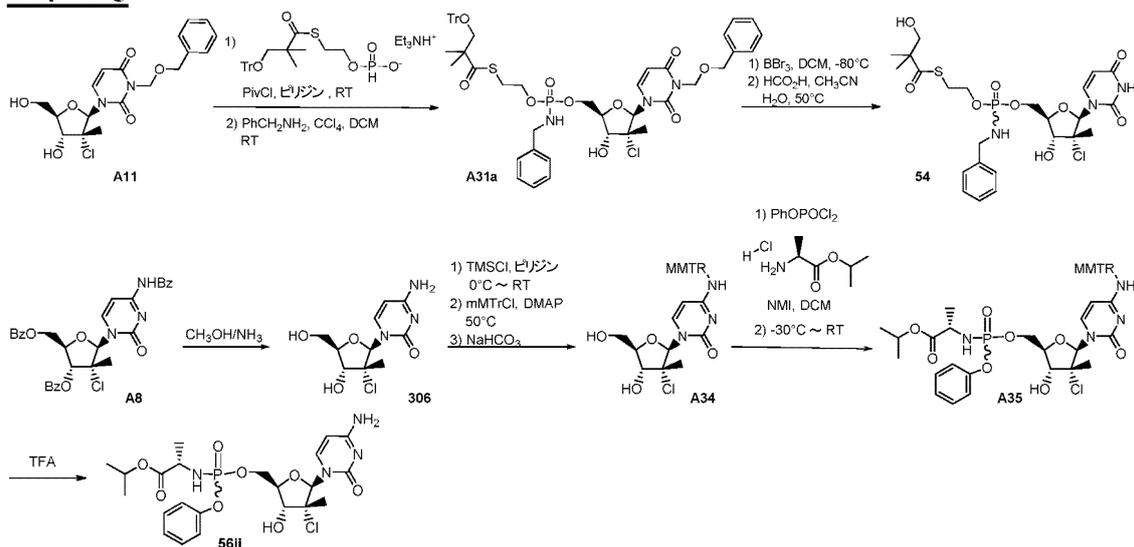
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.09 (dd,  $J = 1.15$  and  $6.98\text{Hz}$ , 6H), 1.14 (d,  $J = 6.62\text{Hz}$ , 3H), 1.34 (s, 3H), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J = 6.27$  and  $10.71\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (dd,  $J = 6.26$  and  $10.74\text{Hz}$ , 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 5.63-5.69 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.45 (brs, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.34 (s, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.63 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 489.1$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

## 【0352】

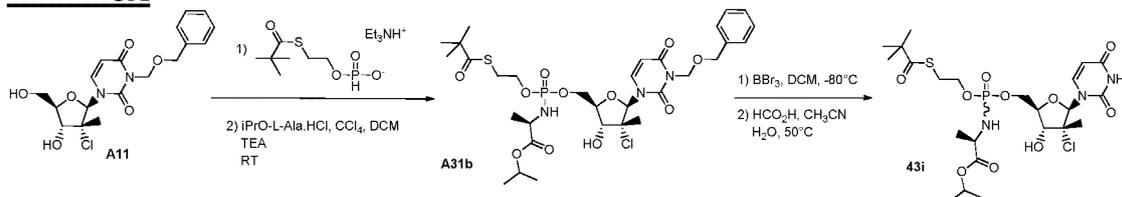
## 【化132】

## スキーム5



20

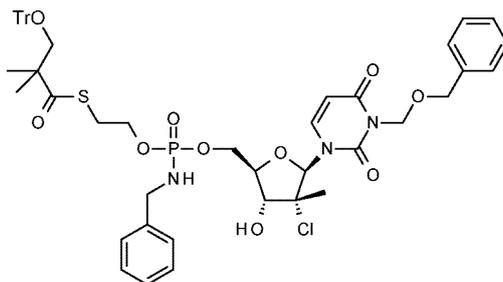
## スキーム5A



30

## 【化133】

## 化合物(A31a):



40

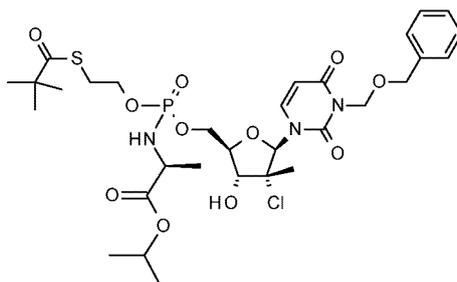
化合物A31a(ジアステレオ異性体の混合物)を、化合物88について記載されている通りにはあるが、脱保護(DCM/TFA)の工程を除いて、中間体A11(0.63mmol)及び適当なH-ホスホネート(0.954mmol)から合成した。63%収率; MS(ESI)  $m/z = 966.9$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 【0353】

50

【化 1 3 4】

## 化合物 (A31b):



10

窒素下、0 の化合物A11(0.302mmol)及びH-ホスホネート(0.454mmol)のピリジン(10mL/mmol)溶液に、塩化ピバロイル(0.604mmol)を滴加した。反応混合物を室温で温めておき、3時間撹拌した。該反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl溶液で中性化させ、EtOAcで希釈した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をDCM(6mL/mmol)及びCCl<sub>4</sub>(3mL/mmol)で溶解させた。L-アラニンイソプロピルエステル塩酸塩(1.512mmol)及びEt<sub>3</sub>N(1.512mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。該反応混合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/MeOH 0~10%)により精製すると、ジアステレオ異性体の混合物が59%収率で得られた; MS(ESI) m/z = 734(MH<sup>+</sup>)。 20

【 0 3 5 4】

20

(一般的な方法H)

以下の手順を用いて、化合物54及び43iを得た。

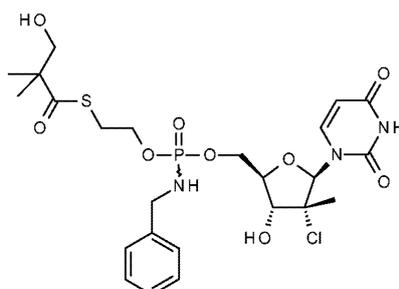
【 0 3 5 5】

窒素下、-80 の化合物A31a又はA31b(0.397mmol)の乾燥DCM(38mL/mmol)溶液に、DCM(1.988mmol)中の1M BBr<sub>3</sub>溶液を添加した。反応混合物を、窒素下、-80 ~ -60 で1h45撹拌した。CH<sub>3</sub>CN(10mL)を-80 で添加し、次いで、水(1mL)及びNaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液を添加した。pHを酢酸で4~5に調整した。塩をオートカップPTFEに通して濾過して除去した。濾液を分液漏斗に移し、DCMで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM~DCM/MeOH 90/10)により精製すると、中間体を得られた。この中間体をCH<sub>3</sub>CN(5mL)及び水(4mL)に溶解させた。ギ酸(0.8mL)を滴加し、反応混合物を50 で一晩加熱した。溶媒を除去し、粗材料を1回又は2回の分取HPLCにより精製すると、純粋なジアステレオ異性体を得られた。 30

【 0 3 5 6】

【化 1 3 5】

## 化合物 (54):



40

(ジアステレオ異性体1:)

白色の粉末;

【化 1 3 6】

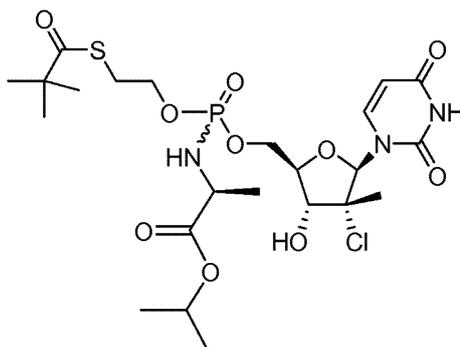
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3-3.09 (m, 1H), 3.21 (d,  $J = 14.10\text{Hz}$ , 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.49 (d,  $J = 11.30\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (d,  $J = 11.48\text{Hz}$ , 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.40-4.58 (m, 2H), 5.50 (d,  $J = 8.12\text{Hz}$ , 1H), 6.42 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.68 (d,  $J = 7.97\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (m, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 9.49 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 605.9$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

【 0 3 5 7】

【化 1 3 7】

化合物 (43ii):



20

(ジアステレオ異性体2:)

白色の粉末; 14%収率;

【化 1 3 8】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ 

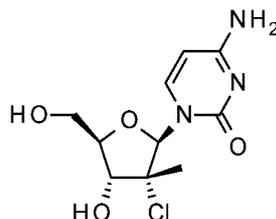
(ppm) 1.25-1.26 (m, 15H), 1.42 (d,  $J = 7.11\text{Hz}$ , 3H), 1.59 (s, 3H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.65 (t,  $J = 10.40\text{ Hz}$ , 1H), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 3H), 4.32-4.45 (m, 2H), 5.03 (heptuplet,  $J = 6.27\text{Hz}$ , 1H), 5.84-5.87 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.16\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (s, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.47 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 614$  ( $\text{MH}^+$ ).

30

【 0 3 5 8】

【化 1 3 9】

化合物 (306):



40

化合物A8(1.5mmol)をメタノール(20mL/mmol)中の7Nアンモニア溶液に希釈し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣をDCM(30mL)中に沈殿させた。固体を濾過し、DCMで洗浄し、真空下で乾燥させると、予想された化合物が白色の固体として定量的

50

収率で得られた。

【化140】

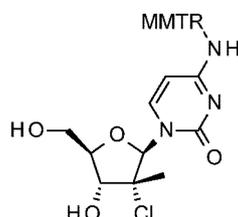
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.35 (s, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 3H), 5.29-5.31 (m, 1H), 5.70 (d,  $J = 7.54\text{Hz}$ , 1H), 5.82 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.47\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI)  $m/z = 276$  ( $\text{MH}^+$ ).

【0359】

【化141】

10

化合物 (A34):



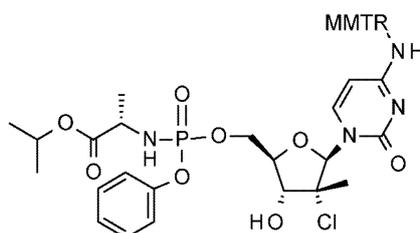
窒素下、0 の化合物306(0.725mmol)のピリジン(5mL)溶液に、TMSCl(4.35mmol)を滴加した。反応液を室温にまで温めておき、この温度で4時間撹拌した。その後、DMAP(0.725mmol)及びmMTrCl(1.45mmol)を室温で添加し、反応混合物を50 で一晩撹拌した。該反応混合物を $\text{NaHCO}_3$ の飽和溶液にゆっくりと添加した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をMeOH(10mL)に希釈し、 $\text{NH}_4\text{F}$ (3.63mmol)を添加した。反応混合物を75 で1時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM ~ DCM/MeOH 90/10)により精製すると、予想された化合物がベージュ色の固体として得られた。MS(ESI)  $m/z = 548$  ( $\text{MH}^+$ ).

20

【0360】

【化142】

化合物 (A35):



30

化合物A35を、化合物A13について記載されている通りにではあるが、精製はしないで、中間体A12及び中間体A34から合成した。MS(ESI)  $m/z = 817.1$  ( $\text{MH}^+$ ).

【0361】

(一般的な方法I)

以下の手順を用いて、化合物56ii及び61を得た。

【0362】

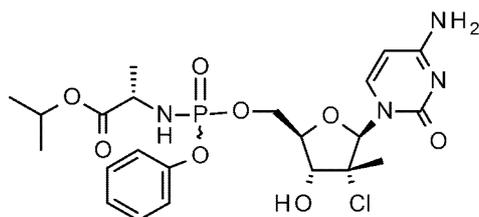
化合物A35又はA60(0.12mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液に、窒素下で、TFA(2.4mmol)を滴加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。該反応混合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー及び分取HPLCにより直接精製すると、予想された化合物が得られた。

【0363】

40

【化143】

化合物 (56ii):



白色の粉末。

10

【化144】

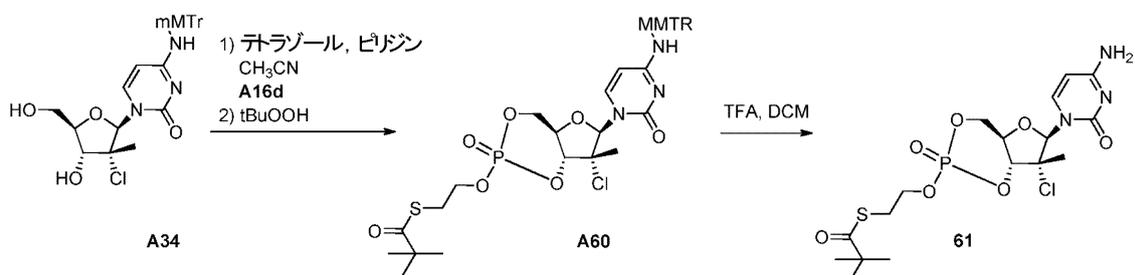
$^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.23 (d,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 3H), 1.24 (d,  $J = 6.25\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (dd,  $J = 1.06$  and  $7.16\text{Hz}$ , 3H), 1.46 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.45 (ddd,  $J = 2.53$  and  $5.40$  and  $11.91$  Hz, 1H), 4.63 (ddd,  $J = 1.96$  and  $4.66$  and  $11.95\text{Hz}$ , 1H), 4.99 (heptuplet,  $J = 6.20\text{Hz}$ , 1H), 5.86 (d,  $J = 7.60\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 7.56\text{Hz}$ , 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (MeOD, 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.86 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 543.03$  (MH).

【0364】

20

【化145】

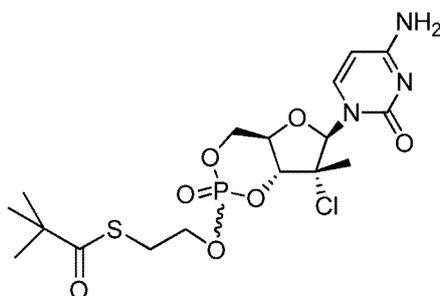
## スキーム 6



30

【化146】

化合物 (61) (P-ジアステレオ異性体の混合物):



40

(61 P-ジアステレオ異性体1:)

白色の固体; 23% 収率;

## 【化 1 4 7】

 $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$ 

(ppm) 1.26 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 3.25 (t,  $J = 6.38$  Hz, 2H), 4.21-4.26 (m, 2H), 4.40-4.47 (m, 2H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.72-4.82 (m, 1H), 5.98 (d,  $J = 7.57$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.7 (d,  $J = 7.59$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (MeOD, 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) -6.64 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 480.1$  (MH).

## 【 0 3 6 5】

(61 P-ジアステレオ異性体2:)

10

白色の固体; 32% 収率;

## 【化 1 4 8】

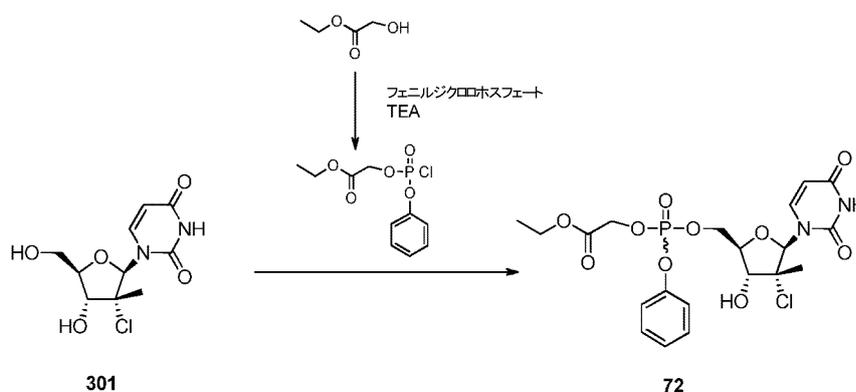
 $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$ 

(ppm) 1.26 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 6.39$  Hz, 2H), 4.21-4.26 (m, 2H), 4.58-4.65 (m, 2H), 4.69-4.85 (m, 2H), 5.98 (d,  $J = 7.57$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.61$  Hz, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (MeOD, 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) -5.39 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 482.0$  (MH<sup>+</sup>).

## 【 0 3 6 6】

## 【化 1 4 9】

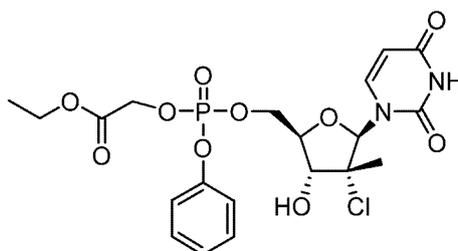
20

スキーム 7

30

## 【化 1 5 0】

## 化合物 72



40

フェニルジクロロホスフェート(7.22mmol)及びEt<sub>3</sub>N(21.69mmol)のジクロロメタン(5mL/mmol)溶液に、窒素下、-15 でグリコール酸エチル(7.22mmol)を滴加した。反応混合物を-15 で40分間攪拌した。化合物301(1.81mmol)を-10 で添加し、反応混合物を室温で攪拌した。該混合物をリン酸バッファー溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/CH<sub>3</sub>OH 0~50%)及び分取HPLCにより精製すると、ジアステレオ異性体の混合物が白色の凍結乾燥固体として20%収率で得られた。

## 【 0 3 6 7】

50

(72: P-ジアステレオ異性体の混合物:)

【化151】

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

1.20 (t, *J* = 7.07Hz, 3H), 1.41 (s, 1.44H), 1.43 (s, 1.56H), 3.83-3.97 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.09Hz, 1.04H), 4.17 (q, *J* = 7.09Hz, 0.96H), 4.45-4.58 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 11.60Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 8.12Hz, 0.52H), 5.54 (d, *J* = 8.12Hz, 0.48H), 6.24 (brs, 1.04H), 6.27 (brs, 0.96H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 11.53 (brs, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 161.98 MHz): δ (ppm) -6.57 (s, 0.48P), -6.46 (s, 0.52P); MS (ESI) *m/z* = 519 (MH<sup>+</sup>).

10

【0368】

該混合物をキラルクロマトグラフィー(溶離剤:ヘプタン40/イソプロパノール60;実行:100分)により精製すると、分離したP-ジアステレオ異性体が得られた。

【0369】

(72: P-ジアステレオ異性体1(RT = 50.5分):)

白色の固体;

【化152】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,

20

400 MHz) δ (ppm) 1.19 (t, *J* = 7.10Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.09Hz, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.79 (d, *J* = 11.46Hz, 2H), 5.49 (d, *J* = 8.07Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 4.75Hz, 1H), 6.27 (brs, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 11.51 (s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 161.98 MHz): δ (ppm) -6.47 (s, 1P).

【0370】

(72: P-ジアステレオ異性体2(RT = 57.2分):)

白色の固体;

【化153】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,

30

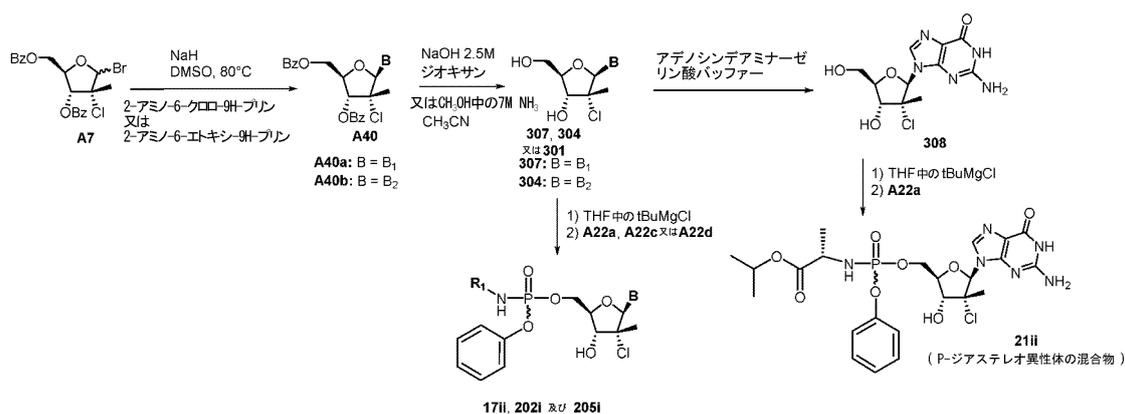
400 MHz) δ (ppm) 1.19 (t, *J* = 7.07Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.83-3.92 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.10Hz, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.52Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 8.11Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 4.98Hz, 1H), 6.26 (brs, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 11.51 (s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 161.98 MHz): δ (ppm) -6.58 (s, 1P).

