(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-153731
(P2012-153731A)
(43)公開日　平成24年8月16日(2012.8.16)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07F 9/6512	(2006.01)	C07F	9/6512	4C086
A61K 31/675	(2006.01)	A61K	31/675	4H039
A61P 31/12	(2006.01)	A61P	31/12	4H050
A61P 31/18	(2006.01)	A61P	31/18	
A61P 31/20	(2006.01)	A61P	31/20	

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 60 頁）　最終頁に続く

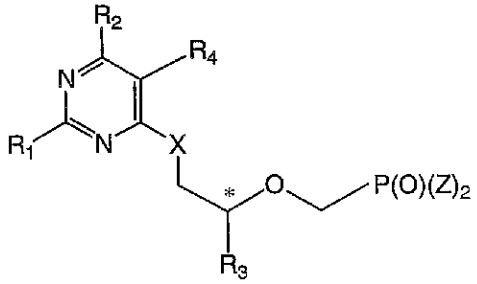
(21)出願番号　特願2012-115602 (P2012-115602)
(22)出願日　平成24年5月21日 (2012.5.21)
(62)分割の表示　特願2006-515644 (P2006-515644)の分割
原出願日　平成16年6月16日 (2004.6.16)
(31)優先権主張番号　60/478,893
(32)優先日　平成15年6月16日 (2003.6.16)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　505457466
インスティチュート　オブ　オーガニック　ケミストリー　アンド　バイオケミストリー，　アカデミー　オブ　サイエンシズ　オブ　ザ　チェコ　リパブリック
チェコ国　１６６　１０　プラハ　６，　フレミンゴボ　エヌエーエム．　２

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ウイルスヌクレオチド類似物としてのホスホネート基を有するピリミジン化合物

(57)【要約】
【課題】ＲＮＡまたはＤＮＡウイルス（例えば、ＨＩＶ、ＨＢＶまたはＨＳＶ）に対して抗ウイルス活性を有する新規化合物の提供。
【解決手段】式（Ｉ）：



(I)

を有する新規化合物が提供されている：ここで、R_1、R_2、R_3、R_4、Ｚ、Ｘおよび＊は、本明細書中で定義されている。また、式（Ｉ）の化合物を使用する抗ウイルス方法およびそれを合成する方法が提供されている。他の目的は、イオン交換樹脂またはキラル媒体の調製で有用な化合物を提供することにある。さらに他の目的は、このような化合物を製造する中間体および方法を提供することにある。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
本願明細書に記載された発明。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
（新規化合物および治療方法）
（発明の背景）
ホスホネート基を含有するアクリルヌクレオチド類似物は、例えば、米国特許第４，６５９，８２５号、第４，８０８，７１６号、第４，７２４，２３３号、第５，１４２，０５１号、第５，３０２，５８５号、第５，２０８，２２１号、第５，３５２，７８６号、第５，３５６，８８６号、ＥＰ公開番号第２６９，９４７号、第４８１，２１４号、第６３０，３８１号、第３６９、４０９号、第４５４、４２７号、第４６８，１１９号、第４３４，４５０号、第６１８，２１４号および第３９８，２３１号、およびＷＯ　９５／０７９２０、ＷＯ　９４／０３４６７およびＷＯ　９６／３３２００で開示されている。これらの特許および刊行物の教示には、一般に、ピリミジンまたはプリン塩基のそれぞれ１－位置または９－位置で、２－（メトキシ）プロピル基、２－（メトキシ）エチル基、２－メトキシ－３－ヒドロキシプロピル基または２－メトキシ－３－フルオロプロピル基（これらは、それぞれ、ＰＭＰ、ＰＭＥ、ＨＰＭＰおよびＦＰＭＰプリンまたはピリミジン化合物として知られている）によって規定のプリンまたはピリミジン塩基にホスホネート基が連結された化合物が含まれる。これらの化合物は、抗ウイルス活性および細胞増殖抑制活性を示す。
【０００２】
Ｄａｌｕｇｅ　ｅｔ　ａｌ．（３４ｔｈ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ　ｏｎ　Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ　Ａｇｅｎｔｓ　ａｎｄ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｏｃｔ．４－７，１９９４）は、そのプリンの６位置をシクロプロピルアミノ、Ｎ－シクロプロピル－Ｎ－メチルアミノまたはＮ－アジリジニルで置換したカルボビル誘導体を開示している。
【０００３】
Ｃｉｈｌａｒ　ｅｔ　ａｌ．，「Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ　Ａｇｅｎｔｓ　ａｎｄ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ」　３９（１）：１１７－１２４（１９９５）は、N^6－アミノヘキシル－ＰＭＥＤＡＰを開示している。
【０００４】
Ｈｏｌｙ　ｅｔ　ａｌ．，「ＡＣＳ　Ｓｙｍｐ．Ｓｅｒ．」　４０１：５７－７１（１９８９）およびＨｏｌｙ，「Ｋｅｍ．Ｉｎｄ．」　３８（１０）：４５７－４６２（１９８９）は、ある種のN^6－置換ヌクレオチド類似物の抗ウイルス活性を記述している。
【０００５】
さらに別のホスホネート置換ピリミジン類似物は、Ｈｏｌｙ　ｅｔ　ａｌ．，「Ｃｏｌｌｅｃｔ．Ｃｚｅｃｈ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．」　６４：２４２－２５６（１９９９），Ｅｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、「Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．」　３７：３０５７－３０６１（１９９４）、Ｗｏｒｍｓｔａｄｔ　ｅｔ　ａｌ．，「Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍ．」　３７：１１８７－１１９１（２０００）およびＦｒａｎｃｈｅｔｔｉ　ｅｔ　ａｌ．，「Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ　＆　Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ」　１４（３－５）：６０７－６１０（１９９５）で記述されている。後者の３つの刊行物は、２，４－二置換ピリミジンの６－Ｎ置換基を介したホスホネート含有側鎖を有する。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
（発明の要旨）
本発明の目的は、特に、ＲＮＡまたはＤＮＡウイルス（例えば、ＨＩＶ、ＨＢＶまたは

ＨＳＶ）に対して抗ウイルス活性を有する新規化合物を提供することにある。

【０００７】

他の目的は、イオン交換樹脂またはキラル媒体の調製で有用な化合物を提供することにある。

【０００８】

さらに他の目的は、このような化合物を製造する中間体および方法を提供することにある。

【０００９】

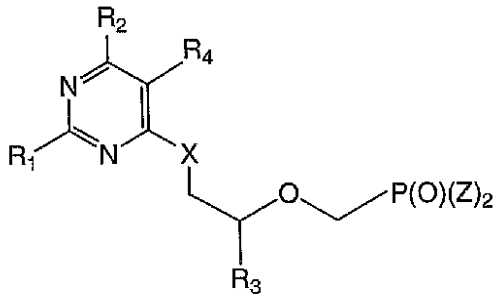
これらの目的および他の目的は、本明細書中の開示をさらに参照することより、さらに十分に理解される。

【００１０】

本発明によれば、式（Ｉａａ）：

【００１１】

【化３５】



(Iaa)

を有する新規化合物およびそれらの塩および溶媒和物が提供される：

ここで、

R_1は、Ｈ、アミノ、メチルスルファニルである；

R_2は、Ｈ、メチル、ハロ、－Ｎ（R_5）$_2$、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシである；

R_3は、別個に、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；

R_4は、以下から選択される：

（ｉ）C_1～C_{10}アルキル、

（ｉｉ）C_2～C_{10}アルケニル、または

（ｉｉｉ）C_2～C_{10}アルキニル、

（ｉｖ）C_3～C_8シクロアルキル、

（ｖ）アリール、

（ｖｉ）ヘテロアリール、

（ｖｉｉ）C_7～C_{14}アリールアルキル、

（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、

（ｉｘ）－CH_2OH、

（ｘ）－CH_2OR_5、

（ｘｉ）－$CH_2C(O)R_5$、

（ｘｉｉ）－CH_2R_6、

（ｘｉｉｉ）－$CH_2OC(O)R_5$、

（ｘｉｖ）－$CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、

（ｘｖ）－$CH_2NR_9R_{10}$、

（ｘｖｉ）－CH_2CN、

（ｘｖｉｉ）－CO_2R_5、

（ｘｖｉｉｉ）－CH_2CH_2OH、

（ｘｉｘ）－$CH_2CH_2OR_5$、
（ｘｘ）－$CH_2CH_2OC(O)R_5$、
（ｘｘｉ）－$CH_2CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、
（ｘｘｉｉ）－CH_2SH、
（ｘｘｉｉｉ）－C（Ｏ）Ｈ、
（ｘｘｉｖ）－$CH_2CO_2R_9$、
（ｘｘｖ）－CH_2SO_3H、
（ｘｘｖｉ）－$CH_2CH_2SO_3H$、
（ｘｘｖｉｉ）－$CH_2CH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｖｉｉｉ）－$CH_2CH_2OCH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｉｘ）－$CH_2OPO_3H_2$、
（ｘｘｘ）－$OCH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｘｉ）－ＯＨ、
（ｘｘｘｉｉ）－OR_{10}、
（ｘｘｘｉｉｉ）－NH_2、
（ｘｘｘｉｖ）－$NR_{11}R_{12}$、
（ｘｘｘｖ）－ＳＨ、
（ｘｘｘｖｉ）－SR_5、
（ｘｘｘｖｉｉ）－ＳＣＮ、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－N_3、
（ｘｘｘｉｘ）－ＣＮ、
（ｘｌ）－$CONR_{11}R_{12}$、
（ｘｌｉ）－$CH_2CONR_{11}R_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－ＮＨＯＨ、
（ｘｌｉｉｉ）－$NHOR_5$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－NO_2、
（ｘｌｖｉ）－$NHNR_{11}R_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）C_1～C_{10}　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル、および
（ｌｖｉ）－CH_2N_3；

Ｘは、別個に、酸素、硫黄または結合である；

Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；

R_5は、別個に、Ｈ、C_1～C_{10}アルキルまたは保護基である；

R_6は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである；

R_7は、未保護またはＮ－保護a－アミノ酸のいずれかの側鎖である；

R_8は、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（R_7）（NH_2）である；

R_9およびR_{10}は、別個に、Ｈ、C_1～C_{10}アルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキルおよびC_2～C_{10}アルケニルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない；

R_{11}およびR_{12}は、別個に、Ｈ、C_1～C_{10}アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロアリールおよびC_7～C_{12}アリールアルキルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していな

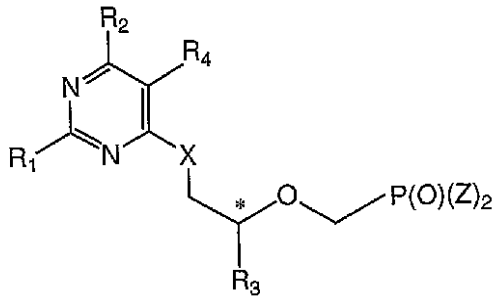
い。

【００１２】

本発明によれば、式（Ｉ）：

【００１３】

【化３６】



(I)

を有する新規化合物が提供される：

ここで、

＊は、キラル炭素原子を表わす；そして

R_1は、Ｈ、アミノ、メチルスルファニルである；

R_2は、Ｈ、メチル、ハロ、－Ｎ（R_5）$_2$、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシである；

R_3は、別個に、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；

R_4は、以下から選択される：

（ｉ）C_1～C_{10}アルキル、

（ｉｉ）C_2～C_{10}アルケニル、または

（ｉｉｉ）C_2～C_{10}アルキニル、

（ｉｖ）C_3～C_8シクロアルキル、

（ｖ）アリール、

（ｖｉ）ヘテロアリール、

（ｖｉｉ）C_7～C_{14}アリールアルキル、

（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、

（ｉｘ）－CH_2OH、

（ｘ）－CH_2OR_5、

（ｘｉ）－$CH_2C(O)R_5$、

（ｘｉｉ）－CH_2R_6、

（ｘｉｉｉ）－$CH_2OC(O)R_5$、

（ｘｉｖ）－$CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、

（ｘｖ）－$CH_2NR_9R_{10}$、

（ｘｖｉ）－CH_2CN、

（ｘｖｉｉ）－CO_2R_5、

（ｘｖｉｉｉ）－CH_2CH_2OH、

（ｘｉｘ）－$CH_2CH_2OR_5$、

（ｘｘ）－$CH_2CH_2OC(O)R_5$、

（ｘｘｉ）－$CH_2CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、

（ｘｘｉｉ）－CH_2SH、

（ｘｘｉｉｉ）－C（Ｏ）Ｈ、

（ｘｘｉｖ）－$CH_2CO_2R_9$、

（ｘｘｖ）－CH_2SO_3H、

（ｘｘｖｉ）－$CH_2CH_2SO_3H$、

（ｘｘｖｉｉ）－$CH_2CH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｖｉｉｉ）－$CH_2CH_2OCH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｉｘ）－$CH_2OPO_3H_2$、
（ｘｘｘ）－$OCH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｘｉ）－ＯＨ、
（ｘｘｘｉｉ）－OR_{10}、
（ｘｘｘｉｉｉ）－NH_2、
（ｘｘｘｉｖ）－$NR_{11}R_{12}$、
（ｘｘｘｖ）－ＳＨ、
（ｘｘｘｖｉ）－SR_5、
（ｘｘｘｖｉｉ）－ＳＣＮ、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－N_3、
（ｘｘｘｉｘ）－ＣＮ、
（ｘｌ）－$CONR_{11}R_{12}$、
（ｘｌｉ）－$CH_2CONR_{11}R_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－ＮＨＯＨ、
（ｘｌｉｉｉ）－$NHOR_5$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－NO_2、
（ｘｌｖｉ）－$NHNR_{11}R_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）C_1～C_{10}　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル、および
（ｌｖｉ）－CH_2N_3；
Ｘは、別個に、酸素、硫黄または結合である；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；
R_5は、別個に、Ｈ、C_1～C_{10}アルキルまたは保護基である；
R_6は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである；
R_7は、未保護またはＮ－保護a－アミノ酸のいずれかの側鎖である；
R_8は、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（R_7）（NH_2）である；
R_9およびR_{10}は、別個に、Ｈ、C_1～C_{10}アルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキルおよびC_2～C_{10}アルケニルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない；
R_{11}およびR_{12}は、別個に、Ｈ、C_1～C_{10}アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロアリールおよびC_7～C_{12}アリールアルキルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない。

【００１４】

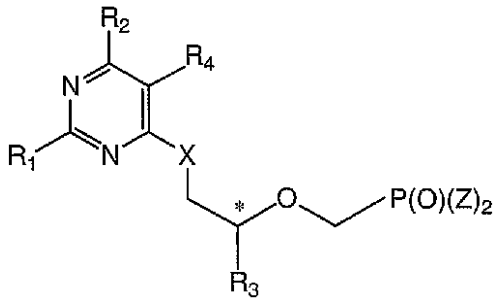
本発明の代表的な化合物には、R_1およびR_2がNH_2であり、R_3＝Ｈであり、Ｘ＝Ｏであり、そしてR_4＝CH_3、ＣＮ、ＣＨ＝Ｏ、CO_2Hである式Ｉおよび式Ｉａａの化合物が挙げられる。

【００１５】

これらの目的は、式（Ｉ）：

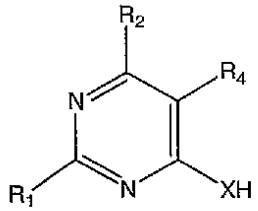
【００１６】

【化３７】



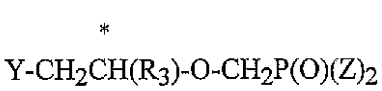
(I)

および式（Ｉａａ）の化合物を調製する方法により、達成される：
ここで、
　Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｘ、Ｚ、Ｒ５および＊は、上で定義している；
該方法は、双極性非プロトン性溶媒中で、塩基の存在下にて、式（ＩＩ）：
【００１７】
【化３８】



(II)

の化合物と式（ＩＩＩ）：
【００１８】
【化３９】

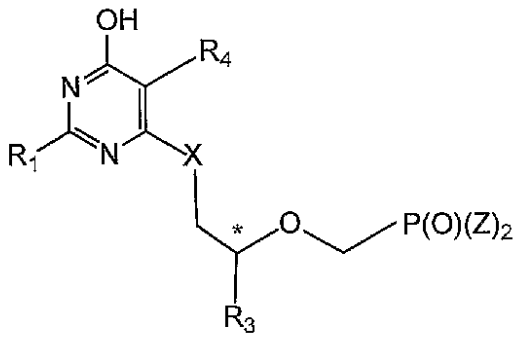


(III)

の化合物とを反応させて、式（Ｉ）の化合物を得る工程を包含し、ここで、Ｚは、エステルまたはアミドである：
ここで、
　Ｒ１およびＲ５は、上で定義している；
　Ｒ２は、Ｈ、メチル、ハロ、－Ｎ（Ｒ５）２、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシである；そして
　Ｘは、ＯまたはＳである；
ここで、
　Ｚは、エステルまたはアミドである；
　＊は、Ｒ３がＨではないとき、キラル炭素原子を表わす；
　Ｒ３は、Ｈ、メチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；そして
　Ｙは、脱離基である；
（ｂ）Ｚ基の一方または両方は、変換されて、式（Ｉ）の化合物を生成し、ここで、少なくとも１個のＺは、ヒドロキシである。
【００１９】
　本発明の他の実施態様では、式（Ｉ）および式（Ｉａａ）の化合物を調製する方法が提供され、ここで、

R_1は、H、アミノまたはメチルスルファニルである；
R_2は、－N（R_5）$_2$である；
R_3は、別個に、H、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
R_4は、上で定義したとおりであり、そしてアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ホルミル（－CHO）、アジド（－N_3）、アミノ（－NH_2）、アルキルアミノ（－NR_2）、ヒドロキシル（－OH）、アルコキシ（－OR）、シアノ（－CN）、カルボキシル（－COOH）、アミド（－NRC（O）Rまたはアルコキシカルボニルアルキルを含む；
Xは、酸素または硫黄である；
Zは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；
R_5は、別個に、H、C_1～C_8アルキルまたは保護基である；そして
＊は、R_3がHではないとき、キラル炭素原子を表わす；
該方法は、化合物（IV）：

【００２０】
【化４０】



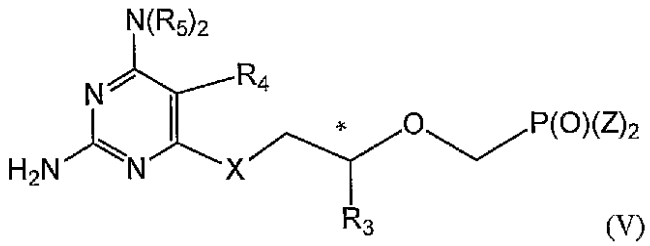
(IV)

とアミンHN（R_5）$_2$とを反応させる工程を包含する：
ここで、化合物（IV）は、置換基を含む：
R_3は、H、メチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
Xは、OまたはSである；そして
Zは、アミドまたはエステルである。

【００２１】
Z基の一方または両方は、必要に応じて、式（I）の化合物に変換され、ここで、少なくとも１個のZは、ヒドロキシである。

【００２２】
他の実施態様では、式（V）：

【００２３】
【化４１】

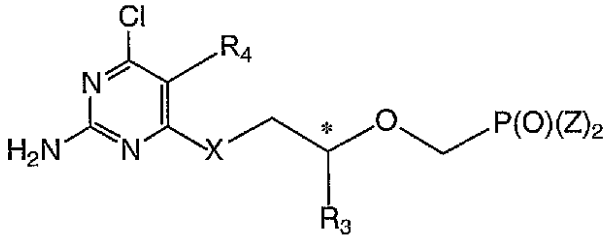


(V)

の化合物を調製する方法が提供される：
ここで：
R_3は、H、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；

Ｒ５は、別個に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ８アルキルまたは保護基である；
Ｘは、酸素または硫黄である；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；そして
＊は、Ｒ３がＨではないとき、キラル炭素原子を表わす；
該方法は、化合物（ＩＶａ）：

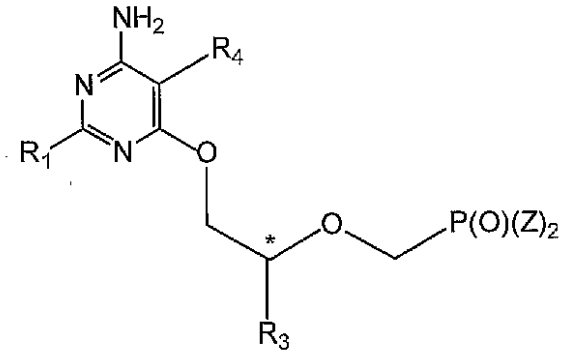
【００２４】
【化４２】



(IVa)