40

【0371】

## 【化154】

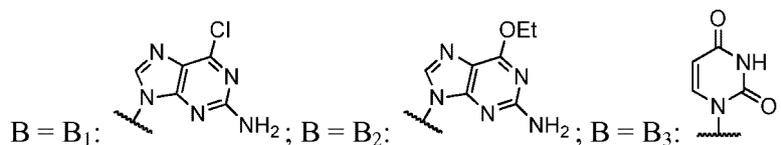
## スキーム 8



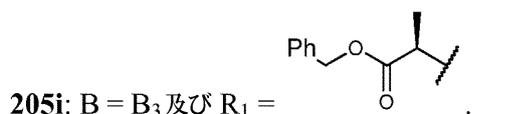
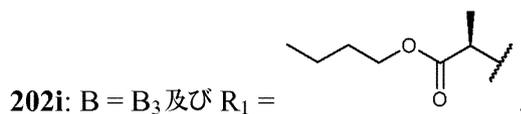
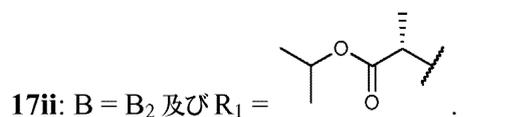
10

以下の略語をスキーム8で使用する:

## 【化155】



20

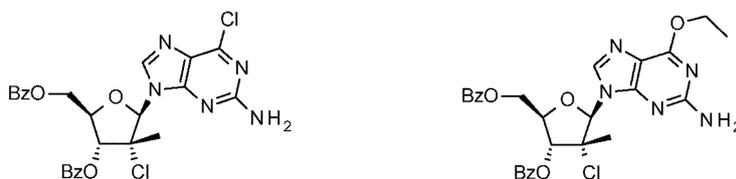


30

## 【0372】

## 【化156】

## 化合物 (A40a)及び (A40b):



40

2-アミノ-6-クロロ-9H-プリン(又は2-アミノ-6-エトキシ-9H-プリン)(22.04mmol)のジメチルスルホキシド(141mmol)溶液に水素化ナトリウム(22.04mmol)を添加し、反応混合物を、窒素下、80 で30分間攪拌した。化合物A7(4.41mmol)を添加し、混合物を、窒素下、80 で15分間攪拌した。反応混合物を室温にまで冷却した。

## 【0373】

化合物A40aについては、EtOAc及び水を添加し、水層を2.5N HClの添加によりpH = 6まで酸性化させた。有機層を、水(3回)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/MeOH 0~15%)により精製すると、予想された化合物が得られた。

## 【0374】

50

化合物A40bについては、混合物をNH<sub>4</sub>Clの飽和溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/MeOH 0~3%)により精製すると、予想された化合物が得られた。

【 0 3 7 5 】

(A40a:)

22% 収率; 白色の泡状物質; MS(ESI)  $m/z = 540$ (MH<sup>+</sup>)。

【 0 3 7 6 】

(A40b:)

12% 収率; ベージュ色の固体;

【 化 1 5 7 】

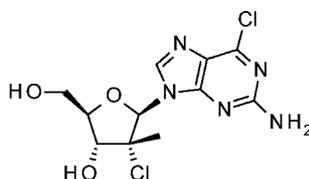
10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.37 (t,  $J = 7.08$ Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 4.47 (q,  $J = 7.07$ Hz, 2H), 4.72-4.79 (m, 2H), 4.86-4.92 (m, 1H), 6.37 (brs, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.61 (brs, 2H), 7.10 (s, 2H), 8.59 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z = 552.2$  (MH<sup>+</sup>).

【 0 3 7 7 】

【 化 1 5 8 】

#### 化合物 (307):



20

化合物A40a(0.92mmol)の1,4-ジオキサン(117mmol)溶液に、2.5M NaOH(1.84mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。該反応混合物を1N HClの添加によりpH=6まで酸性化させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/MeOH 0~5%)により精製すると、予想された純粋なアノマー が白色の固体として15% 収率で得られた。

【 0 3 7 8 】

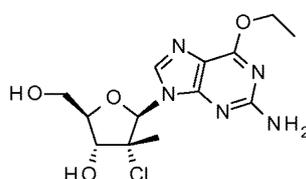
【 化 1 5 9 】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.25 (s, 3H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.27-4.30 (m, 1H), 5.41-5.44 (m, 1H), 6.00 (d,  $J = 5.70$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 8.59 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z = 334$  (MH<sup>+</sup>).

【 0 3 7 9 】

【 化 1 6 0 】

#### 化合物 (304):



40

化合物A40b(0.12mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液に、アンモニア溶液(メタノール中、7M)(21mmol)を添加し、反応混合物を室温で72時間攪拌した。該反応混合物を酢酸の添加によりpH=6まで酸性化させ、減圧下で濃縮した。残渣をC18クロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が白色の固体として25% 収率で得られた。

50

【 0 3 8 0 】

【 化 1 6 1 】

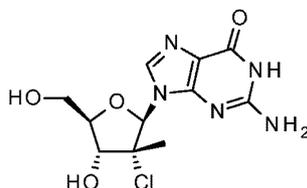
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.20 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.44 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 5.38-5.40 (m, 1H), 5.96 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 6.28 (s, 1H), 6.58 (brs, 2H), 8.32 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z = 344$  ( $\text{MH}^+$ ).

【 0 3 8 1 】

【 化 1 6 2 】

10

## 化合物 (308):



化合物307(0.024mmol)のリン酸バッファー(5mL)溶液に、アデノシンデアミナーゼ(0.05 mL)を添加した。反応混合物を30 で1時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮し、残渣をC18クロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が白色の固体として66%収率

20

で得られた。

【 0 3 8 2 】

【 化 1 6 3 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.21 (s, 3H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.24 (d,  $J = 9.02\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.79 (brs, 2H), 8.11 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z = 316$  ( $\text{MH}^+$ ).

【 0 3 8 3 】

(一般的な方法J)

以下の手順を用いて、化合物21ii及び17iiを得た。

30

【 0 3 8 4 】

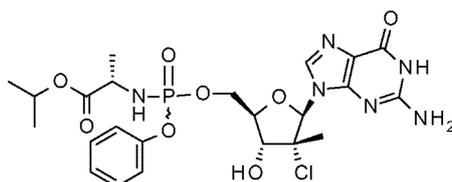
窒素下、室温の化合物308(又は304)(0.25mmol)のTHF(31,2mmol)溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド(THF中、1M)(0.53mmol)を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌した。THF(18mmol)に可溶化した化合物A22a(0.30mmol)を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応が終了していなかったため、DMSO(1,5mL)を添加し、混合物をさらに48時間攪拌した。反応混合物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ の飽和溶液の添加によりクエンチした。EtOAc及び5% $\text{NaHCO}_3$ を添加し、層を分離した。有機相を5% $\text{NaHCO}_3$ 及びブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/MeOH 0~10%)により精製し、次いで、分取HPLCにより精製すると、予想された純粋なジアステレオ異性体を得られた。

40

【 0 3 8 5 】

【 化 1 6 4 】

## 化合物 21ii (P-ジアステレオ異性体の混合物)



50

(21ii P-ジアステレオ異性体1:)

2% 収率; 白色の固体;

【化165】

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

$\delta$  (ppm) 1.11 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 3H), 1.12 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 3H), 1.19 (d,  $J = 7.07\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (s, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 6.06-6.11 (m, 1H), 6.16-6.20 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.68 (brs, 2H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 10.80 (brs, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.62 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 585.2$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

【0386】

(21ii P-ジアステレオ異性体2:)

3% 収率;

【化166】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

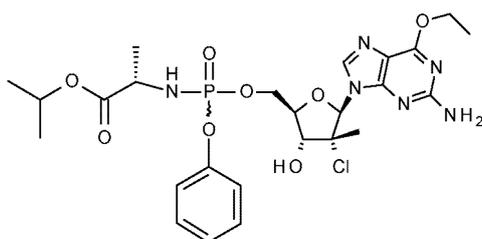
1.09-1.12 (m, 6H), 1.21 (d,  $J = 7.11\text{Hz}$ , 3H), 1.23 (s, 3H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 4.26-4.41 (m, 3H), 4.76-4.83 (m, 1H), 6.0-6.05 (m, 1H), 6.06-6.10 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.64 (brs, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 10.73 (brs, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.84 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 585.2$  ( $\text{MH}^+$ ).

20

【0387】

【化167】

化合物 17ii (P-ジアステレオ異性体の混合物):



30

これらの化合物については、DMSOの添加は必要なかった。

【0388】

(17ii P-ジアステレオ異性体1:)

4% 収率; 白色の固体;

【化168】

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

$\delta$  (ppm) 1.11-1.14 (m, 6H), 1.20 (d,  $J = 7.11\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.08\text{Hz}$ , 3H), 3.72-3.79 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 3H), 4.45 (q,  $J = 7.05\text{Hz}$ , 2H), 4.82 (heptuplet,  $J = 6.23\text{Hz}$ , 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 6.16 (d,  $J = 5.63\text{Hz}$ , 1H), 6.36 (s, 1H), 6.59 (brs, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.99 (s, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.63 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 613.2$  ( $\text{MH}^+$ ).

40

【0389】

(17ii P-ジアステレオ異性体2:)

5% 収率; 白色の固体;

## 【化 1 6 9】

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

δ (ppm) 1.09-1.12 (m, 6H), 1.21 (d, *J* = 7.10Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.11Hz, 3H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.33-4.48 (m, 5H), 4.79 (heptuplet, *J* = 6.22Hz, 1H), 5.98-6.04 (m, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.58 (brs, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 8.01 (s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 161.98 MHz): δ (ppm) 3.80 (s, 1P); MS (ESI) *m/z* = 613.2 (MH<sup>+</sup>).

## 【 0 3 9 0】

10

(一般的な方法K)

以下の手順を用いて、化合物202i及び205iを得た。

## 【 0 3 9 1】

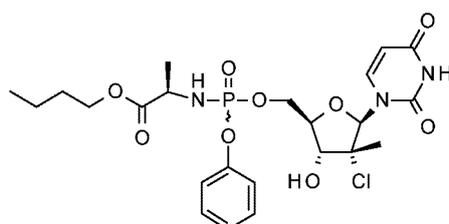
窒素下、室温の化合物301(0.72mmol)の無水THF(7mL/mmol)溶液に、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド(THF中、1M)(1.52mmol)、次いで、THF(4mL/mmol)に可溶化した化合物A22c又はA22d(0.795mmol)を添加した。DMSO(4mL/mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/MeOH 0~2%)により精製し、次いで、分取HPLCにより精製すると、予想された純粋なジアステレオ異性体を得られた。

20

## 【 0 3 9 2】

## 【化 1 7 0】

## 化合物 202i (ジアステレオ異性体の混合物):



30

(202i P-ジアステレオ異性体1:)

15% 収率; 白色の固体;

## 【化 1 7 1】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ

(ppm) 0.93 (t, *J* = 7.37Hz, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.04Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 7.70Hz, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 3H), 4.39-4.52 (m, 2H), 5.56 (d, *J* = 8.20Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.21Hz, 1H), 8.10 (s, 1H); <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 161.98 MHz): δ (ppm) 4.27 (s, 1P); MS (ESI, EI<sup>+</sup>) *m/z* = 560 (MH<sup>+</sup>).

40

## 【 0 3 9 3】

(202i P-ジアステレオ異性体2:)

18% 収率; 白色の固体;

## 【化 1 7 2】

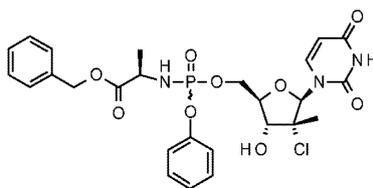
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 0.92 (t,  $J = 7.35\text{Hz}$ , 3H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.37 (d,  $J = 7.13\text{Hz}$ , 3H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 5H), 4.46-4.59 (m, 2H), 5.63 (d,  $J = 8.26\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.18\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (s, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.84 (s, 1P); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 560$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

## 【 0 3 9 4 】

## 【化 1 7 3】

## 化合物 205i (ジアステレオ異性体の混合物):



20

(205i P-ジアステレオ異性体1:)

12% 収率; 白色の固体;

## 【化 1 7 4】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.40 (d,  $J = 7.08\text{Hz}$ , 3H), 1.49 (s, 3H), 3.55 (d,  $J = 7.83\text{Hz}$ , 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.54 (d,  $J = 8.22\text{Hz}$ , 1H), 6.36 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 8H), 7.99 (s, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 4.07 (s, 1P); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 594$  ( $\text{MH}^+$ ).

30

## 【 0 3 9 5 】

(205i P-ジアステレオ異性体2:)

19% 収率; 白色の固体;

## 【化 1 7 5】

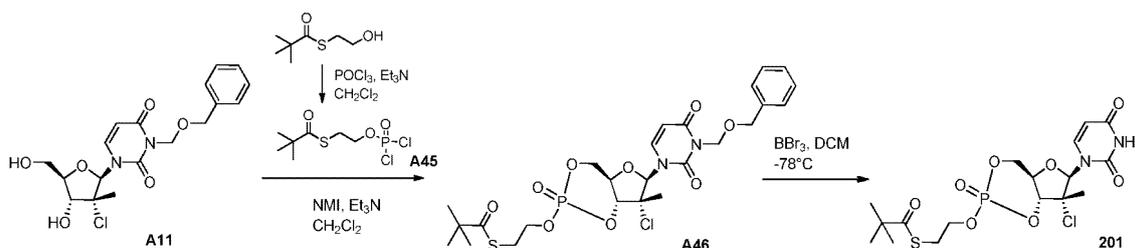
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.38 (d,  $J = 7.11\text{Hz}$ , 3H), 1.59 (s, 3H), 3.41 (d,  $J = 7.94\text{Hz}$ , 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.43-4.57 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.61 (d,  $J = 8.27\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 7H), 7.63 (d,  $J = 8.16\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (s, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.69 (s, 1P); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 594$  ( $\text{MH}^+$ ).

40

## 【 0 3 9 6 】

## 【化176】

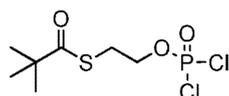
## スキーム9



10

(S-(2-ジクロロホスホリルオキシエチル)2,2-ジメチルプロパンチオエート(A45):)

## 【化177】



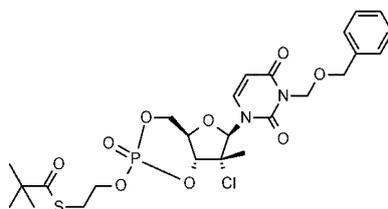
S-(2-ヒドロキシエチル)2,2-ジメチルプロパンチオエート(6.38mmol)をジクロロメタン(2.5mL/mmol)に溶解させ、Et<sub>3</sub>N(7.02mmol)を窒素下で添加した。反応混合物を-15℃にまで冷却し、POCl<sub>3</sub>(7.02mmol)を滴加した。反応混合物をこの温度で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、Et<sub>2</sub>Oを添加し、塩を窒素下で濾過すると、濃縮後に、予想された化合物が、粗製物として使用される無色の油状物として得られた。

20

## 【0397】

## 【化178】

## 化合物 A46:



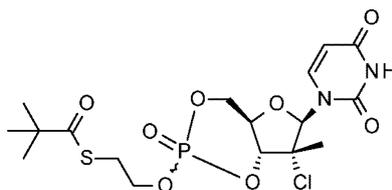
30

窒素下の化合物A11(1.51mmol)のジクロロメタン(10mL/mmol)及びEt<sub>3</sub>N(6.04mmol)溶液に、0℃で化合物A45(2.27mmol)を添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、NMI(3.17mmol)を滴加した。反応液を0℃で1時間攪拌した。該反応液をジクロロメタンで希釈し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/MeOH 0~7%)により精製すると、純粋なジアステレオ異性体が52%収率で得られた。MS(ESI) m/z = 603.2(MH<sup>+</sup>)。

## 【0398】

## 【化179】

## 化合物 201:



40

化合物201を、(BBr<sub>3</sub>を1回だけ添加して)一般的な方法Cに記載されている通りに、中間体A46(0.61mmol)から合成した。粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: DCM/CH<sub>3</sub>OH 0~5%)及びC18クロマトグラフィーにより精製すると、純粋なジアステレオ異性体が白色の泡状物質として82%収率で得られた。

50

【 0 3 9 9 】

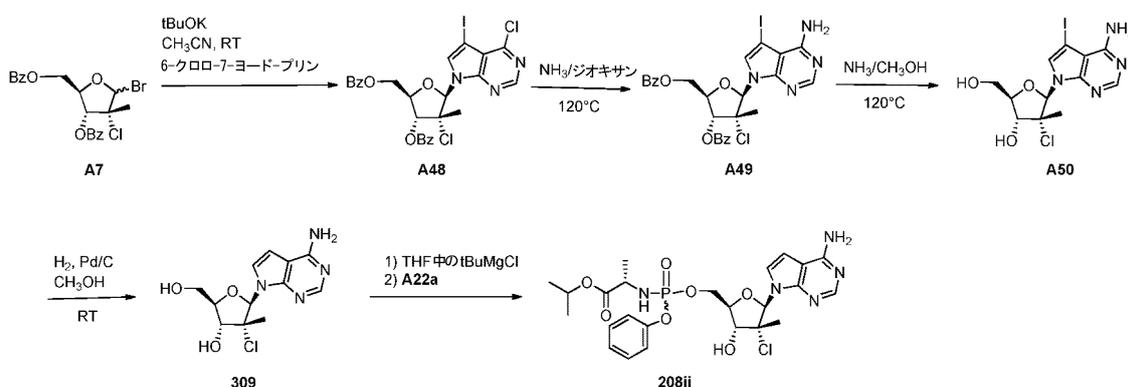
【 化 1 8 0 】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.18 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 3.19 (t,  $J$  = 6.56Hz, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 9.39Hz, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 5.70 (d,  $J$  = 8.15Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.13Hz, 1H), 11.63 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) -7.33 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z$  = 481 ( $\text{MH}^+$ ).

【 0 4 0 0 】

【 化 1 8 1 】

10

スキーム 10

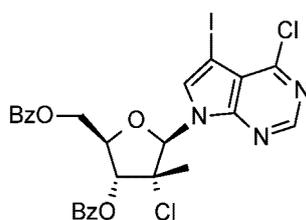
20

化合物309及び208iiをスキーム10に従って合成した。

【 0 4 0 1 】

【 化 1 8 2 】

## 化合物 A48:



30

6-クロロ-7-ヨード-7デアザプリン (15.38mmol) のアセトニトリル (7mL/mmol) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (15.38mmol) を、窒素下、室温で添加した。反応混合物を40分間攪拌し、化合物A7 (15.38mmol) を添加した。反応混合物を週末の間攪拌した。その後、該混合物を酢酸エチルで希釈し、抽出し、ブラインで洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濾液し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル 0~30%) により精製すると、アノマーが白色の固体として23%収率で得られた。

40

【 0 4 0 2 】

【 化 1 8 3 】

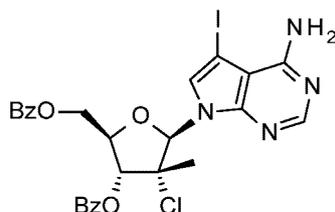
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.37 (s, 3H), 4.65 (dd,  $J$  = 3.88Hz and 12.75Hz, 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 4.94 (dd,  $J$  = 2.81Hz and 12.75Hz, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 8.92Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 4H), 8.68 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  = 652 ( $\text{MH}^+$ ).

【 0 4 0 3 】

50

【化184】

## 化合物 A49:

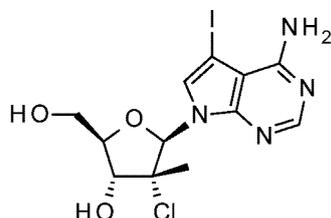


化合物A48(1.07mmol)を、密閉バイアル中で、ジオキサン(20mL/mmol)中の0.5Mアンモニア溶液に溶解させ、反応混合物を110℃で24時間撹拌した。反応が終了していなかったため、ジオキサン(10mL/mmol)中の0.5Mアンモニア溶液を添加し、反応混合物をアンモニアガスで2回飽和させた。110℃で3日間反応させた後、混合物を減圧下で濃縮すると、予想された化合物と部分的に脱保護された化合物の混合物が得られた。この粗混合物を、精製することなく、次の工程で使用した。

【0404】

【化185】

## 化合物 A50:



化合物A49(1.07mmol)を、密閉バイアル中で、メタノール(30mL)中の7Nアンモニア溶液に溶解させ、反応混合物を室温で週末の間撹拌した。該混合物を減圧下で濃縮すると、粗化合物が得られた。この粗残渣をジクロロメタン及び水で希釈すると、沈殿物が現われた。有機層を2回抽出し、水層を濾過し、フラッシュC18クロマトグラフィーにより精製すると、沈殿物と合わせて、予想された化合物がベージュ色の固体として74%収率(2工程)で得られた。

【0405】

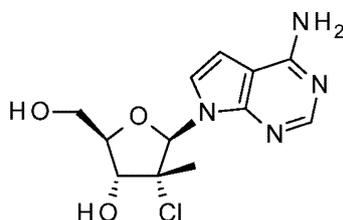
【化186】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.06 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 1H), 5.38 (t,  $J = 4.70\text{Hz}$ , 1H), 5.87 (d,  $J = 6.07\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (s, 1H), 6.73 (brs, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z = 425$  ( $\text{MH}^+$ ).

【0406】

【化187】

## 化合物 309:



A50(0.79mmol)の無水メタノール(25mL/mmol)溶液に、パラジウム(炭素上10%、68mg)を

10

20

30

40

50

添加した。反応混合物を、真空/窒素で3回、その後、真空/水素で3回ページし、水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。該混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗化合物をフラッシュC18クロマトグラフィーにより精製すると、予想された化合物が白色の泡状物質として81%収率で得られた。

【 0 4 0 7 】

【 化 1 8 8 】

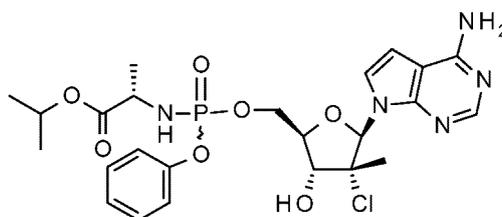
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 1.02 (s, 3H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 5.27 (t,  $J = 4.68\text{Hz}$ , 1H), 5.84 (d,  $J = 5.98\text{Hz}$ , 1H), 6.59 (s, 1H), 6.60 (d,  $J = 3.70\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (s, 2H), 7.59 (d,  $J = 3.70\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z = 299$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

【 0 4 0 8 】

【 化 1 8 9 】

化合物 208ii (2つのジアステレオ異性体):



20

化合物208iiを、化合物17iiについて記載されている通りに、化合物309(0.30mmol)から合成した。

【 0 4 0 9 】

(208ii:ジアステレオ異性体1:)

白色の固体;

【 化 1 9 0 】

$^1\text{H NMR}$  (MeOD, 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 3H), 1.22-1.25 (m, 6H), 1.33 (d,  $J = 7.04\text{Hz}$ , 3H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 1H), 4.95-5.02 (m, 1H), 6.66 (d,  $J = 3.73\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 6H), 8.14 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (MeOD, 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.83 (s, 1P); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 568.3$  ( $\text{MH}^+$ ).

30

【 0 4 1 0 】

(208ii:ジアステレオ異性体2:)

白色の固体;

【 化 1 9 1 】

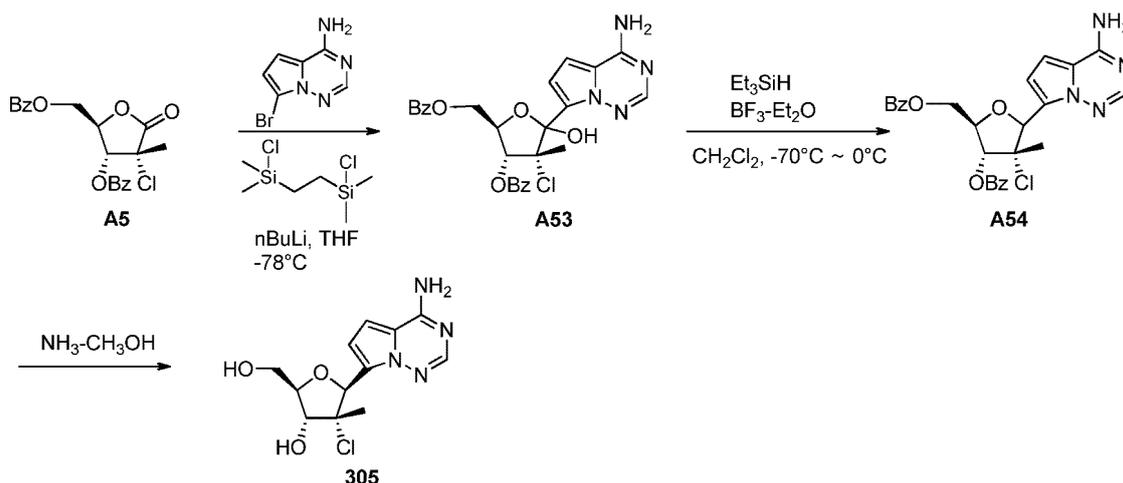
$^1\text{H NMR}$  (MeOD, 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.17-1.22 (m, 9H), 1.35 (d,  $J = 7.04\text{Hz}$ , 3H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 6.65 (d,  $J = 3.79\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 2H), 8.14 (s, 1H);  $^{31}\text{P NMR}$  (MeOD, 161.98 MHz):  $\delta$  (ppm) 3.67 (s, 1P); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ )  $m/z = 568.3$  ( $\text{MH}^+$ ).

40

【 0 4 1 1 】

## 【化192】

## スキーム 11



10

## 【0412】

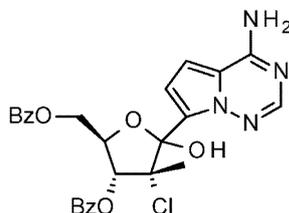
化合物305をスキーム11に従って合成した。

## 【0413】

## 【化193】

20

## 化合物 A53:



7-プロモ-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルアミン(2.35mmol)のTHF(6.5mL)懸濁液に、nBuLi(ヘキサン中、2.5M)(2.56mmol)を-78 で添加した。30分後、1,2-ビス-[(クロロジメチル)シラニル]エタン(2.49mmol)の溶液を添加した。45分後、nBuLi(2.56mmol)を添加した。そして、さらに30分後、nBuLi(2.56mmol)を再び添加した。30分後、化合物A5(1.88mmol)のTHF(2mL)溶液を滴加した。反応混合物を、アルゴン下、-78 で2時間撹拌した。酢酸(0.7mL)を滴加して、反応液をクエンチし、次いで、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラム上でのクロマトグラフィー(溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 0~10%)により精製すると、予想された化合物が53%収率で得られた。MS(ESI) m/z = 522.89(MH<sup>+</sup>)。

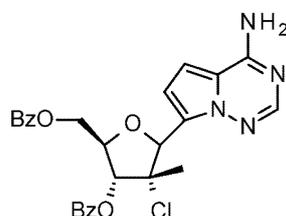
30

## 【0414】

## 【化194】

## 化合物 A54:

40



窒素下、-78 の化合物A53(0.99mmol)の乾燥ジクロロメタン(20mL)溶液に、Et<sub>3</sub>SiH(3.96mmol)を添加し、次いで、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(1.98mmol)を添加した。反応混合物を-78 ~0 で2時間撹拌した。制御後、出発材料がいつまでも存在していたので、Et<sub>3</sub>SiH(3.96mmol)及び

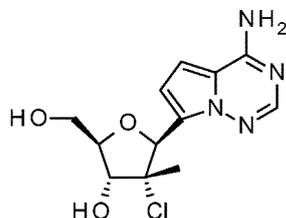
50

BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O(1.98mmol)を再び添加し、反応混合物を-10 から0 まで2時間温めておいた。該混合物を水で洗浄し、有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラム上でのクロマトグラフィー(溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 0~10%)により精製すると、ジアステレオ異性体の混合物が73%収率で得られた。MS(ESI) m/z = 507.2(MH<sup>+</sup>)。

【 0 4 1 5 】

【 化 1 9 5 】

### 化合物 305:



10

化合物305を、化合物301について記載されている通りに、化合物A54(0.604mmol)から合成した。粗製物を、RP18クロマトグラフィー、次いで、分取HPLCにより精製すると、予想された化合物が白色の粉末として得られた。

【 0 4 1 6 】

【 化 1 9 6 】

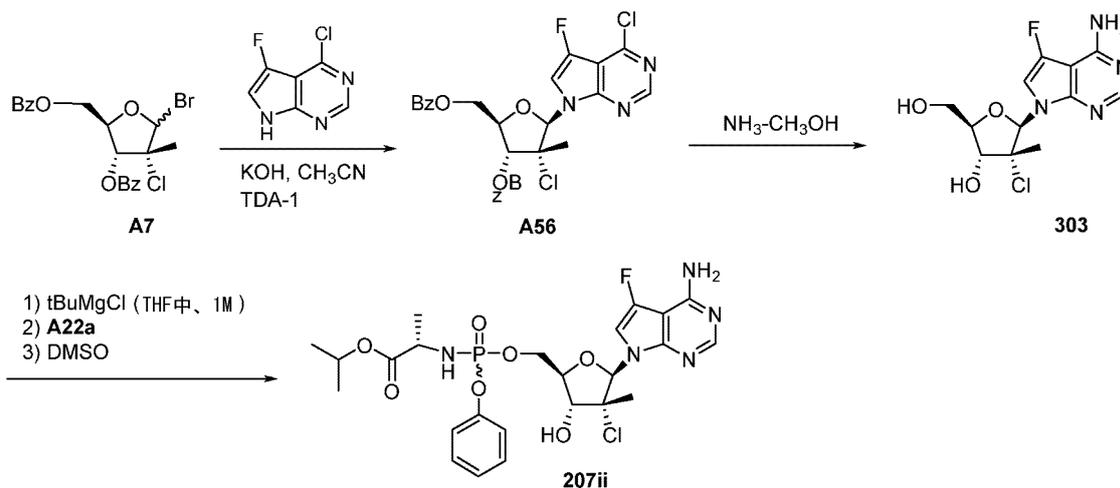
<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400MHz) δ (ppm) 1.28 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.97-4.0 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.81 (s, 1H); MS (ESI) m/z = 299 (MH<sup>+</sup>).

20

【 0 4 1 7 】

【 化 1 9 7 】

### スキーム 12



30

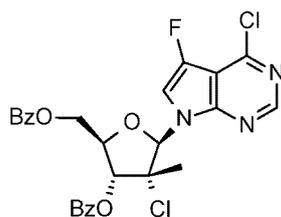
40

化合物303及び207iiをスキーム12に従って合成した。

【 0 4 1 8 】

【化198】

## 化合物 A56:



10

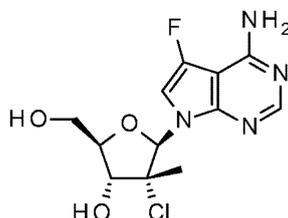
4-クロロ-5-フルオロピロロ[2,3-d]ピリミジン(11.66mmol)、水酸化カリウム(40mmol)、及びトリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン(TDA-1)(3.50mmol)のアセトニトリル(140ml)溶液を室温で15分間撹拌した。化合物A7(15.16mmol)のアセトニトリル(40mL)溶液を、窒素下、室温で滴加し、反応混合物を一晩撹拌した。アセトニトリル(200mL)を添加し、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラム上でのクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 0~10%)により精製すると、不純な予想された化合物が油状物として23%収率で得られた。MS(ESI) *m/z* = 567.3(MNa<sup>+</sup>)。

【0419】

【化199】

## 化合物 303:

20



化合物303を、化合物302について記載されている通りに、化合物A56(2.57mmol)から合成した。濃縮後、粗製物をRP18クロマトグラフィーにより直接精製すると、予想された化合物が白色の固体として52%収率で得られた。

30

【0420】

【化200】

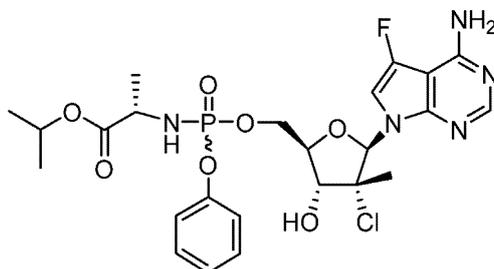
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz) δ (ppm) 1.07 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 5.71Hz and 8.84Hz, 1H), 5.36-5.38 (m, 1H), 5.86 (d, *J* = 5.71Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.26Hz, 1H), 7.08 (brs, 2H), 7.61 (d, *J* = 1.44Hz, 1H), 8.09 (s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 376.5 MHz) δ (ppm) -166.64 (1F); MS (ESI) *m/z* = 317 (MH<sup>+</sup>).

【0421】

【化201】

40

## 化合物 207ii (2つのP-ジアステレオ異性体):



50

化合物207iiを、一般的な方法Jに記載されている通りに、化合物303(1mmol)から合成した。この反応については、反応物の添加を0 で実現し、化合物A22aの15分後に、DMSOを添加した。

【0422】

(207ii P-ジアステレオ異性体1:)

白色の固体; 6%収率;

【化202】

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

$\delta$  (ppm) 1.09-1.13 (m, 9H), 1.19 (d,  $J = 7.08\text{Hz}$ , 3H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 4.81 (heptuplet,  $J = 6.26\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (dd,  $J = 10.13\text{Hz}$  and  $13.18\text{Hz}$ , 1H), 6.18 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.12 (brs, 2H), 7.14-7.21 (m, 4H), 7.33-7.37 (m, 2H), 8.11 (s, 1H);  $^{19}\text{F NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 376.5 MHz)  $\delta$  (ppm) -165.79 (s, 1F);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) 3.67 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 586.29$  ( $\text{MH}^+$ ).

10

【0423】

(207ii P-ジアステレオ異性体2:)

白色の固体; 7%収率;

【化203】

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

$\delta$  (ppm) 1.08-1.12 (m, 9H), 1.21 (d,  $J = 7.07\text{Hz}$ , 3H), 3.76-3.86 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.80 (heptuplet,  $J = 6.22\text{Hz}$ , 1H), 6.06 (dd,  $J = 10.15\text{Hz}$  and  $12.97\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (brs, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.10 (brs, 2H), 7.15-7.24 (m, 4H), 7.34-7.38 (m, 2H), 8.10 (s, 1H);  $^{19}\text{F NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 376.5 MHz)  $\delta$  (ppm) -166 (s, 1F);  $^{31}\text{P NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) 3.79 (s, 1P); MS (ESI)  $m/z = 586.29$  ( $\text{MH}^+$ ).

20

30

【0424】

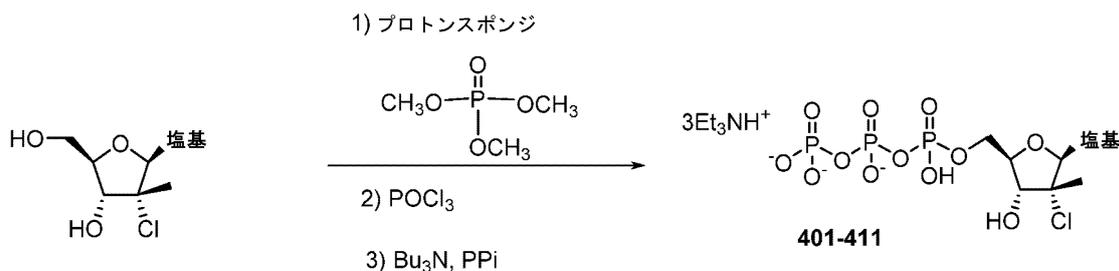
(一般的な方法L)

以下の手順を用いて、化合物401~411を得た。

【0425】

【化204】

スキーム 13



40

適当なヌクレオシド(100mg)を、真空下、フラスコ中で一晩乾燥させた。トリメチルホスフェート(1.9ml)及びプロトンスポンジ(100mg)をフラスコに添加し、反応混合物を窒素下で攪拌し、氷/水浴により冷却した。蒸留オキシ塩化リン(45  $\mu\text{l}$ )を添加し、反応混合物を冷却しながら4時間攪拌した。トリブチルアミン(0.32ml)及びトリブチルアミンピロホスフェート(DMF中の4.0mlの0.5M溶液)を添加し、反応液を冷却しながらさらに45分間攪拌

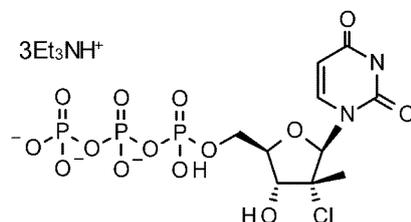
50

しておいた。反応液を重炭酸トリエチルアンモニウム(0.5M、20ml)でクエンチし、溶媒を減圧下で濃縮した。粗製物を10mlの水に溶解させ、20mM Tris-HCl(pH 7.0)で緩衝化した0~1M NaClの線形勾配でSephadex DEAE A-25カラムを用いて精製し(トリホスフェートは~0.4M NaClで溶出する)、C18カラムで脱塩すると、予想された化合物が得られた。

【 0 4 2 6 】

【 化 2 0 5 】

化合物 401:



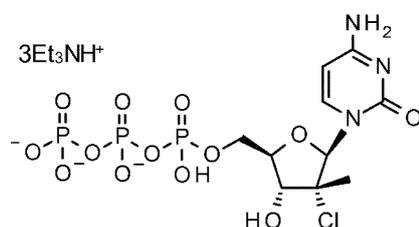
10

MS(ESI)  $m/z = 515.0(MH^-)$ 。

【 0 4 2 7 】

【 化 2 0 6 】

化合物 402:



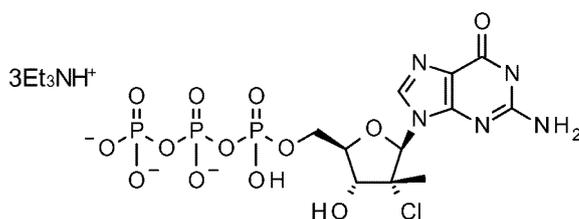
20

MS(ESI)  $m/z = 514.0(MH^-)$ 。

【 0 4 2 8 】

【 化 2 0 7 】

化合物 405:



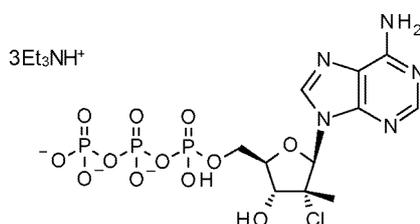
30

無色の固体; MS(ESI)  $m/z = 554.0(MH^-)$ 。

【 0 4 2 9 】

【 化 2 0 8 】

化合物 406:



40

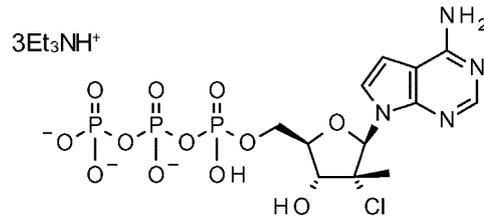
MS(ESI)  $m/z = 538.0(MH^-)$ 。

【 0 4 3 0 】

50

【化209】

## 化合物 403:

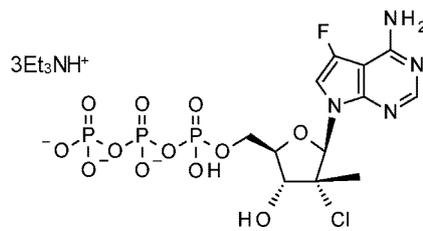
無色の固体; MS(ESI)  $m/z = 537.0(\text{MH}^-)$ 。

10

【0431】

【化210】

## 化合物 407:

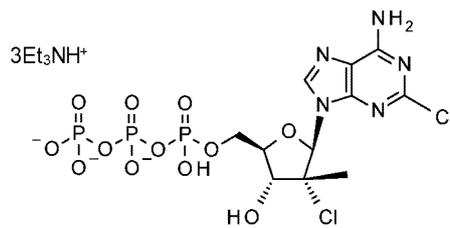
白色の粉末; MS(ESI)  $m/z = 555.0(\text{MH}^-)$ 。

20

【0432】

【化211】

## 化合物 404:

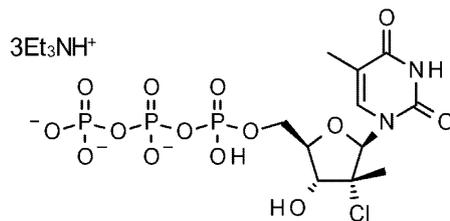
白色の粉末; MS(ESI)  $m/z = 572.0(\text{MH}^-)$ 。

30

【0433】

【化212】

## 化合物 410:

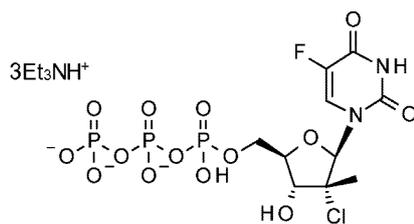
白色の固体; MS(ESI)  $m/z = 529.0(\text{MH}^-)$ 。

40

【0434】

【化 2 1 3】

## 化合物 411:



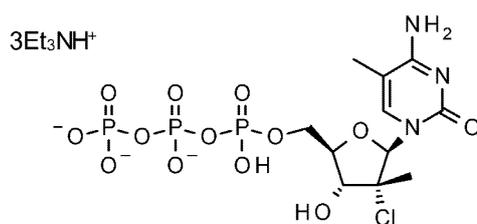
10

無色の固体; MS(ESI)  $m/z = 533.0(\text{MH}^-)$ 。

【0 4 3 5】

【化 2 1 4】

## 化合物 408:



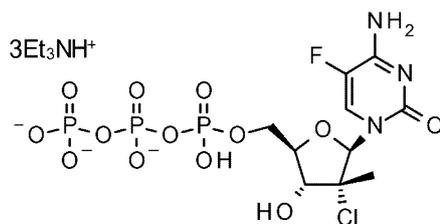
20

白色の固体; MS(ESI)  $m/z = 528.0(\text{MH}^-)$ 。

【0 4 3 6】

【化 2 1 5】

## 化合物 409:



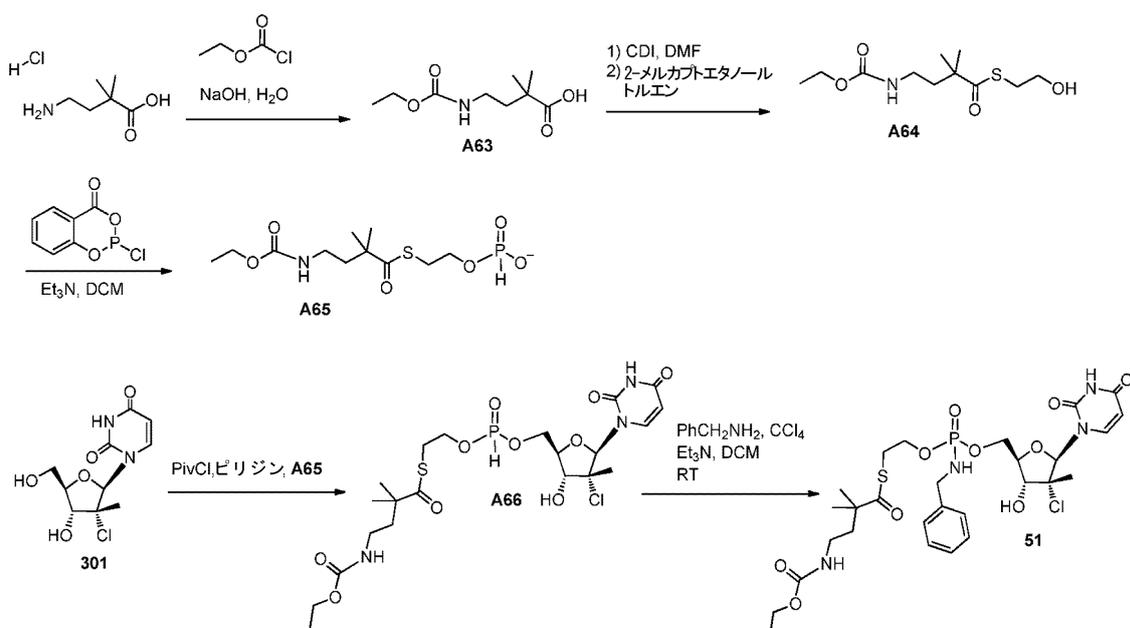
30

白色の固体; MS(ESI)  $m/z = 532.0(\text{MH}^-)$ 。

【0 4 3 7】

## 【化 2 1 6】

## スキーム 14



10

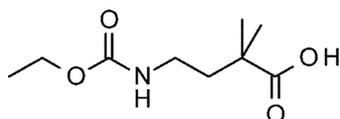
20

化合物51をスキーム14に従って合成した。

## 【 0 4 3 8】

(4-(エトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチル-ブタン酸(A63):)

## 【化 2 1 7】



30mLのH<sub>2</sub>O中の4-アミノ-2,2-ジメチルブタン酸塩酸塩(14.91mmol)及びNaOH(29.83mmol)の溶液を室温で撹拌した。15mLのH<sub>2</sub>O中のNaOH(14.91mmol)の溶液とクロロギ酸エチル(14.91mmol)とを同時に0 で反応混合物に滴加した。反応混合物を0 で1時間撹拌し、ジクロロメタン(30mL)で洗浄した。水層を0 で撹拌し、pH 2になるまで1N HCl溶液を添加した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、予想された化合物が無色の油状物として99%収率で得られた。

30

## 【 0 4 3 9】

## 【化 2 1 8】

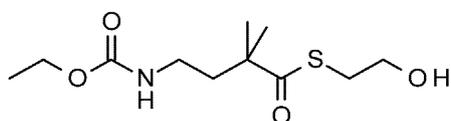
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 1.21-1.28 (m, 9H), 1.78-1.82 (m, 2H), 3.21-

3.26 (m, 2H), 4.10-4.15 (m, 2H), 10.96 (brs, 1H).