と、無水溶媒中のＮ（Ｒ５）２、水溶液中の水酸化アルカリまたは炭酸アルカリとを反応させる工程を包含し、そしてＺは、必要に応じて、式（Ｉ）の化合物に変換され、ここで、１個または２個のＺ基は、ヒドロキシである：
他の実施態様では、式（ＶＩ）：

【００２５】
【化４３】

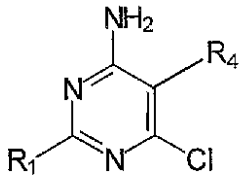


(VI)

の化合物を調製する方法が提供される：
ここで、
Ｒ１は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
Ｒ３は、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；そして
＊は、Ｒ３がＨではないとき、キラル炭素原子を表わす；
該方法は、塩基の存在下にて、式（ＶＩＩ）：

【００２６】

【化４４】

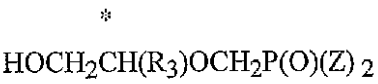


(VII)

の化合物と式（ＶＩＩＩ）：

【００２７】

【化４５】



(VIII)

の化合物とを反応させる工程を包含する：

ここで、

Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；

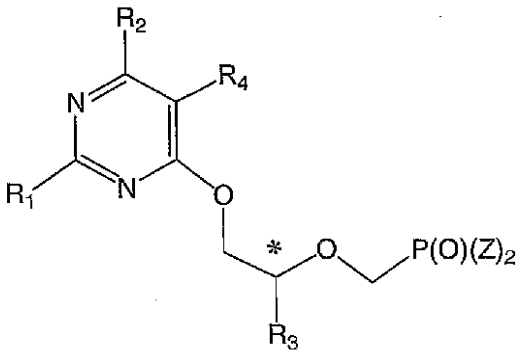
ここで、Ｚは、アミドまたはエステルである。必要に応じて、一方または両方のＺ基は、変換されて、ヒドロキシを生成する。

【００２８】

本発明の他の実施態様では、式（ＸＩＩＩ）：

【００２９】

【化４６】



(XIII)

の化合物を調製する方法が提供される：

ここで、

Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；

＊は、Ｒ$_3$がＨではないとき、キラル炭素原子を表わす；

Ｒ$_2$は、Ｈ、クロロ、ヒドロキシまたはアミノである；

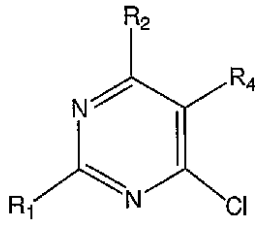
Ｒ$_3$は、Ｈ、メチル、ハロメチルまたはヒドロキシメチルである；

Ｒ$_4$は、上で定義したとおりである；そして

Ｚは、アミドまたはエステルである；

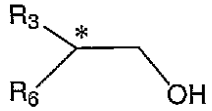
該方法は、（ａ）塩基の存在下にて、溶媒なしでまたは非プロトン性溶媒の存在下にて、式（ＩＸ）：

【００３０】
【化４７】



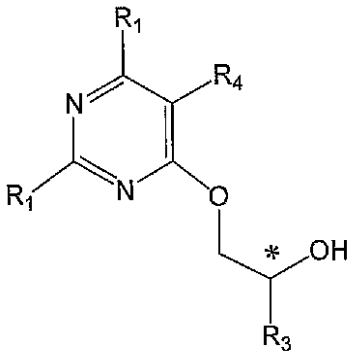
(IX)

の化合物と式（Ｘ）：
【００３１】
【化４８】



(X)

の化合物とを反応させて、式（ＸＩ）：
【００３２】
【化４９】



(XI)

の化合物を生成する工程：
ここで、
　Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
　Ｒ$_2$は、Ｈ、クロロまたはアミノ；
ここで、
　Ｒ$_3$は、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
　＊は、Ｒ$_3$がＨではないとき、キラル炭素原子を表わす；
　Ｒ$_6$は、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシである；
　またはＲ$_3$およびＲ$_6$は、環状アセタールまたはケタール保護基で結合される；
　Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニル；
　＊は、Ｒ$_3$がＨではないとき、キラル炭素原子を表わす；
　Ｒ$_2$は、Ｈ、クロロまたはアミノである；
　Ｒ$_3$は、Ｈ、メチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチル；および
（ｂ）塩基の存在下にて、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で、化合物（ＸＩ）と式（ＸＩＩ）：
【００３３】

【化５０】

$Y\text{-}CH_2P(O)(OZ)_2$

(XII)

の化合物とを反応させて、式（ＸＩＩＩ）の化合物を生成する工程を包含する：
ここで、
Ｙは、脱離基である；
Ｚは、アミドまたはエステルである；および
（ｃ）必要に応じて、式（ＸＩＩＩ）中のＺ基を加水分解して、式（ＶＩ）の化合物を生成する工程であって、ここで、１個または２個のＺ基は、ヒドロキシであり、そしてＸは、酸素原子である。

【００３４】

本発明の他の実施態様では、式（Ｉ）の化合物を調製する方法が提供され、ここで、
R_1は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
R_3は、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
R_4は、上で定義したとおりである；
Ｘは、酸素である；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；そして
＊は、R_3がＨではないとき、キラル炭素原子を表わす；
該方法は、不活性溶媒中にて、式（ＶＩ）の化合物と元素ハロゲンとを反応させて、式（Ｉ）の化合物を生成する工程を包含し、ここで、
R_1は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
R_3は、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
Ｚは、別個に、エステルである；そして
＊は、R_3がＨではないとき、キラル炭素原子を表わす。

【００３５】

必要に応じて、一方または両方のＺ基は、ヒドロキシに変換される。

【００３６】

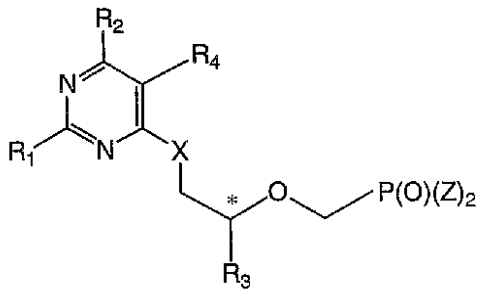
本発明のさらに他の目的は、ＨＩＶ、ＨＢＶまたはＨＳＶ感染を含めた病気を治療の必要を必要とする患者に式（Ｉ）の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する方法により、達成される。

例えば、本願発明は以下の項目を提供する。

（項目１）

式（Ｉ）：

【化１】



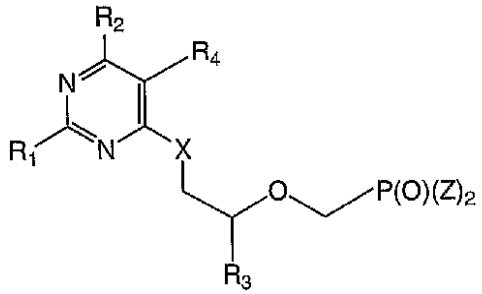
(I)

の化合物およびそれらの塩および溶媒和物であって、

ここで、
＊は、キラル炭素原子を表わす；
R_1は、H、アミノまたはメチルスルファニルである；
R_2は、H、メチル、ハロ、－N（R_5）$_2$、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシである；
R_3は、別個に、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
R_4は、以下：
（ｉ）C_1～C_{10}アルキル、
（ｉｉ）C_2～C_{10}アルケニル、または
（ｉｉｉ）C_2～C_{10}アルキニル、
（ｉｖ）C_3～C_8シクロアルキル、
（ｖ）アリール、
（ｖｉ）ヘテロアリール、
（ｖｉｉ）C_7～C_{14}アリールアルキル、
（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、
（ｉｘ）－CH_2OH、
（ｘ）－CH_2OR_5、
（ｘｉ）－$CH_2C(O)R_5$、
（ｘｉｉ）－CH_2R_6、
（ｘｉｉｉ）－$CH_2OC(O)R_5$、
（ｘｉｖ）－$CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、
（ｘｖ）－$CH_2NR_9R_{10}$、
（ｘｖｉ）－CH_2CN、
（ｘｖｉｉ）－CO_2R_5、
（ｘｖｉｉｉ）－CH_2CH_2OH、
（ｘｉｘ）－$CH_2CH_2OR_5$、
（ｘｘ）－$CH_2CH_2OC(O)R_5$、
（ｘｘｉ）－$CH_2CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、
（ｘｘｉｉ）－CH_2SH、
（ｘｘｉｉｉ）－C（O）H、
（ｘｘｉｖ）－$CH_2CO_2R_9$、
（ｘｘｖ）－CH_2SO_3H、
（ｘｘｖｉ）－$CH_2CH_2SO_3H$、
（ｘｘｖｉｉ）－$CH_2CH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｖｉｉｉ）－$CH_2CH_2OCH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｉｘ）－$CH_2OPO_3H_2$、
（ｘｘｘ）－$OCH_2PO_3H_2$、
（ｘｘｘｉ）－OH、
（ｘｘｘｉｉ）－OR_{10}、
（ｘｘｘｉｉｉ）－NH_2、
（ｘｘｘｉｖ）－$NR_{11}R_{12}$、
（ｘｘｘｖ）－SH、
（ｘｘｘｖｉ）－SR_5、
（ｘｘｘｖｉｉ）－SCN、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－N_3、
（ｘｘｘｉｘ）－CN、
（ｘｌ）－$CONR_{11}R_{12}$、
（ｘｌｉ）－$CH_2CONR_{11}R_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－NHOH、

（ｘｌｉｉｉ）－ＮＨＯＲ$_5$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－ＮＯ$_2$、
（ｘｌｖｉ）－ＮＨＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル；および
（ｌｖｉ）－ＣＨ$_2$Ｎ$_3$；
から選択される；
Ｘは、別個に、酸素、硫黄または結合である；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；
Ｒ$_5$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルまたは保護基である；
Ｒ$_6$は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである；
Ｒ$_7$は、未保護またはＮ－保護a－アミノ酸のいずれかの側鎖である；
Ｒ$_8$は、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨ$_2$）である；
Ｒ$_9$およびＲ$_{10}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキルおよびＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない；そして
Ｒ$_{11}$およびＲ$_{12}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、ヘテロアリールおよびＣ$_7$～Ｃ$_{12}$アリールアルキルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない、
化合物およびそれらの塩および溶媒和物。
（項目２）
Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、アミノであり、そしてＸが、酸素である、項目１に記載の化合物。
（項目３）
Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、同時に、アミノであり、Ｒ$_3$が、メチルであり、Ｘが、酸素であり、そしてＲ$_3$の立体配置が、（Ｒ）である、項目１に記載の化合物。
（項目４）
Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、同時に、アミノであり、Ｒ$_3$が、ヒドロキシメチルであり、Ｘが、酸素であり、そしてＲ$_3$の立体配置が、（Ｒ）である、項目１に記載の化合物。
（項目５）
Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、同時に、アミノであり、そしてＸが、硫黄である、項目１に記載の化合物。
（項目６）
Ｒ$_1$が、アミノであり、Ｒ$_2$が、ヒドロキシであり、そしてＸが、酸素である、項目１に記載の化合物。
（項目７）
結晶性である、項目１に記載の化合物。
（項目８）
キラル炭素で実質的に純粋な鏡像異性体である、項目１に記載の化合物。
（項目９）
（Ｒ）立体配置である、項目８に記載の化合物。
（項目１０）

（Ｓ）立体配置である、項目８に記載の化合物。
（項目１１）
式（Ｉａａ）：
【化２】

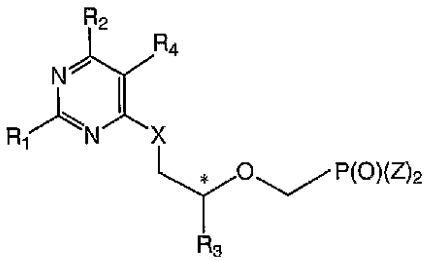


(Iaa)

の化合物およびそれらの塩および溶媒和物であって、
ここで、
R_1は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
R_2は、Ｈ、メチル、ハロ、－Ｎ（R_5）$_2$、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシである；
R_3は、別個に、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
R_4は、以下：
（ｉ）C_1～C_{10}アルキル、
（ｉｉ）C_2～C_{10}アルケニル、または
（ｉｉｉ）C_2～C_{10}アルキニル、
（ｉｖ）C_3～C_8シクロアルキル、
（ｖ）アリール、
（ｖｉ）ヘテロアリール、
（ｖｉｉ）C_7～C_{14}アリールアルキル、
（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、
（ｉｘ）－CH_2OH、
（ｘ）－CH_2OR_5、
（ｘｉ）－$CH_2C(O)R_5$、
（ｘｉｉ）－CH_2R_6、
（ｘｉｉｉ）－$CH_2OC(O)R_5$、
（ｘｉｖ）－$CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、
（ｘｖ）－$CH_2NR_9R_{10}$、
（ｘｖｉ）－CH_2CN、
（ｘｖｉｉ）－CO_2R_5、
（ｘｖｉｉｉ）－CH_2CH_2OH、
（ｘｉｘ）－$CH_2CH_2OR_5$、
（ｘｘ）－$CH_2CH_2OC(O)R_5$、
（ｘｘｉ）－$CH_2CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、
（ｘｘｉｉ）－CH_2SH、
（ｘｘｉｉｉ）－$C(O)H$、
（ｘｘｉｖ）－$CH_2CO_2R_9$、
（ｘｘｖ）－CH_2SO_3H、
（ｘｘｖｉ）－$CH_2CH_2SO_3H$、
（ｘｘｖｉｉ）－$CH_2CH_2PO_3H_2$、

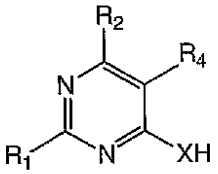
（ｘｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘ）－ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘｉ）－ＯＨ、
（ｘｘｘｉｉ）－ＯＲ$_{10}$、
（ｘｘｘｉｉｉ）－ＮＨ$_2$、
（ｘｘｘｉｖ）－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｘｘｖ）－ＳＨ、
（ｘｘｘｖｉ）－ＳＲ$_5$、
（ｘｘｘｖｉｉ）－ＳＣＮ、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－Ｎ$_3$、
（ｘｘｘｉｘ）－ＣＮ、
（ｘｌ）－ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉ）－ＣＨ$_2$ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－ＮＨＯＨ、
（ｘｌｉｉｉ）－ＮＨＯＲ$_5$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－ＮＯ$_2$、
（ｘｌｖｉ）－ＮＨＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル；および
（ｌｖｉ）－ＣＨ$_2$Ｎ$_3$、
から選択される；
Ｘは、別個に、酸素、硫黄または結合である；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；
Ｒ$_5$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルまたは保護基である；
Ｒ$_6$は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである；
Ｒ$_7$は、未保護またはＮ－保護a－アミノ酸のいずれかの側鎖である；
Ｒ$_8$は、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨ$_2$）である；
Ｒ$_9$およびＲ$_{10}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキルおよびＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない；そして
Ｒ$_{11}$およびＲ$_{12}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、ヘテロアリールおよびＣ$_7$～Ｃ$_{12}$アリールアルキルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない、
化合物およびそれらの塩および溶媒和物。
（項目１２）
Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、アミノであり、Ｒ$_3$が、水素であり、そしてＸが、酸素である、項目１１に記載の化合物。
（項目１３）
Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、同時に、アミノであり、Ｒ$_3$が、水素であり、そしてＸが、硫黄である、項目１１に記載の化合物。

（項目１４）
Ｒ$_1$が、アミノであり、Ｒ$_2$が、ヒドロキシであり、Ｒ$_3$が、水素であり、そしてＸが、酸素である、項目１１に記載の化合物。
（項目１５）
薬学的に受容可能な賦形剤と項目１に記載の化合物とを含有する、組成物。
（項目１６）
式（Ｉ）：
【化３】



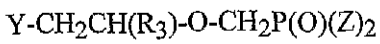
(I)

の化合物を調製する方法であって、
該方法は、双極性非プロトン性溶媒中で、塩基の存在下にて、式（ＩＩ）：
【化４】



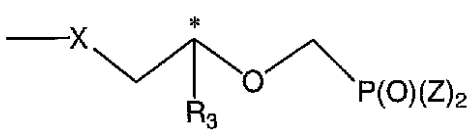
(II)

の化合物と式（ＩＩＩ）：
【化５】



(III)

の化合物とを反応させる工程を包含し、
ここで、Ｙは、脱離基である；
ここで、＊は、キラル炭素原子を表わす；
Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
Ｒ$_2$は、Ｈ、メチル、ハロ、－Ｎ（Ｒ$_5$）$_2$、ヒドロキシ、保護ヒドロキシまたは式（Ｉａ）：
【化６】



(Ia);

の基である；

R_3は、別個に、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；

R_4は、以下：

（ｉ）C_1～C_{10}アルキル、

（ｉｉ）C_2～C_{10}アルケニル、または

（ｉｉｉ）C_2～C_{10}アルキニル、

（ｉｖ）C_3～C_8シクロアルキル、

（ｖ）アリール、

（ｖｉ）ヘテロアリール、

（ｖｉｉ）C_7～C_{14}アリールアルキル、

（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、

（ｉｘ）－CH_2OH、

（ｘ）－CH_2OR_5、

（ｘｉ）－$CH_2C(O)R_5$、

（ｘｉｉ）－CH_2R_6、

（ｘｉｉｉ）－$CH_2OC(O)R_5$、

（ｘｉｖ）－$CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、

（ｘｖ）－$CH_2NR_9R_{10}$、

（ｘｖｉ）－CH_2CN、

（ｘｖｉｉ）－CO_2R_5、

（ｘｖｉｉｉ）－CH_2CH_2OH、

（ｘｉｘ）－$CH_2CH_2OR_5$、

（ｘｘ）－$CH_2CH_2OC(O)R_5$、

（ｘｘｉ）－$CH_2CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、

（ｘｘｉｉ）－CH_2SH、

（ｘｘｉｉｉ）－C（O）H、

（ｘｘｉｖ）－$CH_2CO_2R_9$、

（ｘｘｖ）－CH_2SO_3H、

（ｘｘｖｉ）－$CH_2CH_2SO_3H$、

（ｘｘｖｉｉ）－$CH_2CH_2PO_3H_2$、

（ｘｘｖｉｉｉ）－$CH_2CH_2OCH_2PO_3H_2$、

（ｘｘｉｘ）－$CH_2OPO_3H_2$、

（ｘｘｘ）－$OCH_2PO_3H_2$、

（ｘｘｘｉ）－OH、

（ｘｘｘｉｉ）－OR_{10}、

（ｘｘｘｉｉｉ）－NH_2、

（ｘｘｘｉｖ）－$NR_{11}R_{12}$、

（ｘｘｘｖ）－SH、

（ｘｘｘｖｉ）－SR_5、

（ｘｘｘｖｉｉ）－SCN、

（ｘｘｘｖｉｉｉ）－N_3、

（ｘｘｘｉｘ）－CN、

（ｘｌ）－$CONR_{11}R_{12}$、

（ｘｌｉ）－$CH_2CONR_{11}R_{12}$、

（ｘｌｉｉ）－NHOH、

（ｘｌｉｉｉ）－$NHOR_5$、

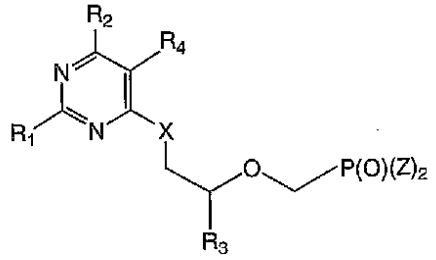
（ｘｌｉｖ）－NO、

（ｘｌｖ）－NO_2、

（ｘｌｖｉ）－$NHNR_{11}R_{12}$、

（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、

（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル、および
（ｌｖｉ）－ＣＨ$_{2}$Ｎ$_{3}$、
から選択される；
Ｘは、ＯまたはＳである；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；
Ｒ$_{5}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルまたは保護基である；
Ｒ$_{6}$は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである；
Ｒ$_{7}$は、未保護またはＮ－保護a－アミノ酸のいずれかの側鎖である；
Ｒ$_{8}$は、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_{7}$）（ＮＨ$_{2}$）である；
Ｒ$_{9}$およびＲ$_{10}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキルおよびＣ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない；そして
Ｒ$_{11}$およびＲ$_{12}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、ヘテロアリールおよびＣ$_{7}$～Ｃ$_{12}$アリールアルキルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない、
方法。
（項目１７）
さらに、式（Ｉ）の得られた化合物を単離する工程を包含する、項目１６に記載の方法。
（項目１８）
Ｚが、エステルまたはアミドであり、さらに、一方または両方のＺ基を加水分解して式（Ｉ）の化合物を生成する工程を包含し、ここで、少なくとも１個のＺが、ヒドロキシである、項目１６に記載の方法。
（項目１９）
Ｚが、（ＯＲ$_{4}$）$_{2}$であり、そしてＲ$_{4}$が、イソプロピルである、項目１６に記載の方法。
（項目２０）
Ｒ$_{3}$が、メチルであり、そしてＹが、ｐ－トルエンスルホニルオキシまたはブロモである、項目１６に記載の方法。
（項目２１）
式（Ｉａａ）：
【化７】