## 【 0 4 4 0】

(S-(2-ヒドロキシエチル)4-(エトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチル-ブタンチオエー  
ト(A64):)

## 【化 2 1 9】



化合物A63(14.76mmol)のDMF(1mL/mmol)溶液に、CDI(19.2mmol)を、窒素下、室温で添加した。反応混合物を室温で30分間撹拌した。トルエン(5mL/mmol)及び2-メルカプトエタノ

50

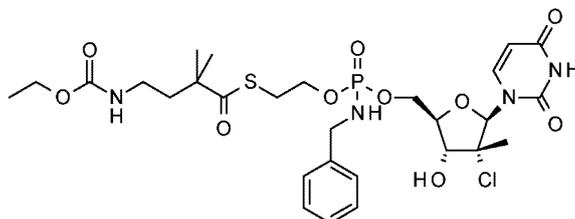


、濾過し、減圧下で濃縮し、トルエンとともに蒸発させると、予想された化合物が油状物として定量的収率で得られた。MS(ESI)  $m/z = 586.2(\text{MH}^+)$ 。

【 0 4 4 5 】

【 化 2 2 4 】

### 化合物 51:



10

窒素下の化合物A66(0.97mmol)のジクロロメタン(10mL/mmol)溶液に、ベンジルアミン(4.85mmol)及び $\text{Et}_3\text{N}$ (5.82mmol)を添加した。 $\text{CCl}_4$ (10mL/mmol)を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を除去し、粗製物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  0~5%)により精製すると、2つのジアステレオ異性体の混合物が得られた。

【 0 4 4 6 】

【 化 2 2 5 】

20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1.12 (t,  $J = 7.08\text{Hz}$ , 3H), 1.15 (s, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.45\text{Hz}$ , 2H), 3.83-4.06 (m, 8H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 6.11-6.15 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.59-7.66 (m, 1H);  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 161.98 MHz)  $\delta$  (ppm) 9.69 (s, 0.15P), 10.02 (s, 0.85P); . MS (ESI)  $m/z = 691.24(\text{MH}^+)$ .

【 0 4 4 7 】

(実施例2)

(HCVポリメラーゼ酵素アッセイ)

ヌクレオシド三リン酸の形態の試験化合物を精製HCVポリメラーゼに対する阻害活性について標準的なアッセイで調べた。約65kDaのHCV遺伝子型1b NS5Bタンパク質をコードする細菌発現コンストラクトを用いて、組換えHCVポリメラーゼ(21個のカルボキシ末端アミノ酸の欠失を有する)を生成させた。酵素活性アッセイで使用するために、野生型の遺伝子型1bタンパク質とS282T突然変異を含有するタンパク質の両方を発現させ、精製した。

【 0 4 4 8 】

酵素活性アッセイにより、トリクロロ酢酸で沈殿可能な材料への  $-\text{[}^{33}\text{P]}$  標識ヌクレオチドの取込みに対する増加濃度の試験化合物の阻害効果を測定した。組換えポリメラーゼ及び合成RNA鋳型を、リボヌクレオシド三リン酸、  $-\text{[}^{33}\text{P]}$  標識ヌクレオチド、及び3倍希釈の8つの濃度の試験化合物を含む反応バッファー中で合わせた。反応液を30℃で2時間インキュベートした。

40

【 0 4 4 9 】

反応を氷冷トリクロロ酢酸及びピロリン酸ナトリウムの添加により終了させて、新たに合成されたりボ核酸の沈殿を促進させた。該反応由来の沈殿性材料を濾過により96ウェルフィルタープレートに回収し、水で徹底洗浄し、液体シンチレーションにより定量した。

【 0 4 5 0 】

結果を、XLfitソフトウェアを用いて、用量応答曲線にフィッティングさせることにより、試験化合物の阻害活性を決定した。

50

## 【 0 4 5 1 】

結果を表1に示す。

## 【表 1】

表1 - HCVポリメラーゼ酵素活性

化合物	野生型 IC <sub>50</sub> (μM)	S282T IC <sub>50</sub> (μM)
401	++++	+++
402	++	ND
403	+++	++++
404	+	+
405	+++	++++
406	++++	+++
407	+++	++++
408	+++	ND
409	+++	ND
410	+++	ND
411	+++	ND

<sup>a</sup> ND = 未決定

IC<sub>50</sub> は、以下のように規定される：

++++ 250nM、250nM < +++ 1 μM、1 μM < ++ 10 μM、及び + > 10 μM。

## 【 0 4 5 2 】

(実施例3)

(HCVレプリコンアッセイ)

HCV遺伝子型1bレプリコン及びビルシフェラーゼレポーター遺伝子を有するHuh-7派生細胞株(Zluc)を、10%胎仔ウシ血清、2mM GlutaMAX、1%MEM非必須アミノ酸、100IU/mLペニシリン、100 μg/mLストレプトマイシン、及び0.5mg/mL Geneticin(登録商標)(G418)を補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中で成長させた。用量応答試験のために、細胞を、50 μLの容量中、1ウェル当たり7.5 × 10<sup>3</sup>細胞で96ウェルプレートに播種し、37 °C、5%CO<sub>2</sub>でインキュベートした。薬物溶液を2×ストックとしてHuh-7培地中に新たに作製した。10種のさらなる5倍希釈液を、これらのストックから、G418を含まないDMEM中に調製した。Zluc細胞を播種してから少なくとも3時間後、50 μLの薬物希釈液をプレートに2連で添加することにより、薬物処理を開始した。薬物の最終濃度は、100 μM ~ 0.0000512 μMの範囲であった。その後、細胞を37 °C、5%CO<sub>2</sub>でインキュベートした。或いは、化合物を2つの濃度(1 μM及び10 μM)で試験した。どの場合も、Huh-7(これは、HCVレプリコンを有さない)が陰性対照としての役割を果たした。インキュベーションから72時間後、HCV複製の阻害を、ホタルルシフェラーゼによる5'-フルオロルシフェリンからオキシフルオロルシフェリンへの一酸素添加後に放出される光子の定量によって測定した。このために、培地を、穏やかなタッピングにより、プレートから除去した。50マイクロリットルのONE-gloルシフェラーゼアッセイ試薬を各ウェルに添加した。プレートを室温で3分間穏やかに振盪させ、発光を、700nmカットオフフィルターを用いて、読取り時間を1秒にして、Victor<sup>3</sup> V

10

20

30

40

50

1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer)で測定した。EC<sub>50</sub>値を、Microsoft Excel及びXLfit 4.1ソフトウェアにより決定された得られた最良適合方程式からの用量応答曲線から計算した。2つの固定濃度でスクリーニングする場合、結果を、1 μM及び10 μMでの%阻害として表した。

【0453】

細胞毒性評価のために、Zluc細胞を本明細書に記載の化合物で処理し、20 μLのアッセイ溶液を各ウェルに添加することにより、CellTiter-Blue Cell Viability Assay(Promega)を用いて、細胞の生存をモニタリングした。その後、プレートを37 °C/5%CO<sub>2</sub>で少なくとも3時間インキュベートした。蛍光を、Victor<sup>3</sup> V 1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer)で、それぞれ、560及び590nmの励起波長及び放出波長を用いて、プレート中で検出

10

【0454】

下の表2に示す化合物を本明細書に記載のレプリコンアッセイに従ってアッセイした。

【表2】

表2 - HCVレプリコン活性

化合物参照番号	HCVレプリコン		化合物参照番号	HCVレプリコン	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>		EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
化合物 17ii ジアステレオマー 1	++	+	化合物 17ii ジアステレオマー 2	++	+
化合物 21ii P-ジアステレオ異性体 の混合物	+	+			
化合物 21ii ジアステレオマー 1	+	+	化合物 21ii ジアステレオマー 2	+	+
化合物 37 ジアステレオマー 1	++	+	化合物 37 ジアステレオマー 2	++	+
化合物 40i ジアステレオマー 1	+	+			
化合物 40ii ジアステレオマー 1	++	+	化合物 40ii ジアステレオマー 2	++++	+
化合物 42ii 単一のジアステレオ異性体	++++	+			
化合物 43ii ジアステレオマー 1	+++	+	化合物 43ii ジアステレオマー 2	+++	+

20

30

40

化合物参照番号	HCVレプリコン		化合物参照番号	HCVレプリコン	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>		EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
化合物 46 単一のジアステレオ異性体	++++	+	化合物 51 P-ジアステレオ異性体 の混合物	+++	+
化合物 54 単一のジアステレオ異性体	++	+	化合物 56ii ジアステレオマー 1	+	+
化合物 60 ジアステレオマー 1	+	+			
化合物 61 ジアステレオマー 1	++++	+	化合物 61 ジアステレオマー 2	++++	+
化合物 70 単一のジアステレオ異性体	++++	+	化合物 72 P-ジアステレオ異性体 の混合物	+	+
化合物 72 ジアステレオマー 1	+	+	化合物 72 ジアステレオマー 2	+	+
化合物 77ii ジアステレオマー 1	++	+	化合物 77ii ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 79ii	+++	+	化合物 201 単一のジアステレオ異性体	++++	+
化合物 93 ジアステレオマー 1	++	+	化合物 93 ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 95 ジアステレオマー 1	+++	+	化合物 95 ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 202i ジアステレオマー 1	++	+	化合物 202i ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 202ii ジアステレオマー 1	++++	+	化合物 202ii ジアステレオマー 2	++++	+
化合物 203ii ジアステレオマー 1	+++	+	化合物 203ii ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 204ii ジアステレオマー 1	++	+	化合物 204ii ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 205i ジアステレオマー 1	++	+	化合物 205i ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 207ii ジアステレオマー 1	+	+	化合物 207ii ジアステレオマー 2	+	+

10

20

30

40

化合物参照番号	HCVレプリコン		化合物参照番号	HCVレプリコン	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>		EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
化合物 208ii ジアステレオマー 1	+	+	化合物 208ii ジアステレオマー 2	+	+
化合物 301	+	+	化合物 302	+	+
化合物 303	+	+	化合物 304	+	+
化合物 305	+	+	化合物 306	+	+

10

EC<sub>50</sub>は、以下のように規定される：

++++ 250nM、250nM < +++ 1 μM、1 μM < ++ 10 μM、及び+ > 10 μM

CC<sub>50</sub>は、以下のように規定される：

++ 50 μM、+ > 50 μM

【 0 4 5 5 】

(実施例4)

(安定性アッセイ)

(略語：)

HLM = ヒト肝臓ミクロソーム； HIM = ヒト腸ミクロソーム； WB\_H = ヒト全血； SGF = 疑似胃液； SIF = 疑似腸液。

【 0 4 5 6 】

(疑似胃液及び疑似腸液中での安定性：)

ペプシン及びパンクレアチンをそれぞれ含む疑似胃液及び疑似腸液を米国薬局方USP291手順(www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\_ris1s126.html)に従って調製した。各々の試験化合物(最終濃度100 μM)を、2連で、適当な流体中、37 °Cで2時間インキュベートした。試料を200 μlの冷アセトニトリルで急冷し、30秒間ボルテックス処理し、その後、16100 × gで10分間遠心分離した。上清を、252nmでのUV検出を伴うC-18カラムでのHPLCにより分析した。SGF又はSIF流体を急冷溶媒に添加し、次いで、試験化合物を添加することにより、時間0試料を調製した。該化合物の安定性をインキュベーション後の試験化合物のピーク面積により決定し、時間0で観察されるピーク面積のパーセントとして計算した。結果を下の表3に示す。

30

【 0 4 5 7 】

(新鮮な全血中での安定性：)

試験化合物の安定性を、K<sub>2</sub>EDTAを抗凝固剤として含む新鮮なヒト全血(2~8 °Cで冷蔵保存し、受け取り後7日以内に使用した)中で決定した。実験を各時点について3回反復して実施した。37 °Cで10~15分間ブレインキュベートした全血に、0.5 μMの最終濃度になるよう試験化合物の溶液を添加し、30秒間混合した。間隔を置いて(0、0.5、1、及び2時間)、3つの50 μLアリコートを内部標準(アセトニトリル中のカルブタミド500ng/mL)の(各々)200 μLの氷冷溶液と合わせた。試料を30秒間ボルテックス処理し、その後、16100 × gで5分間遠心分離した。上清をLC-MS/MSにより分析した。試験化合物対内部標準のMSピーク面積比を計算し、この比を用いて、変化していない試験化合物のパーセントを各時点について計算した。結果を下の表3に示す。

40

【 0 4 5 8 】

(肝臓及び腸ミクロソーム中での安定性：)

試験化合物の安定性を、各マトリックスについて2連で、ヒト肝臓及び腸ミクロソーム中で決定した。インキュベーションバッファー(100mMリン酸カリウム、pH 7.4、5mM MgCl<sub>2</sub>、及び0.1mM EDTA)に懸濁させた、プールした肝臓及び腸ミクロソームタンパク質(1.0mg

50

/mL)を、DMSO中の10mMストック溶液からの10 μMの試験化合物とともに、37 °Cで5分間プレインキュベートし(最終DMSO濃度は0.1%であった);反応をNADPH(3mM最終濃度)の添加により開始させた。特定の時間(0及び60分)で、0.1mLの試料を採取し、4容量の停止溶液(500ng/mLカルブタミドを内部標準として含むアセトニトリル)の添加により、反応を終了させた。試料を30秒間ボルテックス処理し、その後、16000 × gで10分間遠心分離した。100 μLの上清を、100 μLの蒸留水が予め充填された96ディープウェルプレートに移し、混合後、LC-MS/MSにより分析した。試験化合物対内部標準のMSピーク面積比を計算し、この比を用いて、60分間にわたる変化していない試験化合物のパーセントを計算した。残存パーセントとして表された結果を表3に示す。

【表3】

表3 - 安定性(残存パーセントとして表す)

試験系	化合物 37 ジアステレオマー 2	化合物 40ii ジアステレオマー 2	化合物 40ii ジアステレオマー 1	化合物 40i ジアステレオマー 1	化合物 40i ジアステレオマー 2
SGF	++++	++++	ND <sup>a</sup>	ND	ND
SIF	++++	+	ND	ND	ND
WB ヒト (37°C; 2 hr)	ND	++++	ND	ND	ND
HLM (1 hr)	ND	++	+	+	+++
HIM (1 hr)	ND	++++	+++	+++	++++

<sup>a</sup> ND = 未決定

残存パーセントは、以下のように規定される: + 25% < ++ 50% < +++ 75% < ++++

【0459】

(実施例5)

(代謝アッセイ)

(Huh-7細胞における活性代謝物の放出に関するアッセイ)

Huh-7細胞を、1mLの培養培地(グルコース、L-グルタミン及びピルビン酸ナトリウム、10% FBS、100IU/mLペニシリン、100 μg/mLストレプトマイシン、2mM GlutaMAX、1% MEM非必須アミノ酸を含むDMEM)中、それぞれ、800,000、400,000、及び200,000細胞/ウェルの濃度で、6ウェルプレートに、24、48、及び72時間の処理のために、プレATINGした。プレATINGした細胞を、37 °Cで一晩、インキュベーター内でインキュベートした。

【0460】

翌朝、試験化合物を、DMSO中のストック溶液から20 μMになるまで、37 °Cに予め温めておいた新鮮な培養培地に希釈し、1ウェル当たり1mLの溶液を細胞に添加した。1ウェル当たりの最終培地容量は2.0mLであり、ウェル中の試験化合物濃度は10 μMであり、最終DMSO濃度は0.1%であった。

【0461】

24、48、又は72時間後、培地を慎重に除去し、細胞単層を1ウェル当たり2mLの氷冷PBSで2回洗浄した。最後の洗浄の後、全てのPBSを慎重に除去し、1.0mLの抽出溶液(氷冷70%メタノール)を添加した。プレートを、パラフィルム、プラスチックプレートカバー、及び再度パラフィルムでしっかりと覆い、細胞内含有物を-20 °Cで24時間抽出した。

【0462】

24時間後、抽出物をポリプロピレン微量遠心分離チューブに移し、冷蔵式centrivot濃縮器で乾燥させた。乾燥残渣を250 μLのHPLC等級水で再構成し、16,000 × gで10分間遠心分離した。上清のアリコート(各々100 μL)を96ウェルプレートに移し、内部標準(4ng/mLの最終濃度)をLC-MS/MS分析用の内部標準(IS)として添加した。

【0463】

10

20

30

40

50

(略語:)

FHH = 新鮮なヒト肝細胞; Ms = マウス; MsH = 新鮮なマウス肝細胞。

【0464】

(初代肝細胞における活性代謝物の放出に関するアッセイ:)

新鮮なヒト及びマウス肝細胞のプレートを氷上で得た。培地を除去し、肝細胞培養培地(ペニシリン-ストレプトマイシン、1%L-グルタミン、1%インスリン-トランスフェリン-セレン、及び0.1 $\mu$ Mデキサメタゾン(Invitrogen)を補充した、又はTorpedo抗生物質(Celstis)を補充したInvitro GRO HI培地を補充した、ウィリアムE)と交換した。細胞を37のインキュベーター内で一晩放置して、培養物及び培地を順化させた。

【0465】

肝細胞インキュベーションを0.5mL肝細胞培養培地/ウェルの最終容量で実施した(ヒトの場合、800,000細胞/ウェル、及びマウスの場合、500,000細胞/ウェル;オーバーレイなしの、コラーゲンコートした12ウェルプレート)。細胞の終夜インキュベーションからの培養培地を除去し、37に予め温めておいた、DMSO中のストック溶液からの10 $\mu$ Mの試験化合物を含む、新鮮な培地と交換した(最終DMSO濃度は0.1%であった)。各々の特定の時点で、インキュベーション培地を除去し、細胞単層を氷冷PBSで慎重に2回洗浄した。最後の洗浄の後、全てのPBSを慎重に除去し、1.0mLの抽出溶液(氷冷70%メタノール/30%水)を添加した。細胞を擦り落とし、抽出溶液に懸濁させ、2mLポリプロピレン微量遠心分離チューブに移し、細胞内含有物を-20で一晩抽出した。

【0466】

一晩処理した後、細胞抽出物を16,000 $\times$ gで10分間の遠心分離により調製して、細胞残屑を除去した。その後、残りの試料を、冷蔵式centrivot濃縮器を用いて乾燥させた。乾燥した抽出物を1000 $\mu$ LのHPLC等級水で再構成し、16,000 $\times$ gで10分間遠心分離した。上清のアリコート(各々100 $\mu$ L)を96ウェルプレートに移し、内部標準(4ng/mLの最終濃度)をLC-MS/MS分析用の内部標準(IS)として添加した。

【0467】

インキュベーション時点は、ヒト肝細胞の場合、6、24、及び48時間、マウス肝細胞の場合、1、4、8、12、及び24時間であった。結果を下の表4に示す。

10

20

【表4】

表4 - Huh-7細胞及び肝細胞における活性代謝物の形成

細胞	化合物 37 ジアステレオマー 2	化合物 40ii ジアステレオマー 2	化合物 40ii ジアステレオマー 1	化合物 40i ジアステレオマー 1	化合物 40i ジアステレオマー 2
Huh-7 TP C <sub>max</sub> (pmol/100万細胞) <sup>1</sup>	ND <sup>a</sup>	++++	++++	ND	ND
Huh-7 TP (24 hr) <sup>1</sup>	ND	++++	++	ND	ND
Huh-7 TP (48 hr) <sup>1</sup>	ND	++++	+++	ND	ND
Huh-7 TP (72 hr) <sup>1</sup>	ND	++++	++++	ND	ND
Huh-7 TP AUC (pmol.hr/ 100万細胞) <sup>2</sup>	ND	++++	++++	ND	ND
FHH TP AUC (pmol.hr/ 100万細胞) <sup>2</sup>	+++	++++	ND	ND	ND
FHH TP C <sub>max</sub> (pmol/100万細胞) <sup>1</sup>	++	++++	ND	ND	ND
FHH TP (6 hr) <sup>1</sup>	BLD <sup>b</sup>	++++	ND	ND	ND
FHH TP (24 hr) <sup>1</sup>	++	+++	ND	ND	ND
FHH TP (48 hr) <sup>1</sup>	++	+++	ND	ND	ND
MsH AUC (pmol.hr/ 100万細胞) <sup>2</sup>	++++	++++	ND	++++	+++
MsH C <sub>max</sub> (pmol/100万細胞) <sup>1</sup>	++++	+++	ND	++++	+++

<sup>a</sup>ND=未決定<sup>b</sup>BLD=定量限界未満<sup>1</sup> 一点濃度は、以下のように規定される: + 15 < ++ 50 < +++ 100 < ++++<sup>2</sup> 積分濃度は、以下のように規定される: + 150 < ++ 500 < +++ 1500 < ++++

【0468】

(実施例6)

(CD-1マウスにおける単一経口用量後の血漿ヌクレオシド及び肝臓三リン酸の薬物動態)

(略語:)

Ms = マウス; TP = 三リン酸。

【0469】

PEG 200中10mg/kg(用量容積5mL/kg)の単一経口用量の化合物1を9匹のCD-1雄マウスに投与した。5匹の未処置の動物を対照血漿及び肝臓の回収用に使用した。末期の血漿及び肝臓試料を、投与後4、12、及び24時間の時点毎に、3匹の動物から回収した。肝臓標本を切開後すぐに全ての動物から回収した。液体窒素中で保存した凍結鉗子を用いて肝臓を凍結させた後に、切除した。

【0470】

血漿試料をヌクレオシドについてLC-MS/MSにより分析した。内部標準(IS)は、2'-MeG-D

10

20

30

40

50

3又はチアプリドのいずれかであった。タンパク質沈殿及び抽出のために、各々の血漿試料(50 µL)をアセトニトリル中の500 µLの0.2%ギ酸と、20 µLの内部標準ワーキング溶液とで処理した。ボルテックス処理及び遠心分離後、500 µLの試料抽出物を新しいプレートに移し、N<sub>2</sub>下、~28 °Cで乾燥させ、水中の75 µLの0.2%FAで再構成した。該抽出物を、Aq uasil C18カラムで、水及びアセトニトリル中の0.2%ギ酸の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたMDS Sciex API5000で検出及び定量した。校正範囲は、マウス血漿で0.500(LLQ)~200ng/mLであった。

【0471】

肝臓試料を活性種ヌクレオシド三リン酸についてLC-MS/MSにより分析した。三リン酸レベルを、(氷上で)既知の重量のマウス肝臓を4×容量の0.95Mトリクロロ酢酸(TCA)とともにホモジナイズすることにより検定した。内部標準溶液をホモジネートに添加し、次いで、20%水酸化アンモニウム溶液で中和し、500 µLの1%ギ酸を添加した。組織試料を弱陰イオン交換固相抽出(SPE)により抽出した。抽出後、溶出液を窒素下で蒸発させ、次いで、再構成した後、LC-MS/MSシステムに注入した。試料を、Luna NH<sub>2</sub>カラムで、水及びアセトニトリル(70:30)中の酢酸アンモニウム(1mM~20mM及びpH 8.0~pH 10.0)の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたAPI4000で検出及び定量した。

【0472】

結果を下の表5に示す。

【表5】

表5 - マウス血漿及び肝臓薬物動態パラメータ

化合物	Ms 血漿 ヌクレオシド C <sub>max</sub> (1 µmol/kgでの pmol/mL) <sup>1</sup>	Ms 血漿 ヌクレオシド AUC (1 µmol/kgでの pmol.hr/mL) <sup>2</sup>	Ms 肝臓 TP C <sub>max</sub> (1 µmol/kg でのpmol/g) <sup>1</sup>	Ms 肝臓 TP AUC(1 µmol/kg でのpmol.hr/g) <sup>2</sup>
化合物 17ii ジアステレオマー 1	ND	ND	BLQ	BLQ
化合物 17ii ジアステレオマー 2	ND	ND	BLQ	BLQ
化合物 37 ジアステレオマー 1	+++	+++	++++	++++
化合物 37 ジアステレオマー 2	+++	+++	++++	++++
化合物 38ii ジアステレオマー 1	+++	+++	+	+
化合物 38ii ジアステレオマー 2	++++	+++	++	+++
化合物 40ii ジアステレオマー 1	+++	+++	+++	+++
化合物 40ii ジアステレオマー 2	+++	+++	++	+++
化合物 40i ジアステレオマー 1	+++	+++	++++	++++
化合物 40i ジアステレオマー 2	+++	+++	++++	++++
化合物 54 ジアステレオマー 1	+++	+++	++	+

10

20

30

40

化合物	Ms 血漿 ヌクレオシド C <sub>max</sub> (1 μmol/kg での pmol/mL) <sup>1</sup>	Ms 血漿 ヌクレオシド AUC (1 μmol/kg での pmol.hr/mL) <sup>2</sup>	Ms 肝臓 TP C <sub>max</sub> (1 μmol/kg での pmol/g) <sup>1</sup>	Ms 肝臓 TP AUC(1 μmol/kg での pmol.hr/g) <sup>2</sup>
化合物 54 ジアステレオマー 2	++	+++	+	+
化合物 61 ジアステレオマー 1	++++	+	+++	+++
化合物 61 ジアステレオマー 2	+	+	++++	+++
化合物 70 単一のジアステレオマー	++++	++++	++++	++++
化合物 77ii ジアステレオマー 1	+	+	++++	++++
化合物 77ii ジアステレオマー 2	+	+	++++	++++
化合物 79ii ジアステレオマー 1	+	+	+++	+++
化合物 79ii ジアステレオマー 2	+	+	++++	++++
化合物 95i ジアステレオマー 1	+	+	+	+
化合物 95i ジアステレオマー 2	+	+	+	++
化合物 101 ジアステレオマー 1	ND	ND	++++	++++
化合物 101 ジアステレオマー 2	ND	ND	++++	++++
化合物 102i ジアステレオマー 1	+	+	++++	++++
化合物 102i ジアステレオマー 2	+	+	++++	++++
化合物 201 単一のジアステレオマー	+++	+++	++++	++++
化合物 202i ジアステレオマー 1	++++	++++	++++	++++
化合物 202i ジアステレオマー 2	++++	++++	++++	++++
化合物 202ii ジアステレオマー 1	++++	++++	++++	+++
化合物 202ii ジアステレオマー 2	++++	++++	+++	+++
化合物 203ii ジアステレオマー 1	+++	+++	+++	+++
化合物 203ii ジアステレオマー 2	+++	+++	++	++
化合物 204ii ジアステレオマー 1	+++	+++	++	++
化合物 204ii ジアステレオマー 2	++++	++++	++	++
化合物 205i ジアステレオマー 1	+++	+++	++++	++++
化合物 205i ジアステレオマー 2	+++	++++	++++	++++
化合物 206i ジアステレオマー 1	+++	+++	++++	+++
化合物 206i ジアステレオマー 2	+++	+++	+++	+++

10

20

30

40

化合物	Ms 血漿 ヌクレオシド C <sub>max</sub> (1 $\mu$ mol/kgでの pmol/mL) <sup>1</sup>	Ms 血漿 ヌクレオシド AUC (1 $\mu$ mol/kgでの pmol.hr/mL) <sup>2</sup>	Ms 肝臓 TP C <sub>max</sub> (1 $\mu$ mol/kg でのpmol/g) <sup>1</sup>	Ms 肝臓 TP AUC(1 $\mu$ mol/kg でのpmol.hr/g) <sup>2</sup>
化合物 208ii ジアステレオマー1	ND	ND	BLQ	BLQ
化合物 208ii ジアステレオマー2	ND	ND	BLQ	BLQ
化合物 301	+++	+++	BLQ	BLQ

ND = 未決定; BLQ = 定量限界未満。

<sup>1</sup> 一点濃度は、以下のように規定される: + 15 < ++ 50 < +++ 100 < ++++

<sup>2</sup> 積分濃度は、以下のように規定される: + 150 < ++ 500 < +++ 1500 < ++++

【0473】

(実施例7)

(カニクイザルにおける単一経口用量後の肝臓三リン酸及び血漿プロドラッグ及びヌクレオシドの薬物動態)

(略語:)

Mo = サル; TP = 三リン酸; AUC = 濃度曲線下面積。

【0474】

各々の化合物について、PEG 200中10mg/kgの単一経口用量(用量容積3mL/kg)をカニクイザルに投与した。未処置の動物を対照肝臓の回収用に使用した。血漿試料を、0.5、1、2、4、6、8、12、及び24時間で、化合物37のジアステレオマー2用に回収した。末期の肝臓試料を、3匹の動物から、化合物37のジアステレオマー2については、投与後6、12、及び24時間の時点毎に、また、化合物44のジアステレオマー2については、投与後6時間で回収した。肝臓標本を切開後すぐに全ての動物から回収した。液体窒素中で保存した凍結鉗子を用いて肝臓を凍結させた後に、切除した。

【0475】

血漿試料をプロドラッグ及びヌクレオシドについてLC-MS/MSにより分析した。タンパク質沈殿及び抽出のために、各々の血漿試料(50 $\mu$ L)を、アセトニトリル中の500 $\mu$ Lの0.2%ギ酸と、20 $\mu$ Lの適当な内部標準ワーキング溶液とで処理した。ボルテックス処理及び遠心分離後、500 $\mu$ Lの試料抽出物を新しいプレートに移し、N<sub>2</sub>下、~28 $^{\circ}$ Cで乾燥させ、水中の75 $\mu$ Lの0.2%FAで再構成した。該抽出物を、Aquasil C18カラムで、水及びアセトニトリル中の0.2%ギ酸の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo IonSpray(登録商標)インターフェースを備えたMDS Sciex API4000で検出及び定量した。

【0476】

肝臓試料を関連のあるヌクレオシド三リン酸についてLC-MS/MSにより分析した。三リン酸レベルを、(氷上で)既知の重量の肝臓を4 $\times$ 容量の0.95Mトリクロロ酢酸(TCA)とともにホモジナイズすることにより検定した。適当な内部標準溶液をホモジネートに添加し、次いで、20%水酸化アンモニウム溶液で中和し、500 $\mu$ Lの1%ギ酸を添加した。組織試料を弱陰イオン交換固相抽出(SPE)により抽出した。抽出後、溶出液を窒素下で蒸発させ、次いで、再構成した後、LC-MS/MSシステムに注入した。試料を、Luna NH<sub>2</sub>カラムで、水及びアセトニトリル(70:30)中の酢酸アンモニウム(1mM~20mM及びpH 8.0~pH 10.0)の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo IonSpray(登録商標)インターフェースを備えたAPI4000で検出及び定量した。結果を下の表6に示す。

10

20

30

40

【表6】

表6 - 血漿中のプロドラッグ及びヌクレオシド並びにカニクイザルの肝臓内の

## トリホスフェートの薬物動態

化合物	化合物 37 ジアステレオマー2	化合物 40ii ジアステレオマー2	化合物 40i ジアステレオマー1
用量 (mg/kg)	10	10	10
用量正規化パラメータ <sup>a</sup>			
<b>血漿プロドラッグ</b>			
C <sub>max</sub> (pmol/mL) <sup>1</sup>	++++	ND <sup>b</sup>	+
T <sub>max</sub> (hr)	4	ND	2
AUC <sub>0-24</sub> (pmol·hr/mL) <sup>2</sup>	++++	ND	+
<b>血漿ヌクレオシド</b>			
C <sub>max</sub> (pmol/mL) <sup>1</sup>	+++	ND	++
T <sub>max</sub> (hr)	4	ND	6
AUC <sub>0-24</sub> (pmol·hr/mL) <sup>2</sup>	+++	ND	++
<b>肝臓内のヌクレオシド三リン酸</b>			
C <sub>6</sub> (pmol/g) <sup>c,1</sup>	++++	++++	++++
C <sub>max</sub> (pmol/g) <sup>1</sup>	++++	ND	++++
T <sub>max</sub> (hr)	12	ND	6
AUC <sub>0-24</sub> (pmol·hr/g) <sup>2</sup>	++++	ND	++++

<sup>a</sup> The C<sub>max</sub>, C<sub>6</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> のデータは、1 μmol/kg用量に対して正規化されている

<sup>b</sup> ND = 未決定

<sup>c</sup> C<sub>6</sub> 測定用の用量は、10 mg/kg であった

<sup>1</sup> 一点濃度は、以下のように規定される: + 15 < ++ 50 < +++ 100 < ++++

<sup>2</sup> 積分濃度は、以下のように規定される: + 150 < ++ 500 < +++ 1500 < ++++

【0477】

(実施例8)

(化合物40iaのレプリコン活性に対するCES1過剰発現の効果)

(序論)

この実施例では、CES1によって切断される化合物40iaのインビトロ抗HCV活性に対するHuh-7細胞内での一過性CES1過剰発現の効果をHCVレプリコンアッセイで評価した。HCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼは、ウイルスの生活環に必須であり、したがって、抗ウイルス療法の標的である。NS5Bの活性部位は、HCVの6つの遺伝子型間でよく保存されており、それゆえ、ヌクレオシド(ヌクレオチド)類似体は、遺伝子型全体に作用することができる。さらに、ヌクレオチド阻害剤は、通常、直接作用型抗ウイルス薬の他のクラスに交差抵抗性ではなく、HCVの非ヌクレオシド、プロテアーゼ、及び非構造タンパク質5A(NS5A)阻害剤と比べて、抵抗性へのより高い障害を有することで、そのため、このクラスのHCV抗ウイルス薬は、HCV抗ウイルス療法の組合せにおいて有用なものとなっている。

【0478】

ヌクレオシド類似体は、通常、内在性ヌクレオシドの競合的阻害剤であり、複製中、新生HCV RNA鎖に取り込まれる時に、連鎖停止を介して作用し得る(Elstrupらの文献(2004)、C型肝炎ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼの阻害のためのプリンリボヌクレオシドの構造-活性関係性(Structure-Activity Relationship of Purine Ribonucleosides for Inhibition of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase.)), J. Med. Chem. 47: 2283-2295)。しかしながら、細胞に入った時に、ヌクレオシド類似体は、まず、活性型三リン酸種にリン酸化されなければならない(Gardelliらの文献(2009)、C型肝炎ウイルス感染の治療のための2'-C-メチルシチジンのホスホロアミデートプロドラッグ(Phosphoramidate prodrugs of 2'-C-methylcytidine for therapy of hepatitis C virus infection.)), J. Med. Chem. 52:5394-5407; Stein及びMooreの文献(2001)、ヌクレオシド類似体抗レト

10

20

30

40

50

ロウイルス薬のリン酸化:臨床医のための総説(Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians.)、Pharmacotherapy 21:11-34; Tomassiniらの文献(2005)、C型肝炎ウイルス複製に対する2'-置換ヌクレオシドの阻害効果はレプリコン細胞における代謝特性と相関する(Inhibitory effect of 2'-substituted nucleosides on hepatitis C virus replication correlates with metabolic properties in replication cells.)、Antimicrob. Agents Chemother. 49:2050-2058; Murakamiらの文献(2007)、  
 -D-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルシチジンの活性化及びC型肝炎ウイルスNS5B RNAポリメラーゼの阻害の機構(Mechanism of activation of -D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase.)、Antimicrob. Agents Chemother. 51:503-509)。第一世代のヌクレオシド阻害剤の障害となったのは、細胞キナーゼによるヌクレオシドからヌクレオチドリン酸(NMP)へのしばしば非効率的な変換であった(Gardelliらの文献(2009)、C型肝炎ウイルス感染の治療のための2'-C-メチルシチジンのホスホロアミデートプロドラッグ(Phosphoramidate prodrugs of 2'-C-methylcytidine for therapy of hepatitis C virus infection.)、J. Med. Chem. 52:5394-5407; Stein及びMooreの文献(2001)、ヌクレオシド類似体抗レトロウイルス薬のリン酸化:臨床医のための総説(Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians.)、Pharmacotherapy 21:11-34; Murakamiらの文献(2007)、  
 -D-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルシチジンの活性化及びC型肝炎ウイルスNS5B RNAポリメラーゼの阻害の機構(Mechanism of activation of -D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase.)、Antimicrob. Agents Chemother. 51:503-509)。

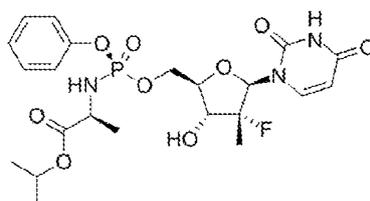
10

20

## 【0479】

第二世代のヌクレオシド類似体は、肝臓標的化ヌクレオチドプロドラッグとして設計されたものであり、これは、ヌクレオシドを一リン酸プロドラッグとして送達することによって、活性種への律速的NMP変換を迂回する。ソフォスブビル(Gilead Sciences、旧PSI-7977及びGS-7977)と同様、化合物40iaは、2'修飾UTP代謝物によるHCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼの阻害によって作用するピリミジンヌクレオチドプロドラッグである。ソフォスブビルの化学的構造を以下に示す:

## 【化226】



(ソフォスブビル)

30

## 【0480】

ヌクレオチド類似体の細胞内代謝(同化)は、その抗ウイルス活性にとって極めて重要である。ヌクレオチドプロドラッグの代謝の第一段階は、細胞酵素によるプロドラッグ部分の除去と、それに続く、親ヌクレオシド(ヌクレオチド)類似体から生体活性代謝物である5'-三リン酸形態への連続的リン酸化のための、宿主細胞キナーゼによるヌクレオチドリン酸類似体の活性化である。プロドラッグ部分の除去は、多くの場合、様々な細胞酵素の連続的な又は独立した作用を伴う。

40

## 【0481】

ソフォスブビル活性化の第一段階は、カテプシンA(CatA)及び/又はカルボキシルエステラーゼ1(CES1)によるカルボキシルエステルの加水分解を含む。(Saboulardらの文献(2009))、スタブジン及びジドブジンのホスホロアミデートトリエステルプロドラッグの活性化経路の特徴付け(Characterization of the Activation Pathway of Phosphoramidate Tri

50

ester Prodrugs of Stavudine and Zidovudine.), Molecular Pharmacology. 56:693-704 ; Murakamiらの文献(2010)、PSI-7851及びそのジアステレオ異性体PSI-7977の活性化の機構(Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977)、JBC, 285(45):34337-34347; Sofiaらの文献(2010)、C型肝炎ウイルスの治療のための新規プリンヌクレオチドプロドラッグ、PSI-35366の発見(Discovery of PSI-35366, a novel purine nucleotide prodrug for the treatment of hepatitis C virus.), J Med Chem. 53:7202-7218)。CES1は、Huh-7レプリコン細胞で低発現していると報告されているので、CatAが、これらの細胞でソフォスブビルを加水分解する主要な酵素であると思われる。(Murakamiらの文献(2010)、PSI-7851及びそのジアステレオ異性体PSI-7977の活性化の機構(Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977)、JBC, 285(45):34337-34347)。

10

## 【0482】

(方法)

HCV遺伝子型1bレプリコン及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を有するHuh-7派生細胞株(Zluc)を、10%胎仔ウシ血清、2mM GlutaMAX、1%MEM非必須アミノ酸、100IU/mLペニシリン、100µg/mLストレプトマイシン、及び0.5mg/mL Geneticin(登録商標)(G418)を補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中で成長させた。脂質/ヒストンベースのトランスフェクション法を利用することにより、Zluc細胞をヒトCES1(GenBankアクセッション番号NM\_001025194)で一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションから24及び48時間後、抗CES1及び抗FLAG(登録商標)タグ抗体を用いて、CES1の発現をウェスタンブロットにより確認した。

20

## 【0483】

用量応答試験のために、細胞を、50µLの容量中、1ウェル当たり $7.5 \times 10^3$ 細胞で96ウェルプレートに播種し、37<sup>o</sup> 5%CO<sub>2</sub>でインキュベートした。薬物溶液を2×ストックとして培養培地中に新たに作製した。10種のさらなる5倍希釈液を、これらのストックから、G418を含まないDMEM中に調製した。細胞を播種してから少なくとも3時間後、50µLの薬物希釈液をプレートに2連で添加することにより、薬物処理を開始した。薬物の最終濃度は、100µM~0.0000512µMの範囲であった。その後、細胞を37<sup>o</sup> 5%CO<sub>2</sub>でインキュベートした。インキュベーションから72時間後、HCV複製の障害を、ホタルルシフェラーゼによる5'-フルオロルシフェリンからオキシフルオロルシフェリンへの一酸素添加後に放出される光子の定量によって測定した。このために、培地を、穏やかなタッピングにより、プレートから除去した。50マイクロリットルのONE-gloルシフェラーゼアッセイ試薬を各ウェルに添加した。プレートを室温で3分間穏やかに振盪させ、発光を、700nmカットオフフィルターを用いて、読取り時間を1秒にして、Victor<sup>3</sup> V 1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer)で測定した。EC<sub>50</sub>値を、Microsoft Excel及びXLfit 4.1ソフトウェアにより決定された得られた最良適合方程式からの用量応答曲線から計算した。