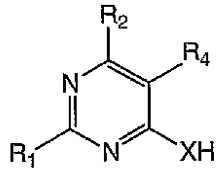


(I)

の化合物を調製する方法であって、

該方法は、双極性非プロトン性溶媒中で、塩基の存在下にて、式（ＩＩ）：

【化８】



(II)

の化合物と式（ＩＩＩ）：

【化９】

$Y\text{-}CH_2CH(R_3)\text{-}O\text{-}CH_2P(O)(Z)_2$

(III)

の化合物とを反応させる工程を包含する：

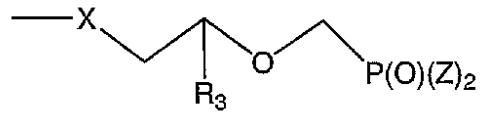
ここで、Ｙは、脱離基である；

ここで、

Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；

Ｒ$_2$は、Ｈ、メチル、ハロ、－Ｎ（Ｒ$_5$）$_2$、ヒドロキシ、保護ヒドロキシまたは式（Ｉａ）：

【化１０】



(Ia);

の基である；

Ｒ$_3$は、別個に、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；

Ｒ$_4$は、以下：

（ｉ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、

（ｉｉ）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、または

（ｉｉｉ）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、

（ｉｖ）Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、

（ｖ）アリール、

（ｖｉ）ヘテロアリール、

（ｖｉｉ）Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$アリールアルキル、

（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、

（ｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、

（ｘ）－ＣＨ$_2$ＯＲ$_5$、

（ｘｉ）－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_5$、

（ｘｉｉ）－ＣＨ$_2$Ｒ$_6$、

（ｘｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_5$、

（ｘｉｖ）－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨＲ$_8$）、

（ｘｖ）－ＣＨ$_2$ＮＲ$_9$Ｒ$_{10}$、

（ｘｖｉ）－ＣＨ$_2$ＣＮ、

（ｘｖｉｉ）－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、
（ｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、
（ｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ$_5$、
（ｘｘ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｘｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨＲ$_8$）、
（ｘｘｉｉ）－ＣＨ$_2$ＳＨ、
（ｘｘｉｉｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｈ、
（ｘｘｉｖ）－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ$_9$、
（ｘｘｖ）－ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、
（ｘｘｖｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、
（ｘｘｖｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘ）－ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘｉ）－ＯＨ、
（ｘｘｘｉｉ）－ＯＲ$_{10}$、
（ｘｘｘｉｉｉ）－ＮＨ$_2$、
（ｘｘｘｉｖ）－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｘｘｖ）－ＳＨ、
（ｘｘｘｖｉ）－ＳＲ$_5$、
（ｘｘｘｖｉｉ）－ＳＣＮ、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－Ｎ$_3$、
（ｘｘｘｉｘ）－ＣＮ、
（ｘｌ）－ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉ）－ＣＨ$_2$ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－ＮＨＯＨ、
（ｘｌｉｉｉ）－ＮＨＯＲ$_5$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－ＮＯ$_2$、
（ｘｌｖｉ）－ＮＨＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル、および
（ｌｖｉ）－ＣＨ$_2$Ｎ$_3$、
から選択される；
Ｘは、ＯまたはＳである；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；
Ｒ$_5$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルまたは保護基である；
Ｒ$_6$は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである；
Ｒ$_7$は、未保護またはＮ－保護a－アミノ酸のいずれかの側鎖である；
Ｒ$_8$は、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨ$_2$）である；
Ｒ$_9$およびＲ$_{10}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、カルボキシアルキル、アミノアルキルおよびＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない；そして

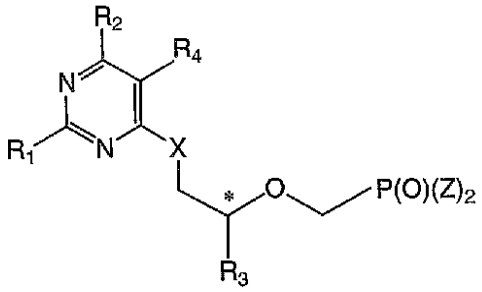
Ｒ１１およびＲ１２は、別個に、Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、ヘテロアリールおよびＣ７～Ｃ１２アリールアルキルから選択されるか、または両者が一緒になって環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない、

方法。

（項目２２）

式（Ｉ）：

【化１１】



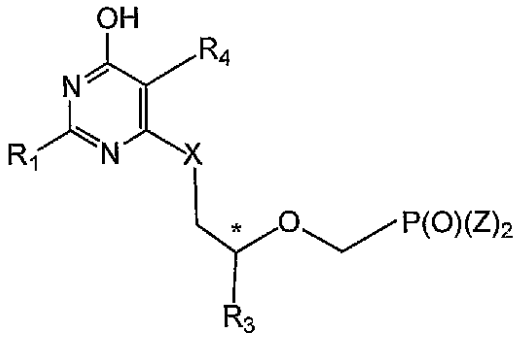
(I)

の化合物を調製するための方法であって、

ここで、式（Ｉ）のＲ２は、－Ｎ（Ｒ５）２である；

該方法は、式（ＩＶ）：

【化１２】



(IV)

の化合物とアミンＨＮ（Ｒ５）２とを反応させる工程を包含する：

ここで：

＊は、キラル炭素原子を表わす；

Ｒ１は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；

Ｒ３は、別個に、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；

Ｒ４は、以下：

（ｉ）Ｃ１～Ｃ１０アルキル、

（ｉｉ）Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、または

（ｉｉｉ）Ｃ２～Ｃ１０アルキニル、

（ｉｖ）Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、

（ｖ）アリール、

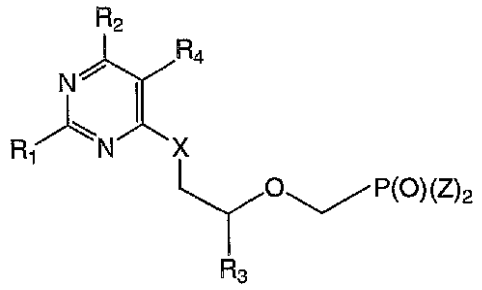
（ｖｉ）ヘテロアリール、

（ｖｉｉ）Ｃ７～Ｃ１４アリールアルキル、

（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、

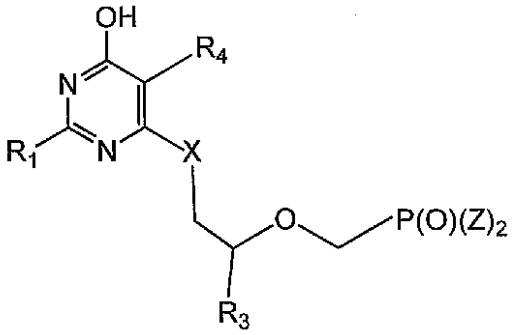
（ｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（ｘ）－ＣＨ$_2$ＯＲ$_5$、
（ｘｉ）－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｉｉ）－ＣＨ$_2$Ｒ$_6$、
（ｘｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｉｖ）－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨＲ$_8$）、
（ｘｖ）－ＣＨ$_2$ＮＲ$_9$Ｒ$_{10}$、
（ｘｖｉ）－ＣＨ$_2$ＣＮ、
（ｘｖｉｉ）－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、
（ｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、
（ｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ$_5$、
（ｘｘ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｘｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨＲ$_8$）、
（ｘｘｉｉ）－ＣＨ$_2$ＳＨ、
（ｘｘｉｉｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｈ、
（ｘｘｉｖ）－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ$_9$、
（ｘｘｖ）－ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、
（ｘｘｖｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、
（ｘｘｖｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘ）－ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘｉ）－ＯＨ、
（ｘｘｘｉｉ）－ＯＲ$_{10}$、
（ｘｘｘｉｉｉ）－ＮＨ$_2$、
（ｘｘｘｉｖ）－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｘｘｖ）－ＳＨ、
（ｘｘｘｖｉ）－ＳＲ$_5$、
（ｘｘｘｖｉｉ）－ＳＣＮ、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－Ｎ$_3$、
（ｘｘｘｉｘ）－ＣＮ、
（ｘｌ）－ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉ）－ＣＨ$_2$ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－ＮＨＯＨ、
（ｘｌｉｉｉ）－ＮＨＯＲ$_5$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－ＮＯ$_2$、
（ｘｌｖｉ）－ＮＨＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル、および
（ｌｖｉ）－ＣＨ$_2$Ｎ$_3$、
から選択される；
Ｘは、ＯまたはＳである；

Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；そして
Ｒ$_5$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルまたは保護基である、
方法。
（項目２３）
さらに、一方または両方のＺ基を加水分解して式（Ｉ）の化合物を生成する工程を包含し、ここで、一方または両方のＺが、ヒドロキシである、項目２２に記載の方法。
（項目２４）
式（Ｉａａ）：
【化１３】



(Iaa)

の化合物の調製のための方法であって、
ここで、式（Ｉ）のＲ$_2$は、－Ｎ（Ｒ$_5$）$_2$である；
該方法は、式（ＩＶ）：
【化１４】

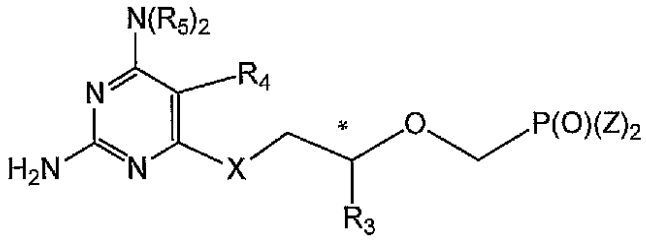


(IV)

の化合物とアミンＨＮ（Ｒ$_5$）$_2$とを反応させる工程を包含する：
ここで：
Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
Ｒ$_3$は、別個に、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
Ｒ$_4$は、以下：
（ｉ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、
（ｉｉ）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、または
（ｉｉｉ）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（ｉｖ）Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
（ｖ）アリール、
（ｖｉ）ヘテロアリール、
（ｖｉｉ）Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$アリールアルキル、
（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、

（ｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（ｘ）－ＣＨ$_2$ＯＲ$_5$、
（ｘｉ）－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｉｉ）－ＣＨ$_2$Ｒ$_6$、
（ｘｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｉｖ）－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨＲ$_8$）、
（ｘｖ）－ＣＨ$_2$ＮＲ$_9$Ｒ$_{10}$、
（ｘｖｉ）－ＣＨ$_2$ＣＮ、
（ｘｖｉｉ）－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、
（ｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、
（ｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ$_5$、
（ｘｘ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｘｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨＲ$_8$）、
（ｘｘｉｉ）－ＣＨ$_2$ＳＨ、
（ｘｘｉｉｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｈ、
（ｘｘｉｖ）－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ$_9$、
（ｘｘｖ）－ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、
（ｘｘｖｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、
（ｘｘｖｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘ）－ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘｉ）－ＯＨ、
（ｘｘｘｉｉ）－ＯＲ$_{10}$、
（ｘｘｘｉｉｉ）－ＮＨ$_2$、
（ｘｘｘｉｖ）－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｘｘｖ）－ＳＨ、
（ｘｘｘｖｉ）－ＳＲ$_5$、
（ｘｘｘｖｉｉ）－ＳＣＮ、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－Ｎ$_3$、
（ｘｘｘｉｘ）－ＣＮ、
（ｘｌ）－ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉ）－ＣＨ$_2$ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－ＮＨＯＨ、
（ｘｌｉｉｉ）－ＮＨＯＲ$_5$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－ＮＯ$_2$、
（ｘｌｖｉ）－ＮＨＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル、および
（ｌｖｉ）－ＣＨ$_2$Ｎ$_3$、
から選択される；
Ｘは、ＯまたはＳである；

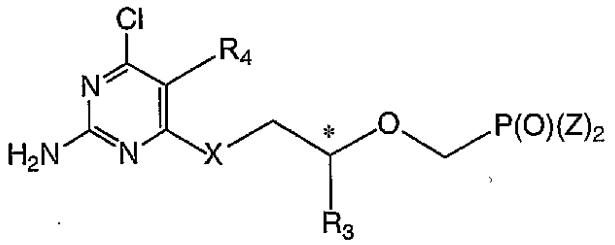
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；そして
Ｒ$_5$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルまたは保護基である、
方法。
（項目２５）
式（Ｖ）：
【化１５】



(V)

の化合物の調製のための方法であって、
ここで：
Ｒ$_3$は、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
Ｒ$_4$は、以下：
（ｉ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、
（ｉｉ）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、または
（ｉｉｉ）Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、
（ｉｖ）Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
（ｖ）アリール、
（ｖｉ）ヘテロアリール、
（ｖｉｉ）Ｃ$_7$～Ｃ$_{14}$アリールアルキル、
（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、
（ｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＨ、
（ｘ）－ＣＨ$_2$ＯＲ$_5$、
（ｘｉ）－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｉｉ）－ＣＨ$_2$Ｒ$_6$、
（ｘｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｉｖ）－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨＲ$_8$）、
（ｘｖ）－ＣＨ$_2$ＮＲ$_9$Ｒ$_{10}$、
（ｘｖｉ）－ＣＨ$_2$ＣＮ、
（ｘｖｉｉ）－ＣＯ$_2$Ｒ$_5$、
（ｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、
（ｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ$_5$、
（ｘｘ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_5$、
（ｘｘｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ（Ｒ$_7$）（ＮＨＲ$_8$）、
（ｘｘｉｉ）－ＣＨ$_2$ＳＨ、
（ｘｘｉｉｉ）－Ｃ（Ｏ）Ｈ、
（ｘｘｉｖ）－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ$_9$、
（ｘｘｖ）－ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、
（ｘｘｖｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈ、
（ｘｘｖｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｖｉｉｉ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｉｘ）－ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘ）－ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、
（ｘｘｘｉ）－ＯＨ、

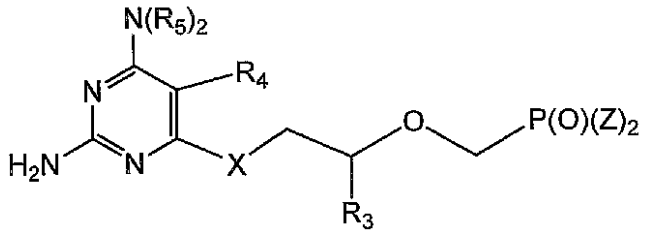
（ｘｘｘｉｉ）－ＯＲ$_{10}$、
（ｘｘｘｉｉｉ）－ＮＨ$_{2}$、
（ｘｘｘｉｖ）－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｘｘｖ）－ＳＨ、
（ｘｘｘｖｉ）－ＳＲ$_{5}$、
（ｘｘｘｖｉｉ）－ＳＣＮ、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－Ｎ$_{3}$、
（ｘｘｘｉｘ）－ＣＮ、
（ｘｌ）－ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉ）－ＣＨ$_{2}$ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－ＮＨＯＨ、
（ｘｌｉｉｉ）－ＮＨＯＲ$_{5}$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－ＮＯ$_{2}$、
（ｘｌｖｉ）－ＮＨＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル、および
（ｌｖｉ）－ＣＨ$_{2}$Ｎ$_{3}$、
から選択される；
Ｒ$_{5}$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルまたは保護基である；
Ｘは、ＯまたはＳである；
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；そして
＊は、キラル炭素原子を表わす；
該方法は、化合物（ＩＶａ）：
【化１６】



(IVa)

と、無水溶媒中のＮ（Ｒ$_{5}$）$_{2}$、水溶液中の水酸化アルカリまたは炭酸アルカリとを反応させる工程を包含する、方法。
（項目２６）
式（Ｖ）：

【化１７】



(V)

の化合物の調製のための方法であって、

ここで：

R_3は、H、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；

R_4は、以下：

（ｉ）C_1～C_{10}アルキル、

（ｉｉ）C_2～C_{10}アルケニル、または

（ｉｉｉ）C_2～C_{10}アルキニル、

（ｉｖ）C_3～C_8シクロアルキル、

（ｖ）アリール、

（ｖｉ）ヘテロアリール、

（ｖｉｉ）C_7～C_{14}アリールアルキル、

（ｖｉｉｉ）ヘテロアリールアルキル、

（ｉｘ）－CH_2OH、

（ｘ）－CH_2OR_5、

（ｘｉ）－$CH_2C(O)R_5$、

（ｘｉｉ）－CH_2R_6、

（ｘｉｉｉ）－$CH_2OC(O)R_5$、

（ｘｉｖ）－$CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、

（ｘｖ）－$CH_2NR_9R_{10}$、

（ｘｖｉ）－CH_2CN、

（ｘｖｉｉ）－CO_2R_5、

（ｘｖｉｉｉ）－CH_2CH_2OH、

（ｘｉｘ）－$CH_2CH_2OR_5$、

（ｘｘ）－$CH_2CH_2OC(O)R_5$、

（ｘｘｉ）－$CH_2CH_2OC(O)CH(R_7)(NHR_8)$、

（ｘｘｉｉ）－CH_2SH、

（ｘｘｉｉｉ）－C（O）H、

（ｘｘｉｖ）－$CH_2CO_2R_9$、

（ｘｘｖ）－CH_2SO_3H、

（ｘｘｖｉ）－$CH_2CH_2SO_3H$、

（ｘｘｖｉｉ）－$CH_2CH_2PO_3H_2$、

（ｘｘｖｉｉｉ）－$CH_2CH_2OCH_2PO_3H_2$、

（ｘｘｉｘ）－$CH_2OPO_3H_2$、

（ｘｘｘ）－$OCH_2PO_3H_2$、

（ｘｘｘｉ）－OH、

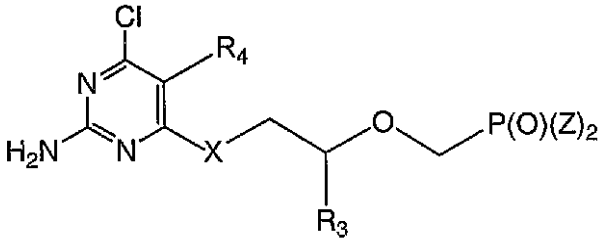
（ｘｘｘｉｉ）－OR_{10}、

（ｘｘｘｉｉｉ）－NH_2、

（ｘｘｘｉｖ）－$NR_{11}R_{12}$、

（ｘｘｘｖ）－SH、

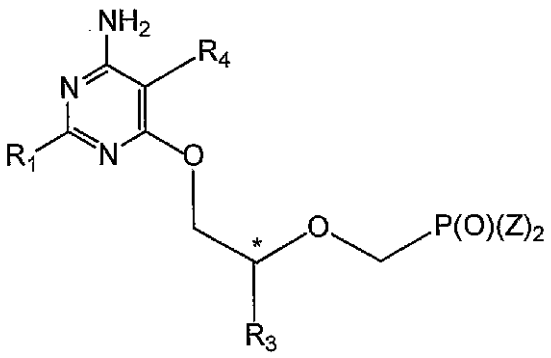
（ｘｘｘｖｉ）－ＳＲ$_5$、
（ｘｘｘｖｉｉ）－ＳＣＮ、
（ｘｘｘｖｉｉｉ）－Ｎ$_3$、
（ｘｘｘｉｘ）－ＣＮ、
（ｘｌ）－ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉ）－ＣＨ$_2$ＣＯＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｉｉ）－ＮＨＯＨ、
（ｘｌｉｉｉ）－ＮＨＯＲ$_5$、
（ｘｌｉｖ）－ＮＯ、
（ｘｌｖ）－ＮＯ$_2$、
（ｘｌｖｉ）－ＮＨＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、
（ｘｌｖｉｉ）２－ハロビニル、
（ｘｌｖｉｉｉ）３，３，３－トリフルオロプロペニル、
（ｘｌｉｘ）Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$　２－（アルコキシカルボニル）エテニル、
（ｌ）２－カルボキシエテニル、
（ｌｉ）２－シアノエテニル、
（ｌｉｉ）ジフルオロメチル、
（ｌｉｉｉ）トリフルオロメチル、
（ｌｉｖ）２，２，２－トリフルオロエチル、
（ｌｖ）２－ハロエチル、および
（ｌｖｉ）－ＣＨ$_2$Ｎ$_3$、
から選択される；
Ｒ$_5$は、別個に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキルまたは保護基である；
Ｘは、ＯまたはＳである；そして
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである；そして
該方法は、化合物（ＩＶａ）：
【化１８】