30

## 【0484】

細胞毒性評価のために、細胞を本明細書に記載の化合物で処理し、20µLのアッセイ溶液を各ウェルに添加することにより、CellTiter-Blue Cell Viability Assay(Promega)を用いて、細胞の生存をモニタリングした。その後、プレートを37<sup>o</sup> 5%CO<sub>2</sub>で少なくとも3時間インキュベートした。蛍光を、Victor<sup>3</sup> V 1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer)で、それぞれ、560及び590nmの励起波長及び放出波長を用いて、プレート中で検出し、CC<sub>50</sub>値を、Microsoft Excel及びXLfit 4.1ソフトウェアを用いて決定した。

40

## 【0485】

(結果)

上記のレプリコンアッセイでアッセイされた化合物についての結果を下の表7に示す。これらの結果は、Huh-1細胞におけるCES1の過剰発現が、CES1によって切断される化合物401aの活性を増大させることを示している。対照的に、IDX-184(CES1によって切断されない)の活性及びソフォスブビル(CES1とCatAの両方によって切断される)の活性は、CES1を過剰発現する細胞で増大しなかった。

50

【表7】

表7 - 化合物40iaの活性に対するCES1過剰発現の効果

薬物	N	Zluc		Zluc + CES1		活性増加倍数 EC <sub>50</sub> (Zluc) / EC <sub>50</sub> (Zluc + CES1)
		EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)	
化合物 40ia	2	+	++	++++	++	++++
ソフォスブビル <sup>1</sup>	2	+++	++	+++	++	+
IDX-184 <sup>2</sup>	2	++++	++	++++	++	+

<sup>1</sup> Gilead Sciences、旧PSI-7977及びGS-7977

<sup>2</sup> Idenix Pharmaceuticals

EC<sub>50</sub>は、以下のように規定される：

++++ 250nM < +++ 1 μM < ++ 10 μM < +

CC<sub>50</sub>は、以下のように規定される：

+ 50 μM < ++

活性増加倍数は、以下のように規定される：

+ 1 < ++ 10 < +++ 100 < ++++

【0486】

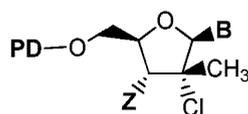
本明細書に引用した全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あたかも各々の個々の刊行物、特許、又は特許出願が、引用により組み込まれることが具体的かつ個別的に示されるかのように、引用により本明細書中に組み込まれる。特許請求された主題は、様々な実施態様に関して記載されているが、当業者であれば、その精神から逸脱することなく、様々な修正、置換、省略、及び変更を行い得ることを理解するであろう。したがって、特許請求された主題の範囲は、その等価物を含む、以下の特許請求の範囲の範囲によってのみ限定されることが意図される。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

式2001による化合物、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、もしくは多形形態：

(化1)



(2001);

(式中：

PDは、水素、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、又は

(化2)



であり；

Bは、ヌクレオ塩基であり；

Wは、S又はOであり；

10

20

30

40

50

X及びYのうち的一方は、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり、X及びYのうちのもう一方は、 $-OR^1$ であり；

Zは-OHであり；

或いは代わりに、Z及びYは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Z及びYは合わせて、単一の二価-O-を表し、Xは、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり；

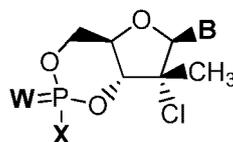
各々の $R^1$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルアルコキシ(アリールアルキル)、シクロアルキルカルボニルアルコキシル、アルコキシカルボニルアミノアルキルカルボニルチオアルキル、ヒドロキシルアルキルカルボニルチオアルキル、アルキルカルボニルアルコキシル、又はアミノアルキルカルボニルアルコキシカルボニルチオアルキルであり；かつ

各々の $R^2$ は、独立に、水素又はアルキルである)。

(構成2)

式IIによる、構成1記載の化合物：

(化3)



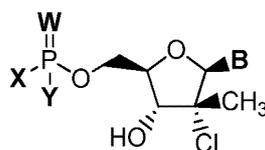
(II)；

(式中、各々のXは、独立に、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体である)。

(構成3)

式IIIによる、構成1記載の化合物：

(化4)



(III)；

(式中、X及びYのうち的一方は、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、N結合アミノアルコールもしくはN結合アミノ酸、O結合アミノ酸、又はそれらの誘導体であり、X及びYのうちのもう一方は、 $-OR^1$ である)。

(構成4)

各々のXが、独立に、N結合アミノ酸、又はその誘導体である、構成1~3のいずれか一項記載の化合物。

(構成5)

各々のXが、独立に、N結合L-アミノ酸、又はその誘導体である、構成1~4のいずれか一項記載の化合物。

(構成6)

各々のXが、独立に、N結合D-アミノ酸、又はその誘導体である、構成1~4のいずれか一項記載の化合物。

(構成7)

各々のXが、独立に、N結合D-アラニン、又はその誘導体である、構成1~4のいずれか一項記載の化合物。

(構成 8)

各々のXが、独立に、N結合フェニルアラニン、又はその誘導体である、構成1~4のいずれか一項記載の化合物。

(構成 9)

WがOである、構成1~8のいずれか一項記載の化合物。

(構成 10)

WがOであり;

各々のXが、独立に、-OR<sup>1</sup>又は-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>であり;

R<sup>2</sup>が水素であり;

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-(L)<sub>p</sub>Ar、-LC(O)O(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LSC(O)(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LOC(O)(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LOC(O)(L)<sub>p</sub>Cy、-LSC(O)LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LSC(O)LOC(O)LNH<sub>2</sub>、-LC(O)LOAr、-LC(O)OLAr、又は-LSC(O)LOHであり;

各々のLが、独立に、アルキレンであり;

各々のRが、独立に、水素、アルキル、アリール、又はヘテロアリールであり;

各々のArが、独立に、アリール又はヘテロアリールであり;

各々のCyが、独立に、シクロアルキルであり;かつ

各々のpが、独立に、0又は1である、構成1記載の化合物。

(構成 11)

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である、構成10記載の化合物。

(構成 12)

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-(L)<sub>p</sub>Arである、構成10記載の化合物。

(構成 13)

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-LC(O)O(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である、構成10記載の化合物。

(構成 14)

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-LSC(O)(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である、構成10記載の化合物。

(構成 15)

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-LOC(O)(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>である、構成10記載の化合物。

(構成 16)

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-LOC(O)(L)<sub>p</sub>Cyである、構成10記載の化合物。

(構成 17)

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-LSC(O)LNHC(O)OCR<sub>3</sub>である、構成10記載の化合物。

(構成 18)

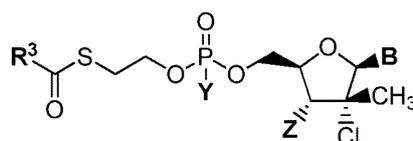
各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-LSC(O)LOC(O)LNH<sub>2</sub>である、構成10記載の化合物。

(構成 19)

各々のR<sup>1</sup>が、独立に、-LSC(O)LOHである、構成10記載の化合物。

(構成 20)

式IVによる、構成1記載の化合物:

(化 5)

(IV);

(式中、R<sup>3</sup>は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、又はアミノアルキルカルボニルアルコシルである)。

(構成 21)

各々のR<sup>3</sup>が、独立に、-(L)<sub>p</sub>CR<sub>3</sub>、-LNHC(O)OCR<sub>3</sub>、-LOC(O)LNH<sub>2</sub>、又は-LOHである、構成20記載の化合物。

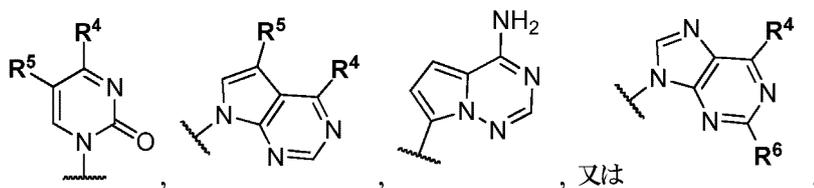
(構成 22)

各々のLが、独立に、 $C_1$ - $C_{10}$ アルキレンであり；かつ  
 各々のRが、独立に、水素、 $C_1$ - $C_{10}$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ アリール、又は $C_3$ - $C_{10}$ ヘテロアリールである、構成10~21のいずれか一項記載の化合物。

(構成23)

各々のBが、独立に、

(化6)



10

又はそれらの互変異性体であり；

各々の $R^4$ が、独立に、水素、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミン、アルキルアミノ、ハロゲン、スルファニル、アミノ、又はアルコキシであり；

各々の $R^5$ が、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルであり；かつ

各々の $R^6$ が、独立に、水素、アミノ、又はハロゲンである、構成1~22のいずれか一項記載の化合物。

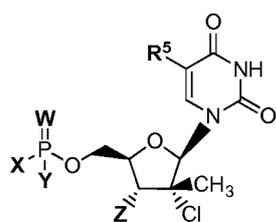
(構成24)

$R^4$ がアルキルアミノである、構成23記載の化合物。

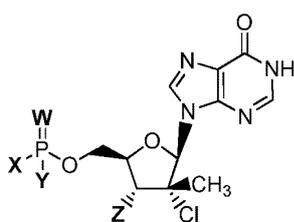
(構成25)

式VIII~XIII、XXV、又はXXVIのいずれかによる、構成23記載の化合物：

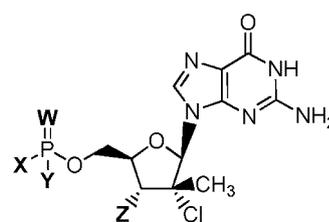
(化7)



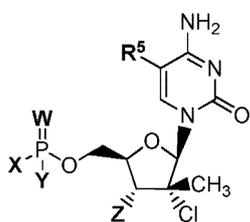
(VIII)



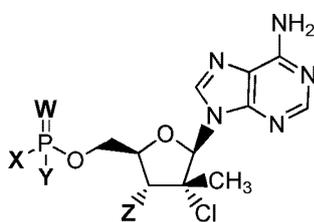
(IX)



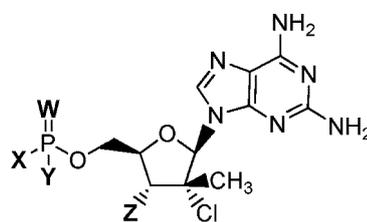
(X)



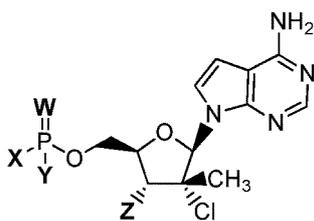
(XI)



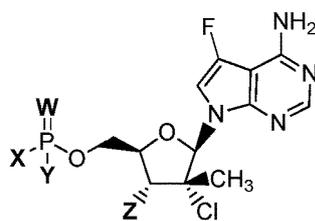
(XII)



(XIII)



(XXV)



(XXVI)

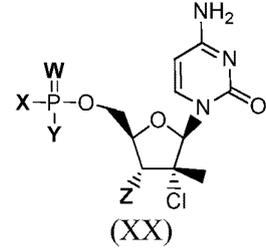
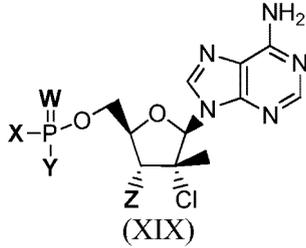
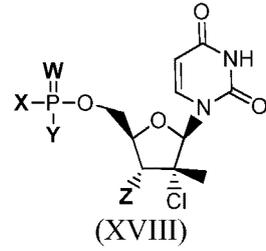
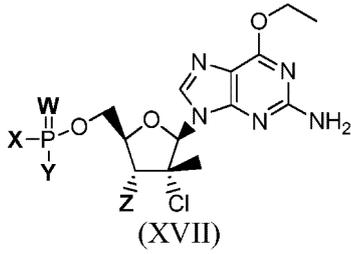
30

40

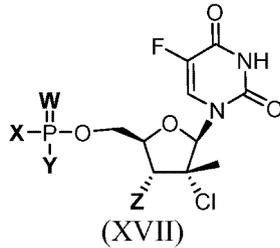
## (構成26)

式XVII~XX及びXVIIのいずれかによる、構成1記載の化合物:

(化8)



10

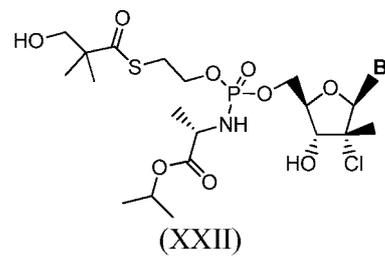
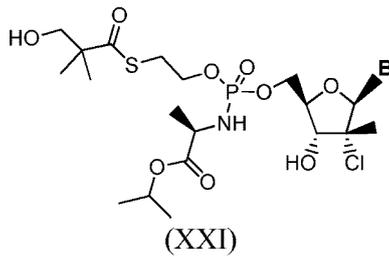


20

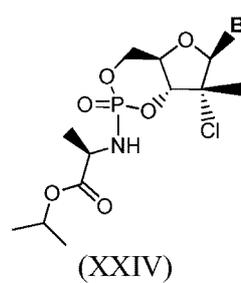
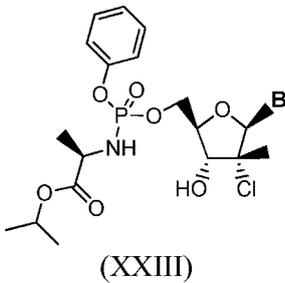
## (構成27)

式XXI~XXIVのいずれかによる、構成1記載の化合物:

(化9)



30

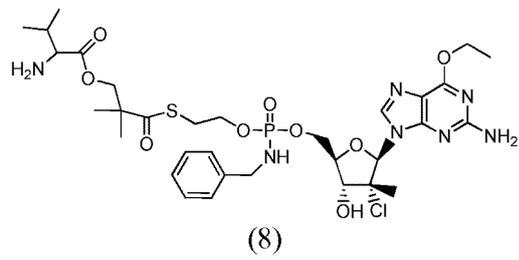
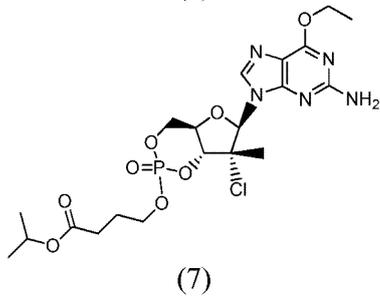
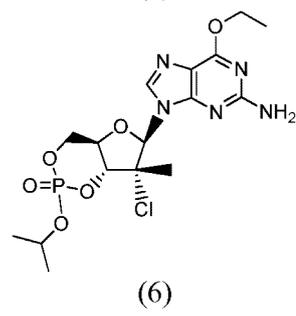
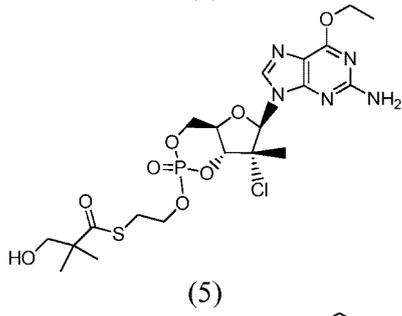
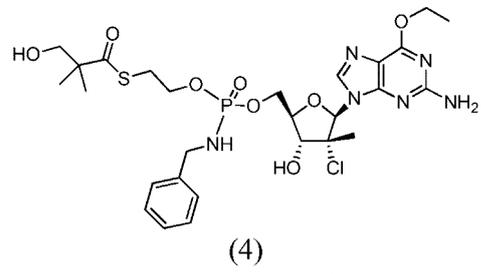
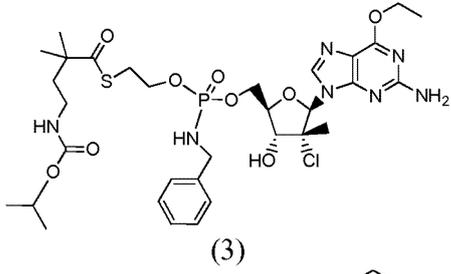
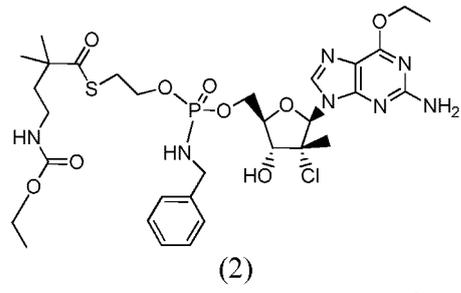
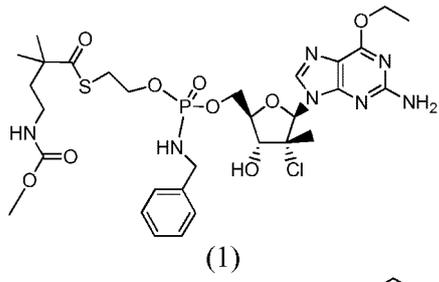


40

## (構成28)

式1~35のいずれかによる、構成1記載の化合物、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、もしくは多形形態:

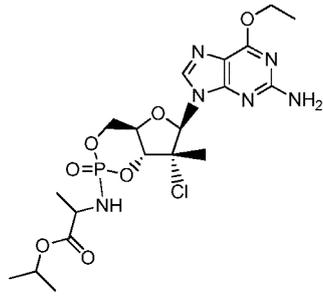
(化10)



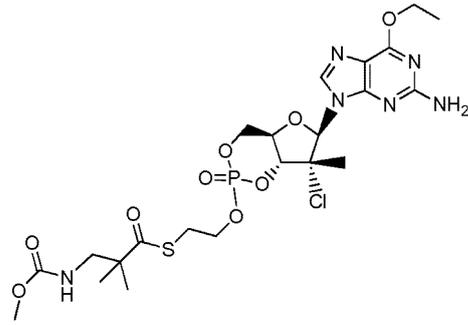
10

20

30

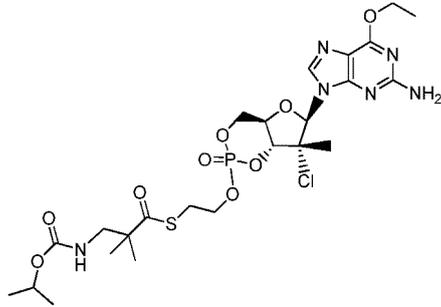


(9)

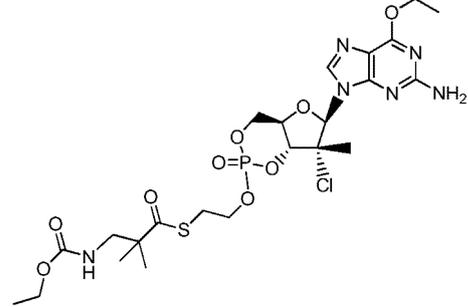


(11)

10

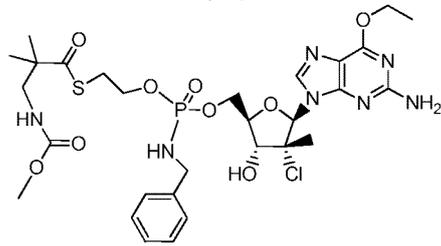


(12)

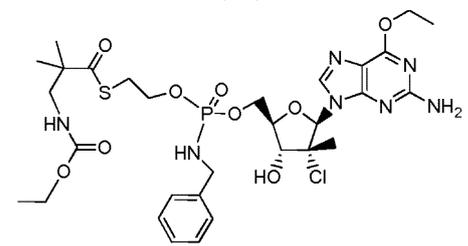


(13)

20

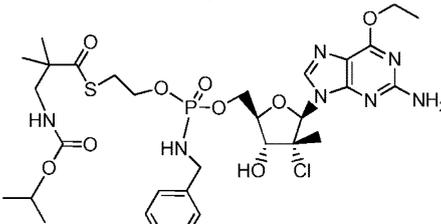


(14)

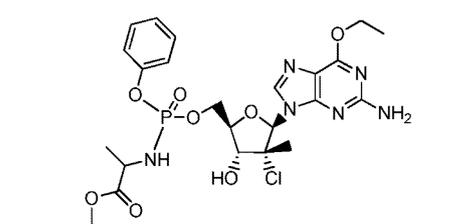


(15)

30

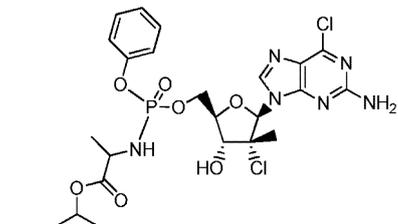


(16)

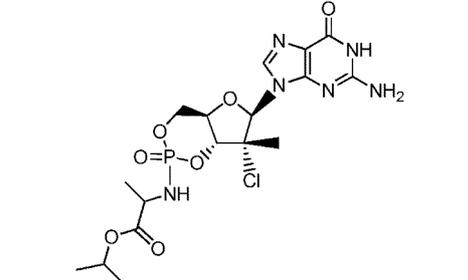


(17)

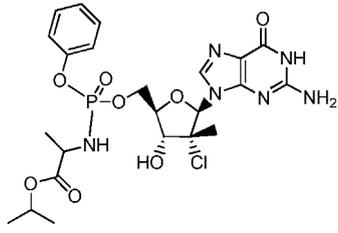
40



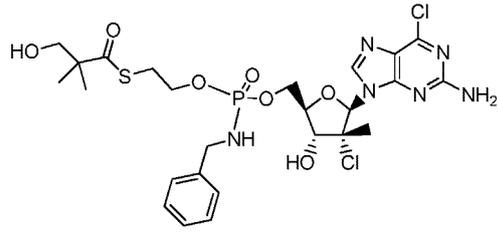
(19)



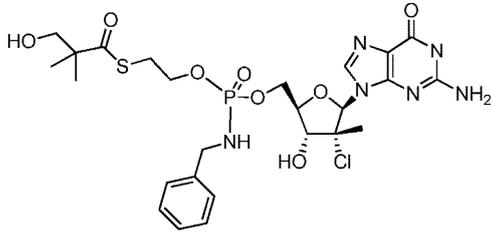
(20)



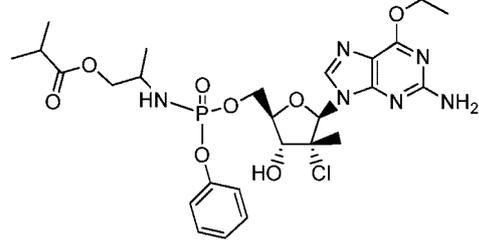
(21)



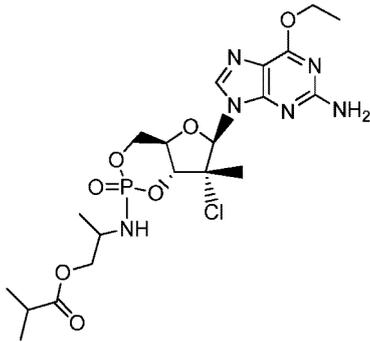
(22)



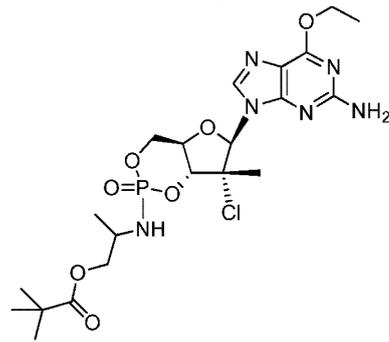
(23)



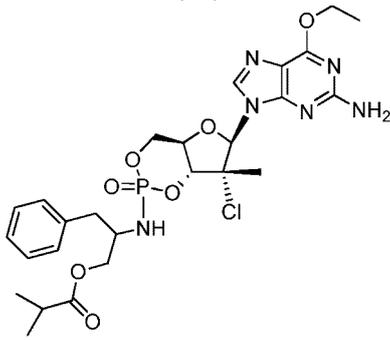
(24)



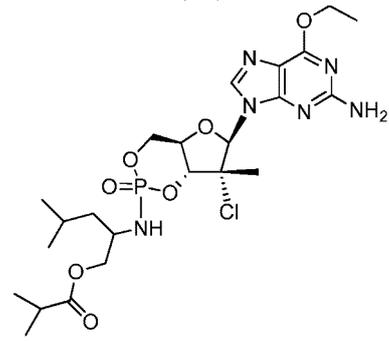
(25)



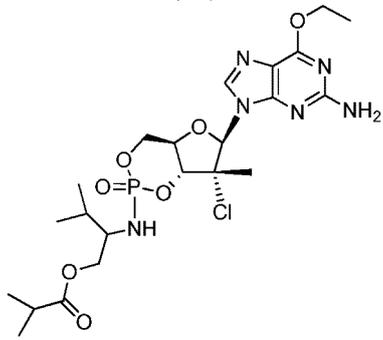
(26)



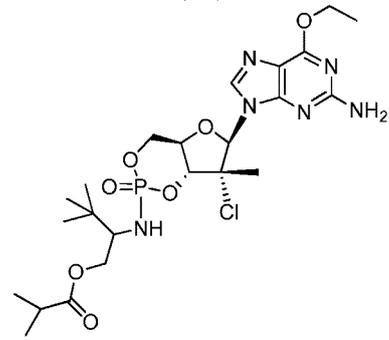
(28)



(29)



(30)



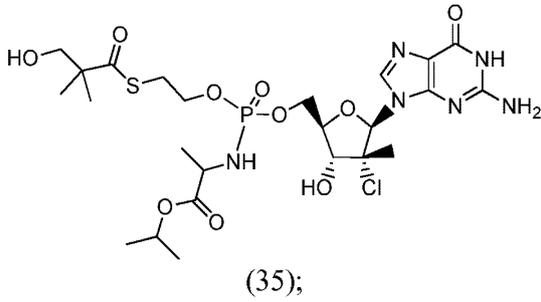
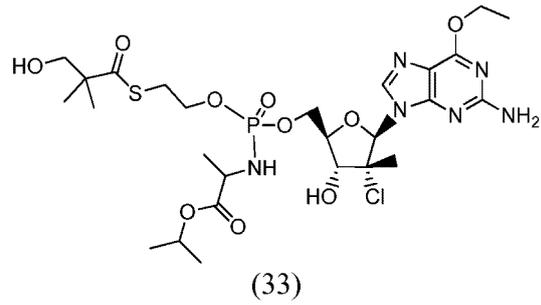
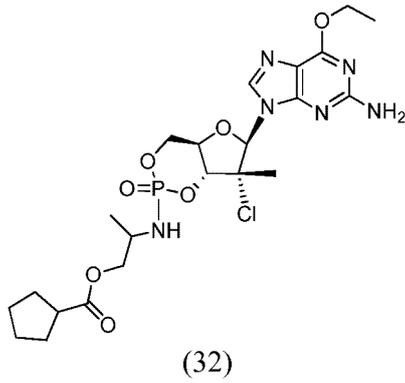
(31)

10

20

30

40



10

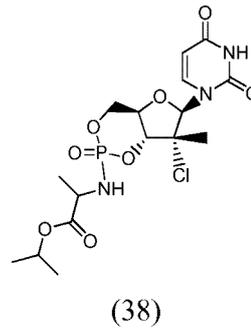
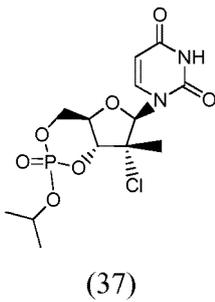
°

(構成29)

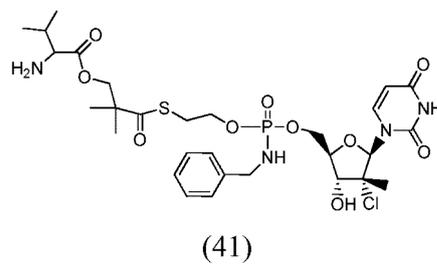
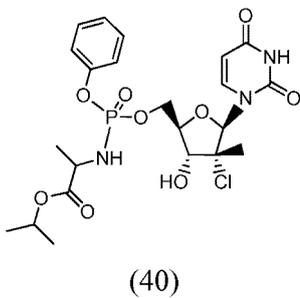
式37~72のいずれかによる、構成1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、  
溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態：

(化11)

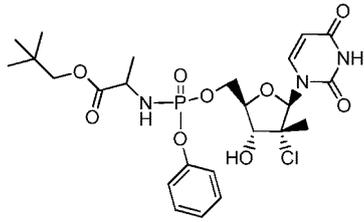
20



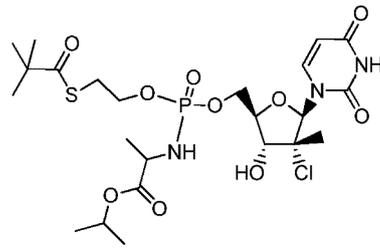
30



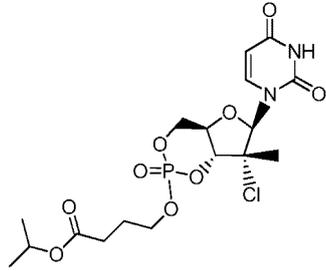
40



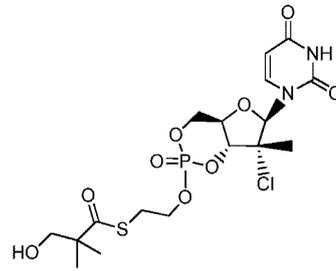
(42)



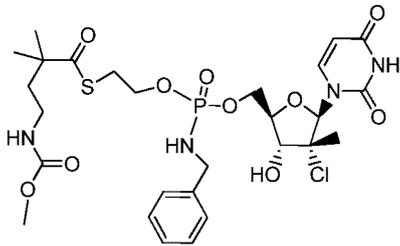
(43)



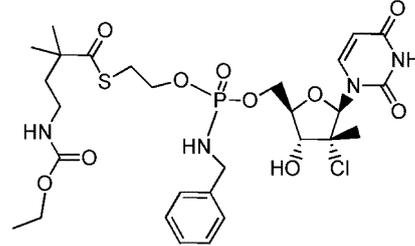
(45)



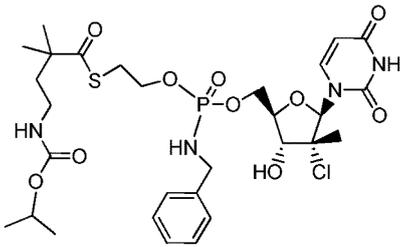
(46)



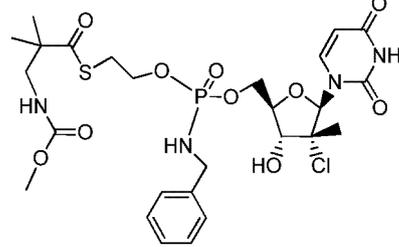
(47)



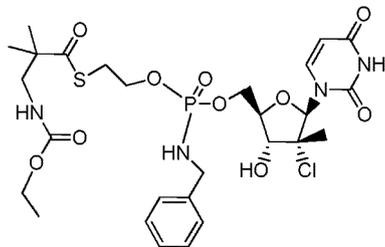
(48)



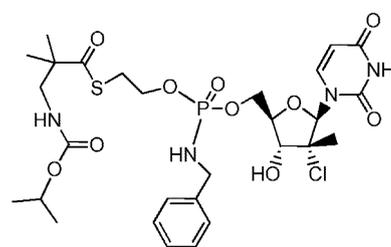
(49)



(50)



(51)



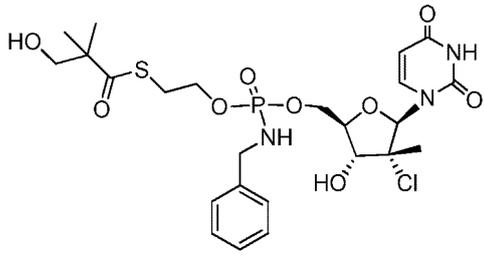
(52)

10

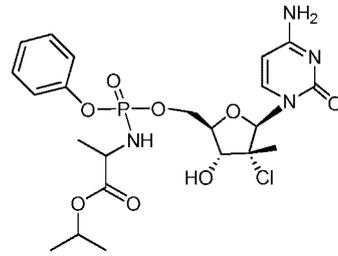
20

30

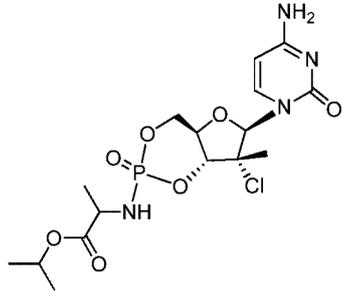
40



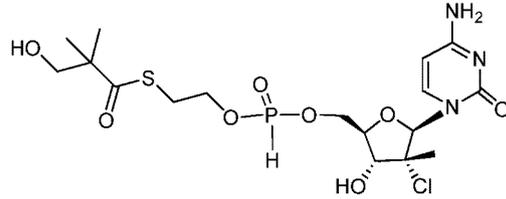
(54)



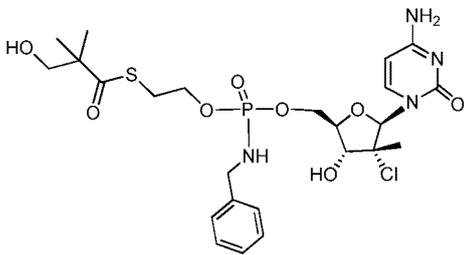
(56)



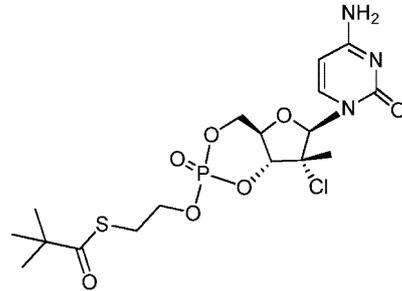
(58)



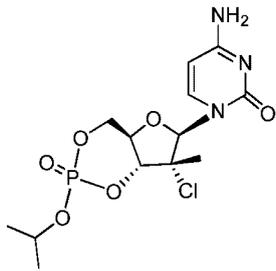
(59)



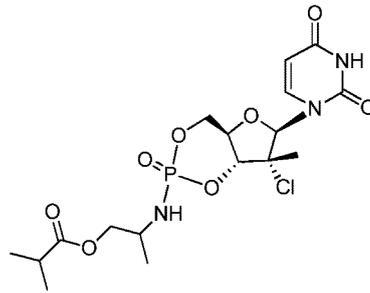
(60)



(61)



(62)

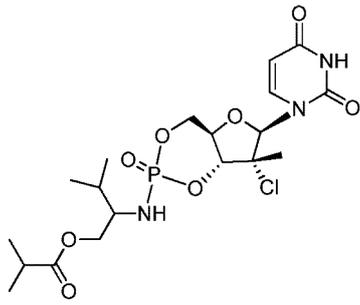


(64)

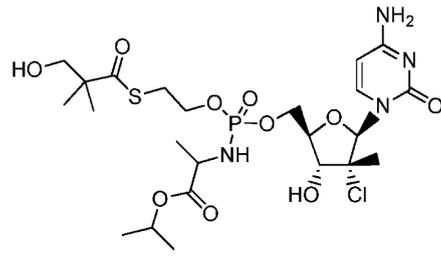
10

20

30

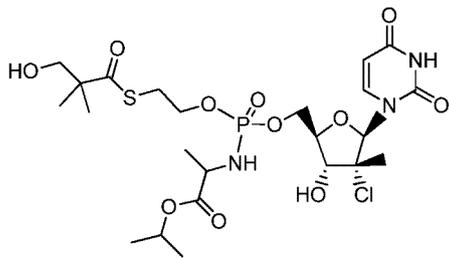


(65)

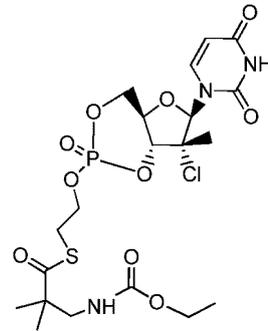


(66)

10

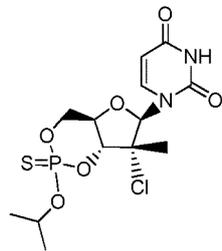


(67)

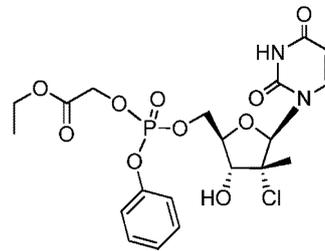


(70)

20



(71)



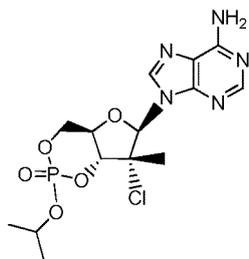
(72);

30

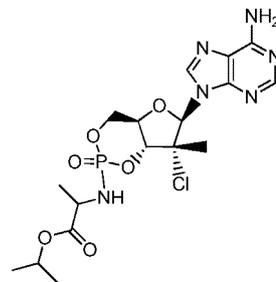
（構成 3 0）

式76～104のいずれかによる、構成1記載の化合物、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、もしくは多形形態：

（化 1 2）

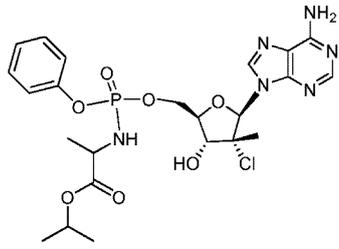


(76)

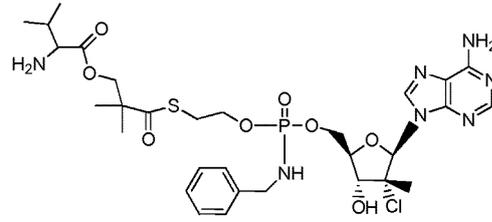


(77)

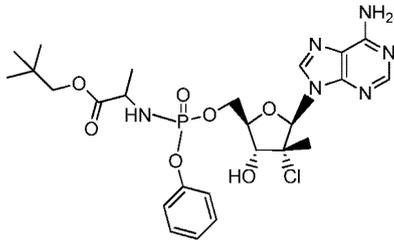
40



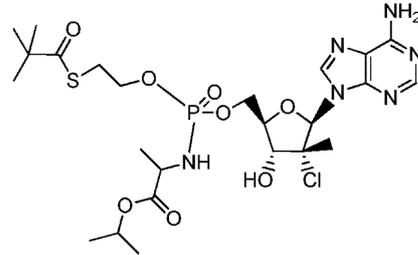
(79)



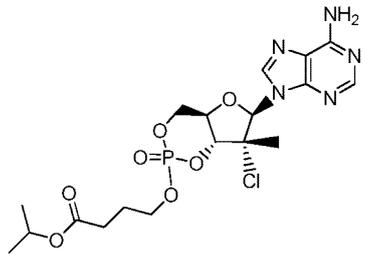
(80)



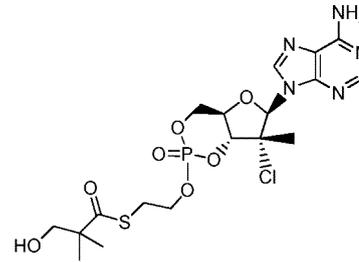
(81)



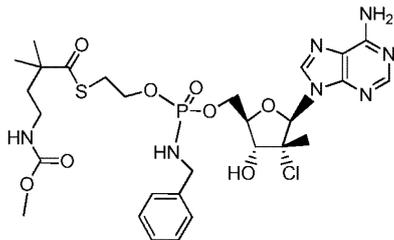
(82)



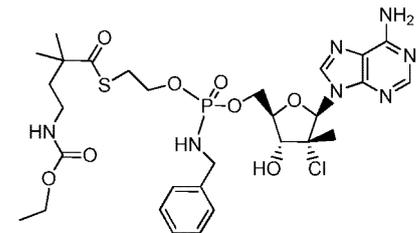
(84)



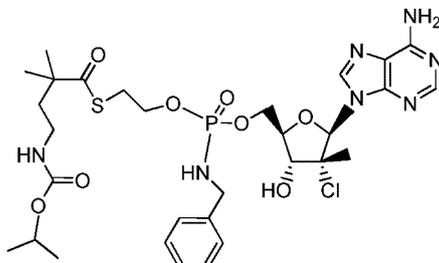
(85)



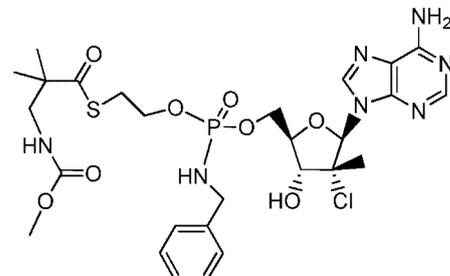
(86)



(87)



(88)



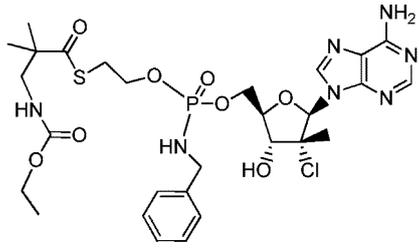
(89)

10

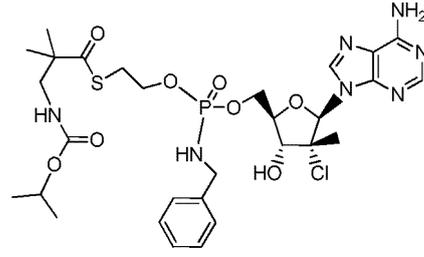
20

30

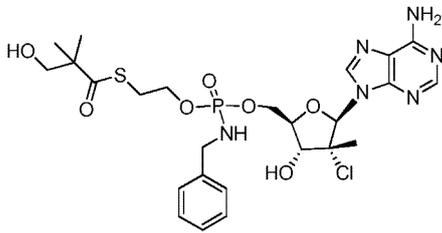
40



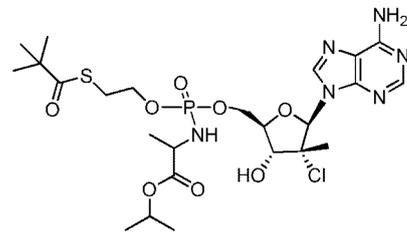
(90)