(IVa)

と、無水溶媒中のＮ（Ｒ$_5$）$_2$、水溶液中の水酸化アルカリまたは炭酸アルカリとを反応させる工程を包含する、方法。
（項目２７）
式（ＶＩ）：

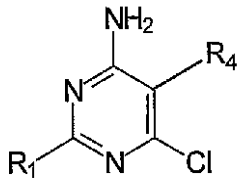
【化１９】



(VI)

の化合物を調製する方法であって、
該方法は、塩基の存在下にて、式（ＶＩＩ）：

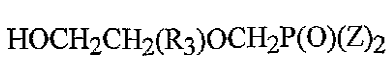
【化２０】



(VII)

の化合物と式（ＶＩＩＩ）：

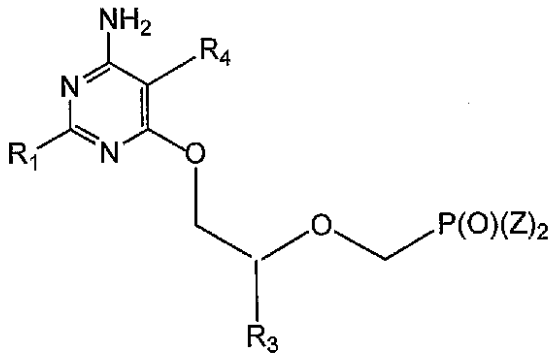
【化２１】



(VIII)

の化合物とを反応させる工程を包含する：
ここで、
＊は、キラル炭素原子を表わす；
R_1は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
R_3は、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
R_4は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ホルミル（－ＣＨＯ）、アジド（－N_3）、アミノ（－NH_2）、アルキルアミノ（－NR_2）、ヒドロキシル（－ＯＨ）、アルコキシ（－ＯＲ）、シアノ（－ＣＮ）、カルボキシル（－ＣＯＯＨ）、アミド（－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒまたはアルコキシカルボニルアルキルである；そして
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである、
方法。
（項目２８）
さらに、Ｚ基を加水分解して式（ＶＩ）の化合物を生成する工程を包含し、ここで、１個または２個のＺ基が、ヒドロキシである、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
式（ＶＩ）：

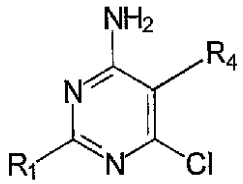
【化２２】



(VI)

の化合物を調製する方法であって、
該方法は、塩基の存在下にて、式（ＶＩＩ）：

【化２３】



(VII)

の化合物と式（ＶＩＩＩ）：

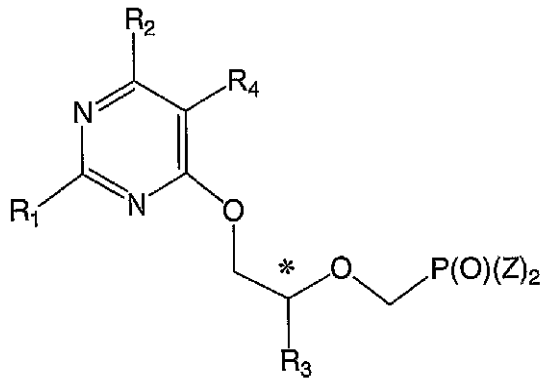
【化２４】

$HOCH_2CH_2(R_3)OCH_2P(O)(Z)_2$

(VIII)

の化合物とを反応させる工程を包含する：
ここで、
Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
Ｒ$_3$は、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
Ｒ$_4$は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ホルミル（－ＣＨＯ）、アジド（－Ｎ$_3$）、アミノ（－ＮＨ$_2$）、アルキルアミノ（－ＮＲ$_2$）、ヒドロキシル（－ＯＨ）、アルコキシ（－ＯＲ）、シアノ（－ＣＮ）、カルボキシル（－ＣＯＯＨ）、アミド（－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒまたはアルコキシカルボニルアルキルである；そして
Ｚは、別個に、ヒドロキシ、エステルまたはアミドである、
方法。
（項目３０）
式（ＸＩＩＩ）：

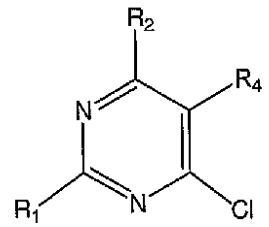
【化２５】



(XIII)

の化合物を調製する方法であって、
該方法は、（ａ）塩基の存在下にて、溶媒なしでまたは非プロトン性溶媒の存在下にて、式（ＩＸ）：

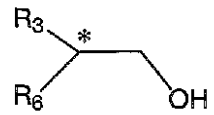
【化２６】



(IX)

の化合物と式（Ｘ）：

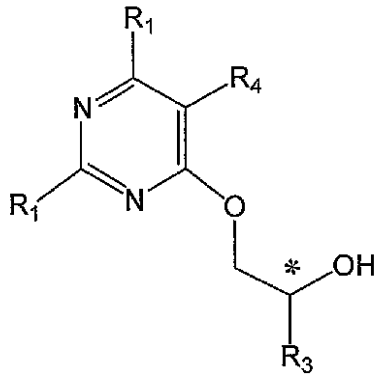
【化２７】



(X)

の化合物とを反応させて式（ＸＩ）：

【化２８】



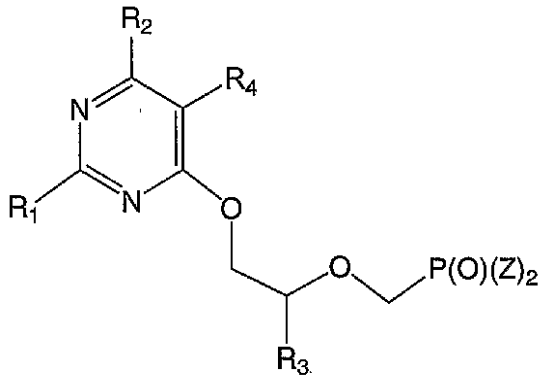
(XI)

の化合物を生成する工程：
および（ｂ）塩基の存在下にて、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で、化合物（ＸＩ）と式（ＸＩＩ）：
【化２９】

$Y\text{-}CH_2P(O)(OZ)_2$

(XII)

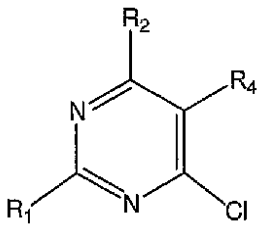
の化合物とを反応させて、式（ＸＩＩＩ）の化合物を生成する工程を包含する：
ここで、
＊は、キラル炭素原子である；
R_1は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；
R_2は、Ｈ、クロロ、ヒドロキシまたはアミノである；
R_3は、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；
R_4は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ホルミル（－ＣＨＯ）、アジド（－N_3）、アミノ（－NH_2）、アルキルアミノ（－NR_2）、ヒドロキシル（－ＯＨ）、アルコキシ（－ＯＲ）、シアノ（－ＣＮ）、カルボキシル（－ＣＯＯＨ）、アミド（－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒまたはアルコキシカルボニルアルキルである；
R_6は、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシである；またはR_3およびR_6は、環状アセタールまたはケタール保護基により結合される；
Ｙは、脱離基である；そして
Ｚは、ヒドロキシ、アミドまたはエステルである、
方法。
（項目３１）
さらに、Ｚ基を加水分解して式（ＸＩＩＩ）の化合物を生成する工程を包含し、ここで、１個または２個のＺ基が、ヒドロキシルである、項目３０に記載の方法。
（項目３２）
式（ＸＩＩＩ）：
【化３０】



(XIII)

の化合物を調製する方法であって、
該方法は、（ａ）塩基の存在下にて、溶媒なしでまたは非プロトン性溶媒の存在下にて、式（ＩＸ）：

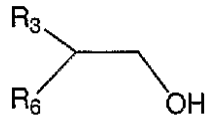
【化３１】



(IX)

の化合物と式（Ｘ）：

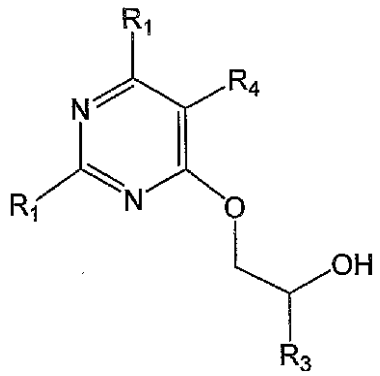
【化３２】



(X)

の化合物とを反応させて、式（ＸＩ）：

【化３３】

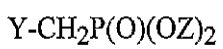


(XI)

の化合物を生成する工程：

および（ｂ）塩基の存在下にて、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中で、化合物（ＸＩ）と式（ＸＩＩ）：

【化３４】



(XII)

の化合物とを反応させて、式（ＸＩＩＩ）の化合物を生成する工程を包含する：

ここで、

Ｒ$_1$は、Ｈ、アミノまたはメチルスルファニルである；

Ｒ$_2$は、Ｈ、クロロ、ヒドロキシまたはアミノである；

Ｒ$_3$は、Ｈ、メチル、ヒドロキシメチル、ハロメチルまたは保護ヒドロキシメチルである；

Ｒ$_4$は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ホ

ルミル（－ＣＨＯ）、アジド（－Ｎ$_3$）、アミノ（－ＮＨ$_2$）、アルキルアミノ（－ＮＲ$_2$）、ヒドロキシル（－ＯＨ）、アルコキシ（－ＯＲ）、シアノ（－ＣＮ）、カルボキシル（－ＣＯＯＨ）、アミド（－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒまたはアルコキシカルボニルアルキルである；

Ｒ$_6$は、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシである；またはＲ$_3$およびＲ$_6$は、環状アセタールまたはケタール保護基で結合される；

Ｙは、脱離基である；そして

Ｚは、ヒドロキシ、アミドまたはエステルである、

方法。

（項目３３）

ウイルス感染を治療するための方法であって、そのような治療を必要とする患者に、項目１に記載の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する、方法。

（項目３４）

前記ウイルスが、ＤＮＡウイルスである、項目３３に記載の方法。

（項目３５）

前記ウイルスが、レトロウイルスまたはヘパドナウイルスである、項目３４に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【００３７】

【図１】図１は、実施例１～９の試験化合物の抗ウイルス活性を示す表である。

【発明を実施するための形態】

【００３８】

（発明の詳細な説明）

本発明の置換基変数には、本明細書で特に明記しない限り、米国特許第５９５２３７５号、２～８欄で記述された置換基変数を含める。下付きおよび上付き文字は、交換可能かつ等価であると見なされ解釈される。慣例に従って、下付きは、置換基の数を示す。

【００３９】

特に明記しない限り、本明細書中で使用する「アルキル」とは、分枝、直鎖または環状の飽和炭化水素を意味し、これには、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、イソプロピル、ｎ－、ｓｅｃ－、ｉｓｏ－およびｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、１－メチルブチル、１－エチルプロピル、ネオペンチおよびｔ－ペンチルが挙げられる。

【００４０】

「置換アルキル」、「置換アリール」および「置換アリールアルキル」とは、それぞれ、１個またはそれ以上の水素原子をそれぞれ別個に置換基で置換したアルキル、アリールおよびアリールアルキルを意味する。典型的な置換基には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：－Ｘ、－Ｒ、－Ｏ$^-$、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｓ$^-$、－ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_3$、＝ＮＲ、－ＣＸ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－Ｎ＝Ｃ＝Ｏ、－ＮＣＳ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、＝Ｎ$_2$、－Ｎ$_3$、ＮＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲＲ　－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ$^-$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$ＯＲ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ、－ＯＰ（＝Ｏ）Ｏ$_2$ＲＲ、－Ｐ（＝Ｏ）Ｏ$_2$ＲＲ、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ、－Ｃ（Ｓ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$^-$、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ、－Ｃ（Ｓ）ＳＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ、－Ｃ（Ｓ）ＮＲＲ、－Ｃ（ＮＲ）ＮＲＲであって、ここで、各Ｘは、別個に、ハロゲン：Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである；そして各Ｒは、別個に、－Ｈ、アルキル、アリール、複素環、保護基またはプロドラッグ部分である。アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基もまた、同様に置換され得る。

【００４１】

本明細書中で使用する「複素環」には、限定ではなく例として、Ｐａｑｕｅｔｔｅ、Ｌｅｏ　Ａ．；「Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　Ｍｏｄｅｒｎ　Ｈｅｔｅｒｏｃｔｃｌｉｃ

Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」（Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９６８）、ｐａｒｔｉｃｕｌａｒｌｙ Ｃｈａｐｔｅｒｓ １、３、４、６、７、ａｎｄ ９；「Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｔｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ、Ａ ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ Ｍｏｎｏｇｒａｐｈｓ」（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９５０から現在）、特に、Ｖｏｌｕｍｅｓ １３、１４、１６、１９、ａｎｄ ２８；およびＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９６０）８２：５５６６で記述された複素環が挙げられる。

【００４２】

複素環の例には、限定ではなく例として、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアンフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、２－ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、６Ｈ－１，２，５－チアジアジニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、チエニル、チアンスレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキシチニル、２Ｈ－ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、１Ｈ－インダゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、４ａＨ－カルバゾリル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾキサゾリニルおよびイサチノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４３】

限定ではなく例として、炭素結合複素環は、ピリジンの２、３、４、５または６位置、ピリダジンの３、４、５または６位置、ピリミジンの２、４、５または６位置、ピラジンの２、３、５または６位置、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの２、３、４または５位置、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの２、４または５位置、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイソチアゾールの３、４または５位置、アジリジンの２または３位置、アゼチジンの２、３または４位置、キノリンの２、３、４、５、６、７または８位置、またはイソキノリンの１、３、４、５、６、７または８位置で、結合される。さらに典型的には、炭素結合複素環には、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、５－ピリジル、６－ピリジル、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル、５－ピリダジニル、６－ピリダジニル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、６－ピリミジニル、２－ピラジニル、３－ピラジニル、５－ピラジニル、６－ピラジニル、２－チアゾリル、４－チアゾリルまたは５－チアゾリルが挙げられる。

【００４４】

限定ではなく例として、窒素結合複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾールの１位置、イソインドールまたはイソインドリンの２位置、モルホリンの４位置、およびカルバゾールまたはβ－カルボリンの９位置で、結合される。さらに典型的には、窒素結合複素環には、１－アジリジル、１－アゼテジル、１－ピロリル、１－イミダゾリル、１－ピラゾリルおよ

び１－ピペリジニルが挙げられる。

【００４５】

式ＩおよびＩａの化合物は、非対称炭素原子を含有し得、それゆえ、純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物またはラセミ化合物として、存在できる。本発明は、その範囲内に、これらの形状の全てを含む。本明細書中で使用する「Ｒ」および「Ｓ」立体配置との用語は、ＩＵＰＡＣ　１９７４　Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ　ｆｏｒ　Ｓｅｃｔｉｏｎ　Ｅ，Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．Ｐｕｒｅ．Ａｐｐｌ．Ｃｈｅｍ．（１９７６）４５，１３－３０で規定されたとおりである。

【００４６】

本明細書中で使用する「$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル」とは、１個～１０個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルキルラジカルを意味し、これには、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｎ－ペンチル、１－メチルブチル、２、３－ジメチルブチル、２－メチルペンチル、２、２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する「アルケニル」とは、炭素－炭素二重結合を含有する$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$直鎖または分枝炭素鎖を意味し、これには、ビニル、アリル、プロペニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する「アルキニル」との用語は、炭素－炭素三重結合を含有する$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$直鎖または分枝炭素鎖を意味し、これには、エチニル、プロピニル、ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する「アルコキシ」との用語は、－$ＯＲ_{13}$を意味し、ここで、$Ｒ_{13}$は、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル基である。本明細書中で使用する「カルボキシアルキル」との用語は、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキルラジカルに付加されたカルボン酸基（－ＣＯＯＨ）を意味する。本明細書中で使用する「アルコキシカルボニル」との用語は、－Ｃ（Ｏ）$Ｒ_{14}$を意味し、ここで、$Ｒ_{14}$は、アルコキシ基である。本明細書中で使用する「アミノアルキル」とは、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキルラジカルに付加されたアミノ基を意味する。本明細書中で使用する「ハロ」または「ハロゲン」との用語は、Ｃｌ、Ｂｒ、ＦまたはＩを意味する。本明細書中で使用する「アルキルアミノ」との用語は、－$ＮＨＲ_{15}$を意味し、ここで、$Ｒ_{15}$は、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキル基を意味する。本明細書中で使用する「ジアルキルアミノ」との用語は、－$ＮＲ_{16}Ｒ_{17}$を意味し、ここで、$Ｒ_{16}$および$Ｒ_{17}$は、別個に、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アルキルから選択されるか、または両方が一緒になって、環を形成し、該環には、ヘテロ原子が関与しているかまたは関与していない。「天然に存在するアミノ酸のいずれかの側鎖」との用語は、天然に存在するアミノ酸のb－炭素で付加された官能基を意味し、これには、水素、メチル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、ベンジルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する「アラルキル$Ｃ_{7}$～$Ｃ_{12}$」との用語は、置換アリールメチルまたは２－アリールエチル基を意味する。本明細書中で使用する「アリール」との用語は、フェニルまたはナフチル基を意味する。本明細書中で使用する「ヘテロアリール」との用語は、複素環基を意味し、これは、アリール基と比較したとき、類似の構造および類似の特性を有する。それに加えて、ヘテロアリールは、異なる原子を含有し得、アリール基と同じ配列で同じ全電子または価電子を有する限り、必ずしも同数の原子を含有し得ない。ヘテロアリール基には、ピロール、ピロリジン、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、キノリン、ピペリジン、モルホリン、１，３－ジオキソランまたは１，４－ジオキサンなどにおけるＣＨまたは$ＣＨ_{2}$基からの水素抽出により誘導された置換基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する「ヘテロアリールアルキル」とは、炭素原子により$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルに連結された複素環基を意味する。本明細書中で使用する「Ｎ－保護基」との用語は、合成手順中にて望ましくない反応に対して炭素原子を保護する目的の基を意味し、これには、ホルミル、アセチル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、トリフルオロエトキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）またはベンゾイル基、または有機合成の当業者に公知の他の窒素保護基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４７】
R_3は、典型的には、Ｈまたはメチルであるが、ヒドロキシメチル（典型的には、（Ｒ）鏡像異性体を実質的に含まない（Ｓ）立体配置（＞９０％Ｓおよび＜１０％Ｒ））またはハロメチルであり得る。もし、R_3がメチルまたはハロメチルであるなら、その炭素は、（２Ｓ）立体配置を実質的に含まない（２Ｒ）立体配置であり得る。例えば、ハロメチルは、フルオロメチルであり得る。
【００４８】
以下でさらに記述するように、Ｚは、適当には、ヌクレオチドホスホネートと併用することが従来知られている任意のエステルまたはアミドである。Ｚは、エステルであるとき、構造OR_7を有する。R_7は、通常、それ自体抗ウイルス活性を有する化合物中にて、Ｈである（すなわち、Ｚは、ヒドロキシである）ものの、下記の他のR_7エステル基は、保護基として、またはプロドラッグ実施態様のプロ官能基として、適当である。
【００４９】
Ｚは、望ましくない反応に対して本発明の化合物を保護することが望ましいとき、またはその目的がこの化合物のインビボプロドラッグを提供することであるとき、エステルまたはアミドである。そうでなければ、Ｚは、ＯＨである。
【００５０】
これらのエステルまたはアミドは、Ｚ＝ＯＨである本発明の化合物の合成における保護中間体として、有用である。この実施態様では、エステルまたはアミドの選択は、関与している反応の性質に依存して、重要ではあり得ない。必要なのは、合成においてこれが望ましい工程までＺ置換基が除去されないことであり、もし、理論的な根拠からこれが明らかではないなら、それは、基礎的な実験により、容易に決定できる。例えば、エステルは、特に、アルキル化に対してホスホネート水酸基を保護するのに使用される。
【００５１】
Ｚがプロドラッグ官能基として供されるとき、このエステルまたはアミドは、インビボで、このホスホネートから除去される。適当なプロドラッグエステルまたはアミデートは、必要に応じて、前駆体加水分解が望ましい細胞内で発見されると予想されるエステラーゼおよび／またはカルボキシペプチダーゼの基質特異性に基づいて、選択される。これらの酵素の特異性が未知である程度まで、所望の基質特異性が発見されるまで、本発明の複数のヌクレオチド類似物をスクリーニングする。一般に、（ｉ）上部消化管において加水分解されないか比較的にゆっくりと加水分解される化合物、（ｉｉ）消化管および細胞に浸透性である化合物および（ｉｉｉ）細胞質および／または体循環において加水分解される化合物を選択する。特定の組織に由来の細胞でのスクリーニングは、標的ウイルスまたは微生物感染を受けやすい臓器で放出される前駆体（例えば、例えば、肝臓の場合、肝臓において加水分解できる前駆体薬剤）を確認するのに使用される。他の感染（例えば、ＣＭＶまたはＨＩＶ）は、必要に応じて、全ての組織において実質的に同じ速度および実質的に同じ程度で加水分解される前駆体で、治療される。これらの目的には、当該技術分野で公知のアッセイが適当であり、これには、腸管腔安定性、細胞浸透性、肝臓ホモジネート安定性および血漿安定性アッセイが挙げられる。これらのアッセイは、これらの前駆体のバイオアベイラビリティー特性を決定するのに、使用される。
【００５２】
エステルおよびアミド置換基Ｚの典型例は、ＷＯ９５／０７９２０、ＷＯ９８／０４５６９およびＥＰ　４８１２１４　Ａ１で見られる。これらの刊行物（およびこのような刊行物で示されている優先順序）で記述されている任意のエステルまたはアミド属および種は、本明細書中のＺ基として、使用できる。
【００５３】
通常、両方のＺは、ヒドロキシルであるか、または両方共にエステルおよび／またはアミドであり、すなわち、典型的には、２個または０個のＺ基は、ヒドロキシである。一般に、いずれのＺもＯＨではないとき、Ｚは、アミドであり、そして一方は、エステルである。天然に存在するアミノ酸を備えたアミドおよびフェニルを備えたエステルは、代表的

なものである。アミノ酸Ｚ基の遊離カルボキシルは、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキルでエステル化され得る。

【００５４】

一般に、Ｚは、抗ウイルス目的に直接使用される化合物において、ヒドロキシであり、すなわち、このような化合物は、このエステルまたはアミドのインビボ加水分解のためのいずれの要件もなしで、使用される。

【００５５】

ヒドロキシルの保護基には、アセタール、ケタールまたは$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキルが挙げられる。アミノに典型的な保護基には、トリチルがある。他の通常の保護基は、公知である（Ｇｒｅｅｎｅ ｅｔ ａｌ．、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、2^{nd} Ｅｄ．１９９１，ｐｐ．１０－１４２ ａｎｄ ３０９－４０５）。

【００５６】

（用途）

本発明の化合物は、ウイルスの治療に有用であるか、またはこのような化合物の調製における中間体として有用である。治療するか本発明の化合物の感受性について試験する代表的なウイルス感染には、ＤＮＡまたはＲＮＡウイルスにより引き起こされる感染（例えば、ヘルペスウイルス（ＣＭＶ、ＨＳＶ １、ＨＳＶ ２、ＥＢＶ、水痘帯状疱疹ウイルス［ＶＺＶ］、１型ボビドヘルペスウイルス、１型ウマヘルペスウイルス、ＨＨＶ－６、パピローマウイルス（ＨＰＶ型１－５５（発癌性ＨＰＶを含めて））、フラビウイルス（黄熱病ウイルス、アフリカブタ発熱ウイルスおよび日本脳炎ウイルスを含めて）、トガウイルス（ベネズエラウマ脳脊髄炎ウイルスを含めて）、インフルエンザウイルス（Ａ～Ｃ型）、レトロウイルス（ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＴＬＶ－Ｉ、ＨＴＬＶ－ＩＩ、ＳＩＶ、ＦｅＬＶ、ＦＩＶ、ＭｏＭＳＶ）、アデノウイルス（１～８型）、ポックスウイルス（ワクシニアウイルス）、エンテロウイルス（１～３型ポリオウイルス、コクサッキー、Ａ型肝炎ウイルスおよびＥＣＨＯウイルス）、胃腸炎ウイルス（ノーウォークウイルス、ロタウイルス）、ハンタウイルス（Ｈａｎｔａａｎウイルス）、ポリオーマウイルス、パポバウイルス、ライノウイルス、１～４型パラインフルエンザウイルス、狂犬病ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、肝炎ウイルスＡ、Ｂ、ＣおよびＥなど）が挙げられる。

【００５７】

本発明の化合物には、ヘルペスウイルス、ヘパドナウイルスおよびＨＩＶに治療に有効な化合物が挙げられ、ここで、$Ｒ_{1}$＝$ＮＨ_{2}$であり、$Ｒ_{2}$＝$ＮＨ_{2}$またはＯＨであり、Ｘ＝Ｏであり、そして$Ｒ_{3}$＝Ｈまたはメチルである。本発明の化合物の他の抗ウイルス活性は、当業者が理解するように、酵素阻害アッセイ、組織培養アッセイ、動物モデルアッセイなどを使用する抗ウイルス活性の通常のアッセイにより、決定される。

【００５８】

本発明の新規化合物はまた、それ自体有用であるか、または多種多様な診断用途、治療用途および工業用途を有する重合体の治療における中間体として有用である。

【００５９】

本発明の化合物は、不純な混合物から化合物を吸収するのに有用な特性を有する置換基を持ったアフィニティー吸収媒体を調製するための中間体として、適当である。これらは、同じ置換基（例えば、ホスホネートまたはアミノ）を含む他のイオン交換媒体と同じ様式で、調製され使用される。例えば、本明細書中の化合物のホスホネート基は、不溶性マトリックスに共有結合され、その複素環ベース上の遊離の$Ｒ_{1}$アミノ置換基は、イオン交換部位として、供される。あるいは、この複素環ベースアミノ基は、このマトリックスに連結され、次いで、この遊離ホスホネート基は、正に荷電した分子のクロマトグラフィー吸収で有用である。本明細書中の化合物の他の固定化実施態様は、本発明の化合物が結合し得るタンパク質（例えば、酵素）（例えば、輸送タンパク質）を精製する際に有用である（Ｃｉｈｌａｒ（上記）を参照）。

【００６０】
本発明の化合物を不溶性マトリックス（例えば、高分子樹脂）に取り込む適当な方法は、当業者に容易に明らかとなる。本明細書中の化合物は、そのピリミジンアミノまたは水酸基を不溶性マトリックスに共有結合的に架橋することにより、固定化できる。同様に、本発明の化合物は、従来公知の共有結合剤を使用して、このマトリックスまたは樹脂にホスホネート基またはヒドロキシメチルR_3基のヒドロキシを結合することにより、不溶性樹脂に取り込まれる。適当な連結方法は、Ｃｉｈｌａｒ（上記）で記述されている。
【００６１】
本発明の化合物はまた、（前の段落で述べたアフィニティー部分それ自体として機能することとは対照的に）、アフィニティー吸収マトリックスを調製する際に、架橋剤またはスペーサとして、有用である。本明細書中の化合物は、非常に多数の官能基を含有し、これらは、架橋する所望の物質に対して、部位として適当である。不溶性基質にアフィニティー試薬（例えば、ホルモン、ペプチド、抗体、酵素、薬剤など）を連結することは、従来行われている。これらの不溶化試薬は、製造された製剤、診断試料および他の不純混合物から物質を吸収するために、公知の様式で、使用される。同様に、固定化した酵素は、生成物から酵素を容易に分離しつつ、触媒変換を実行するのに使用される。
【００６２】
ある実施態様では、本発明の化合物が不溶性マトリックスに架橋される必要はない。例えば、それらは、溶解性診断試薬を調製する際に、検出可能基を分析物に連結するのに使用できる。
【００６３】
本発明の化合物で見られる置換基を使用して架橋する方法は、当該技術分野で周知である。例えば、このホスホン酸は、アルコールとのエステルまたはアミンとのアミドを形成するのに使用される。同様に、このピリミジンで見られるアミノ、ハロ、ヒドロキシおよび他の反応部位は、必要な場合、この架橋試薬を組み立てている間に、使用される。一般に、本発明の化合物は、ホスホン酸を介して連結パートナーの水酸基またはアミノ基に連結することにより使用され、そして本発明の化合物の他の置換基を介して、他の結合パートナーに共有結合される。例えば、第一結合パートナー（例えば、ステロイドホルモン）は、本発明のホスホン酸にエステル化され、次いで、この抱合体は、R_3ヒドロキシメチルを介して、臭化シアン活性化Ｓｅｐｈａｒｏｓｅに架橋され、それにより、固定化されたステロイドが得られる。抱合のための他の化学反応は、周知である。例えば、Ｍａｇｇｉｏ、「Ｅｎｚｙｍｅ－Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙ」（ＣＲＣ、１９８８、ｐｐ　７１－１３５）およびそこで引用された参考文献を参照。
【００６４】
（医薬処方）
本発明の化合物およびそれらの生理学的に受容可能な塩および溶媒和物（以下、総称して、活性成分と呼ぶ）は、治療する病気に適当な任意の経路による投与のために、処方される。これらの化合物および処方は、好ましくは、無菌である。
【００６５】
これらの活性成分は、医薬処方に入れられる。獣医学用途およびヒト用途の両方のための処方は、上で規定した少なくとも１種の活性成分、および必要に応じて、１種またはそれ以上の受容可能な担体、および必要に応じて、他の治療成分を含有する。この担体は、この処方の他の成分と相溶性であり受容者に対して有害ではないという意味で、「受容可能」でなければならない。
【００６６】
これらの処方は、単位剤形で提供され、そして薬学分野で周知の方法のいずれかにより、調製され得る。一般に、これらの処方は、その活性成分を液状担体または細かく分解された固体担体またはそれらの両方に均一かつ密接に結合することにより、次いで、もし必要なら、その生成物を成形することにより、調製される。
【００６７】

経口投与に適当な本発明の処方は、別個の単位（例えば、カプセル剤、カシュ剤または錠剤であって、各々は、所定量の活性成分を含有する）として；粉末または顆粒として；水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として；または水中油型液状乳濁液または油中水型液状乳濁液として、調製され得る。この活性成分はまた、巨丸剤、舐剤またはペーストとして、提供され得る。

【００６８】

目または他の外部組織（例えば、口および皮膚）の外部感染には、これらの処方は、例えば、０．０７５～２０重量％の量の活性成分（０．１％と２０％の間の範囲で０．１重量％ずつで増やした活性成分（例えば、０．６重量％、０．７重量％など）を含めて、典型的には、０．２～１５重量％、最も典型的には、０．５～１０重量％）を含有する局所軟膏またはクリームとして、塗布され得る。軟膏に処方されるとき、これらの活性成分は、パラフィンまたは水混和性のいずれかの軟膏基剤と併用され得る。あるいは、これらの活性成分は、水中油型クリーム基剤を備えたクリームに処方され得る。

【００６９】

もし望ましいなら、このクリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも３０重量％の多価アルコール（すなわち、２個またはそれ以上の水酸基を有するアルコール（例えば、グリコール、ブタン１，３－ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（ＰＥＧ　４００を含めて）およびそれらの混合物））を含有し得る。これらの局所処方は、望ましくは、皮膚または他の患部への活性成分の吸収または浸透を高める化合物を含有し得る。このような皮膚浸透向上剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連した類似物が挙げられる。

【００７０】

本発明の乳濁液の油相は、公知の様式で、公知の成分から構成され得る。この相は、乳濁液単独、または少なくとも１種の乳濁液と脂肪またはオイルまたは脂肪とオイルの両方との混合物を含有し売る。親水性乳濁液は、親油性乳濁液と共に含有され得、安定剤として作用する。本発明の処方で使用するのに適当な乳濁液安定剤には、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０、Ｓｐａｎ（登録商標）８０、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。適当なオイルまたは脂肪には、直鎖または分枝鎖の一塩基性または二塩基性アルキルエステル（例えば、ココナッツ脂肪酸のジ－イソアジピン酸エステル、イソセチルステアリン酸エステル、プロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチルまたはパルミチン酸２－エチルヘキシル）が挙げられる。これらは、必要な特性に依存して、単独で、または組み合わせて、使用され得る。あるいは、高融点脂質（例えば、白色軟質パラフィンおよび／または液状パラフィン）または他の鉱油は、使用できる。

【００７１】

目への局所投与に適当な処方には、また、点眼液（ここで、活性成分は、適当な担体（特に、活性成分用の水性溶媒）に溶解または懸濁されている）が挙げられる。この活性成分は、典型的には、このような処方中にて、０．０１～２０重量％の濃度で、存在している。

【００７２】

鼻内投与に適当な処方（ここで、その担体は、固体である）には、例えば、２０～５００ミクロンの範囲の粒径（５ミクロンずつ増やして２０ミクロンと５００ミクロンの範囲の範囲（例えば、３０ミクロン、３５ミクロンなど））を有する粗い粉末が挙げられ、これは、その粉末の容器から、鼻孔を通って、迅速吸入により、投与される。例えば、鼻内スプレーまたは点鼻液として投与するにのに適当な処方（ここで、その担体は、液体である）には、この活性成分の水溶液または油性溶液が挙げられる。エアロゾル投与に適当な処方は、通常の方法に従って調製され得、そして他の治療薬（例えば、ニューモシスティス肺炎を治療するためのペンタミジン）と共に送達され得る。

【００７３】

膣内投与に適当な処方は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体またはスプレー処方として提供され得、これは、この活性成分に加えて、適当であることが当該技術分野で公知の担体を含有する。

【００７４】

非経口投与に適当な処方には、水性および非水性の無菌注射溶液（これらは、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤および溶質（これらは、その処方を目的受容者の血液と等張性にする）を含有し得る）；および水性および非水性無菌懸濁液（これらは、懸濁剤および増粘剤を含有し得る）が挙げられる。これらの処方は、単位用量または多用量容器（例えば、密封したアンプルおよびバイアル）として、提供され得、そして凍結乾燥状態（これは、使用直前に、無菌液状担体（例えば、注射用の水）を加えることだけが必要である）で保存され得る。即席注射溶液および懸濁液は、先に記述した種類のものの無菌粉末、顆粒および錠剤から調製され得る。剤形処方は、本明細書中で列挙したように、活性成分の毎日用量または単位毎日サブ用量、またはそれらの適当な部分を含有し得る。

【００７５】

本発明は、さらに、獣医学組成物を提供し、これは、上で規定した少なくとも１種の活性成分と獣医学用担体とを含有する。獣医学用担体には、その組成物を投与するための組成物があり、これらは、その活性成分と相溶性である固形、液状または気体状物質である。これらの獣医学用組成物は、経口的、非経口的、または任意の他の所望の経路により、投与され得る。

【００７６】

本明細書中の化合物は、必要に応じて、徐放医薬処方で使用され、これは、活性成分として、１種またはそれ以上の活性化合物を含有し、ここで、この活性成分の放出は、それほど頻繁ではない投薬ができるように、または所定化合物の薬理学的または毒性プロフィールを改善するように、制御され調節される。一般に、これらの化合物は、徐放系（例えば、ＷＯ　９２／１４４５０または米国特許第５，０９８，４４３号のインプラント、あるいは米国特許第４，７４０，３６５号または米国特許第５，１４１，７５２号のマトリックス）から投与される。多くの他のものは、公知であり、ここで使用するのに適当である。

【００７７】

（治療的投与）

適当な投与経路には、経口、直腸、鼻内、局所（眼内、口内および舌下を含めて）、膣内および非経口（皮下、筋肉内、硝子体内、静脈内、皮内、くも膜下腔内および硬膜外を含めて）が挙げられる。好ましい投与経路は、臨床医に既知の要件のうち、患者の状態、その化合物の毒性および感染部位に依存している。

【００７８】

上述の治療適応症の各々について、活性成分（これは、上で規定した）の必要量は、多数の要因に依存しており、これには、治療する病気の重症度、感染剤（その使用が予防的であるか、または急性の感染を治療するためか）、感染部位または病理部位および他の要因が挙げられ、最終的に、担当医または獣医の自由裁量である。しかしながら、一般に、臨床医が考慮する適当な用量は、インビトロ試験での効力の差を考慮しつつ、類似のメトキシホスホネート（上記参照）の範囲であり、一般に、０．１～２５０ｍｇ／受容者の体重１ｋｇ／用量（０．５ｍｇ／Ｋｇ／用量ずつ増やして、０．１ｍｇ／Ｋｇ／用量と４００ｍｇ／Ｋｇ／用量の間の範囲（例えば、２．５ｍｇ／Ｋｇ／用量、３．０ｍｇ／Ｋｇ／用量、３．５ｍｇ／Ｋｇ／用量など）を含めて）、典型的には、０．５～５０ｍｇ／受容者の体重１ｋｇ／用量、最も普通には、１～３００ｍｇ／受容者の体重１ｋｇ／用量の範囲である。

【００７９】

望ましい用量は、単位剤形で、通常、比較的に高い誘導用量および低くそれほど頻繁ではない維持用量と共に、適当な間隔で、投与される。これらの化合物はまた、例えば、ウイルス感染の約１～７日前に投与することにより、予防的に使用される。ＨＰＶ腫瘍また

はその成長およびヘルペス外傷は、しばしば、局所注射、または局所ゲル、軟膏などのいずれかにより、局所的に治療される。

【００８０】

本発明の化合物は、上述の感染または病気を治療または予防するために、他の治療薬と併用される。このような他の治療薬の例には、ウイルス感染の治療または予防に有効である薬剤が挙げられる。これらには、ＮＲＴＩｓ、３’アジド－３’デオキシチミジン（ジドブジン、ＡＺＴ）、２’デオキシ－３’－チアシチジン（３ＴＣ）、２’，３’－ジデオキシ－２’，３’－ジデヒドロチミジン（Ｄ４Ｔ）、カルボビル（炭素環式２’，３’－ジデオキシ－２’，３’－ジデヒドログアノシン）、アバカビル（ＡＢＣ）、２’，３’－ジデオキシイノシン（ｄｄＩ）、ジダノシン、２’，３’－ジデオキシシチジン（ｄｄｃ、ザルシタビン）、３’－アジド－２’，３’－ジデオキシウリジン、（Ｅ）－５－（２－ブロモビニル）－２’－デオキシウリジン（ＢＶＤＵ）、２－クロロ－２’－デオキシアデノシン、２－デオキシコホルマイシン、５－フルオロウラシル、フルオロウリジン、５－フルオロ－２’－デオキシウリジン、５－トリフルオロメチル－２’－デオキシウリジン、６－アザウリジン、５－フルオロオロト酸、メトトレキセート、トリアセチルウリジン、１－（２’－デオキシ－２’－フルオロ－１－β－Ｄ－アラビノシル）－５－ヨードシチジン（ＦＩＡＣ）、テトラヒドロイミダゾ（４，５，１－ｊｋ）－（１，４）－ベンゾジアゼピン－２（１Ｈ）－チオン（ＴＩＢＯ）または他の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（例えば、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、ダパリビンなど）、タンパク質分解酵素阻害剤（例えば、サキナビル、インジナビル、リトノビル、アンプレナビルなど）、２’－ノルサイクリックＧＭＰ、６－メトキシプリンアラビノシド（アラ－Ｍ）、６－メトキシプリンアラビノシド２’－Ｏ－吉草酸塩、シトシンアラビノシド（アラ－Ｃ）、非環式ヌクレオシド（例えば、アシクロビル、バラシクロビル、ペニシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル）、非環式ヌクレオチド類似物（例えば、ＨＰＭＰＣ、ＰＭＥＡ、ＰＭＥＧ、ＰＭＰＡ、ＰＭＰＤＡＰ、ＦＰＭＰＡ、ＨＰＭＰＡおよびＨＰＭＰＤＡＰ）、（２Ｒ，５Ｒ）－９－［テトラヒドロ－５－（ホスホノメトキシ）－２－フラニル］アデニン、（２Ｒ，５Ｒ）－１－［テトラヒドロ－５－（ホスホノメトキシ）－２－フラニル］チミン、他の抗ウイルス薬（リバビリン（アデニンアラビノシド）、２－チオ－６－アザウリジン、ツベルシジン、アウリントリカルボン酸、３－デアザネオプラノシン、ネオプラノシン、リマンチジン、アダマンチン、フォスカーネット（ホスホノギ酸三ナトリウム）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８１】

（合成方法）

式（Ｉ）に入る化合物は、ＮａＨ、Cs_2CO_3またはＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン）の存在下にて、双極性非プロトン性溶媒（通常、ＤＭＦ）中で、対応する６－ヒドロキシピリミジン塩基を２－クロロエトキシメチルホスホン酸ジアルキル（または他のR_3基を生じるその類似物）でアルキル化することにより、続いて、必要に応じて、例えば、ブロモトリメチルシランで脱保護し引き続いて加水分解することにより、合成される。使式（Ｉ）の生成物は、種々の量の対応するＮ１－異性体、すなわち、２，４－二置換１－［２－（ホスホノメトキシ）エチル］ピリミジン－６－オンの形成を伴う。それは、ブロモトリメチルシラン処理の前に、中性ジエステルとして、クロマトグラフィーにより除去できる。

【００８２】

式（Ｉ）の化合物を調製する他の方法は、無水溶媒（例えば、エタノール）、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ金属炭酸塩（水中）にて第一級または第二級アミンと反応させることによる２－置換４－クロロ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン誘導体（およびそのR_3類似物）の変換を包含する。この反応は、例えば、１，３，５－トリアゾール、イミダゾールにより、または有利には、ＤＡＢＣＯ（ジアゾビシクロオクタン）で触媒できる。次いで、これらの保護基は、例えば、ブロモトリメチルシラン処理および加水分解により、除去される。

【００８３】
式（Ｉ）の化合物はまた、２，４－二置換６－ハロゲンピリミジンと２－ヒドロキシエチルホスホン酸ジアルキルのナトリウムアルコキシド（または他のR_3基を生じるその類似物）との反応に続いて、必要に応じて、脱保護することにより、得ることができる。この手順の有利な点は、必要なＯ６－異性体のみを形成することにある。適当な合成手順の選択は、出発物質として使用される複素環ピリミジン誘導体の利用可能性に依存している。

【００８４】
式（Ｉ）の化合物はまた、ＮａＨの存在下での２，４－二置換６－（２－ヒドロキシアルキル）ピリミジンとｐ－トルエンスルホニルオキシメチルホスホン酸ジアルキルまたはブロモメチルホスホン酸ジアルキルとの反応により、得ることができる。これらの出発物質は、塩基の存在下にて、適当な６－クロロピリミジンを保護または未保護ジオールで処理することにより、調製される。

【００８５】
式（Ｉ）の化合物は、さらに、そのピリミジン環での様々な位置での置換により、得ることができる。

【００８６】
Ｚ基アミドまたはエステルは、加水分解により、ヒドロキシルに変換される。

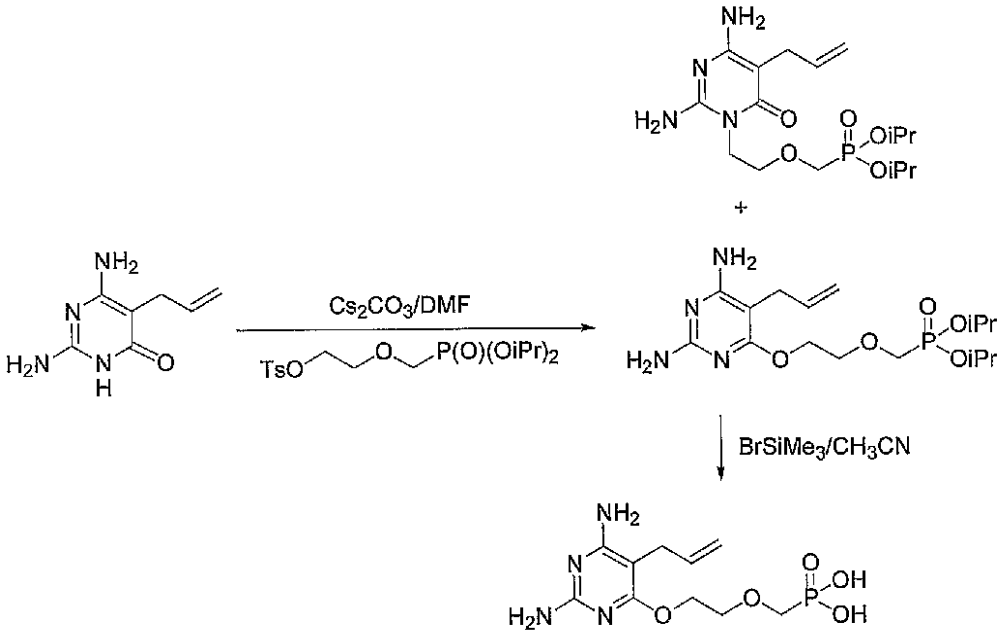
【００８７】
モノエステルは、ＤＭＦ中にてリチウムまたはナトリウムアジドで処理することにより、そのジエステルまたはジ－およびモノエステルの混合物から容易に入手できる（Ａ．Ｈｏｌｙ、「Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　１９９８」　３８１－３８５（１９９８））。

【００８８】
全ての引用例の内容は、本明細書中で参考として援用されている。本発明は、以下の実施例を参照して、さらに十分に理解される。

【実施例】

【００８９】
（実施例１：５－アリル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン）

【００９０】
【化５１】



５－アリル－２，４－ジアミノ－６－ヒドロキシピリミジン（０．６６ｇ、４ｍｍｏｌ

）をトルエンと共に蒸留し、その残留物をジメチルホルムアミド（７ｍＬ）および炭酸セシウム（０．６５ｇ、２ｍｍｏｌ）で超音波処理し、そして８０℃まで加熱した。２－［（ジイソプロポキシホスホリル）メトキシ］エチルトシレート（１．７ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、その反応混合物を、１００℃で、２０時間加熱し、真空中で蒸発させ、そしてトルエンおよびエタノールと共に蒸留した。その残留物を熱クロロホルムで処理し、濾過し、その濾液を真空まで下げた。分取ＨＰＬＣにかけると、無色発泡体（０．２５ｇ、それぞれの１６％）として、Ｎ１－およびＯ６－異性体が得られた。

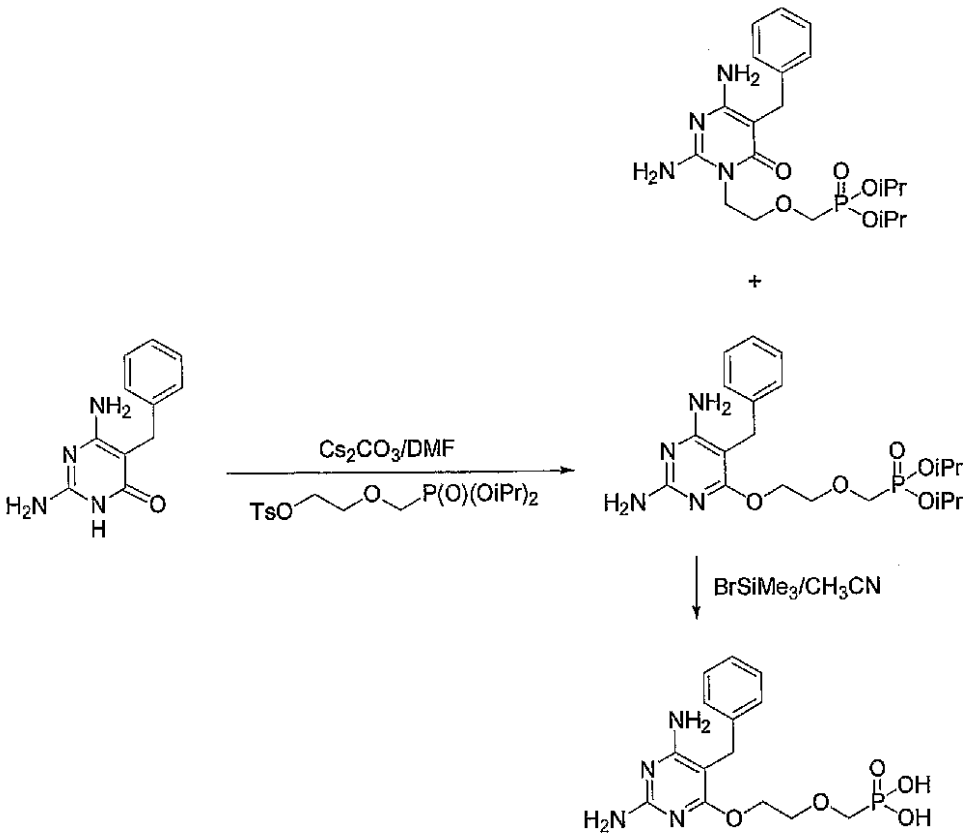
【００９１】

Ｏ６－異性体（５－アリル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロピルホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジン（０．２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）およびＢｒＳｉＭｅ$_3$（１ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させ、そしてアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物に濃アンモニア水を加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ　５０×８カラム（Ｈ$^+$－形状、２０ｍＬ）に入れ、そして水洗した。２．５％アンモニア水で溶出し、そして真空中で蒸発させると、アンモニウム塩として、粗生成物が得られた。この残留物を、最小容量の水で、Ｄｏｗｅｘ　１×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、次いで、水洗し、続いて、酢酸の勾配（０～１Ｍ）で洗浄した。主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を、水と共に、３回蒸留し、そして水－エタノールから結晶化して、白色固形物として、生成物を得た：（１１３ｍｇ、７５％）、融点２４０～２４１℃。$C_{10}H_{17}N_4O_5P$（３０４．２）の計算値３９．４８％Ｃ、５．６３％Ｈ、１８．４２％Ｎ、１０．１８％Ｐ；実測値３９．１６％Ｃ、５．６９％Ｈ、１８．１９％Ｎ、１０．１７％Ｐ、ＦＡＢ$^-$ＭＳ：３０３（Ｍ－Ｈ$^-$）（２５）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：５．９８ｂｒｓ，２Ｈ，ａｎｄ　５．９２　ｂｒｓ，２Ｈ（NH_2）；５．７３　ｄｄｔ，１Ｈ，Ｊ（２’’，１’’）＝６．１，Ｊ（２’’，３’’）＝１０．０ａｎｄ１７．１，（Ｈ－２’’）；５．００　ｂｒｄ，１Ｈ，Ｊ（3_t’’，２’’）＝１７．１（Ｈ－３’’$_{trans}$）；４．８８　ｂｒｄ，１Ｈ，Ｊ（3_c’’，２’’）＝１０．０（Ｈ－３’’$_{cis}$）；４．２７　ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；３．７３　ｍ，２Ｈ，（Ｈ－２’）；３．５７　ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．３（Ｐ－CH_2）；３．００　ｂｒｄ，２Ｈ，Ｊ（１’’，２’’）＝６．１（Ｈ－１’’）．

（実施例２：５－ベンジル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン）

【００９２】

【化５２】



５－ベンジル－２，４－ジアミノ－６－ヒドロキシピリミジン（０．８６ｇ、４ｍｍｏｌ）をトルエンと共に蒸留し、その残留物をジメチルホルムアミド（７ｍＬ）および炭酸セシウム（０．６５ｇ、２ｍｍｏｌ）で超音波処理し、そして８０℃まで加熱した。２－［（ジイソプロポキシホスホリル）メトキシ］エチルトシレート（１．７ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、その反応混合物を、１１０℃で、２６時間加熱し、真空中で蒸発させ、そしてトルエンおよびエタノールと共に蒸留した。その残留物を熱クロロホルムで処理し、濾過し、その濾液を真空まで下げた。分取ＨＰＬＣにかけると、Ｎ１－異性体（０．２５ｇ、１４％）およびＯ６－異性体（０．４０ｇ、３２％）が得られた。

【００９３】

Ｏ６－異性体（５－ベンジル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロピルホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジン（０．２２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）およびＢｒＳｉＭｅ$_3$（１ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させ、そしてアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物に濃アンモニア水を加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ　５０×８カラム（Ｈ$^+$－形状、２０ｍＬ）に入れ、そして水洗した。２．５％アンモニア水で溶出し、そして真空中で蒸発させると、アンモニウム塩として、粗生成物が得られた。この残留物を、最小容量の水で、Ｄｏｗｅｘ　１×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、次いで、水洗し、続いて、酢酸の勾配（０～１Ｍ）で洗浄した。主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を、水と共に、３回蒸留し、そして水－エタノールから結晶化して、白色固形物として、生成物を得た：（１２１ｍｇ、６８％）、融点２４１～２４２℃。$C_{14}H_{19}N_4O_5P\cdot 2/3H_2O$（３６６．３）の計算値４５．３１％Ｃ、５．６６％Ｈ、１５．４６％Ｎ；実測値４５．６４％Ｃ、５．３８％Ｈ、１５．２８％Ｎ。ＦＡＢＭＳ：３５５（ＭＨ$^+$）（５０）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：７．２３ｍ，４Ｈ　ａｎｄ　７．１０ｍ，１Ｈ（ａｒｏｍ－Ｈ）；６．１５ｂｒｓ，４Ｈ（NH_2）；４．３０ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；３．７４ｍ，２Ｈ（Ｈ－２’）；３．６２ｓ，２Ｈ

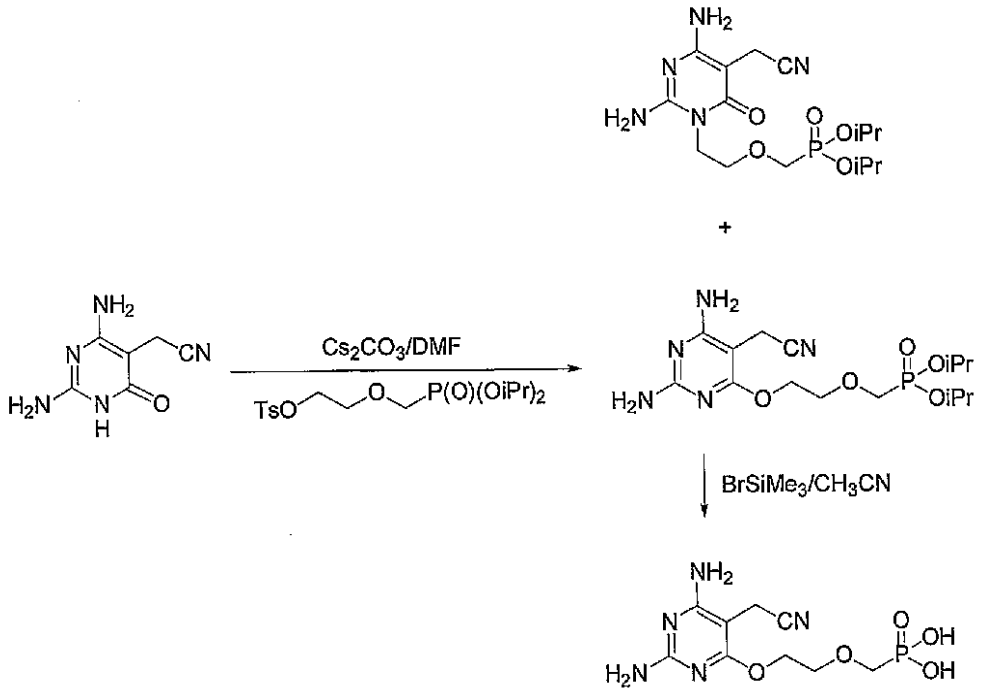
（Ｈ－１’’）；３．５８ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．６（Ｐ－ＣＨ$_2$）．^{13}ＣＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ）：１６８．０５（Ｃ－６）；１６３．７０（Ｃ－４）；１６０．７０（Ｃ－２）；１３９．９５，１２８．７４，２Ｃ，１２７．８９，２Ｃ，ａｎｄ１２６．３２（ａｒｏｍ－Ｃ）；９０．３８（Ｃ－５）；７０．６６ｄ，Ｊ（Ｐ，Ｃ）＝８．８（Ｃ－２’）；６７．７５ｄ，Ｊ（Ｐ，Ｃ）＝１４９．４（Ｐ－Ｃ）；６５．６６（Ｃ－１’）；２７．５０（Ｃ－１’’）。

【００９４】

（実施例３：５－シアノメチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン）

【００９５】

【化５３】



５－シアノメチル－２，４－ジアミノ－６－ヒドロキシピリミジン（０．６６ｇ、４ｍｍｏｌ）をトルエンと共に蒸留し、その残留物をジメチルホルムアミド（７ｍＬ）および炭酸セシウム（０．６５ｇ、２ｍｍｏｌ）で超音波処理し、そして８０℃まで加熱した。２－［（ジイソプロポキシホスホリル）メトキシ］エチルトシレート（１．７ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、その反応混合物を、１１０℃で、１０時間加熱し、真空中で蒸発させ、そしてトルエンおよびエタノールと共に蒸留した。その残留物を熱クロロホルムで処理し、濾過し、その濾液を真空まで下げた。分取ＨＰＬＣにかけると、Ｎ１－異性体（０．２５ｇ、１６％）およびＯ６－異性体（０．２６ｇ、１７％）が得られた。

【００９６】

Ｏ６－異性体（５－シアノメチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロピルホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジン（０．１９ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）およびＢｒＳｉＭｅ$_3$（１ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させ、そしてアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物に濃アンモニア水を加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ　５０×８カラム（Ｈ$^+$－形状、２０ｍＬ）に入れ、そして水洗した。２．５％アンモニア水で溶出し、そして真空中で蒸発させると、アンモニウム塩として、粗生成物が得られた。この残留物を、最小容量の水で、Ｄｏｗｅｘ　１×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、次いで、水洗し、続いて、酢酸の勾配（０～１Ｍ）で

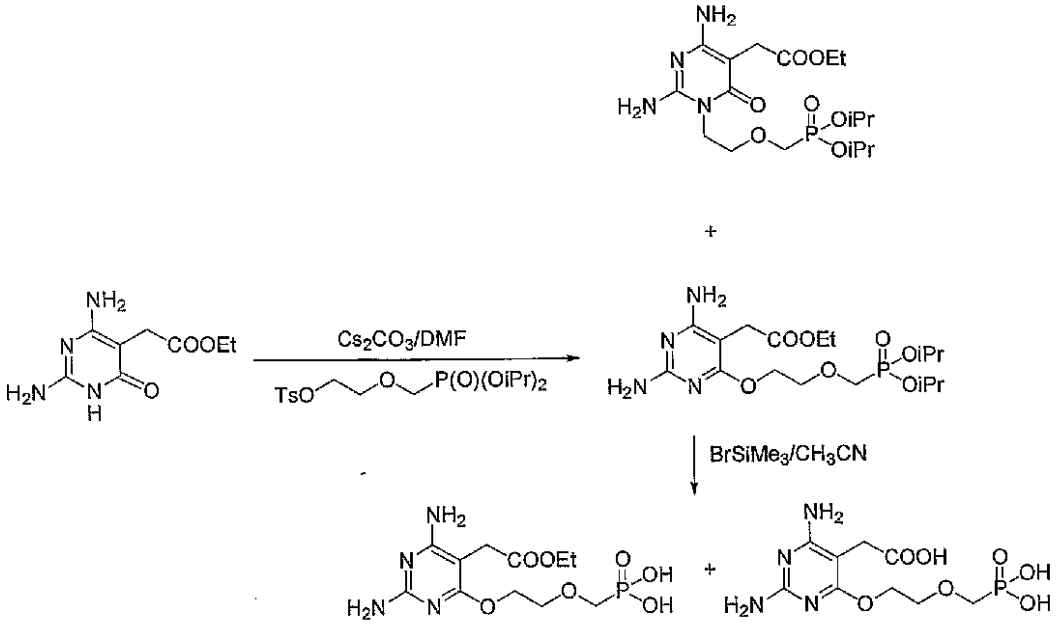
洗浄した。主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を、水と共に、３回蒸留し、そして水－エタノールから結晶化して、白色固形物として、生成物を得た：（１２３ｍｇ、８１％）、融点２５８～２５９℃（分解点）。$C_9H_{14}N_5O_5P$（３０３．２）の計算値３５．６５％Ｃ、４．６５％Ｈ、２３．１０％Ｎ、１０．２２％Ｐ；実測値３５．２１％Ｃ、４．７０％Ｈ、２２．６５％Ｎ、１０．１１％Ｐ。ＦＡＢＭＳ：３０４（MH^+）（６０）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：６．２８ｂｒｓ，２Ｈ，ａｎｄ ６．０２ ｂｒｓ，２Ｈ（NH_2）；４．３１ ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；３．７５ ｍ，２Ｈ（Ｈ－２’）；３．５３ ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．２（Ｐ－CH_2）；３．４９ ｓ，２Ｈ（Ｈ－１’’）。

【００９７】

（実施例４：５－エトキシカルボニルメチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジンおよび５－カルボキシメチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン）

【００９８】

【化５４】



５－エトキシカルボニルメチル－２，４－ジアミノ－６－ヒドロキシピリミジン（１．７０ｇ、８ｍｍｏｌ）をトルエンと共に蒸留し、その残留物をジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）および炭酸セシウム（１．３ｇ、４ｍｍｏｌ）で超音波処理し、そして８０℃まで加熱した。２－［（ジイソプロポキシホスホリル）メトキシ］エチルトシレート（３．４ｇ、８．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、その反応混合物を、１００℃で、２０時間加熱し、真空中で蒸発させ、そしてトルエンおよびエタノールと共に蒸留した。その残留物を熱クロロホルムで処理し、濾過し、その濾液を真空まで下げた。分取ＨＰＬＣにかけると、Ｎ１－異性体（０５０ｇ、１５％）およびＯ６－異性体（０．４４ｇ、１３％）が得られた。

【００９９】

Ｏ６－異性体（５－エトキシカルボニルメチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロピルホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジン（０．３８ｇ、１ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（２０ｍＬ）および$BrSiMe_3$（２ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させ、そしてアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物に濃アンモニア水を加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ ５０×８カラム（H^+－形状、４０ｍＬ）に入れ、そして水洗した。２．５％アンモニア水で溶出し、そして真空中で蒸発させると、アンモニウム塩と

して、粗生成物が得られた。この残留物を、最小容量の水で、Ｄｏｗｅｘ　１×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、次いで、水洗し、続いて、酢酸の勾配（０～１Ｍ）で洗浄した。２つの主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を、水と共に、３回蒸留し、そして水－エタノールから結晶化して、白色固形物として、両方の生成物を得た：

５－エトキシカルボニルメチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン：０．２５Ｍ　ＡｃＯＨ（１３０ｍｇ、３４％）で溶出した、融点１９９～２００℃。$C_{11}H_{19}N_4O_7P\cdot 2H_2O$（３８６．３）の計算値３４．２０％Ｃ、６．００％Ｈ、１４．５０％Ｎ；実測値３４．３０％Ｃ、５．８３％Ｈ、１４．５７％Ｎ．ＦＡＢＭＳ：３５１（MH^+）（２０）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：６．２１　ｂｒｓ，２Ｈ　ａｎｄ　６．１２　ｂｒｓ，２Ｈ（NH_2）；４．２４　ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；４．０４　ｑ，２Ｈ，Ｊ（CH_2，CH_3）＝７．１（Ｏ－CH_2）；３．７０　ｍ，２Ｈ（Ｈ－２’）；３．５４　ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．５（Ｐ－CH_2）；３．３０　ｓ，２Ｈ（Ｈ－１’’）；１．１７　ｔ，３Ｈ，Ｊ（CH_3，CH_2）＝７．１（CH_3）。

【０１００】

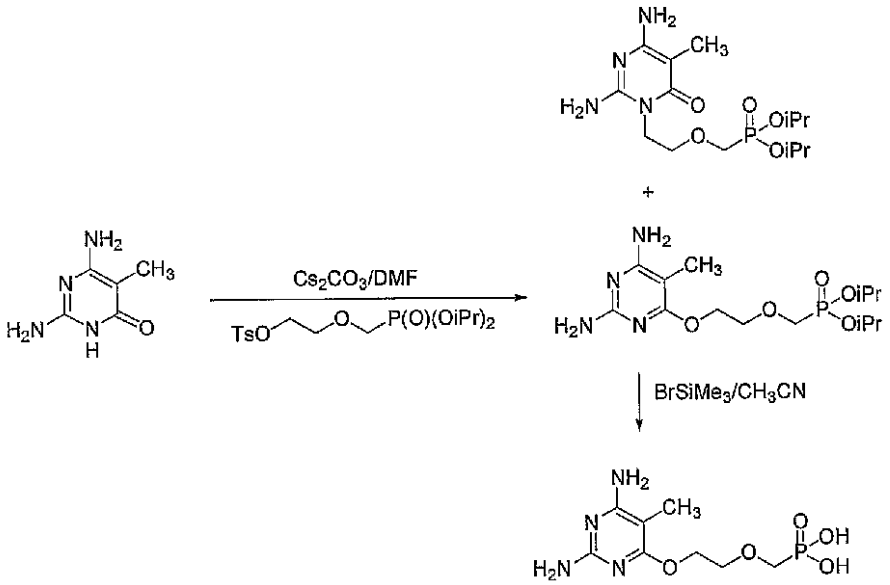
５－カルボキシメチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン：０．５～１．０Ｍ　ＡｃＯＨ（７２ｍｇ、２２％）で溶出した、融点２２８～２２９℃。$C_9H_{15}N_4O_7P\cdot H_2O$（３４１．２）の計算値３１．７７％Ｃ、５．０４％Ｈ、１６．４７％Ｎ；実測値３１．８８％Ｃ、４．８７％Ｈ、１６．３４％Ｎ。ＦＡＢＭＳ：３２３（MH^+）（２０）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：６．２１　ｂｒｓ，２Ｈ　ａｎｄ　６．１４　ｂｒｓ，２Ｈ（NH_2）；４．２６　ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；３．７０　ｍ，２Ｈ（Ｈ－２’）；３．５５　ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．５（Ｐ－CH_2）；３．２１　ｓ，２Ｈ（Ｈ－１’’）。

【０１０１】

（実施例５：５－メチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン）

【０１０２】

【化５５】



５－メチル－２，４－ジアミノ－６－ヒドロキシピリミジン（０．５６ｇ、４ｍｍｏｌ）をトルエンと共に蒸留し、その残留物をジメチルホルムアミド（７ｍＬ）および炭酸セ

シウム（０．６５ｇ、２ｍｍｏｌ）で超音波処理し、そして８０℃まで加熱した。２－［（ジイソプロポキシホスホリル）メトキシ］エチルトシレート（１．７ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、その反応混合物を、１１０℃で、２５時間加熱し、真空中で蒸発させ、そしてトルエンおよびエタノールと共に蒸留した。その残留物を熱クロロホルムで処理し、濾過し、その濾液を真空まで下げた。分取ＨＰＬＣにかけると、Ｎ１－異性体（０．３９ｇ、２７％）およびＯ６－異性体（０．６１ｇ、４２％）が得られた。

【０１０３】

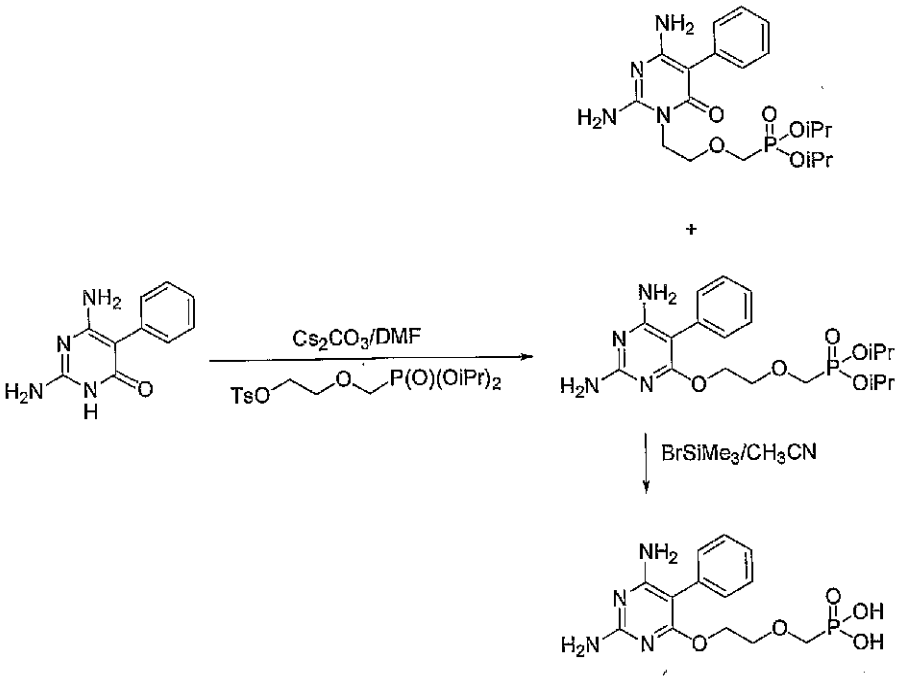
Ｏ６－異性体（５－メチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロピルホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジン（０．１８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）およびＢｒＳｉＭｅ$_3$（１ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させ、そしてアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物に濃アンモニア水を加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ　５０×８カラム（Ｈ$^+$－形状、２０ｍＬ）に入れ、そして水洗した。２．５％アンモニア水で溶出し、そして真空中で蒸発させると、アンモニウム塩として、粗生成物が得られた。この残留物を、最小容量の水で、Ｄｏｗｅｘ　１×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、次いで、水洗し、続いて、酢酸の勾配（０～１Ｍ）で洗浄した。主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を、水と共に、３回蒸留し、そして水－エタノールから結晶化して、白色固形物として、生成物を得た：（８１ｍｇ、５７％）、融点２５３～２５４℃（分解点）。Ｃ$_8$Ｈ$_{15}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$Ｐ・Ｈ$_2$Ｏ（２９６．２）の計算値３２．４４％Ｃ、５．７８％Ｈ、１８．９１％Ｎ；実測値３２．２３％Ｃ、５．８６％Ｈ、１８．５６％Ｎ。ＦＡＢＭＳ：　２７９　（ＭＨ$^+$）　（７０）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ　＋　ＮａＯＤ）：　４．３７　ｍ，　２　Ｈ　（Ｈ－１’）；　３．９１　ｍ，　２　Ｈ　（Ｈ－２’）；　３．５８　ｄ，　２　Ｈ，　Ｊ（Ｐ，ＣＨ）　＝　８．４（Ｐ－ＣＨ$_2$）；　１．８４　ｓ，　３　Ｈ　（ＣＨ$_3$）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ：　１６７．０６　（Ｃ－６）；　１６３．５８　（Ｃ－４）；　１６０．０１　（Ｃ－２）；　８５．７５　（Ｃ－５）；　７０．４７　ｄ，　Ｊ（Ｐ，Ｃ）　＝　１０．３　（Ｃ－２’）；　６８．９６　ｄ，　Ｊ（Ｐ，Ｃ）　＝　１４８．９　（Ｐ－Ｃ）；　６５．４２　（Ｃ－１’）；　１０．５４　（ＣＨ$_3$）。

【０１０４】

（実施例６：５－フェニル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン）

【０１０５】

【化５６】



５－フェニル－２，４－ジアミノ－６－ヒドロキシピリミジン（０．８１ｇ、４ｍｍｏｌ）をトルエンと共に蒸留し、その残留物をジメチルホルムアミド（７ｍＬ）および炭酸セシウム（０．６５ｇ、２ｍｍｏｌ）で超音波処理し、そして８０℃まで加熱した。２－［（ジイソプロポキシホスホリル）メトキシ］エチルトシレート（１．７ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、その反応混合物を、１１０℃で、２３時間加熱し、真空中で蒸発させ、そしてトルエンおよびエタノールと共に蒸留した。その残留物を熱クロロホルムで処理し、濾過し、その濾液を真空まで下げた。分取ＨＰＬＣにかけると、Ｎ１－異性体（０．１８ｇ、１０％）およびＯ６－異性体（０．３６ｇ、２１％）が得られた。

【０１０６】

Ｏ６－異性体（５－フェニル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロピルホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジン（０．２１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）およびＢｒＳｉＭｅ$_3$（１ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させ、そしてアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物に濃アンモニア水を加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ　５０×８カラム（Ｈ$^+$－形状、２０ｍＬ）に入れ、そして水洗した。２．５％アンモニア水で溶出し、そして真空中で蒸発させると、アンモニウム塩として、粗生成物が得られた。この残留物を、最小容量の水で、Ｄｏｗｅｘ　１×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、次いで、水洗し、続いて、酢酸の勾配（０～１Ｍ）で洗浄した。主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を、水と共に、３回蒸留し、そして水－エタノールから結晶化して、白色固形物として、生成物を得た：（１３３ｍｇ、７５％）、融点２３０～２３１℃。Ｃ$_{13}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$Ｐ・３／２Ｈ$_2$Ｏ（３６７．３）の計算値４２．５１％Ｃ、５．４９％Ｈ、１５．２５％Ｎ、８．４３％Ｐ；実測値４２．７１％Ｃ、５．５０％Ｈ、１５．２７％Ｎ、８．５０％Ｐ。ＦＡＢＭＳ：３４１（ＭＨ$^+$）（４０）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：７．３６　ｍ，２Ｈ　ａｎｄ　７．２５　ｍ，３Ｈ（ａｒｏｍ－Ｈ）；６．３５　ｂｒｓ，２Ｈ　ａｎｄ　５．７９　ｂｒｓ，２Ｈ（ＮＨ$_2$）；４．２７　ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；３．６５　ｍ，２Ｈ（Ｈ－２’）；３．４８　ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．４（Ｐ－ＣＨ$_2$）。

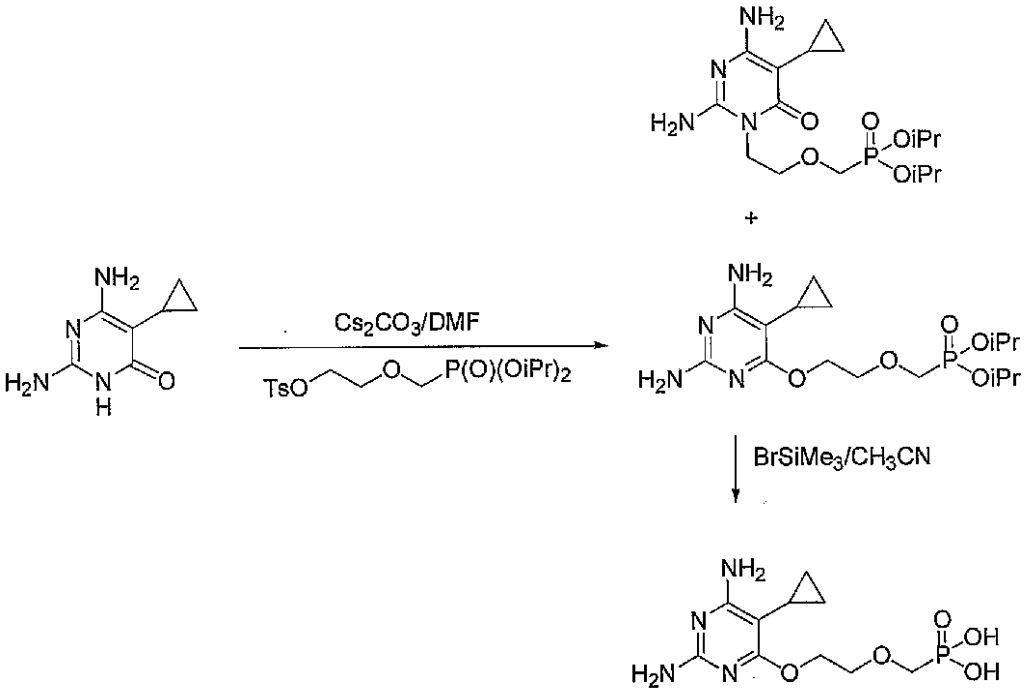
【０１０７】

（実施例７：５－シクロプロピル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ

）エトキシ］ピリミジン）

【０１０８】

【化５７】



５－シクロプロピル－２，４－ジアミノ－６－ヒドロキシピリミジン（０．６６ｇ、４ｍｍｏｌ）をトルエンと共に蒸留し、その残留物をジメチルホルムアミド（７ｍＬ）および炭酸セシウム（０．６５ｇ、２ｍｍｏｌ）で超音波処理し、そして８０℃まで加熱した。２－［（ジイソプロポキシホスホリル）メトキシ］エチルトシレート（１．７ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、その反応混合物を、１１０℃で、２１４時間加熱し、真空中で蒸発させ、そしてトルエンおよびエタノールと共に蒸留した。その残留物を熱クロロホルムで処理し、濾過し、その濾液を真空まで下げた。分取ＨＰＬＣにかけると、Ｎ１－異性体（０．２９ｇ、１９％）およびＯ６－異性体（０．５５ｇ、３５％）が得られた。

【０１０９】

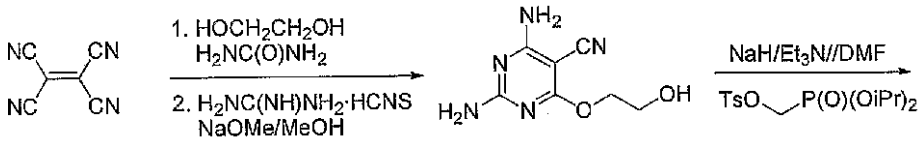
Ｏ６－異性体（５－シクロプロピル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロピルホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジン（０．１９ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）および$BrSiMe_3$（１ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させ、そしてアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物に濃アンモニア水を加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ　５０×８カラム（H^+－形状、２０ｍＬ）に入れ、そして水洗した。２．５％アンモニア水で溶出し、そして真空中で蒸発させると、アンモニウム塩として、粗生成物が得られた。この残留物を、最小容量の水で、Ｄｏｗｅｘ　１×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、次いで、水洗し、続いて、酢酸の勾配（０～１Ｍ）で洗浄した。主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を、水と共に、３回蒸留し、そして水－エタノールから結晶化して、白色固形物として、生成物を得た：（１２５ｍｇ、８２％）、融点２５５～２５６℃。$C_{10}H_{17}N_4O_5P$（３０４．２）の計算値３９．４８％Ｃ、５．６３％Ｈ、１８．４２％Ｎ、１０．１８％Ｐ；実測値３９．１４％Ｃ、５．６３％Ｈ、１８．１０％Ｎ、１０．２３％Ｐ。ＦＡＢＭＳ：３０５（MH^+）（９５）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O ＋ ＮａＯＤ）：４．３８ ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；３．９３ ｍ，２Ｈ（Ｈ－２’）；３．６２ ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．４（Ｐ－CH_2）；１．２４ ｍ，１Ｈ，０．９３ ｍ，２Ｈ ａｎｄ ０．４５ ｍ，２Ｈ（シクロプロピル）。

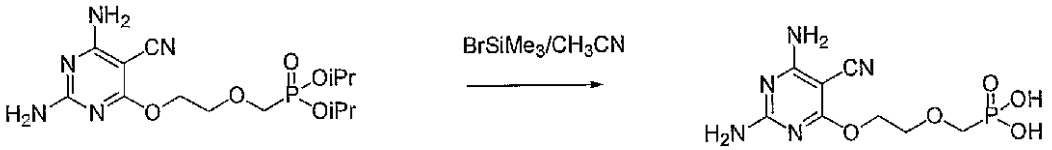
【０１１０】

（実施例８：５－シアノ－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン）

【０１１１】

【化５８】





（反応物５－シアノ－２，４－ジアミノ－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリミジンは、テトラシアノエチレンから、２段階で調製した：（ａ）Ｍｉｄｄｌｅｔｏｎ Ｗ．Ｊ．，Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔ Ｖ．Ａ．：Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５８，８０，２７８８．（ｂ）Ｍｉｄｄｌｅｔｏｎ Ｗ．Ｊ．，Ｅｎｇｅｌｈａｒｄｔ Ｖ．Ａ．：Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９５８，８０，２８２９）。５－シアノ－２，４－ジアミノ－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリミジン（２．４ｇ、１２ｍｍｏｌ）のトリエチルアミン（８ｍＬ）懸濁液に、（ジイソプロポキシホスホリル）メチルトシレート（４．８ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を加え、続いて、ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）およびＮａＨ（鉱油中の６０％分散体、１．３ｇ）を加えた。その反応混合物を、室温で、１時間撹拌し、真空中で蒸発させ、そしてトルエンおよびエタノールと共に蒸留した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。$CHCl_3$中の４％ＭｅＯＨで溶出した画分により、２ｇ（４５％）の５－シアノ－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロポキシホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジンが得られた。

【０１１２】

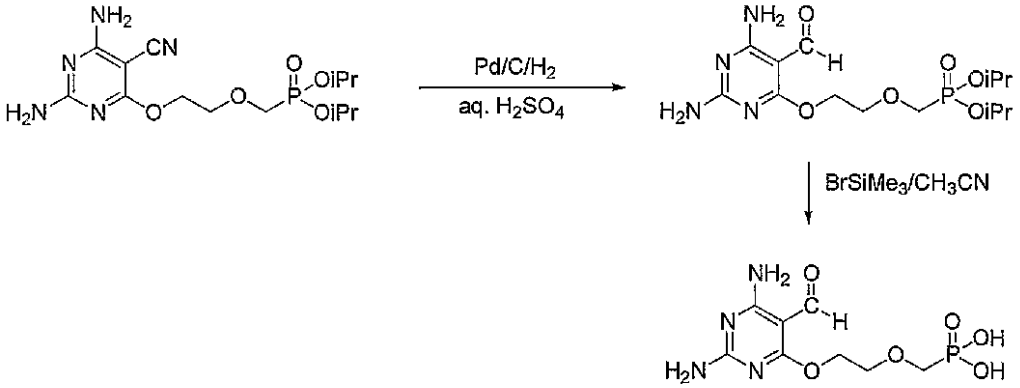
この化合物（０．１９ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）および$BrSiMe_3$（１ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物に濃アンモニア水を加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ ５０×８（H^+－形状、２０ｍＬ）のカラムに入れ、そして水で洗浄した。２．５％アンモニア水で溶出し、そして真空中で蒸発させると、アンモニウム塩として、粗生成物が得られた。この残留物を、最小量の水中にて、Ｄｏｗｅｘ １×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、水で洗浄し、続いて、酢酸の勾配（０～３Ｍ）で洗浄した。その主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を水と共に３回蒸留し、そして水－エタノールから結晶化して、白色固形物として、生成物を得た：（１２０ｍｇ、８６％）、融点２９４～２９５℃。$C_8H_{12}N_5O_5P \cdot H_2O$（３０７．２）の計算値３１．２８％Ｃ、４．５９％Ｈ、２２．８０％Ｎ、１０．０８％Ｐ；実測値３１．２７％Ｃ、４．６７％Ｈ、２２．５４％Ｎ、９．９４％Ｐ。ＦＡＢＭＳ：２９０（MH^+）（１０）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O ＋ ＮａＯＤ）：４．４８ ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；３．９５ ｍ，２Ｈ（Ｈ－２’）；３．７４ ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．４（Ｐ－CH_2）．^{13}Ｃ ＮＭＲ：１７１．８７（Ｃ－６）；１６６．１５（Ｃ－４）；１６３．３０（Ｃ－２）；１１６．８５（ＣＮ）；７０．８８ ｄ，Ｊ（Ｐ，Ｃ）＝１０．７（Ｃ－２’）；６７．６９ ｄ，Ｊ（Ｐ，Ｃ）＝１５６．２（Ｐ－Ｃ）；６６．７２（Ｃ－５）；６４．５２（Ｃ－１’）。

【０１１３】

（実施例９：５－ホルミル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン）

【０１１４】

【化５９】



５－シアノ－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロポキシホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジン（１．５ｇ、４ｍｍｏｌ）を、水（３６ｍＬ）および硫酸（６ｍＬ）中にて、室温で、２０時間撹拌下にて、木炭上５％パラジウム（０．２５ｇ）で水素化した。その混合物をセライトのパッドで濾過し、そして触媒を熱湯および熱メタノール（各１００ｍＬ）で洗浄した。その濾液をＮａＯＨ水溶液で中和し、そして溶媒を蒸発させた。その残留物を熱メタノールと混合し、塩を濾過して除き、この混合物を取り出した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、$CHCl_3$中の３％ＭｅＯＨで溶出する）で精製して、０．６３ｇ（４２％）の５－ホルミル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ジイソプロポキシホスホリルメトキシ）エトキシ］ピリミジンを得た。

【０１１５】

この化合物（０．３６ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）および$BrSiMe_3$（１ｍＬ）を、室温で、一晩撹拌した。真空中で蒸発させアセトニトリルと共に蒸留した後、その残留物を水で処理し、そしてアルカリ反応物にトリエチルアミンを加えた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、その残留物をＤｏｗｅｘ　１×２（アセテート、２５ｍＬ）カラムに入れ、これを、水で洗浄し、続いて、酢酸の勾配（０～２Ｍ）で洗浄した。その主なＵＶ吸収画分を蒸発させ、その残留物を水と共に３回蒸留し、そして水－メタノールから結晶化して、白色固形物として、生成物を得た：（２３０ｍｇ、８２％）、融点２２５～２２７℃。$C_8H_{13}N_4O_6P \cdot 5/4H_2O$（３１４．７）の計算値３０．５３％Ｃ、４．９６％Ｈ、１７．８０％Ｎ；実測値３０．８７％Ｃ、５．０１％Ｈ、１７．６５％Ｎ。ＦＡＢＭＳ：２９３（MH^+）（１０）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（D_2O ＋ ＮａＯＤ）：９．７３ ｓ，１Ｈ（ＣＨ＝Ｏ）；４．４６ ｍ，２Ｈ（Ｈ－１’）；３．９５ ｍ，２Ｈ（Ｈ－２’）；３．５９ ｄ，２Ｈ，Ｊ（Ｐ，ＣＨ）＝８．４（Ｐ－CH_2）．^{13}Ｃ ＮＭＲ：１８７．８９（ＣＨ＝Ｏ）；１７２．４６（Ｃ－６）；１６４．２８５（Ｃ－４）；１６３．８５（Ｃ－２）；９２．４４（Ｃ－５）；７０．２５ ｄ，Ｊ（Ｐ，Ｃ）＝９．３（Ｃ－２’）；６９．１８ ｄ，Ｊ（Ｐ，Ｃ）＝１４８．４（Ｐ－Ｃ）；６６．１１（Ｃ－１’）。

【０１１６】

（実施例１０：ウイルス）

ＭＳＶ、１型ＨＩＶ（ＨＩＶ－１）（$IIIB$およびＢａ－Ｌ株）、ＨＩＶ－２（ＲＯＤ株）およびＦＩＶ（Ｐｅｔａｌｕｍａ株）の入手源は、先に記述されている（Ｂａｌｚａｒｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，ＡＩＤＳ ５：２１－２８，１９９１；Ｄｅ Ｃｌｅｒｃｑ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｓｏｃ．Ｅｘｐ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．１３７：５９０－５９４，１９７１；Ｅｇｂｅｒｉｎｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃ

ｉ．８７：３０８７－３０９１，１９９０；Ｈａｒｔｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｃｈｅｍ．Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．５：１３－１９，１９９４；Ｐｏｐｏｖｉｃ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２４：４９７－５００，１９８４）。ＨＩＶ－１（ＩＩＩ$_{Ｂ}$）およびＨＩＶ－２（ＲＯＤ）ストックは、ウイルスに感染したＭＴ－４細胞培養物の上澄み液から得た。ＨＩＶ－１$_{ＢａＬ}$は、ヒトプラスマリーＭ／Ｍから拡大し、それらの上澄み液を集め、濾過し、そして使用前に－８０℃で保存した。本研究に使用したウイルスストックの特性は、２．１×１０^{8} ＨＩＶ－ＲＮＡゲノム／ｍｌ（これは、３５ｎｇのｐ２４抗原に相当する）および５、０００組織培養感染用量５０％ ｐｅｒ ｍＬ（ＴＣＩＤ$_{５０}$／ｍｌ）（他のプライマリーＭ／Ｍ培養物でのウイルス滴定により、評価した）であった。臨床ＨＩＶ－１単離体Ｌ１Ｓ、Ｌ６ＳおよびＬ６Ｓ／ＰＭＥＡの単離および性質決定は、報告されている（Ｔｈｏｒｍａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：３２８３－３２８７，１９９５；Ｖａｎ Ｌａｅｔｈｅｍ ｅｔ ａｌ．，ＡＩＤＳ １５：５５３－５６１，２００１）。このＨＩＶ－１／Ｌ１Ｓ臨床単離体は、ＮＲＴＩｓ（ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤）またはＡＮＰｓの治療を受けていない患者から誘導し、そしていずれの薬剤の選択的圧力なしで培養した。従って、それは、ＮＲＴＩまたはＡＮＰで治療した患者に特徴的な明らかな突然変異を含んでいなかった。ＨＩＶ－１／Ｌ６Ｓは、いずれの薬剤の選択的圧力なしで培養した薬剤治療個体からの臨床単離体である。ＮＲＴＩで治療した患者に特徴的なように、それは、そのＲＴ中で、Ｓ６８Ｇ、Ｋ７０Ｔ、Ｖ７５Ｉ、Ｆ７７Ｌ、Ｆ１１６ＹおよびＱ１５１Ｍ突然変異を含んでいた。ＨＩＶ－１／Ｌ６Ｓ／ＰＭＥＡは、濃度を高めたＰＭＥＡ（アデフォビル）の存在下にて１１パセッジでウイルスを培養した後に単離された臨床単離体ＨＩＶ－１／Ｌ６Ｓである。それは、ＨＩＶ－１／Ｌ６Ｓについて言及した突然変異にに加えて、また、その逆転写酵素（ＲＴ）中で、ａｌｓｏ ｔｈｅ ＰＭＥＡに特徴的なＫ６５Ｒ突然変異を獲得した。

【０１１７】

（実施例１１：本発明の化合物の抗ウイルス活性）

本明細書中の化合物の抗ウイルス活性は、Ｊ．Ｂａｌｚａｒｉｎｉ，ｅｔ ａｌ．「９－（２－ｐｈｏｓｐｈｏｎｙｌｍｅｔｈｏｘｙｅｔｈｙｌ）ａｄｅｎｉｎｅ（ＰＭＥＡ）ｅｆｆｅｃｔｉｖｅｌｙ ｉｎｈｉｂｉｔｓ ｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ａｎｄ ｓｉｍｉａｎ ｉｍｍｕｎｏｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ ｖｉｒｕｓ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ ｉｎ ｒｈｅｓｕｓ ｍｏｎｋｅｙｓ」ＡＩＤＳ ５：２１－２８，１９９１およびＪ．Ｂａｌｚａｒｉｎｉ，ｅｔ ａｌ．「Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ ａｎｔｉｈｅｒｐｅｓｖｉｒｕｓ ａｎｄ ａｎｔｉｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｔｈｅ（Ｓ）ａｎｄ（Ｒ）ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ ｏｆ ａｃｙｃｌｉｃ ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅｓ：ｐｏｔｅｎｔ ａｎｄ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ａｎｄ ｉｎ ｖｉｖｏ ａｎｔｉｒｅｔｒｏｖｉｒｕｓ ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ｏｆ（Ｒ）－９－（２－ｐｈｏｓｐｈｏｎｏｍｅｔｈｏｘｙｐｒｏｐｙｌ）－２，６－ｄｉａｍｉｎｏｐｕｒｉｎｅ」Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ，３７：３３２－３３８，１９９３で開示された一般手順に従って、決定した。

【０１１８】

ＤＮＡおよびレトロウイルスのパネルに対する阻害活性について、種々の５－置換２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジンを研究した。これらの化合物のいずれも、１型および２型単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルスおよびワクシニアウイルスに対して活性ではなかった。５－メチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン（実施例５）は、中程度の抗－ＶＺＶ活性を示した。しかしながら、数種の化合物は、ネズミ（ＭＳＶ）およびヒト（ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２）レトロウイルスに対して、著しく阻害性であった。これらの５－シアノおよび５－ホルミル誘導体（それぞれ、実施例８および９）は、０．８～３．３μｇ／ｍｌでＨＩＶに対して阻害性であり、また、２．７～６μｇ／ｍｌで、ＭＳＶに対して阻

害性であった（表）。それらの抗ウイルス効力は、ＨＩＶに対しては、５－非置換２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジンおよびその５－クロロ誘導体で見られたものに匹敵していたが、ＭＳＶに対しては、劣っていた。興味深いことに、この５－メチル誘導体は、ＭＳＶ（EC_{50}：０．０４～０．０６μｇ／ｍｌ）に対してだけでなく、ＨＩＶ－１およびＨＩＶ－２（EC_{50}：０．０６５μｇ／ｍｌ）に対しても、極めて素晴らしく阻害性であった。この５－非置換化合物（その抗ＨＩＶ活性は、そのＭＳＶ活性の２０分の１の効力であった）とは対照的に、５－メチル誘導体（実施例５）は、同程度の抗ＨＩＶおよび抗ＭＳＶ活性を示した。結果として、ＨＩＶに対するこの活性は、かつて試験した他のいずれの非環式ヌクレオシドホスホネート誘導体で認められたものよりも著しかった。従って、この化合物がまた、参照薬剤ＰＭＥＡ（アデフォビル）および（Ｒ）－ＰＭＰＡ（テノホビル）と比較して、ＨＩＶに感染した個体において、優れた抗ＨＩＶ活性を発揮するということは、除外できない。しかしながら、この化合物はまた、ＣＥＭ細胞培養物（CC_{50}：１．３～４．１μｇ／ｍｌ）において、ＰＭＥＡ（CC_{50}：１１μｇ／ｍｌ）よりも僅かに細胞毒性であることが判明している（表）。

【０１１９】

この５－シアノ（実施例８）、５－メチル（実施例５）および５－クロロ－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジンをまた、ＰＭＥＡおよび（Ｒ）－ＰＭＰＡと比較して、ＭＳＶに感染した新生ＮＭＲＩマウスにおけて、それらの抗レトロウイルス活性について評価した。抗ウイルス効力の順序は、５－シアノ誘導体（最も有効性が低い薬剤である）から、５－クロロ誘導体に続いて、５－メチル誘導体（これは、最も有効性が高い薬剤である）であった。５－シアノ－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジンは、ＰＭＥＡよりも効率的ではない様式で、ＭＳＶ誘発腫瘍細胞の形成およびそれらに関連した動物の死を阻止した。また、この５－クロロ－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジンは、ＭＳＶ誘発主要形成の開始およびＭＳＶ関連動物死の両方について、ＰＭＥＡに劣っていた（表）。しかしながら、この５－メチル誘導体は、明らかに、ＰＭＥＡよりも優れているだけでなく、また、（Ｒ）－ＰＭＰＡよりも優れていた。５０および２０ｍｇ／ｋｇでは、腫瘍形成は、５－メチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン、ＰＭＥＡおよび（Ｒ）－ＰＭＰＡにより、完全に阻止された。５ｍｇ／ｋｇでは、５－メチル誘導体の存在下では、マウスの９０％には、腫瘍形成がなかったのに対して、ＰＭＥＡおよび（Ｒ）－ＰＭＰＡの存在下では、７０％および１０％であった。しかしながら、最も高い用量の５－メチル－２，４－ジアミノ－６－［２－（ホスホノメトキシ）エトキシ］ピリミジン（５０ｍｇ／ｋｇ）では、おそらく、薬剤の毒性が原因で、腫瘍のないマウスにおいて、動物が死亡した（平均して：１０．１日）。この現象はまた、ＰＭＥＡでも、５０および２０ｍｇ／ｋｇで見られたが、（Ｒ）－ＰＭＰＡを５０ｍｇ／ｋｇでは、見られなかった。それゆえ、５－メチル誘導体は、ＭＳＶ誘発腫瘍形成の阻止において、（Ｒ）－ＰＭＰＡよりも僅かに有効であり、また、明らかに、ＰＭＥＡよりも有効ではあるものの、それはまた、僅かに毒性が高い。従って、両方の薬剤は、おそらく、インビボで、同程度の抗レトロウイルス選択性を有する。

【０１２０】

（新生ＮＭＲＩマウスにおけるＭＳＶ誘発腫瘍細胞形成に対する試験化合物の阻害活性）

【０１２１】

【表１】

実施例	用量[a]	腫瘍開始の平均日数（12日目で腫瘍がない%）	動物死の平均日数（12日目での生存%）	マウスの数
8	50 mg/kg	8.20 ± 1.62	> 12 (100%)	10
	20	7.20 ± 1.03	11.5 ± 0.58 (60%)	10
	5	6.40 ± 0.70	10.9 ± 0.57	10
5	50 mg/kg	> 12 (100%)	10.1 ± 1.10[b]	10
	20	> 12 (100%)	> 12 (100%)	10
	5	8.0 (90%)	> 12 (100%)	10
参照化合物				
5-Cl	50 mg/kg	8.76 ± 1.86 (15%)	> 12 (100%)	20
	20	7.44 ± 1.42 (10%)	11.8 ± 0.50 (80%)	20
	5	6.70 ± 0.80	11.5 ± 0.69 (45%)	20
PMEA	50 mg/kg	> 12 (100%)	8.80 ± 0.63[b]	10
	20	> 12 (100%)	9.0 (90%)[b]	10
	5	9.33 ± 0.58 (70%)	> 12 (100%)	10
(R)-PMPA	50 mg/kg	> 12 (100%)	> 12 (100%)	20
	20	> 12 (100%)	> 12 (100%)	20
	5	10.5 ± 2.12 (10%)	> 12 (100%)	20
コントロール		5.03 ± 0.73	10.9 ± 0.74	29

[a]１，２，３，４および5日目で、化合物を腹腔内注射した。1日目では、ウイルスを筋肉内注射した。

[b]多数のマウスにおける薬物の毒性が原因の動物の死亡。

【図１】

表：試験化合物の抗ウイルス活性

実施例	EC_{50}[a] (μg/ml)									CC_{50}[b] (μg/ml)
	HIV-1 (IIIB)	HIV-2 (ROD)	CMV AD169	CMV Davis	VZV OKA	VZV 07/1	HSV-1 (KOS)	HSV-2 (G)	VV	MSV	(CEM)
1	>100	>100	>50	>50	>50	>50	>400	240	>400	>40	>100
2	>100	>100	>50	>50	>50	>50	>400	240	>400	>40	>100
3	>100	>100	>50	>50	42	32	>400	>400	>400	≥100	>100
4a	>100	30	>50	>50	>50	>50	>400	>400	>400	13.6	>100
4b	>100	>100	>50	>50	>50	>50	>400	>400	>400	15.8	>100
5	0.065	0.065	>40	200	5	11	>400	>400	240	0.04-0.06	1.3-4.1
6	>100	>100	>50	>50	>50	>50	>400	>400	>400	>40	>100
7	>100	>100					>400	>400	>400	>40	>100
8	3.3	1.3	>40	200			>80	>80	>80	2.75	≥200
9	1.3	0.8					>80	>80	240	6.0	87
参照化合物											
5-H	0.80	0.43	>50	>50	1.2	2.5	6.5	9.6	48	0.04	11
5-Cl	0.93	1.3	>40	>200			>400	>400	>400	0.85	≥100
PMEA	0.96	1.9	30	77	8.5	10	7	7	>50	0.62	16
(R)-PMPA	0.36	0.43	>50	>50	≥50	≥50	>50	>50	>50	1.4	125

[a]50% 有効濃度
[b]50% 細胞増殖抑制濃度

Figure 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｂ 61/00	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｂ 61/00	３００	

(71)出願人 599098493
カトリーケ・ウニフェルジテイト・ルーベン・カー・イュー・ルーベン・アール・アンド・ディ
Ｋａｔｈｏｌｉｅｋｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｅｉｔ Ｌｅｕｖｅｎ, K. U. Ｌｅｕｖｅｎ Ｒ＆Ｄ
ベルギー、ベー－３０００ルーベン、ワーイストラート６番、ボックス５１０５
(74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 ジャン マリー レネ バルザリニ
ベルギー国 ビー－３００１ ヒーバーリー, カペルドレーフ ２０
(72)発明者 エリック デザイア アリス デ クレルク
ベルギー国 ビー－３３６０ ロベーンジョール, パークラーン ９
(72)発明者 ダナ ホッコヴァ
チェコ国 １５０ ００ プラハ ５, ホーレッコバ ４０
(72)発明者 アントニン ホリー
チェコ国 １９３ ００ ホーニ ポセーナイス, トレベソブスカ １６９９

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA34 MA01 MA04 MA21 MA28 MA52 MA59
MA63 NA14 ZB33 ZC55
4H039 CA61 CA62 CD20 CD40
4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 AC40 BA02 BA28 BA29 BA32 BB20
BB21 BB25 BB41 BB70 BB71 BD70 BE15 WA13 WA23

【要約の続き】
【選択図】なし

【外国語明細書】
2012153731000001.pdf