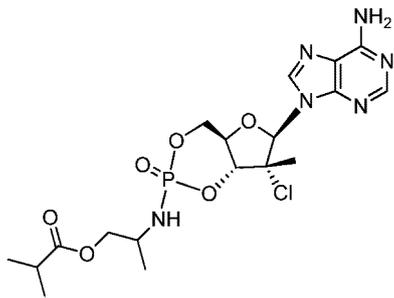
(91)



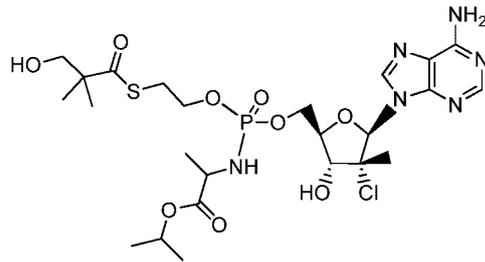
(93)



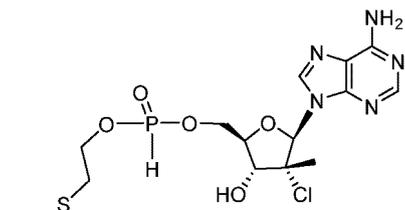
(94)



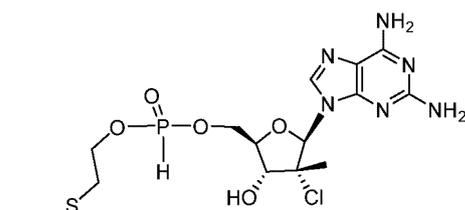
(95)



(96)



(98)

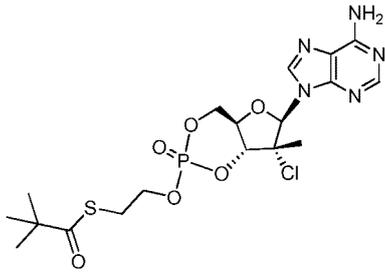


(99)

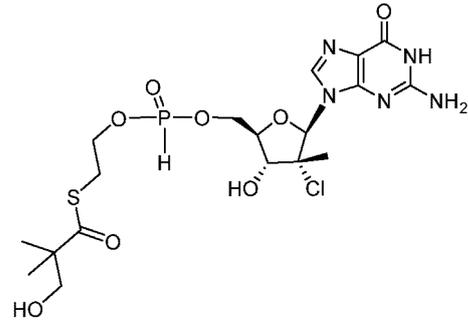
10

20

30

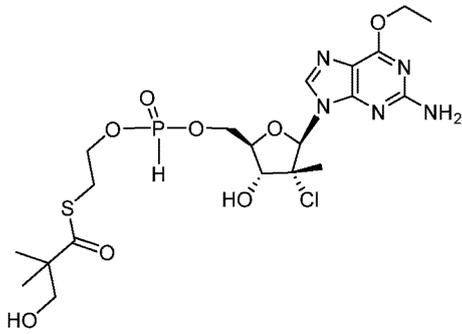


(100)

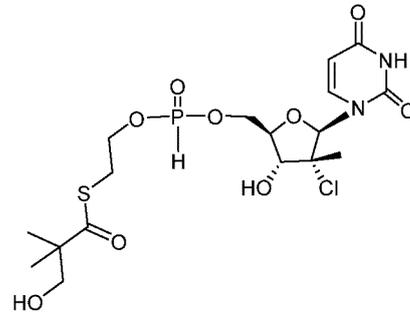


(101)

10

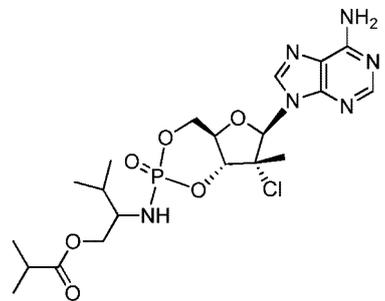


(102)

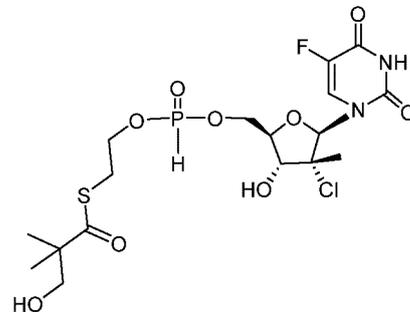


(103)

20

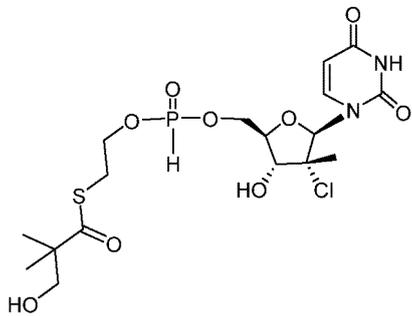


(104)



(105)

30



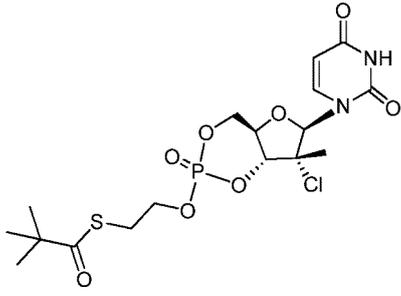
(106);

40

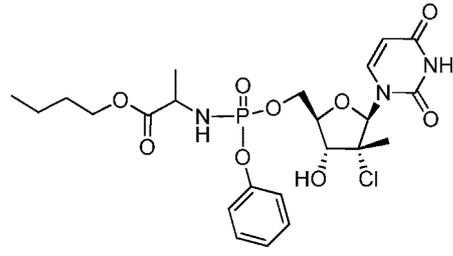
°  
(構成 3 1)

式201~213のいずれかによる、構成1記載の化合物、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、もしくは多形形態:

(化 1 3)

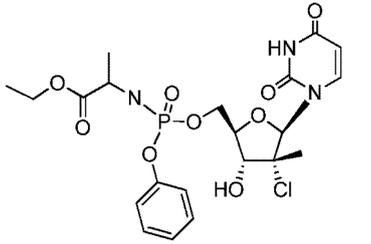


(201)

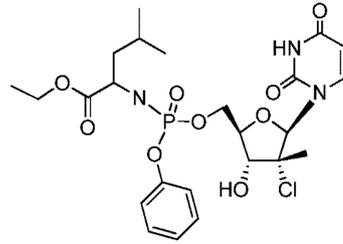


(202)

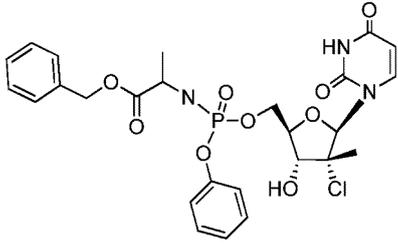
10



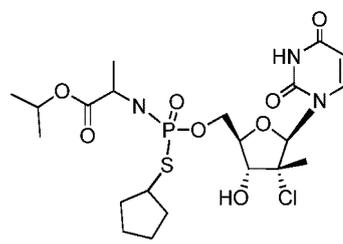
(203)



(204)

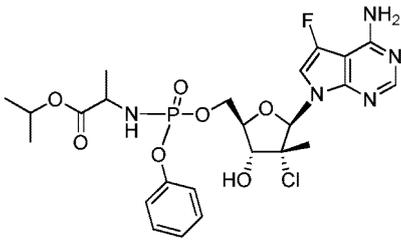


(205)

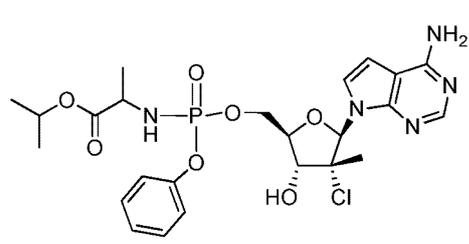


(206)

20

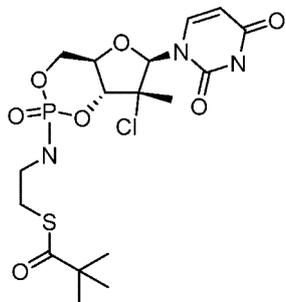


(207)

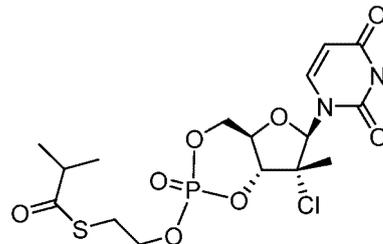


(208)

30

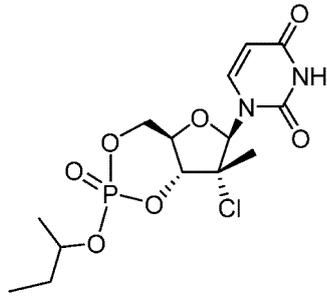


(209)

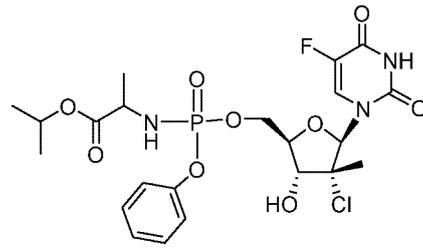


(210)

40

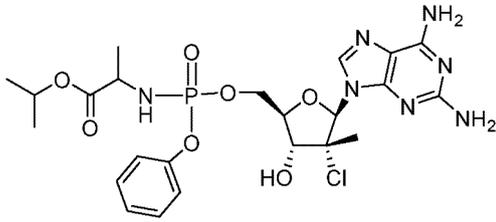


(211)



(212)

10



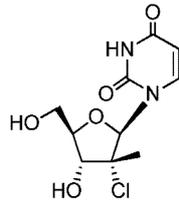
(213);

°  
( 構成 3 2 )

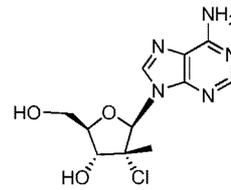
20

式301～315のいずれかによる、構成1記載の化合物、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、もしくは多形形態：

( 化 1 4 )

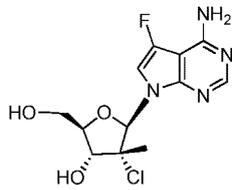


(301)

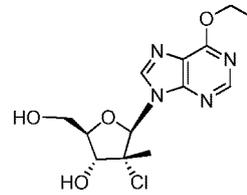


(302)

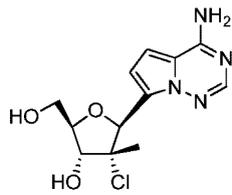
30



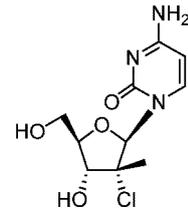
(303)



(304)

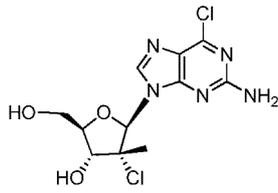


(305)

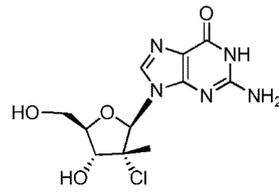


(306)

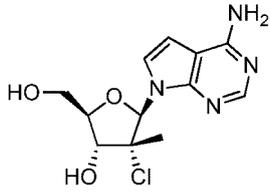
40



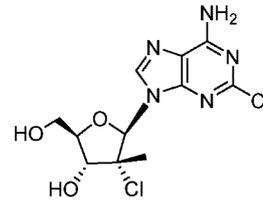
(307)



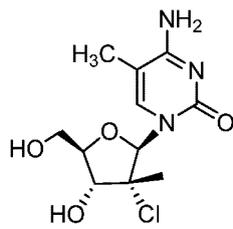
(308)



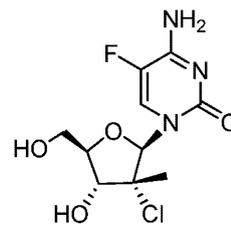
(309)



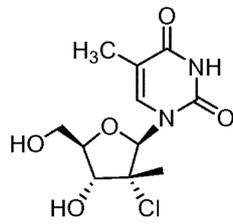
(310)



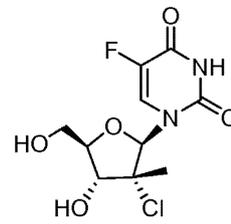
(311)



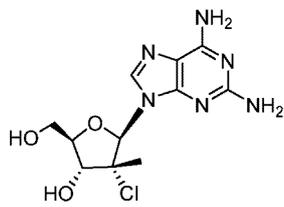
(312)



(313)



(314)



(315);

（構成 3 3）

式401～415のいずれかによる、構成1記載の化合物、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、もしくは多形形態：

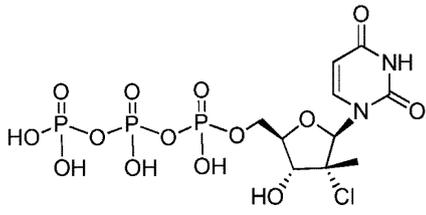
（化 1 5）

10

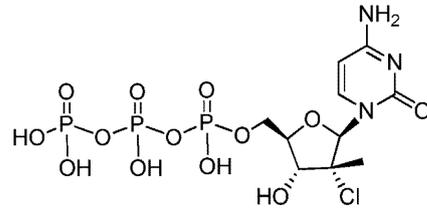
20

30

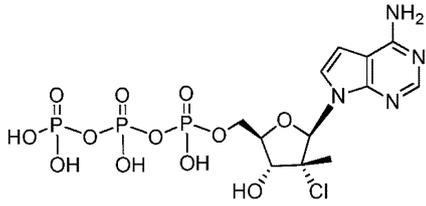
40



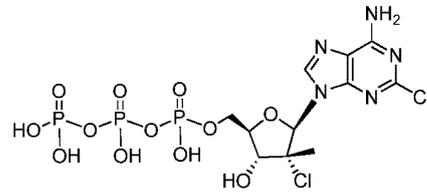
(401)



(402)

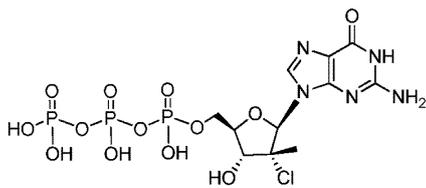


(403)

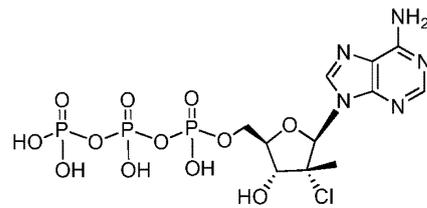


(404)

10

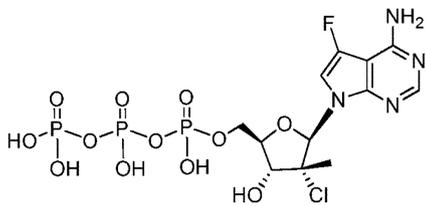


(405)

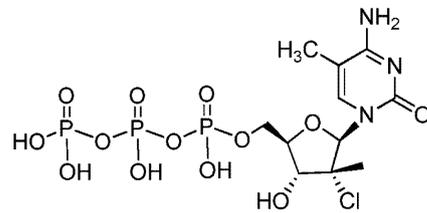


(406)

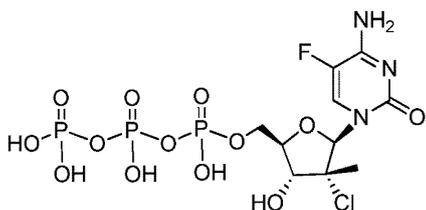
20



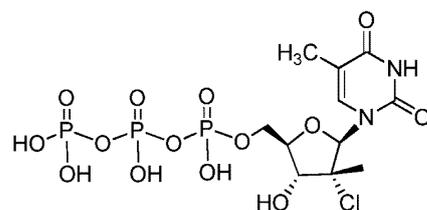
(407)



(408)

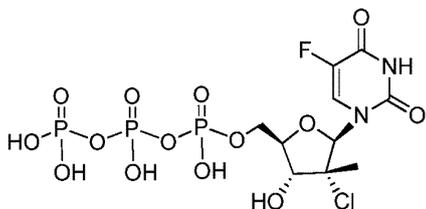


(409)

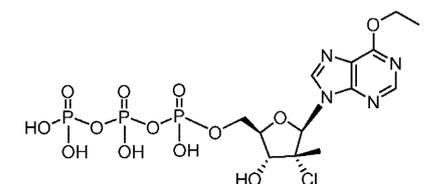


(410)

30

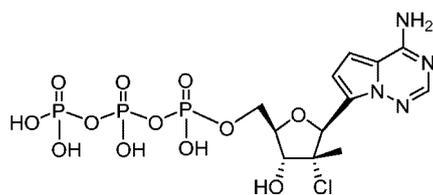


(411)

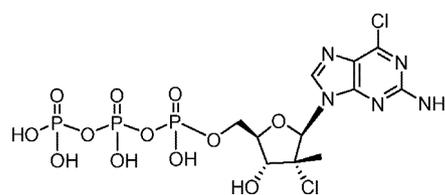


(412)

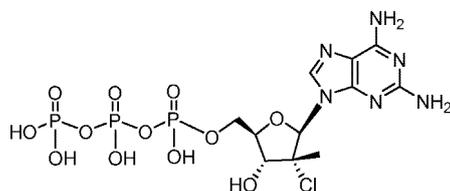
40



(413)



(414)



(415);

10

°

(構成34)

構成1~33のいずれか一項記載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。

(構成35)

経口製剤である、構成34記載の医薬組成物。

20

(構成36)

C型肝炎ウイルスに感染した宿主の治療方法であって、有効治療量の構成1~35のいずれか一項記載の化合物又は組成物の投与を含む、前記方法。

(構成37)

前記宿主がヒトである、構成36記載の方法。

(構成38)

前記投与が、相当な量の前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体を前記宿主の肝臓へ誘導する、構成36~37のいずれか一項記載の方法。

(構成39)

前記化合物又は組成物が、インターフェロン、ヌクレオチド類似体、ポリメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、侵入阻害剤、非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、シクロスポリン免疫阻害剤、NS4Aアンタゴニスト、NS4B-RNA結合阻害剤、ロックト核酸mRNA阻害剤、シクロフィリン阻害剤、及びこれらの組合せからなる群から選択される第二の抗ウイルス剤と組み合わせて又はそれらと交互に投与される、構成36~37のいずれか一項記載の方法。

30

(構成40)

前記第二の抗ウイルス剤が、テラプレビル、ボセプラビル、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ-2b、ペグ化インターフェロンアルファ2a、ペグ化インターフェロンアルファ2b、リバビリン、及びこれらの組合せからなる群から選択される、構成39記載の方法。

40

(構成41)

前記第二の抗ウイルス剤が、テラプレビル、ボセプラビル、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ-2b、ペグ化インターフェロンアルファ2a、ペグ化インターフェロンアルファ2b、及びこれらの組合せからなる群から選択され、さらに、前記投与が、リバビリンと組み合わせたものでも、リバビリンと交互にしたものでもない、構成39記載の方法。

## フロントページの続き

- (73)特許権者 515160459  
ユニベルシテ デ モントペリエル  
フランス国 3 4 0 9 0 モントペリエル ルエ アウグステ ブロウソネット 1 6 3
- (74)代理人 100097456  
弁理士 石川 徹
- (72)発明者 ギレス ゴスセリン  
フランス国 エフ 3 4 0 7 0 モントペリエ ルエ セレネウベ スト.ヒライレ 4 8 7
- (72)発明者 クリストフェ クラウデ バルシ  
フランス国 エフ 3 4 8 3 0 ジャコウ ルエ デス セドレス 6
- (72)発明者 フランソワ レネ アレクサンドレ  
フランス国 エフ 3 4 0 9 0 モントペリエ ルエ ダウベルグネ 6
- (72)発明者 ホウシネ ラハリ  
フランス国 エフ 3 0 1 2 6 サント ラウレント デス アルプレス トラベルセ デス  
ゲネトス 3 3 1
- (72)発明者 ジャン フランソワ グリフォン  
フランス国 エフ 3 4 2 8 0 テイラン ルエ デス リラス 4
- (72)発明者 ドミニクエ スルレラウク  
フランス国 3 4 9 8 0 スト.ゲリ デュ フェスク ルエ ドビュッシー 2 6
- (72)発明者 シリル ビー.ドウスゾン  
フランス国 エフ 3 4 8 0 0 カネト ロト ラ ソウルセ 1 1 5
- (72)発明者 クライレ ピエラ  
フランス国 エフ 3 4 5 7 0 モンタルナウド 6 ルエ エルネスティン モントレウイル  
ロト ピオク オウルパティエウ
- (72)発明者 アデル エム.モウサ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 エムエー 0 1 8 0 3 ブルリングトン チャンドレル  
ロード 9
- (72)発明者 ベンジャミン アレクサンダー マイエス  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 2 2 ポストン フランコニア ストリート 6 5
- (72)発明者 アリステア ジェームス スチュワート  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 7 3 リンコルン オールド スドブリ ロード  
2 8
- (72)発明者 デビッド デュクハン  
フランス国 エフ 3 4 9 8 0 スト ゲリ デュ フェスク パルク レス パウテス ルエ  
アルフォンス ドーデ 2 0

審査官 神谷 昌克

- (56)参考文献 特許第 6 1 6 5 8 4 8 ( J P , B 2 )  
特表 2 0 1 0 - 5 3 2 7 4 7 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 6 5 5 7 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 1 2 / 0 4 0 1 2 6 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 1 4 - 5 1 5 0 2 3 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 1 / 1 2 3 5 8 6 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 1 0 / 0 7 5 5 5 4 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 9 2 0 6 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 H

A 6 1 K  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )