

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6743135号

(P6743135)

(45) 発行日 令和2年8月19日 (2020.8.19)

(24) 登録日 令和2年7月31日 (2020.7.31)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 H 19/10 (2006.01) C O 7 H 19/10 C S P
A 6 1 K 31/7072 (2006.01) A 6 1 K 31/7072
A 6 1 P 31/14 (2006.01) A 6 1 P 31/14

請求項の数 15 (全 128 頁)

(21) 出願番号	特願2018-511491 (P2018-511491)	(73) 特許権者	512212195
(86) (22) 出願日	平成28年9月1日 (2016.9.1)		アッヴィ・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2018-529671 (P2018-529671A)		アメリカ合衆国、イリノイ・60064、
(43) 公表日	平成30年10月11日 (2018.10.11)		ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/049873		ード・1
(87) 国際公開番号	W02017/040766	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開日	平成29年3月9日 (2017.3.9)		特許業務法人川口国際特許事務所
審査請求日	令和1年8月30日 (2019.8.30)	(72) 発明者	チャウ、ジャクリーン
(31) 優先権主張番号	62/213,378		カナダ国、ブリティッシュ・コロンビア・
(32) 優先日	平成27年9月2日 (2015.9.2)		ブイ・5・アール・2・ブイ・8、バンク
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		ーバー、イースト・フォーティース・アベ
(31) 優先権主張番号	62/242,136		ニュー・2581
(32) 優先日	平成27年10月15日 (2015.10.15)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウィルス性テトラヒドロフラン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(S) - イソプロピル 2 - (((S) - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 4 - ブロモ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 2】

エチル 2 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 3】

エチル 2 - (((R) - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 4】

エチル 2 - (((S) - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 -

10

20

- 2 - メチルプロパノエート、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 5】

エチル 2 - (((S) - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 4 - ブロモ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート、または該化合物の医薬として許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 の化合物または塩を含む、H C V 感染を治療するための医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 2 の化合物または塩を含む、H C V 感染を治療するための医薬組成物。

10

【請求項 8】

請求項 3 の化合物または塩を含む、H C V 感染を治療するための医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 4 の化合物または塩を含む、H C V 感染を治療するための医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 5 の化合物または塩を含む、H C V 感染を治療するための医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 の化合物または塩を含む医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 2 の化合物または塩を含む医薬組成物。

20

【請求項 13】

請求項 3 の化合物または塩を含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 4 の化合物または塩を含む医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 5 の化合物または塩を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C 型肝炎ウイルス (「H C V」) の複製を阻害する上で有効な化合物に関する。本発明は、これらの化合物を含む組成物ならびに H C V 感染を治療する上でのこれら化合物の使用方法に関するものである。

30

【背景技術】

【0002】

H C V は、フラビ・ウィルス科のヘパシウィルス属に属する R N A ウィルスである。エンベロープを持った H C V ビリオンは、単一の非中断読み取り枠に全ての既知のウィルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖 R N A ゲノムを含む。その読み取り枠は、約 9 5 0 0 個のヌクレオチドを含み、約 3 0 0 0 個のアミノ酸の単一の大きいポリタンパク質をコードする。そのポリタンパク質は、コアタンパク質、外膜タンパク質 E 1 および E 2、膜結合タンパク質 p 7 および非構造タンパク質 N S 2、N S 3、N S 4 A、N S 4 B、N S 5 A および N S 5 B を含む。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

慢性 H C V 感染は、肝硬変および肝細胞癌などの進行性肝臓病変に関連するものである。慢性 C 型肝炎は、リバビリンと組み合わせたペグインターフェロン - アルファで治療することができる。多くの使用者が副作用に苦しみ、身体からのウィルス排除が不完全であることが多いことから、効力および耐容性にはかなりの制限が未だに残っている。従って、H C V 感染を治療する新たな療法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

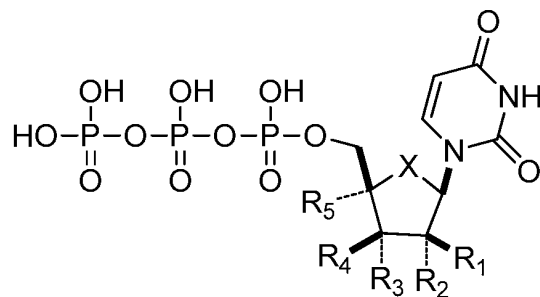
50

【 0 0 0 4 】

1 態様において、本発明は、式 I を有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



I

式中、式 I の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りである。

【 0 0 0 6 】

【表 1】

表 1.

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	0	F	Cl	OH	H	N ₃
2	0	F	Cl	OH	H	OCH ₃
3	0	F	Cl	OH	H	CN
4	0	F	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
5	0	F	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
6	0	F	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
7	0	F	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
8	0	F	Cl	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
9	0	F	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
10	0	F	Br	OH	H	H
11	0	F	Br	OH	H	D
12	0	F	Br	OH	H	F
13	0	F	Br	OH	H	N ₃

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
14	0	F	Br	OH	H	OCH ₃
15	0	F	Br	OH	H	CN
16	0	F	Br	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
17	0	F	Br	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
18	0	F	Br	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
19	0	F	Br	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
20	0	F	Br	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
21	0	F	Br	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
22	0	Cl	F	OH	H	N ₃
23	0	Cl	F	OH	H	OCH ₃
24	0	Cl	F	OH	H	CN
25	0	Cl	F	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
26	0	Cl	F	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
27	0	Cl	F	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
28	0	Cl	F	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
29	0	Cl	F	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
30	0	Cl	F	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
31	0	Cl	Cl	OH	H	N ₃
32	0	Cl	Cl	OH	H	OCH ₃
33	0	Cl	Cl	OH	H	CN
34	0	Cl	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
35	0	Cl	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
36	0	Cl	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
37	0	Cl	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
38	0	Cl	Cl	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
39	0	Cl	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
40	0	Cl	Br	OH	H	H
41	0	Cl	Br	OH	H	D
42	0	Cl	Br	OH	H	F
43	0	Cl	Br	OH	H	N ₃
44	0	Cl	Br	OH	H	OCH ₃
45	0	Cl	Br	OH	H	CN
46	0	Cl	Br	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
47	0	Cl	Br	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
48	0	Cl	Br	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
49	0	Cl	Br	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
50	0	Cl	Br	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
51	0	Cl	Br	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
52	0	Br	F	OH	H	H

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
53	0	Br	F	OH	H	D
54	0	Br	F	OH	H	F
55	0	Br	F	OH	H	N ₃
56	0	Br	F	OH	H	OCH ₃
57	0	Br	F	OH	H	CN
58	0	Br	F	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
59	0	Br	F	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
60	0	Br	F	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
61	0	Br	F	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
62	0	Br	F	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
63	0	Br	F	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
64	0	Br	Cl	OH	H	H
65	0	Br	Cl	OH	H	D
66	0	Br	Cl	OH	H	F
67	0	Br	Cl	OH	H	N ₃

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
68	0	Br	Cl	OH	H	OCH ₃
69	0	Br	Cl	OH	H	CN
70	0	Br	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
71	0	Br	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
72	0	Br	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
73	0	Br	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
74	0	Br	Cl	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
75	0	Br	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
76	0	Br	Br	OH	H	H
77	0	Br	Br	OH	H	D
78	0	Br	Br	OH	H	F
79	0	Br	Br	OH	H	N ₃
80	0	Br	Br	OH	H	OCH ₃
81	0	Br	Br	OH	H	CN

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
82	0	Br	Br	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
83	0	Br	Br	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
84	0	Br	Br	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
85	0	Br	Br	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
86	0	Br	Br	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
87	0	Br	Br	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
88	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	H
89	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	D
90	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	F
91	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	N ₃
92	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	OCH ₃
93	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	CN
94	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
95	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
96	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
97	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
98	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
99	0	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
100	0	CH ₃	CCH	OH	H	N ₃
101	0	CH ₃	CCH	OH	H	OCH ₃
102	0	CH ₃	CCH	OH	H	CN
103	0	CH ₃	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
104	0	CH ₃	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
105	0	CH ₃	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
106	0	CH ₃	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
107	0	CH ₃	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
108	0	CH ₃	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
109	0	F	CCH	OH	H	N ₃
110	0	F	CCH	OH	H	OCH ₃
111	0	F	CCH	OH	H	CN
112	0	F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
113	0	F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
114	0	F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
115	0	F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
116	0	F	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
117	0	F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
118	0	Cl	CCH	OH	H	H
119	0	Cl	CCH	OH	H	D

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
120	0	Cl	CCH	OH	H	F
121	0	Cl	CCH	OH	H	N ₃
122	0	Cl	CCH	OH	H	OCH ₃
123	0	Cl	CCH	OH	H	CN
124	0	Cl	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
125	0	Cl	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
126	0	Cl	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
127	0	Cl	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
128	0	Cl	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
129	0	Cl	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
130	0	Br	CCH	OH	H	H
131	0	Br	CCH	OH	H	D
132	0	Br	CCH	OH	H	F
133	0	Br	CCH	OH	H	N ₃
134	0	Br	CCH	OH	H	OCH ₃

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
135	0	Br	CCH	OH	H	CN
136	0	Br	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
137	0	Br	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
138	0	Br	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
139	0	Br	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
140	0	Br	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
141	0	Br	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
142	0	CHF ₂	CCH	OH	H	H
143	0	CHF ₂	CCH	OH	H	D
144	0	CHF ₂	CCH	OH	H	F
145	0	CHF ₂	CCH	OH	H	N ₃
146	0	CHF ₂	CCH	OH	H	OCH ₃
147	0	CHF ₂	CCH	OH	H	CN
148	0	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
149	0	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
150	0	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
151	0	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
152	0	CHF ₂	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
153	0	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
154	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	H
155	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	D
156	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	F
157	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	N ₃
158	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	OCH ₃
159	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	CN
160	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
161	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
162	O	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
163	O	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
164	O	CH ₂ F	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
165	O	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
166	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	N ₃
167	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	OCH ₃
168	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	CN
169	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
170	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
171	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
172	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
173	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
174	C=CH ₂	F	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
175	C=CH ₂	F	Br	OH	H	H
176	C=CH ₂	F	Br	OH	H	D
177	C=CH ₂	F	Br	OH	H	F
178	C=CH ₂	F	Br	OH	H	N ₃
179	C=CH ₂	F	Br	OH	H	OCH ₃
180	C=CH ₂	F	Br	OH	H	CN
181	C=CH ₂	F	Br	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
182	C=CH ₂	F	Br	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
183	C=CH ₂	F	Br	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
184	C=CH ₂	F	Br	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
185	C=CH ₂	F	Br	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
186	C=CH ₂	F	Br	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
187	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	N ₃

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
188	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	OCH ₃
189	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	CN
190	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
191	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
192	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
193	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
194	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
195	C=CH ₂	Cl	F	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
196	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	N ₃
197	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	OCH ₃
198	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	CN
199	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
200	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
201	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
202	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
203	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
204	C=CH ₂	Cl	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
205	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	H
206	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	D
207	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	F
208	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	N ₃
209	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	OCH ₃
210	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	CN
211	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
212	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
213	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
214	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
215	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
216	C=CH ₂	Cl	Br	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
217	C=CH ₂	Br	F	OH	H	H
218	C=CH ₂	Br	F	OH	H	D
219	C=CH ₂	Br	F	OH	H	F
220	C=CH ₂	Br	F	OH	H	N ₃
221	C=CH ₂	Br	F	OH	H	OCH ₃
222	C=CH ₂	Br	F	OH	H	CN
223	C=CH ₂	Br	F	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
224	C=CH ₂	Br	F	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
225	C=CH ₂	Br	F	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
226	C=CH ₂	Br	F	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
227	C=CH ₂	Br	F	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
228	C=CH ₂	Br	F	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
229	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	H
230	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	D
231	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	F
232	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	N ₃
233	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	OCH ₃
234	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	CN
235	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
236	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
237	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
238	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
239	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
240	C=CH ₂	Br	Cl	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
241	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	H
242	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	D
243	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	F
244	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	N ₃
245	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	OCH ₃
246	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	CN
247	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
248	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
249	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
250	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
251	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
252	C=CH ₂	Br	Br	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
253	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	H

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
254	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	D
255	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	F
256	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	N ₃
257	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	OCH ₃
258	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	CN
259	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
260	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
261	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
262	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
263	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
264	C=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
265	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	N ₃
266	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	OCH ₃
267	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	CN

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
268	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
269	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
270	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
271	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
272	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
273	C=CH ₂	CH ₃	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
274	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	N ₃
275	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	OCH ₃
276	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	CN
277	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
278	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
279	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
280	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
281	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
282	C=CH ₂	F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
283	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	H
284	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	D
285	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	F
286	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	N ₃
287	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	OCH ₃
288	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	CN
289	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
290	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
291	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
292	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
293	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
294	C=CH ₂	Cl	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
295	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	H
296	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	D
297	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	F
298	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	N ₃
299	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	OCH ₃
300	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	CN
301	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
302	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
303	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
304	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
305	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
306	C=CH ₂	Br	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
307	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	H
308	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	D
309	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	F
310	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	N ₃
311	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	OCH ₃
312	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	CN
313	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
314	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
315	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
316	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
317	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
318	C=CH ₂	CHF ₂	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル
319	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	H

10

20

30

40

化合物番号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
320	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	D
321	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	F
322	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	N ₃
323	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	OCH ₃
324	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	CN
325	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -1-イル
326	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -2-イル
327	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
328	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
329	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
330	C=CH ₂	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -5-イル

【発明を実施するための形態】

【0007】

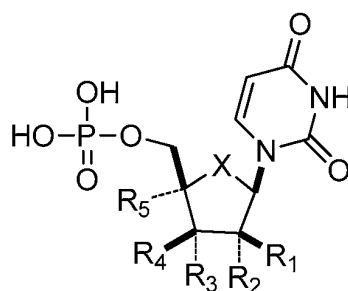
下記で示したように、表1中の各化合物番号は、同じX、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅部分を有するが異なる式の化合物を表し得る。

【0008】

別の態様において、本発明は、式IIを有する化合物およびその医薬として許容される塩、ならびにそれらのプロドラッグを特徴とする。

【 0 0 0 9 】

【 化 2 】



II

10

【 0 0 1 0 】

式 I I の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りである。

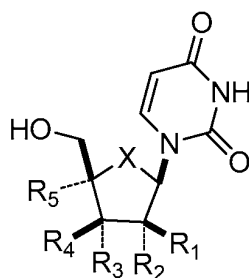
【 0 0 1 1 】

さらに別の態様において、本発明は、式 I I I を有する化合物およびその医薬として許容される塩、ならびにそれらのプロドラッグを特徴とする。

【 0 0 1 2 】

【 化 3 】

20



III

30

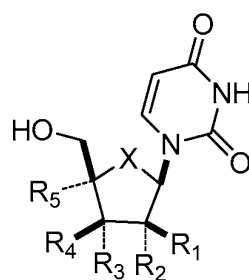
式中、式 I I I の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りである。

【 0 0 1 3 】

さらに別の態様において、本発明は、式 I I I を有する化合物のホスホルアミデートプロドラッグを特徴とする。

【 0 0 1 4 】

【 化 4 】



III'

40

式中、式 I I I の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りである。

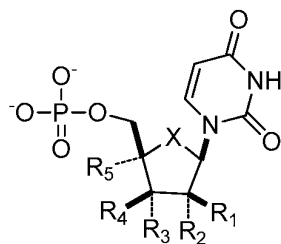
【 0 0 1 5 】

さらに別の態様において、本発明は、式 I V を有する化合物を特徴とする。

50

【 0 0 1 6 】

【 化 5 】



IV

10

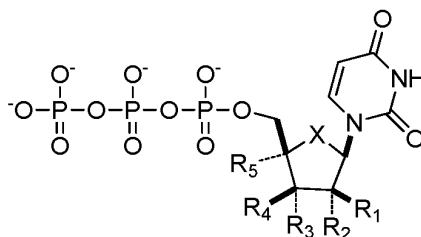
式中、式Ⅳの各化合物について、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は表1で定義の通りである。

【 0 0 1 7 】

さらに別の態様において、本発明は、式Ⅴを有する化合物を特徴とする。

【 0 0 1 8 】

【 化 6 】



V

20

式中、式Ⅴの各化合物について、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は表1で定義の通りである。

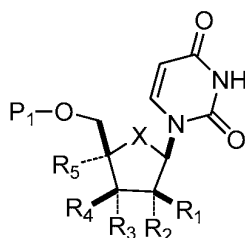
【 0 0 1 9 】

さらに別の態様において、本発明は、式Ⅵを有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【 0 0 2 0 】

30

【 化 7 】



VI

式中、式Ⅵの各化合物について、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は表1で定義の通りであり、 P_1 は $(HO)_2P(O)-O-P(O)(OH)-$ である。

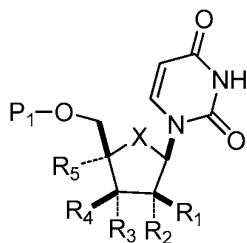
40

【 0 0 2 1 】

さらに別の態様において、本発明は、式Ⅵを有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【 0 0 2 2 】

【化 8】



VI'

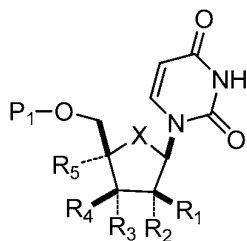
式中、式 V I の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りであり、P₁ は (O⁻)₂ P (O) - O - P (O) (O⁻) - である。 10

【0023】

さらに別の態様において、本発明は、式 V I を有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【0024】

【化 9】

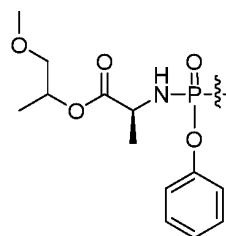
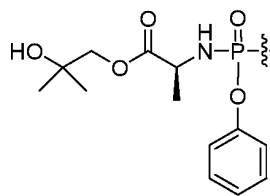
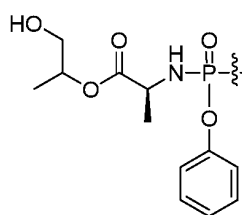
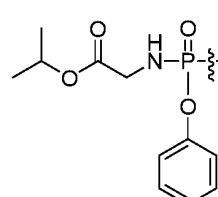
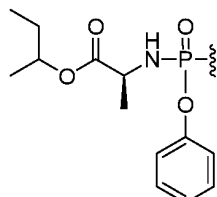
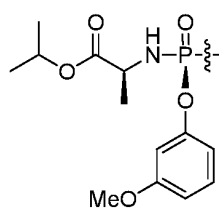
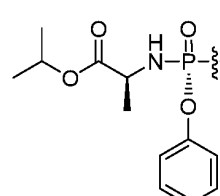
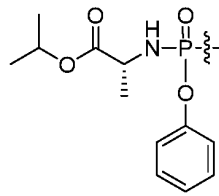
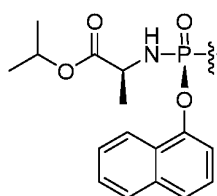
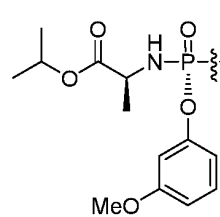
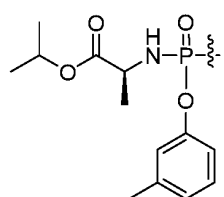
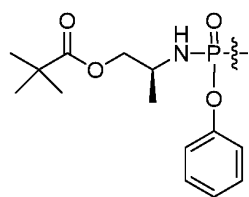
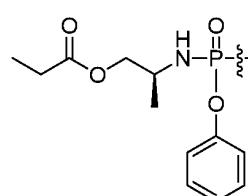
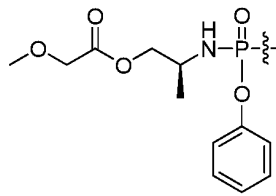
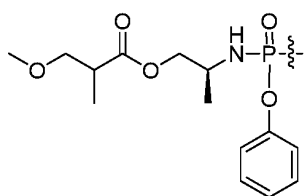
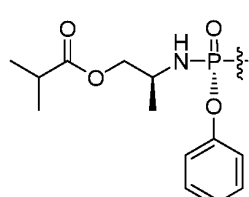
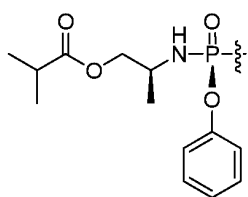
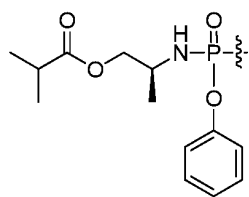


VI''

式中、式 V I の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りであり、P₁ は保護されたモノリン酸プロドラッグ置換である。式 V I に好適な P₁ の非限定的な例は、表 2 から選択することができる。 20

【0025】

【化 10】

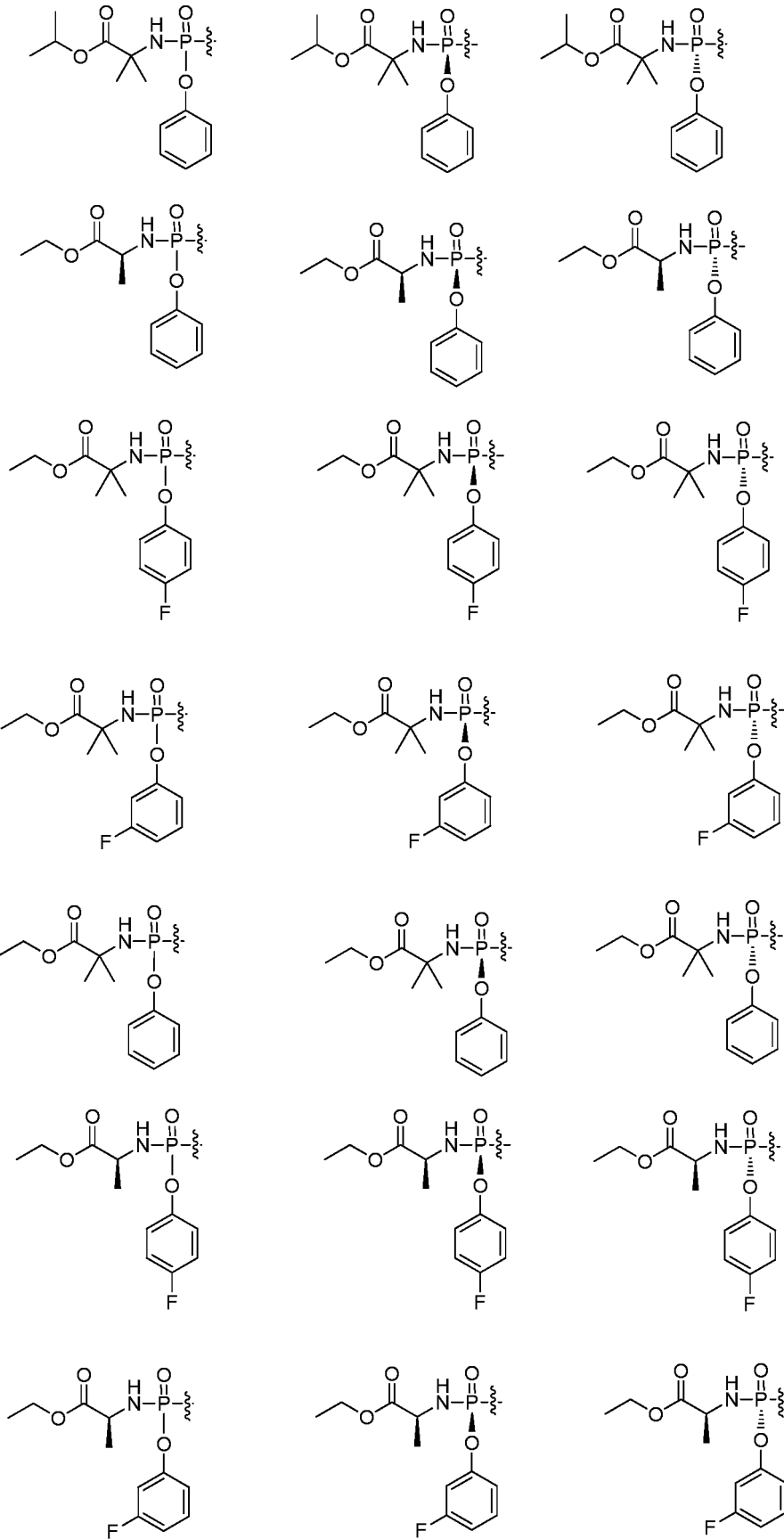
表2. 式VI'' に好適なP₁

10

20

30

40



【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合、ある部分がリストまたは表から選択される場合、その部分は、そのリストまたは表中の部分のいずれか一つであってもよい。例えば、ある式中のある部分がA、BまたはCから選択される場合、その式中のその部分はAであってもよい。

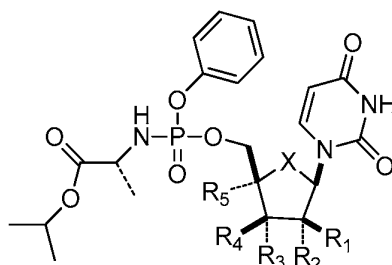
別の場合に、ある式中のある部分が A、B または C から選択される場合、その式中のその部分は B であってもよい。さらに別の場合に、ある式中のある部分が A、B または C から選択される場合、その式中のその部分は C であってもよい。

【0027】

別の態様において、本発明は、式 VII を有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【0028】

【化11】



VII

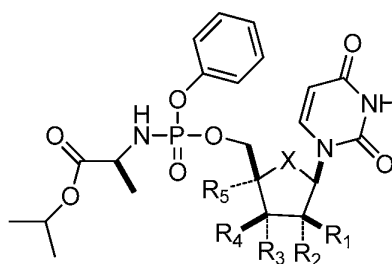
式中、式 VII の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りである。

【0029】

別の態様において、本発明は、式 VIII を有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【0030】

【化12】



VIII

【0031】

式 VIII の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りである。

【0032】

別の態様において、本発明は、式 IX を有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【0033】

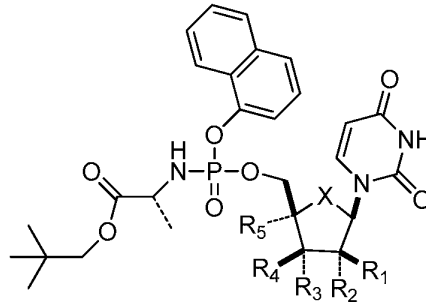
10

20

30

40

【化 1 3】



IX

10

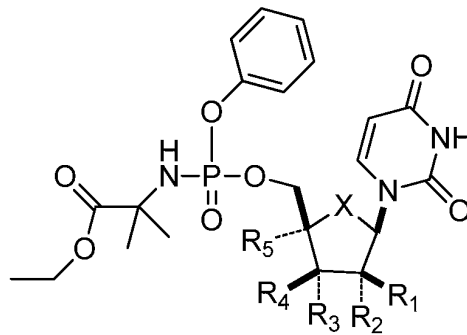
式中、式IXの各化合物について、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は表1で定義の通りである。

【0034】

別の態様において、本発明は、式Aを有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【0035】

【化 1 4】



A

20

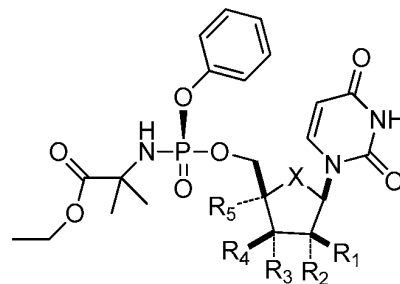
式中、式Aの各化合物について、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は表1で定義の通りである。多くの他のプロドラッグ部分と比較して、式Aにおけるプロドラッグ部分は、ヒト肝細胞およびイヌ肝臓の両方で予想外に高い三リン酸活性レベルを提供することができる。

【0036】

別の態様において、本発明は、式Aを有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【0037】

【化 1 5】



A'

40

式中、式A'の各化合物について、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は表1で定義の通りである。多くの他のプロドラッグ部分と比較して、式A'におけるプロドラッグ部

50

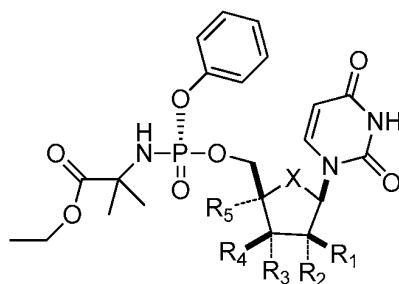
分は、ヒト肝細胞およびイヌ肝臓の両方で予想外に高い三リン酸活性レベルを提供することができる。

【 0 0 3 8 】

別の態様において、本発明は、式 A を有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【 0 0 3 9 】

【 化 1 6 】



A''

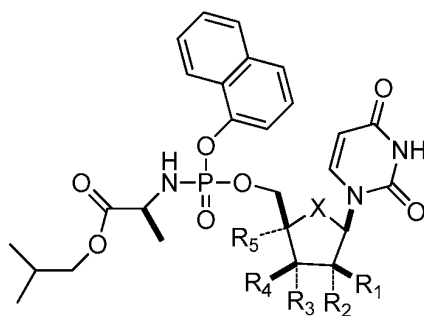
式中、式 A の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りである。多くの他のプロドラッグ部分と比較して、式 A におけるプロドラッグ部分は、ヒト肝細胞およびイヌ肝臓の両方で予想外に高い三リン酸活性レベルを提供することができる。

【 0 0 4 0 】

別の態様において、本発明は、式 B を有する化合物およびその医薬として許容される塩を特徴とする。

【 0 0 4 1 】

【 化 1 7 】



B

式中、式 A の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りである。

【 0 0 4 2 】

本発明はさらに、R₁、R₂、R₃、R₄ または R₅ での 1 個の Cl が Br で置き換わっており、または好ましくは R₁ または R₂ での 1 個の Cl が Br で置き換わっている以外は、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ 部分が表 1 で定義の通りである本明細書に記載のいずれかの式を有する化合物を特徴とする。

【 0 0 4 3 】

本発明はさらに、R₁、R₂、R₃、R₄ または R₅ での 2 個の Cl が Br で置き換わっており、または好ましくは R₁ または R₂ での 2 個の Cl が Br で置き換わっている以外は、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ 部分が表 1 で定義の通りである本明細書に記載のいずれかの式を有する化合物を特徴とする。

【 0 0 4 4 】

本発明はさらに、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 または R_5 での1個のFがBrで置き換わっており、または好ましくは R_1 または R_2 での1個のFがBrで置き換わっている以外は、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 部分が表1で定義の通りである本明細書に記載のいずれかの式を有する化合物を特徴とする。

【0045】

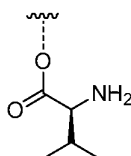
本発明はさらに、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 または R_5 での2個のFがBrで置き換わっており、または好ましくは R_1 または R_2 での2個のFがBrで置き換わっている以外は、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 部分が表1で定義の通りである本明細書に記載のいずれかの式を有する化合物を特徴とする。

【0046】

本発明はさらに、 R_3 が

【0047】

【化18】



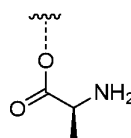
である以外は、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 部分が表1で定義の通りである本明細書に記載のいずれかの式を有する化合物を特徴とする。

【0048】

本発明はさらに、 R_3 が

【0049】

【化19】



である以外は、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 部分が表1で定義の通りである本明細書に記載のいずれかの式を有する化合物を特徴とする。

【0050】

別の態様において、本発明は、化合物が式Iを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0051】

別の態様において、本発明は、化合物が式IIを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0052】

別の態様において、本発明は、化合物が式IIIを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0053】

別の態様において、本発明は、化合物が式IIIを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0054】

別の態様において、本発明は、化合物が式IVを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較し

10

20

30

40

50

て、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0055】

別の態様において、本発明は、化合物が式Ⅴを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0056】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0057】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0058】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0059】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠⅠを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0060】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠⅠⅠを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0061】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅩを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0062】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0063】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0064】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0065】

別の態様において、本発明は、化合物が式Bを有する表1による化合物番号52を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0066】

別の態様において、本発明は、化合物が式Ⅰを有する表1による化合物番号64を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0067】

10

20

30

40

50

【 0 0 6 8 】

【 0 0 6 9 】

10

【 0 0 7 0 】

【 0 0 7 1 】

20

【 0 0 7 2 】

【 0 0 7 3 】

【 0 0 7 4 】

30

【 0 0 7 5 】

【 0 0 7 6 】

40

【 0 0 7 7 】

【 0 0 7 8 】

【 0 0 7 9 】

50

【 0 0 8 0 】

【 0 0 8 1 】

【 0 0 8 2 】

【 0 0 8 3 】

【 0 0 8 4 】

【 0 0 8 5 】

【 0 0 8 6 】

【 0 0 8 7 】

【 0 0 8 8 】

【 0 0 8 9 】

【 0 0 9 0 】

【 0 0 9 1 】

【 0 0 9 2 】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠⅠⅠを有する表１による化合物番号４０を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、ＢｒがＣⅠで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【００９３】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅩを有する表１による化合物番号４０を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、ＢｒがＣⅠで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【００９４】

別の態様において、本発明は、化合物が式Ａを有する表１による化合物番号４０を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、ＢｒがＣⅠで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

10

【００９５】

別の態様において、本発明は、化合物が式Ａを有する表１による化合物番号４０を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、ＢｒがＣⅠで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【００９６】

別の態様において、本発明は、化合物が式Ａを有する表１による化合物番号４０を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、ＢｒがＣⅠで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【００９７】

20

別の態様において、本発明は、化合物が式Ｂを有する表１による化合物番号４０を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、ＢｒがＣⅠで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【００９８】

別の態様において、本発明は、化合物が式Ⅰを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

【００９９】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅠを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

【０１００】

30

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅠⅠを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

【０１０１】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅠⅠを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

【０１０２】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅤを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

【０１０３】

別の態様において、本発明は、化合物が式Ⅴを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

40

【０１０４】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

【０１０５】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

【０１０６】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表１による化合物番号３５を特徴とする。

50

【 0 1 0 7 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I I を有する表 1 による化合物番号 3 5 を特徴とする。

【 0 1 0 8 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I I I を有する表 1 による化合物番号 3 5 を特徴とする。

【 0 1 0 9 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I X を有する表 1 による化合物番号 3 5 を特徴とする。

【 0 1 1 0 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 3 5 を特徴とする。

【 0 1 1 1 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 3 5 を特徴とする。

【 0 1 1 2 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 3 5 を特徴とする。

【 0 1 1 3 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 B を有する表 1 による化合物番号 3 5 を特徴とする。

【 0 1 1 4 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 1 5 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 1 6 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 1 7 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 1 8 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I V を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 1 9 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 0 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 1 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 2 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 3 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を

10

20

30

40

50

特徴とする。

【 0 1 2 4 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I I I を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 5 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I X を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 6 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 7 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 8 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 2 9 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 B を有する表 1 による化合物番号 4 3 を特徴とする。

【 0 1 3 0 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 1 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 2 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 3 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 4 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I V を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 5 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 6 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 7 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 8 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 3 9 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 4 0 】

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I I I を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 4 1 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I X を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 4 2 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 4 3 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 4 4 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 4 5 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 B を有する表 1 による化合物番号 4 7 を特徴とする。

【 0 1 4 6 】

別の態様において、本発明は化合物が式 I を有する、表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 4 7 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 4 8 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I I を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 4 9 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I I を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 0 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I V を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 1 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 2 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 3 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 4 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 5 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I I を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 6 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I I I を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I X を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 8 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 5 9 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 6 0 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 A を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 6 1 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 B を有する表 1 による化合物番号 5 9 を特徴とする。

【 0 1 6 2 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【 0 1 6 3 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【 0 1 6 4 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I I を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【 0 1 6 5 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I I I を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【 0 1 6 6 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 I V を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【 0 1 6 7 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【 0 1 6 8 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【 0 1 6 9 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【 0 1 7 0 】

別の態様において、本発明は、化合物が式 V I を有する表 1 による化合物番号 2 1 5 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B r が C l で置き換わった化合物と比

10

20

30

40

50

較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0171】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠⅠを有する表1による化合物番号215を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0172】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠⅠⅠを有する表1による化合物番号215を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0173】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅩを有する表1による化合物番号215を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0174】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表1による化合物番号215を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0175】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表1による化合物番号215を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0176】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表1による化合物番号215を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0177】

別の態様において、本発明は、化合物が式Bを有する表1による化合物番号215を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0178】

別の態様において、本発明は、化合物が式Ⅰを有する表1による化合物番号216を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0179】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅠを有する表1による化合物番号216を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0180】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅠⅠを有する表1による化合物番号216を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0181】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅠⅠを有する表1による化合物番号216を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0182】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅤを有する表1による化合物番号216を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがClで置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【0183】

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は、化合物が式Ⅴを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１８４】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１８５】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

10

【０１８６】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１８７】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠⅠを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１８８】

20

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅤⅠⅠⅠを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１８９】

別の態様において、本発明は、化合物が式ⅠⅩを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１９０】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

30

【０１９１】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１９２】

別の態様において、本発明は、化合物が式Aを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１９３】

40

別の態様において、本発明は、化合物が式Bを有する表１による化合物番号２１６を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、BrがC１で置き換わった化合物と比較して、大幅に改善された透過性を有することが予想される。

【０１９４】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅤ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、A、A、AまたはBを有する表１による化合物番号１を特徴とする。

【０１９５】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅤ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、A、A、AまたはBを有する

50

る表 1 による化合物番号 2 を特徴とする。

【 0 1 9 6 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 9 を特徴とする。

【 0 1 9 7 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 10 を特徴とする。

【 0 1 9 8 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 127 を特徴とする。

【 0 1 9 9 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 128 を特徴とする。

【 0 2 0 0 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 129 を特徴とする。

【 0 2 0 1 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 130 を特徴とする。

【 0 2 0 2 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 11 を特徴とする。

【 0 2 0 3 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 12 を特徴とする。

【 0 2 0 4 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 13 を特徴とする。

【 0 2 0 5 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 14 を特徴とする。

【 0 2 0 6 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 131 を特徴とする。

【 0 2 0 7 】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III、IV、V、VI、VI、VI、VII、VII、IX、A、A、A または B を有する表 1 による化合物番号 132 を特徴とする。

【 0 2 0 8 】

10

20

30

40

50

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III'、IV、V、VI、VI'、VI''、VII、VII'、IX、A、A'、A'' または B を有する表 1 による化合物番号 133 を特徴とする。

【0209】

同様に、別の態様において、本発明は、化合物が式 I、II、III、III'、IV、V、VI、VI'、VI''、VII、VII'、IX、A、A'、A'' または B を有する表 1 による化合物番号 134 を特徴とする。

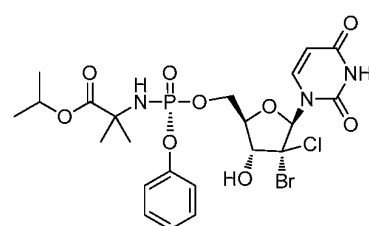
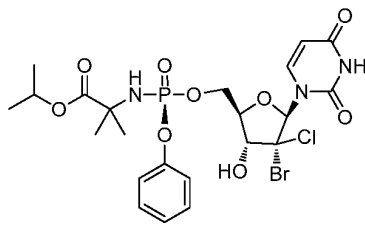
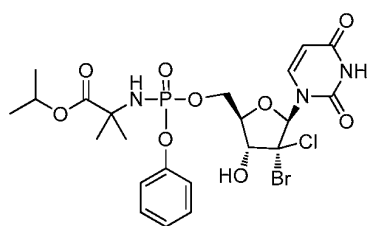
【0210】

さらに別の実施形態において、本発明は、表 3 から選択される化合物を特徴とする。表 3 中の化合物の一部は、実施例 1 の化合物と比較して、レプリコン洗い出し実験において、大幅に改善された細胞内三リン酸薬剤濃度を示した。レプリコン洗い出し実験については、細胞をプロドラッグとともに 4 時間インキュベートし、細胞中の三リン酸薬剤の濃度を 24 時間で測定した。

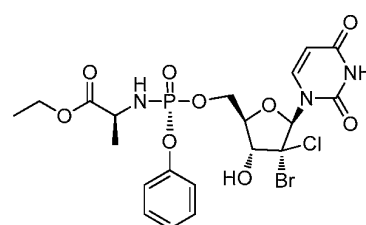
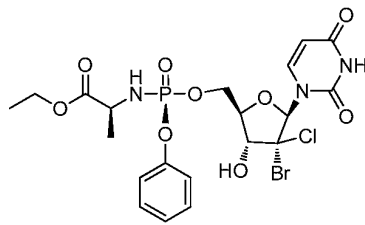
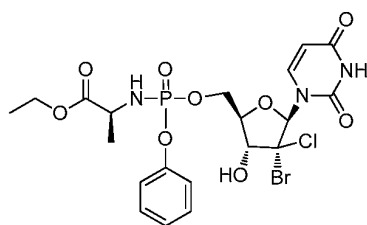
【0211】

【化 20】

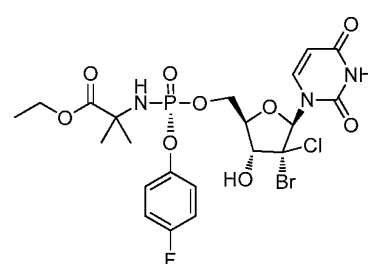
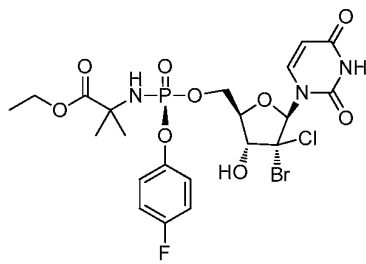
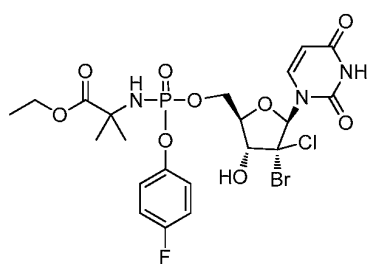
表3. 例示化合物



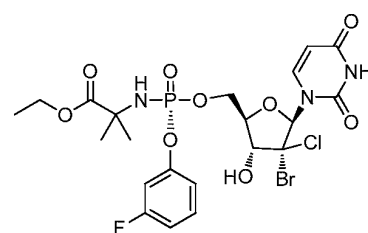
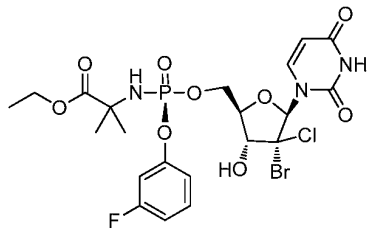
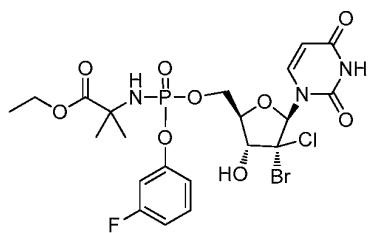
10



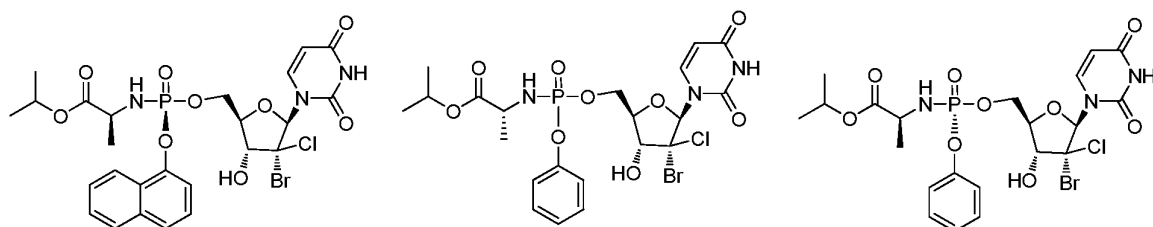
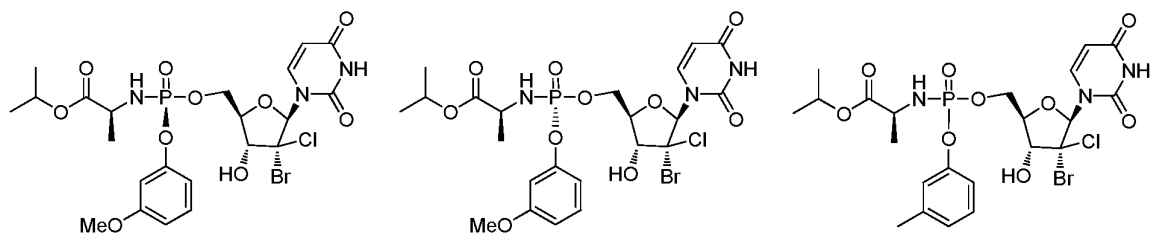
20



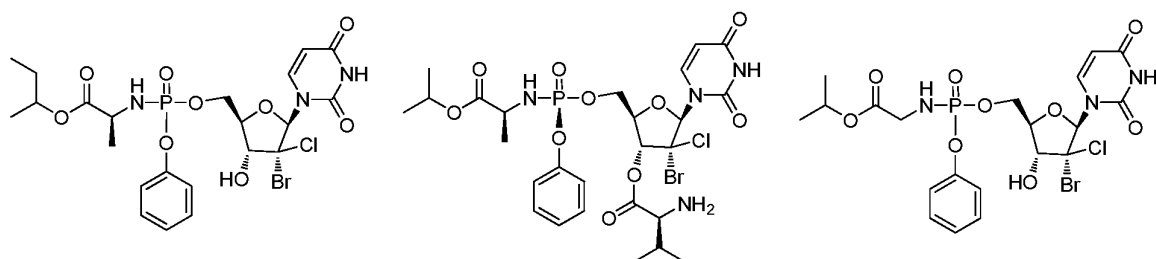
30



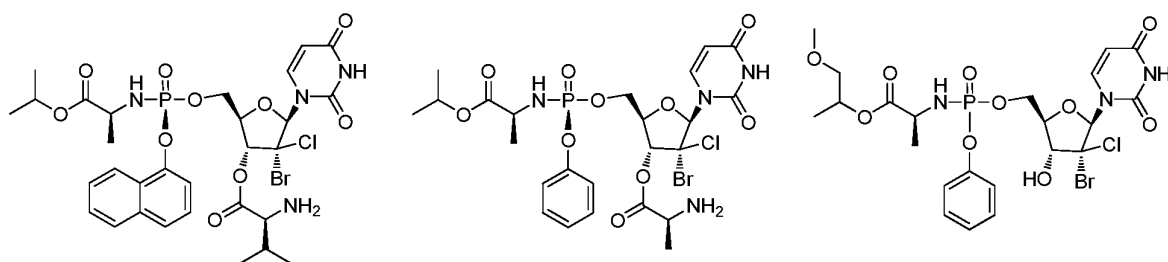
40



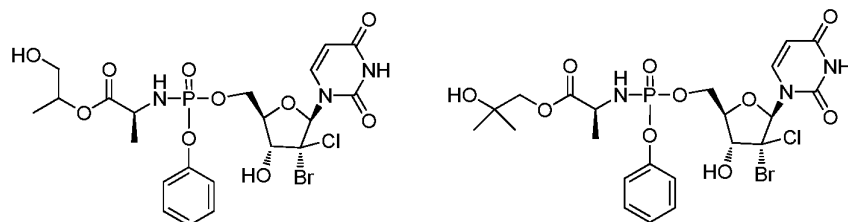
10



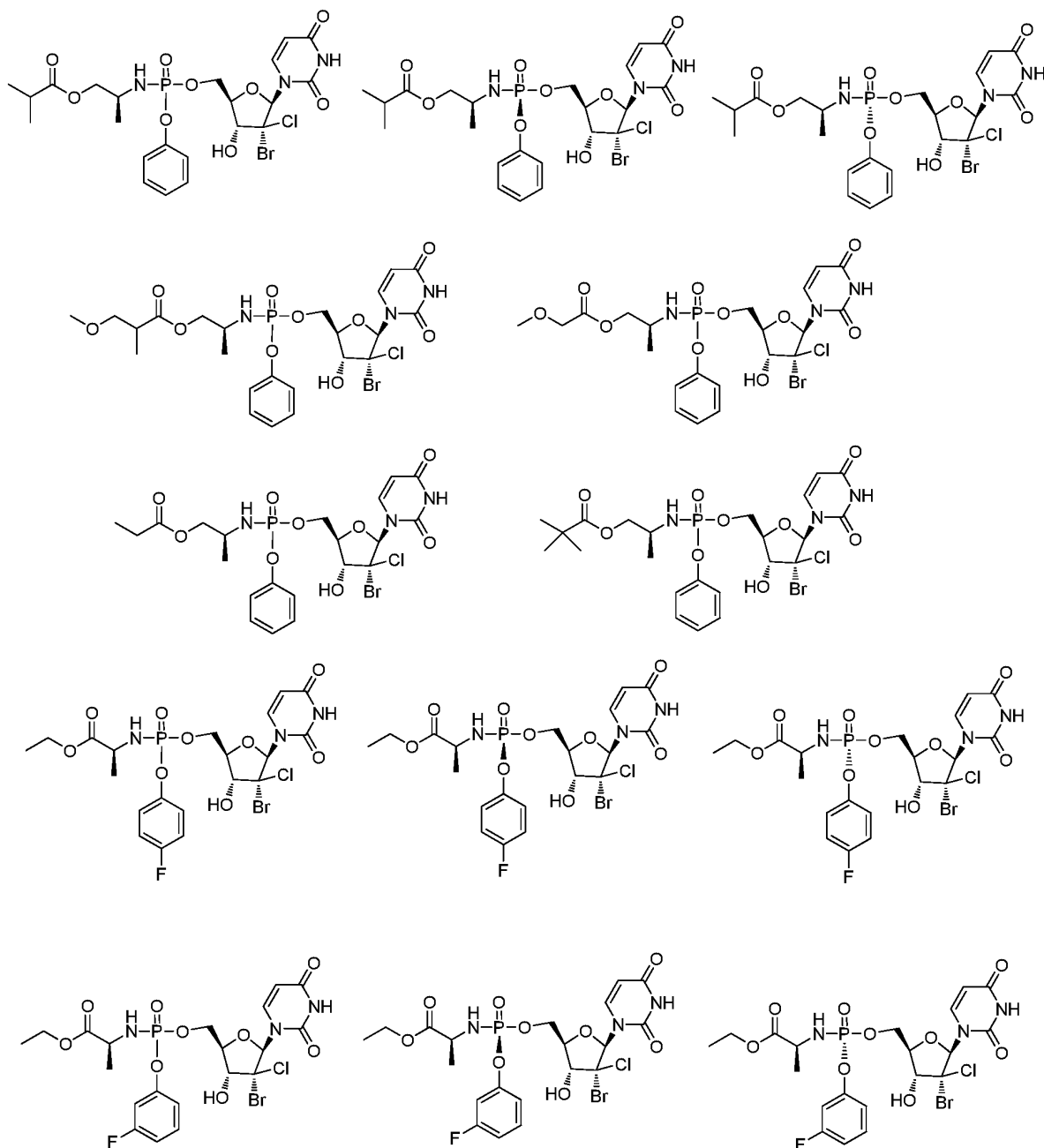
20



30



40



【 0 2 1 2 】

さらに別の実施形態において、本発明は、表 4 から選択される化合物を特徴とする。表 4 は、表 3 中の各化合物について、表 4 では C 1 および B r が、それぞれ B r および F で置き換わっている以外は、表 3 と同じ化合物リストを有する。

【 0 2 1 3 】

上記態様のいずれかによる化合物は、プロドラッグの形で製造および使用可能である。好適なプロドラッグは、化学的もしくは代謝的に開裂可能な基を有し、加溶媒分解によって、または生理的条件下で、イン・ビボで医薬として活性な化合物となる。プロドラッグは、従来の方で、化合物の官能基（例えば、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基）の反応によって形成することができる。プロドラッグは多くの場合、より良好な代謝、効力、溶解度、組織適合性または哺乳動物での徐放という利点を提供する。プロドラッグには、当業者に公知である酸誘導体、例えば、親酸性化合物の好適なアルコールとの反応によって製造されるエステル、または親酸化合物の好適なアミンとの反応によって製造されるアミドなどがある。プロドラッグの例には、本発明の化合物に含まれるアルコールもしくはアミン官能基の酢酸誘導体、ギ酸誘導体、安息香酸誘導体その他のアシル化誘導

体などがあるが、これらに限定されるものではない。例えば、プロドラッグは、本発明の化合物上の酸性基から誘導される脂肪族もしくは芳香族エステルであってもよい。別の例については、プロドラッグは、本発明の化合物上のヒドロキシル基またはアミノ基の脂肪族もしくは芳香族エステルであってもよい。ヒドロキシル基のリン酸エステルプロドラッグが、好ましいプロドラッグである。好ましくは、本発明で使用されるプロドラッグは、ホスホルアミデート系プロドラッグである。好適なプロドラッグ部分の例が、上記で記載のように表2で提供されているが、それらに限定されるものではない。

【0214】

さらに別の態様において、本明細書に記載の態様、実施形態、実施例および好ましいものによる化合物、塩またはプロドラッグは、いずれも、同位体によって置換されていてもよい。好ましい同位体置換には、重水素、 ^{13}C 、 ^{15}N または ^{18}O などの安定または非放射性同位体による置換などがある。水素の重水素による置換などの重原子の組み込みによって、薬剤の薬物動態を変える可能性がある同位体効果を生じさせることができる。1例において、本発明の化合物における少なくとも5mol%（例えば、少なくとも10mol%）の水素を重水素で置換する。別の例では、本発明の化合物における少なくとも25mol%の水素を重水素で置換する。別の例では、本発明の化合物における少なくとも50、60、70、80または90mol%の水素を重水素で置換する。重水素の天然存在度は約0.015%である。重水素による置換またはその濃縮は、プロトンの重水素による交換、または濃縮もしくは置換された原料を用いる分子の合成のいずれかによって行うことができるが、これらに限定されるものではない。当業界で公知の他の方法を、同位体置換に用いることもできる。

【0215】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の態様、実施形態、実施例および好ましいものによる化合物/塩/プロドラッグ（例えば、実施例1、実施例3、実施例5、実施例6、実施例7もしくは実施例41の化合物、またはその医薬として許容される塩）を用いてHCV感染を治療する方法を特徴とする。そのような化合物、塩またはプロドラッグは、HCVポリメラーゼに対する阻害活性を有する。その方法は、有効量のそのような化合物、塩またはプロドラッグを、処置を必要とするHCV患者に投与することを含む。1実施形態において、患者はHCV遺伝子型1に感染している。別の実施形態において、患者はHCV遺伝子型2に感染している。さらに別の実施形態において、患者はHCV遺伝子型3に感染している。さらに別の実施形態において、患者はHCV遺伝子型4に感染している。さらに別の実施形態において、患者はHCV遺伝子型5に感染している。さらに別の実施形態において、患者はHCV遺伝子型6に感染している。

【0216】

本発明の異なる化合物が異なる抗ウィルス活性および/または毒性/安全性プロファイルを有し得ることが想到される。抗ウィルス活性が相対的に低い化合物は、より多い回数でおよび/またはより多い量で投与することができる。相対的に高い抗ウィルス活性を有する化合物は、より少ない回数でおよび/またはより少ない量で投与することができる。さらに、商業的に望ましい毒性/安全性プロファイルを持たない化合物は、米国FDAが、当局による便益費用分析および/または他の特許に関係しない懸念のためにヒト治療用にそれを承認しない可能性があった場合でも、特許法下での抗ウィルス剤としてのその有用性を妨げるものではない。

【0217】

さらに別の態様において、本発明は、治療を必要とする対象者においてHCV感染を治療する方法を特徴とする。その方法は、12週以内の期間にわたり、または本明細書に記載の別の期間にわたり、対象者に、少なくとも2種類の直接作用性抗ウィルス剤（DAA）を投与することを含む。前記少なくとも2種類のDAAは、（1）本明細書に記載のいずれかの態様、実施形態、実施例および好ましいものによる化合物/塩/プロドラッグ（例えば、実施例1、3、6もしくは7の化合物、またはその医薬として許容される塩）、および（2）別のDAAを含む。前記他のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤

、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVNS5A阻害剤、またはシクロフィリン阻害剤から選択することができる。好ましくは、前記他のDAAはHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、またはHCVNS5A阻害剤である。より好ましくは、前記他のDAAは、HCVNS5A阻害剤、例えば米国特許出願公開第2010/0317568号および同2012/0004196号（いずれも、参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる。）に記載のものである。非常に好ましくは、前記他のDAAは、米国特許出願公開第2010/0317568号の実施例35の化合物である。さらに、非常に好ましくは、前記他のDAAは、米国特許出願公開第2012/0004196号の実施例3.52の化合物である。1例において、治療期間は12週間である。治療期間は例えば、8週間以内であってもよい。好ましくは、2種類以上のDAAを、対象者において持続性ウイルス学的応答（SVR）を提供するか、別の所望の有効性の尺度を達成する上で有効な量で投与する。対象者には、治療中ではリバビリンは投与しない。対象者には、治療中ではインターフェロンも投与しない。言い換えれば、当該方法は、インターフェロンまたはリバビリンの対象者への投与を除外することで、インターフェロンおよびリバビリン関連の副作用を回避するものである。

【0218】

別の態様において、本発明は、HCV感染を有する対象者の群を治療する方法を特徴とする。その方法は、12週以下の期間にわたり少なくとも2種類のDAAを対象者に投与することを含む。前記少なくとも2種類のDAAは、（1）本明細書に記載のいずれかの態様、実施形態、実施例および好ましいものによる化合物/塩/プロドラッグ（例えば、実施例1、3、6もしくは7の化合物、またはその医薬として許容される塩）、および（2）別のDAAを含む。前記他のDAAは、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVNS5A阻害剤またはシクロフィリン阻害剤から選択することができる。好ましくは、前記他のDAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、またはHCVNS5A阻害剤である。より好ましくは、前記他のDAAは、HCVNS5A阻害剤、例えば米国特許出願公開第2010/0317568号および同2012/0004196号（その両方が参照によって全内容が本明細書に組み込まれる。）に記載のものなどである。非常に好ましくは、前記他のDAAは、米国特許出願公開第2010/0317568号の実施例35の化合物である。やはり、非常に好ましくは、前記他のDAAは、米国特許出願公開第2012/0004196号の実施例3.52の化合物である。好ましくは、前記少なくとも2種類のDAAを、群の少なくとも約70%、好ましくは群の少なくとも約80%、より好ましくは群の少なくとも約90%でSVRまたは別の有効性の尺度を生じさせる上で有効な量で対象者に投与する。対象者には、治療中にリバビリンを投与しない。対象者には、治療中にインターフェロンも投与しない。言い換えると、当該方法は、インターフェロンまたはリバビリンの対象者への投与を除外することで、インターフェロンおよびリバビリン関連の副作用を回避するものである。

【0219】

前記他のDAAの例には、PSI-7977（ソホスブビル）、PSI-938、BMS-790052（ダクラタスビル）、BMS-650032（アスナプレビル）、BMS-791325、GS-5885（レジパスビル）、GS-9451（テゴブビル）、GS-9190、GS-9256、BI-201335、BI-27127、テラプレビル、VX-222、TMC-435（シメプラビル）、MK-5172、MK-7009（パニプレビル）、ダノプレビル、パリタプレビル、オムビタスビル、ABT-493、およびR7128（メリシタピン）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0220】

本明細書に記載のいずれの方法でも、DAA類はいずれか有効な投与法および/または回数で投与することができ、例えばそれはそれぞれ1日1回投与することができる。各DAAは別個にまたは組み合わせて投与することができ、各DAAは、1日1回、1日2回または1日3回投与することができる。好ましくは、本明細書で用いられるDAAは、1

10

20

30

40

50

日1回投与される。

【0221】

さらに別の態様において、本発明は、HCV感染を治療するのに使用される、本明細書に記載のいずれかの態様、実施形態、実施例および好ましいものによる化合物/塩/プロドラッグ（例えば、実施例1、3、6もしくは7の化合物、またはその医薬として許容される塩）および別のDAAの組み合わせを特徴とする。前記他のDAAは、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCV NS5A阻害剤、またはシクロフィリン阻害剤から選択することができる。好ましくは、前記他のDAAはHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、またはHCV NS5A阻害剤である。より好ましくは、前記他のDAAはHCV NS5A阻害剤、例えば米国特許出願公開第2010/0317568号および同2012/0004196号（その両方が参照によって全内容が本明細書に組み込まれる。）に記載のものである。非常に好ましくは、前記他のDAAは、米国特許出願公開第2010/0317568号の実施例35の化合物である。やはり非常に好ましくは、前記他のDAAは、米国特許出願公開第2012/0004196号の実施例3.52の化合物である。治療は、HCVに感染した対象者にDAA類を投与することを含む。治療法の期間は、12週間以内である（例えば、その期間は12週間であり；またはその期間は11、10、9、8、7、6、5、4または3週間である。）。好ましくは、治療法の期間は12週間である。治療期間は、例えば、8週間以内で続けることもできる（例えば、その期間は8週間であり；またはその期間は7、6、5、4、または3週間である。）。その治療はインターフェロンやリバビリンの投与を含まない。前記DAA類は、同時にまたは順次に投与することができる。好ましくは、前記DAA類は1日1回投与される。非限定的な例として、治療される患者はHCV遺伝子型1、例えば遺伝子型1aまたは1bに感染している。別の非限定的な例として、患者はHCV遺伝子型2に感染している。別の非限定的な例として、患者はHCV遺伝子型3に感染している。別の非限定的な例として、患者はHCV遺伝子型4に感染している。別の非限定的な例として、患者はHCV遺伝子型5に感染している。別の非限定的な例として、患者はHCV遺伝子型6に感染している。さらに別の非限定的例として、その患者は、HCV治療経験のない患者、HCV治療を経験したことのある患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であるか、またはインターフェロン治療の候補ではない。本願で使用される場合、インターフェロン非応答者患者には、部分インターフェロン応答者およびインターフェロン反動性患者などがある。未経験、部分応答者、再発応答者（すなわち、反動性）および無応答者患者の定義については、GUIDANCE FOR INDUSTRY - CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: DEVELOPING DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT（FDA、2010年9月、指導案）を参照する。インターフェロン非応答者患者には、無応答者患者も含まれる。本発明のこの態様の1例において、治療は12週間続き、治療を受ける対象者は、HCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。別の例において、治療は11週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は10週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は9週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は8週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は7週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は6週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は5週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は4週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は3週間続き、治療される対象者はHCV遺伝子型1に感染した未経験の患者である。さらに別の例において、治療は12週間続き、治療される対象者は、HCV遺伝子型に感染した

10

20

30

40

50

50

選択される H C V に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

【 0 2 2 2 】

本発明の治療法は通常、完全治療法を構成する。すなわちそれに続くインターフェロンを含む治療法は全く企図されない。従って、本明細書に記載の治療または使用は、概して、後のインターフェロンを含む治療を全く含まないものである。好ましくは、本明細書に記載の治療または使用は、後のリバビリンを含む治療を全く含まないものである。

【 0 2 2 3 】

本発明の方法は、インターフェロンやリバビリンを用いることなく、比較的短期間で、例えばそして非限定的に、12週間以内、あるいは11週間以内、あるいは10週間以内、あるいは9週間以内、あるいは8週間以内、あるいは7週間以内、あるいは6週間以内、あるいは5週間以内、あるいは4週間以内、あるいは3週間以内の治療期間で H C V 感染の有効な治療を提供することができる。

【 0 2 2 4 】

1 態様において、本発明は、インターフェロンおよびリバビリンの非存在下に、12週間以内の期間にわたり、あるいは8週間以内の期間にわたり、対象者に少なくとも2種類の D A A を投与することを含む、対象者における H C V 感染の治療方法を特徴とする。言い換えると、当該方法は、インターフェロンおよびリバビリンを除外するものである。前記少なくとも2種類の D A A は、本明細書に記載のいずれかの態様、実施形態、実施例および好ましいものによる化合物/塩/プロドラッグ（例えば、実施例1、3、6もしくは7の化合物またはその医薬として許容される塩）、および別の D A A を含み、それらは同時に投与することができるか、同一もしくは異なる投与回収で別個もしくは独立に投与することができる。好ましくは、前記少なくとも2種類の D A A は、1日1回投与される。それらは、例えば1日2回または1日3回投与することもできる。前記他の D A A は、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、H C V N S 5 A 阻害剤、またはシクロフィリン阻害剤から選択することができる。好ましくは、前記他の D A A は、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、または H C V N S 5 A 阻害剤である。より好ましくは、前記他の D A A は、H C V N S 5 A 阻害剤、例えば米国特許出願公開第2010/0317568号および同2012/0004196号に記載のものである。非常に好ましくは、前記他の D A A は米国特許出願公開第2010/0317568号の実施例35の化合物である。やはり非常に好ましくは、前記他の D A A は、米国特許出願公開第2012/0004196号の実施例3.52の化合物である。

【 0 2 2 5 】

各種尺度を用いて、本発明の方法の有効性を表現することができる。そのような尺度の一つが S V R であり、それは、本明細書で用いられる場合、治療法終了後および治療法終了から少なくとも8週間後（S V R 8）にウィルスが検出不能であること；好ましくは、治療法終了後および治療法終了から少なくとも12週間後（S V R 12）にウィルスが検出不能であること；より好ましくは、治療法終了後および治療法終了から少なくとも16週間後（S V R 16）にウィルスが検出不能であること；非常に好ましくは、治療法終了後および治療法終了から少なくとも24週間後（S V R 24）にウィルスが検出不能であることを意味する。S V R 24 は多くの場合、治癒の機能的定義と考えられ；治療後24週間未満での S V R （例えば、S V R 8 または S V R 12）が高率であることは、S V R 24 が高率であることを予期させるものとなり得る。

【 0 2 2 6 】

一部の実施形態において、本発明の治療法は、H C V 感染を有する対象者の群（例えば、治療未経験対象者）を治療することを含み、その治療法は、12週以内の期間にわたって、または本明細書に開示の別の期間にわたって対象者に少なくとも2種類の D A A を投与することを含み、前記少なくとも2種類の D A A は、本明細書に記載のいずれかの態様、実施形態、実施例および好ましいものによる化合物/塩/プロドラッグ（例えば、実施例1、3、6もしくは7の化合物またはその医薬として許容される塩）および別の D A A を含み、その群の少なくとも約70%、あるいはその群の少なくとも約75%、あるいは

はその群の少なくとも約 80%、あるいはその群の少なくとも約 85%、あるいはその群の少なくとも約 90%、あるいはその群の少なくとも約 95%、あるいはその群の約 100%でSVR（例えば、SVR12またはSVR24）を提供するのに有効な量で対象者に投与される。前記他のDAAは、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCV NS5A阻害剤、またはシクロフィリン阻害剤から選択することができる。好ましくは、前記他のDAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、またはHCV NS5A阻害剤である。より好ましくは、前記他のDAAは、HCV NS5A阻害剤、例えば米国特許出願公開第2010/0317568号および同2012/0004196号に記載のものである。非常に好ましくは、前記他のDAAは、米国特許出願公開第2010/0317568号の実施例35の化合物である。やはり非常に好ましくは、前記他のDAAは、米国特許出願公開第2012/0004196号の実施例3.52の化合物である。

10

【0227】

一部の実施形態において、本発明の治療法は、HCV感染を有するIFN経験対象者（例えば、インターフェロン非応答者）の群を治療することを含み、当該方法は、少なくとも2種類のDAAを対象者に、12週間以内の期間にわたり、または本明細書に開示の別の期間にわたり投与することを含み、前記少なくとも2種類のDAAは、（1）本明細書に記載のいずれかの態様、実施形態、実施例および好ましいものによる化合物/塩/プロドラッグ（以下、「化合物1」であり、それは好ましくは実施例1もしくは実施例3もしくは実施例6もしくは実施例41の化合物またはその医薬として許容される塩である。）、および別のDAA（以下、「化合物2」）を含み、群の少なくとも約50%、あるいは群の少なくとも約55%、あるいは群の少なくとも約60%、あるいは群の少なくとも約65%、あるいは群の少なくとも約70%、あるいは群の少なくとも約75%、あるいは群の少なくとも約80%、あるいは群の少なくとも約85%、あるいは群の少なくとも約90%、あるいは群の少なくとも約95%、またはあるいは群の約100%においてSVR（例えば、SVR12またはSVR24）を提供する上で有効な量で対象者に投与される。

20

【0228】

本明細書に記載のいずれかの態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいて、化合物2は、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCV NS5A阻害剤、またはシクロフィリン阻害剤から選択することができる。好ましくは、化合物2はHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、またはHCV NS5A阻害剤である。より好ましくは、化合物2は、HCV NS5A阻害剤、例えば米国特許出願公開第2010/0317568号および同2012/0004196号に記載のものである。非常に好ましくは、化合物2は、米国特許出願公開第2010/0317568号の実施例35の化合物である。やはり非常に好ましくは、化合物2は、米国特許出願公開第2012/0004196号の実施例3.52の化合物である。

30

【0229】

1態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は8週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2

40

50

種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0230】

別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は7週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0231】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は6週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0232】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は5週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再

発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0233】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は4週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

30

【0234】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は3週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、

40

50

メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0235】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は24週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

20

【0236】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は13から23週間（例えば、治療期間は13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23週から選択される。）続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0237】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は12週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例え

50

ばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本願で使用される場合、HCVポリメラーゼ阻害剤は、ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、または非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤であることができる。

【0238】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は11週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0239】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は10週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222

、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0240】

さらに別の態様において、本発明は、処置を必要とする患者に対して、有効量の少なくとも2種類のDAAの組み合わせを投与することを含むHCV感染の治療方法であって、前記少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む方法の特徴とする。その治療は9週間続き、インターフェロンやリバビリンの投与を含まない。DAA類は、同一または異なる投与回数で投与することができる。治療される患者は、治療未経験患者；再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者または無応答者など（これらに限定されるものではない）の治療経験患者；またはインターフェロン服用ができない患者であってもよい。患者は、例えば、そして非限定的に、HCV遺伝子型1、例えばHCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b；またはHCV遺伝子型2もしくは3；またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していてもよい。当該技術のこの態様による治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効であり得る。そのDAA類は、ほぼ同時にまたは異なる時点で投与することができる。化合物1および化合物2に加えて、前記少なくとも2種類のDAAは、例えばHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される1以上の別のDAAも含むことができる。そのような別のDAAの例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0241】

本発明の方法を用いて、治療未経験患者または治療経験患者を治療することができる。治療経験患者には、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、部分応答者および再発者などがある。本発明の方法を用いて、インターフェロン治療の候補者ではない患者を治療することもできる。インターフェロン治療の候補者ではない患者には、次の群のうちの1以上：インターフェロン不耐性患者、インターフェロン治療を受けることを拒絶する患者、インターフェロン服用から除外される医学的状態を有する患者、およびインターフェロン服用による副作用もしくは感染のリスクが高まる患者などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0242】

本明細書に記載のいずれの方法においても、治療法において、化合物1および化合物2に加えて、1以上の別のDAAを用いても良い。これらの別のDAA類は、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、HCV非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、HCV NS3B阻害剤、HCV NS4A阻害剤、HCV NS5A阻害剤、HCV NS5B阻害剤、HCV侵入阻害剤、シクロフィリン阻害剤、またはこれらの組み合わせであってもよい。

【0243】

この目的に好ましいHCVプロテアーゼ阻害剤には、テラプレビル（Vertex）、ボセプレビル（Merck）、BI-201335（Boehringer Ingelheim）、GS-9451（Gilead）、およびBMS-650032（BMS）などがあるが、これらに限定されるものではない。他の好適なプロテアーゼ阻害剤には、ACH-1095（Achillion）、ACH-1625（Achillion）、ACH-2684（Achillion）、AVL-181（Avila）、AVL-192（Avila）、BMS-650032（BMS）、ダノプレビル（RG7227 / ITMN-191、Roche）、GS-9132（Gilead）、GS-9256（Gilead）、IDX-136（Idenix）、IDX-316（Idenix）、IDX-320（Idenix）、MK-5172（Merck）、ナルラプレビル（Schering-Plough Corp）、PHX-1766（Phenomix）、TMC-435（Tibotec）、パニプレビル（MK-7009、Merck）、VBY708（Virobay）、VX-500（Vertex）、VX-813（Ver

tex)、VX-985(Vertex)、またはこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0244】

本発明での使用に好ましい非ヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤には、GS-9190(Gilead)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、およびVX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem)などがあるが、これらに限定されるものではない。好ましいヌクレオチドHCVポリメラーゼ阻害剤には、PSI-7977(Gilead)、およびPSI-938(Gilead)などがあるが、これらに限定されるものではない。好適なHCVポリメラーゼ阻害剤の他の好適かつ非限定的例には、ANA-598(Anadys)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-791325(BMS)、フィリブビル、GL59728(Glaxo)、GL60667(Glaxo)、GS-9669(Gilead)、IDX-375(Idenix)、MK-3281(Merck)、テゴブビル、TMC-647055(Tibotec)、VCH-759(Vertex & ViraChem)、VCH-916(ViraChem)、VX-759(Vertex)、GS-6620(Gilead)、IDX-102(Idenix)、IDX-184(Idenix)、INX-189(Inhibitex)、MK-0608(Merck)、RG7128(Roche)、TMC64912(Medivir)、GSK625433(GlaxoSmithKline)、BCX-4678(BioCryst)、ALS-2200(Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158(Alios BioPharma/Vertex)、またはこれらの組み合わせなどがある。ポリメラーゼ阻害剤は、ヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、例えばGS-6620(Gilead)、IDX-102(Idenix)、IDX-184(Idenix)、INX-189(Inhibitex)、MK-0608(Merck)、PSI-7977(Gilead)、PSI-938(Gilead)、RG7128(Roche)、TMC64912(Medivir)、ALS-2200(Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158(Alios BioPharma/Vertex)またはこれらの組み合わせであってもよい。ポリメラーゼ阻害剤は、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、例えばPF-00868554(Pfizer)、ANA-598(Anadys)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-791325(BMS)、フィリブビル、GL59728(Glaxo)、GL60667(Glaxo)、GS-9669(Gilead)、IDX-375(Idenix)、MK-3281(Merck)、テゴブビル(Gilead)、TMC-647055(Tibotec)、VCH-759(Vertex & ViraChem)、VCH-916(ViraChem)、VX-222(VCH-222)(Vertex & ViraChem)、VX-759(Vertex)またはこれらの組み合わせであってもよい。

【0245】

好ましいNS5A阻害剤には、BMS-790052(BMS)およびGS-5885(Gilead)などがあるが、これらに限定されるものではない。好適なNS5A阻害剤の非限定的例には、GSK62336805(GlaxoSmithKline)、ACH-2928(Achillion)、AZD2836(Astra-Zeneca)、AZD7295(Astra-Zeneca)、BMS-790052(BMS)、BMS-824393(BMS)、GS-5885(Gilead)、PPI-1301(Presidio)、PPI-461(Presidio)A-831(Arrow Therapeutics)、A-689(Arrow Therapeutics)またはこれらの組み合わせなどがある。

【0246】

好適なシクロフィリン阻害剤の非限定的例には、アリスポロビル (alispovir) (Novartis & Debiopharm)、NM-811 (Novartis)、SCY-635 (Scynexis) またはこれらの組み合わせなどがある。

【0247】

好適なHCV侵入阻害剤の非限定的例には、ITX-4520 (iTherx)、ITX-5061 (iTherx) またはこれらの組み合わせなどがある。

【0248】

本発明の方法に含まれるのに好適な他のDAA剤の具体例には、AP-H005、A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害剤)、A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害剤)、INX08189 (Inhibibitex) (ポリメラーゼ阻害剤)、ITMN-191 (Intermune/Roche) (NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤)、VBY-376 (プロテアーゼ阻害剤) (Virobay)、ACH-1625 (Achillion、プロテアーゼ阻害剤)、IDX136 (Idenix、プロテアーゼ阻害剤)、IDX316 (Idenix、プロテアーゼ阻害剤)、VX-813 (Vertex)、SCH900518 (Schering-Plough)、TMC-435 (Tibotec)、ITMN-191 (Intermune、Roche)、MK-7009 (Merck)、IDX-PI (Novartis)、R7128 (Roche)、PF-868554 (Pfizer) (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤)、PF-4878691 (Pfizer)、IDX-184 (Idenix)、IDX-375 (Idenix、NS5Bポリメラーゼ阻害剤)、PPI-461 (Presidio)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、GS-9190 (Gilead)、BMS-790052 (BMS)、CTS-1027 (Conatus)、GS-9620 (Gilead)、PF-4878691 (Pfizer)、RO5303253 (Roche)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex)、GSK62336805 (GlaxoSmithKline) またはこれらのいずれかの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0249】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型1、例えば1aもしくは1bに感染した患者の治療方法を特徴とする。その方法は、そのような患者に、少なくとも2種類のDAAの組み合わせを、12週間以内(例えば、その期間は12週間である。)、例えば8週間以内(例えば、その期間は8週間である。)にわたって投与することを含み、その治療はインターフェロンおよびリバビリンのいずれの投与も含まず、前記少なくとも2種類のDAAは化合物1および化合物2を含む。化合物1および化合物2は、治療完了後にSVR(例えば、SVR12またはSVR24)を提供する上で治療上有効な量で投与することができる。患者は、治療未経験患者または治療経験患者であってもよい。その治療期間は、12週間以内であることができ、例えば11週間以内、10週間以内、9週間以内など(これらに限定されるものではない)であるが、好ましくは8週間以内、7週間以内、6週間以内、5週間以内、4週間以内、または3週間以内であり、例えばその期間は12週間であるか、その期間は8週間である。

【0250】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型2または3に感染した患者の治療方法を特徴とする。その方法は、そのような患者に、少なくとも2種類のDAAの組み合わせを、12週間以内(例えば、その期間は12週間である。)、例えば8週間以内(例えば、その期間は8週間である。)にわたって投与することを含み、その治療はインターフェロンおよびリバビリンのいずれの投与も含まず、前記少なくとも2種類のDAAは化合物1および化合物2を含む。化合物1および化合物2は、治療完了後にSVR(例えば、SVR12またはSVR24)を提供する上で治療上有効な量で投与することができる。患者は、治療未経験患者または治療経験患者であってもよい。その治療期間は、12週

間以内であることができ、例えば 11 週間以内、10 週間以内、9 週間以内など（これらに限定されるものではない）であるが、好ましくは 8 週間以内、7 週間以内、6 週間以内、5 週間以内、4 週間以内、または 3 週間以内であり、例えばその期間は 12 週間であるか、その期間は 8 週間である。

【0251】

一部の実施形態において、本発明は、HCV 遺伝子型 2 に感染した患者の治療方法の特徴とする。その方法は、そのような患者に、少なくとも 2 種類の DAA の組み合わせを、12 週間以内（例えば、その期間は 12 週間である。）、例えば 8 週間以内（例えば、その期間は 8 週間である。）にわたって投与することを含み、その治療はインターフェロンおよびリバビリンのいずれの投与も含まず、前記少なくとも 2 種類の DAA は化合物 1 および化合物 2 を含む。化合物 1 および化合物 2 は、治療完了後に SVR（例えば、SVR 12 または SVR 24）を提供する上で治療上有効な量で投与することができる。患者は、治療未経験患者または治療経験患者であってもよい。その治療期間は、12 週間以内であることができ、例えば 11 週間以内、10 週間以内、9 週間以内など（これらに限定されるものではない）であるが、好ましくは 8 週間以内、7 週間以内、6 週間以内、5 週間以内、4 週間以内、または 3 週間以内であり、例えばその期間は 12 週間であるか、その期間は 8 週間である。

10

【0252】

一部の実施形態において、本発明は、HCV 遺伝子型 3 に感染した患者の治療方法の特徴とする。その方法は、そのような患者に、少なくとも 2 種類の DAA の組み合わせを、12 週間以内（例えば、その期間は 12 週間である。）、例えば 8 週間以内（例えば、その期間は 8 週間である。）にわたって投与することを含み、その治療はインターフェロンおよびリバビリンのいずれの投与も含まず、前記少なくとも 2 種類の DAA は化合物 1 および化合物 2 を含む。化合物 1 および化合物 2 は、治療完了後に SVR（例えば、SVR 12 または SVR 24）を提供する上で治療上有効な量で投与することができる。患者は、治療未経験患者または治療経験患者であってもよい。その治療期間は、12 週間以内であることができ、例えば 11 週間以内、10 週間以内、9 週間以内など（これらに限定されるものではない）であるが、好ましくは 8 週間以内、7 週間以内、6 週間以内、5 週間以内、4 週間以内、または 3 週間以内であり、例えばその期間は 12 週間であるか、その期間は 8 週間である。

20

30

【0253】

一部の実施形態において、本発明は、HCV 遺伝子型 4 に感染した患者の治療方法の特徴とする。その方法は、そのような患者に、少なくとも 2 種類の DAA の組み合わせを、12 週間以内（例えば、その期間は 12 週間である。）、例えば 8 週間以内（例えば、その期間は 8 週間である。）にわたって投与することを含み、その治療はインターフェロンおよびリバビリンのいずれの投与も含まず、前記少なくとも 2 種類の DAA は化合物 1 および化合物 2 を含む。化合物 1 および化合物 2 は、治療完了後に SVR（例えば、SVR 12 または SVR 24）を提供する上で治療上有効な量で投与することができる。患者は、治療未経験患者または治療経験患者であってもよい。その治療期間は、12 週間以内であることができ、例えば 11 週間以内、10 週間以内、9 週間以内など（これらに限定されるものではない）であるが、好ましくは 8 週間以内、7 週間以内、6 週間以内、5 週間以内、4 週間以内、または 3 週間以内であり、例えばその期間は 12 週間であるか、その期間は 8 週間である。

40

【0254】

一部の実施形態において、本発明は、HCV 遺伝子型 5 に感染した患者の治療方法の特徴とする。その方法は、そのような患者に、少なくとも 2 種類の DAA の組み合わせを、12 週間以内（例えば、その期間は 12 週間である。）、例えば 8 週間以内（例えば、その期間は 8 週間である。）にわたって投与することを含み、その治療はインターフェロンおよびリバビリンのいずれの投与も含まず、前記少なくとも 2 種類の DAA は化合物 1 および化合物 2 を含む。化合物 1 および化合物 2 は、治療完了後に SVR（例えば、SVR

50

12またはSVR24)を提供する上で治療上有効な量で投与することができる。患者は、治療未経験患者または治療経験患者であってもよい。その治療期間は、12週間以内であることができ、例えば11週間以内、10週間以内、9週間以内など(これらに限定されるものではない)であるが、好ましくは8週間以内、7週間以内、6週間以内、5週間以内、4週間以内、または3週間以内であり、例えばその期間は12週間であるか、その期間は8週間である。

【0255】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型6に感染した患者の治療方法の特徴とする。その方法は、そのような患者に、少なくとも2種類のDAAの組み合わせを、12週間以内(例えば、その期間は12週間である。)、例えば8週間以内(例えば、その期間は8週間である。)にわたって投与することを含み、その治療はインターフェロンおよびリバビリンのいずれの投与も含まず、前記少なくとも2種類のDAAは化合物1および化合物2を含む。化合物1および化合物2は、治療完了後にSVR(例えば、SVR12またはSVR24)を提供する上で治療上有効な量で投与することができる。患者は、治療未経験患者または治療経験患者であってもよい。その治療期間は、12週間以内であることができ、例えば11週間以内、10週間以内、9週間以内など(これらに限定されるものではない)であるが、好ましくは8週間以内、7週間以内、6週間以内、5週間以内、4週間以内、または3週間以内であり、例えばその期間は12週間であるか、その期間は8週間である。

【0256】

少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、前記少なくとも2種類のDAAは好ましくは、化合物1および化合物2からなる。好ましくは、化合物1は、実施例3の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物1は、実施例5の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物1は、実施例6の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物1は、実施例7の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物1は、表3から選択される。やはり好ましくは、化合物1は、表4から選択される。

【0257】

少なくとも2種類のDAAが化合物1および化合物2を含む本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、前記少なくとも2種類のDAAは好ましくは、化合物1、化合物2および第3のDAAからなる。好ましくは、化合物1は、実施例3の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物1は、実施例6の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物1は、実施例7の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物1は、実施例41の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物1は、表3から選択される。やはり好ましくは、化合物1は、表4から選択される。

【0258】

特定の患者における具体的な用量レベルは、使用される具体的な化合物、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、併用薬剤および療法を受ける疾患の重度などの各種要素によって決まることは明らかであろう。

【0259】

本明細書に記載のいずれの方法においても、化合物1および化合物2は、単一剤形に共製剤することができる。好適な剤形の非限定的例には、液体または固体剤形などがある。好ましくは、化合物1および化合物2を、DAAのうちの少なくとも一つが非晶質型であるか、医薬として許容される水溶性ポリマーおよび医薬として許容される界面活性剤を含

む基剤中に非常に好ましくは分子状態で分散している単一固体剤形で製剤する。前記他の D A A は、非晶質型であるか、基剤中に分子として分散しているか、異なる形（例えば、結晶型で）で製剤することもできる。より好ましくは、前記 2 種類の D A A のそれぞれが非晶質型であるか、医薬として許容される水溶性ポリマーおよび医薬として許容される界面活性剤を含む基剤中に非常に好ましくは分子状態で分散している。好ましくは、化合物 1 は、実施例 3 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 6 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 4 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 5 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 7 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 3 から選択される。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 4 から選択される。

10

【 0 2 6 0 】

本明細書に記載のいずれの方法においても、治療される患者は、治療未経験患者であってもよい。好ましくは、化合物 1 は、実施例 3 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 6 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 5 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 4 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 7 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 3 から選択される。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 4 から選択される。

20

【 0 2 6 1 】

本明細書に記載のいずれの方法においても、治療される患者は、インターフェロン非応答者であってもよい。好ましくは、化合物 1 は、実施例 3 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 5 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 6 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 7 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 4 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 3 から選択される。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 4 から選択される。

30

【 0 2 6 2 】

本明細書に記載のいずれの方法においても、治療される患者は、インターフェロン無応答者であってもよい。好ましくは、化合物 1 は、実施例 3 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 5 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 6 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 7 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 4 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 3 から選択される。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 4 から選択される。

40

【 0 2 6 3 】

本明細書に記載のいずれの方法においても、治療される患者は、肝硬変がない患者であってもよい。好ましくは、化合物 1 は、実施例 3 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 5 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 6 の化合物またはその

50

医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 7 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 4 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 3 から選択される。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 4 から選択される。

【0264】

本明細書に記載のいずれの方法においても、治療される患者は、肝硬変患者であってもよい。好ましくは、化合物 1 は、実施例 3 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 5 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 6 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 7 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 4 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 3 から選択される。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 4 から選択される。

10

【0265】

本明細書に記載のいずれの方法においても、治療される患者は、代償性肝硬変患者であってもよい。好ましくは、化合物 1 は、実施例 3 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 5 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 6 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 7 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 4 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、実施例 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 3 から選択される。やはり好ましくは、化合物 1 は、表 4 から選択される。

20

【0266】

本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、化合物 1 は好ましくは、実施例 3 の化合物またはその医薬として許容される塩である。

【0267】

本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、化合物 1 は好ましくは、実施例 5 の化合物またはその医薬として許容される塩である。

30

【0268】

本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、化合物 1 は好ましくは、実施例 6 の化合物またはその医薬として許容される塩である。

【0269】

本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、化合物 1 は好ましくは、実施例 7 の化合物またはその医薬として許容される塩である。

40

【0270】

本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、化合物 1 は好ましくは、実施例 4 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。

【0271】

本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、化合物 1 は好ましくは、表 3 から選択される。

【0272】

本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいて

50

も、化合物 1 は好ましくは、表 4 から選択される。

【 0 2 7 3 】

本明細書に記載のいずれの方法、態様、実施形態、実施例および好ましいものにおいても、化合物 1 は好ましくは、実施例 1 の化合物またはその医薬として許容される塩である。

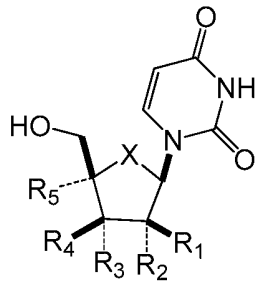
【 0 2 7 4 】

本明細書に記載の式 V I I、V I I I、I X、A、A、A および B のあらゆる化合物、または式 I I I のあらゆる同様のホスホルアミデートプロドラッグは、

【 0 2 7 5 】

【化 2 1】

10

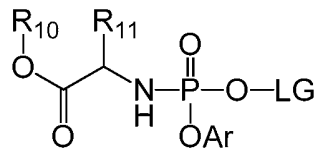


を

20

【 0 2 7 6 】

【化 2 2】

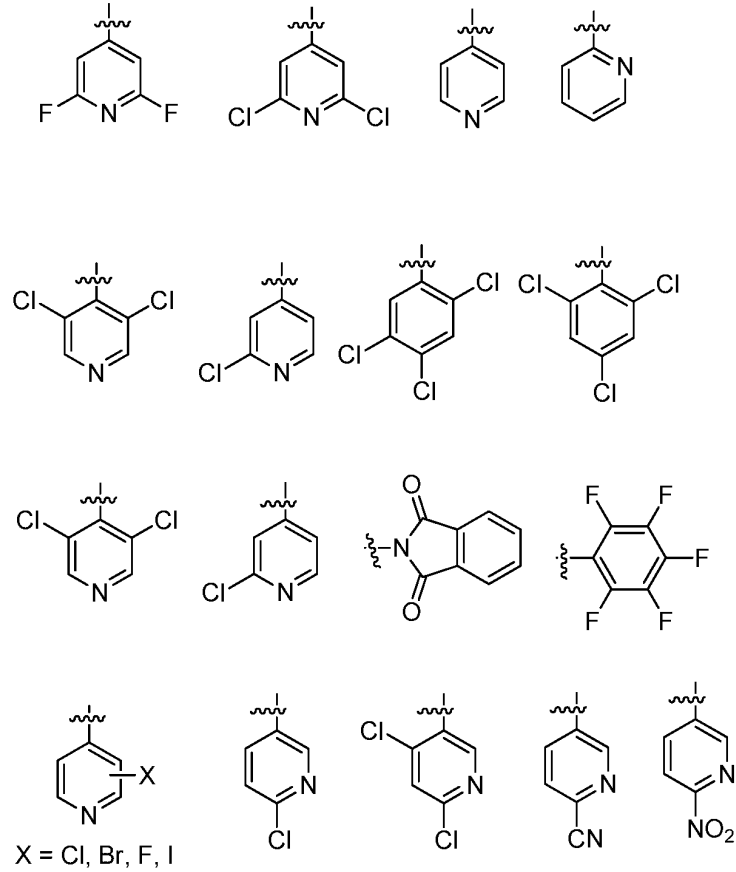


(以下、「ホスホルアミデートプロドラッグ部分化合物」)[式中、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りであり、R₁₀ および R₁₁ はそれぞれ独立に、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ アルキニルであり、Ar はフェニルまたはナフチルであり、LG は、例えば下記の部分：

30

【 0 2 7 7 】

【化 2 3】



10

20

のうちの一つ（これに限定されるものではない）から選択することができる脱離基であり、

、
 L G は別の好適な脱離基であることもできる。] と反応させることで製造することができる。

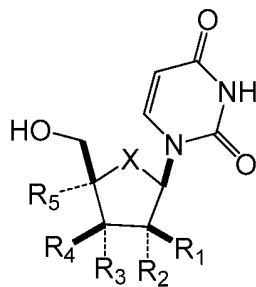
【 0 2 7 8 】

本明細書に記載の式 V I I および V I I I のあらゆる化合物は、

30

【 0 2 7 9 】

【化 2 4】

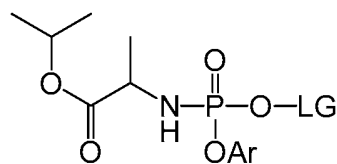


40

を

【 0 2 8 0 】

【化 2 5】



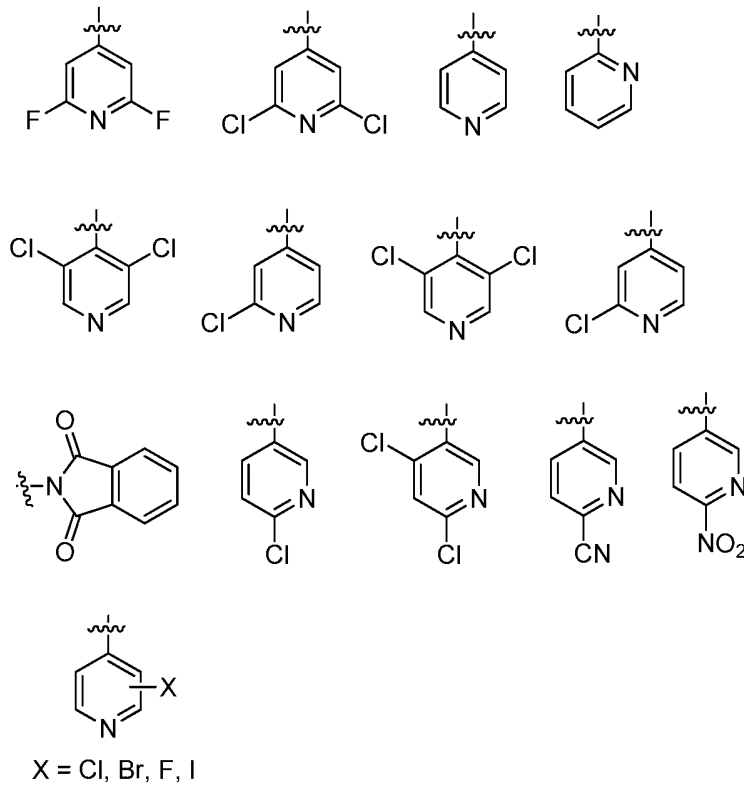
[式中、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りであり、A r はフェ

50

ニルであり、L G は、例えば下記の部分：

【 0 2 8 1 】

【 化 2 6 】



10

20

のうちの一つ（これに限定されるものではない）から選択することができる脱離基であり、

L G は別の好適な脱離基であることもできる。] と反応させることで製造することができる。

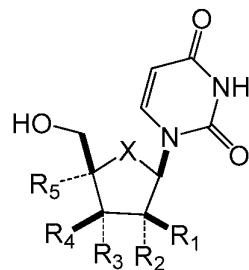
【 0 2 8 2 】

30

本明細書に記載の式 V I I、V I I I、I X、A、A、A および B のあらゆる化合物、または式 I I I のあらゆる同様のホスホルアミデートプロドラッグは、

【 0 2 8 3 】

【 化 2 7 】

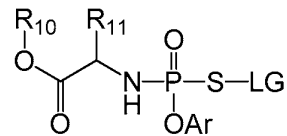


40

を

【 0 2 8 4 】

【化 2 8】

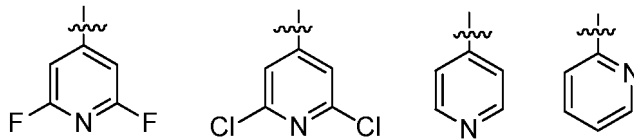


[式中、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りであり、R₁₀ および R₁₁ はそれぞれ独立に、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ アルキニルであり、Ar はフェニルまたはナフチルであり、LG は、例えば下記の部分

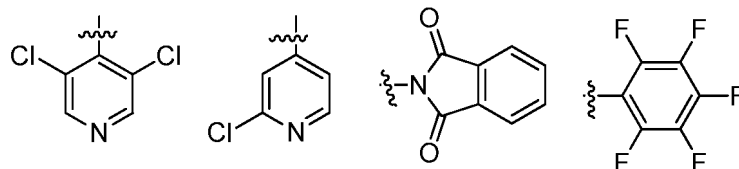
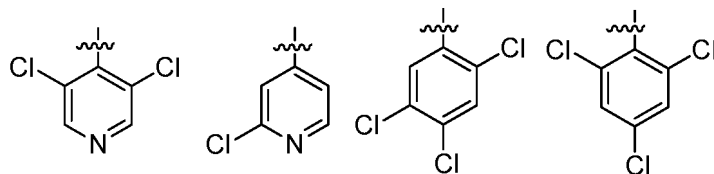
10

【 0 2 8 5】

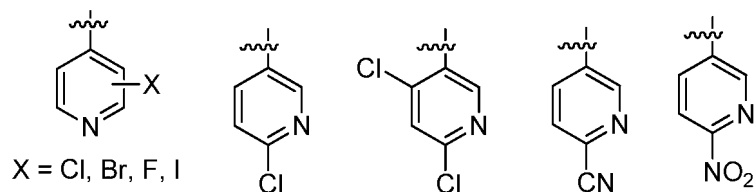
【化 2 9】



20



30



のうちの一つ（これに限定されるものではない）から選択することができる脱離基であり、

40

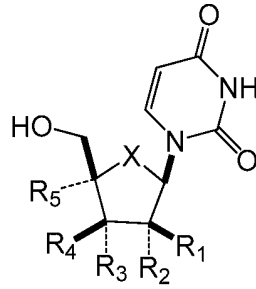
LG は別の好適な脱離基であることもできる。] と反応させることで製造することができる。

【 0 2 8 6】

本明細書に記載の式 V I I および V I I I のあらゆる化合物は、

【 0 2 8 7】

【化 3 0】

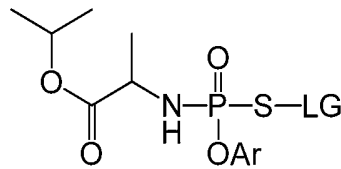


10

を

【 0 2 8 8】

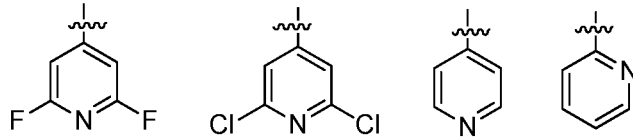
【化 3 1】



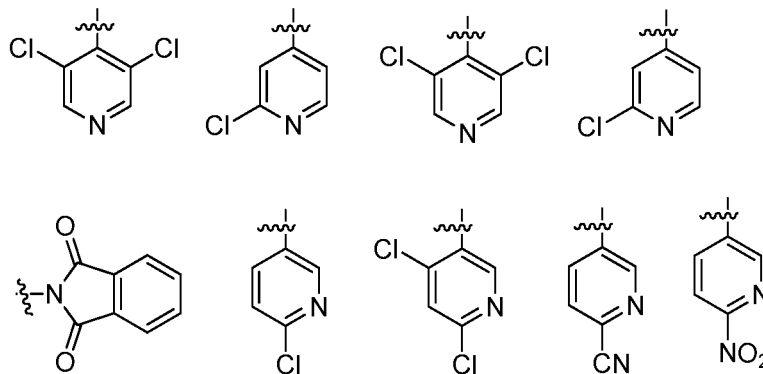
[式中、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表 1 で定義の通りであり、Ar はフェニルであり、LG は、例えば下記の部分： 20

【 0 2 8 9】

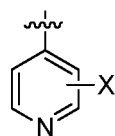
【化 3 2】



30



40



X = Cl, Br, F, I

のうちの一つ（これに限定されるものではない）から選択することができる脱離基であり、

LG は別の好適な脱離基であることもできる。] と反応させることで製造することができる。

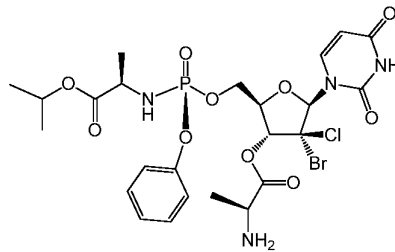
50

【 0 2 9 0 】

H C V 遺伝子型 1 a - H 7 7 に対して調べた場合、

【 0 2 9 1 】

【 化 3 3 】



10

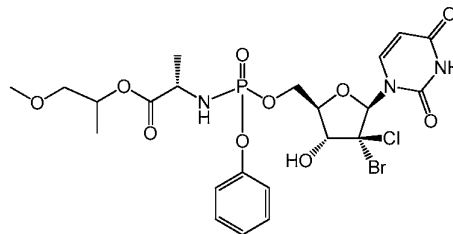
は、113 nM の EC_{50} 値を示した。H C V 遺伝子型 1 b - C o n 1 に対して調べた場合、同じ化合物は、140 nM の EC_{50} 値を示した。1 a - H 7 7 レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数 (TD_{50} / EC_{50}) は、284 倍強であった。

【 0 2 9 2 】

H C V 遺伝子型 1 a - H 7 7 に対して調べた場合、

【 0 2 9 3 】

【 化 3 4 】



20

は、390 nM の EC_{50} 値を示した。H C V 遺伝子型 1 b - C o n 1 に対して調べた場合、同じ化合物は、368 nM の EC_{50} 値を示した。1 a - H 7 7 レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数 (TD_{50} / EC_{50}) は、256 倍強であった。

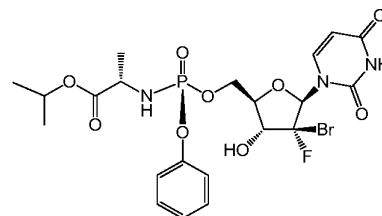
30

【 0 2 9 4 】

H C V 遺伝子型 1 a - H 7 7 に対して調べた場合、

【 0 2 9 5 】

【 化 3 5 】



40

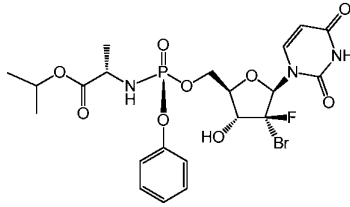
は、56 nM の EC_{50} 値を示した。H C V 遺伝子型 1 b - C o n 1 に対して調べた場合、同じ化合物は、87 nM の EC_{50} 値を示した。1 a - H 7 7 レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数 (TD_{50} / EC_{50}) は、576 倍強であった。

【 0 2 9 6 】

H C V 遺伝子型 1 a - H 7 7 に対して調べた場合、

【 0 2 9 7 】

【化 3 6】



は、約 3 0 0 0 n M の EC_{50} 値を示した。H C V 遺伝子型 1 b - C o n 1 に対して調べた場合、同じ化合物は、約 2 5 0 0 n M の EC_{50} 値を示した。1 a - H 7 7 レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数 (TD_{50} / EC_{50}) は、9 倍であった。

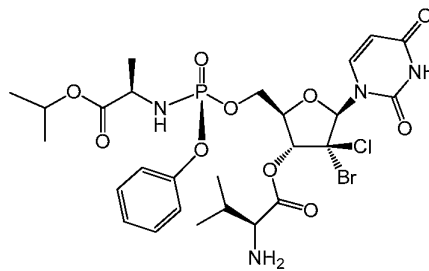
10

【 0 2 9 8 】

H C V 遺伝子型 1 a - H 7 7 に対して調べた場合、

【 0 2 9 9 】

【化 3 7】



20

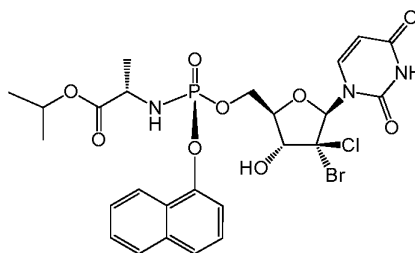
は、1 4 1 n M の EC_{50} 値を示した。H C V 遺伝子型 1 b - C o n 1 に対して調べた場合、同じ化合物は、1 5 8 n M の EC_{50} 値を示した。1 a - H 7 7 レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数 (TD_{50} / EC_{50}) は、7 0 9 倍であった。

【 0 3 0 0 】

H C V 遺伝子型 1 a - H 7 7 に対して調べた場合、

【 0 3 0 1 】

【化 3 8】



30

は、1 0 6 n M の EC_{50} 値を示した。H C V 遺伝子型 1 b - C o n 1 に対して調べた場合、同じ化合物は、1 3 9 n M の EC_{50} 値を示した。1 a - H 7 7 レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数 (TD_{50} / EC_{50}) は、約 3 6 0 倍であった。

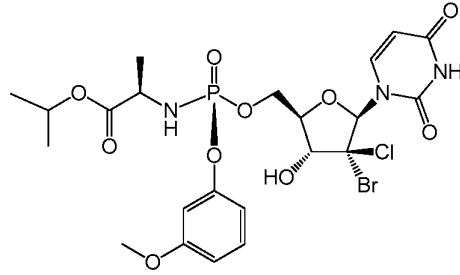
40

【 0 3 0 2 】

H C V 遺伝子型 1 a - H 7 7 に対して調べた場合、

【 0 3 0 3 】

【化 3 9】



は、181 nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、226 nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、551倍であった。

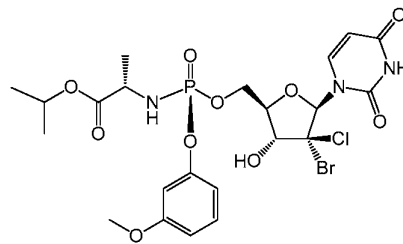
10

【0304】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0305】

【化 4 0】



20

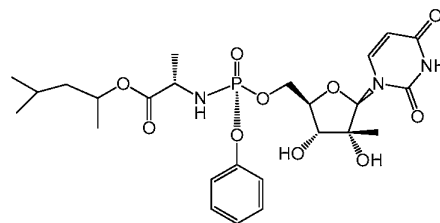
は、98 nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、127 nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、149倍強であった。

【0306】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0307】

【化 4 1】



30

は、13 nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、29 nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、約2049倍であった。

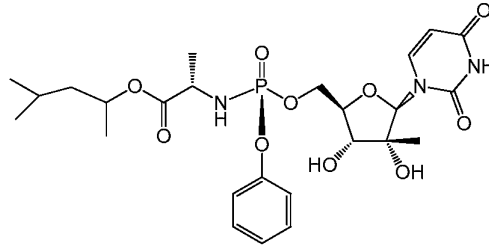
40

【0308】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0309】

【化 4 2】



は、1200 nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、977 nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、82倍強であった。

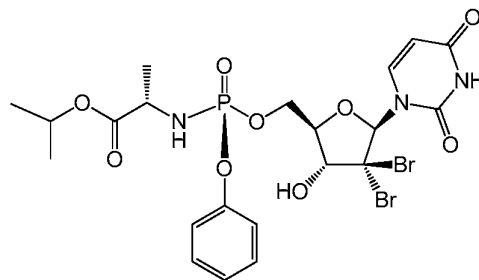
10

【0310】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0311】

【化 4 3】



20

は、480 nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、522 nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レプリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、245倍強であった。

【0312】

理解すべき点として、上記の実施形態および下記の実施例は、説明のために提供されたものであって、本発明を限定するものではない。本発明の範囲内の各種の変更および改変は、本記述から当業者には明らかになる。

30

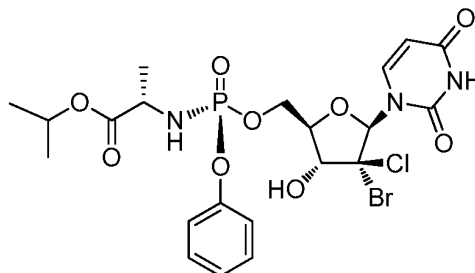
【実施例】

【0313】

実施例1. (S)-イソプロピル2-(((S)-((2R,3R,4R,5R)-4-プロモ-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート

【0314】

【化 4 4】



40

【0315】

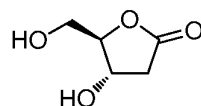
実施例1A. (4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)ジヒドロフ

50

ラン - 2 (3 H) - オン

【 0 3 1 6 】

【 化 4 5 】



【 0 3 1 7 】

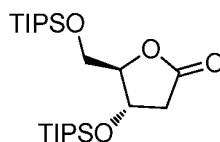
500 mL 丸底フラスコに、2 - デオキシ - D - リボース (10 g、74.6 mmol) および水 (60 mL) を入れ、次に臭素 (59.6 g、373 mmol) を滴下した。内容物を室温で5日間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、tert - ブチルメチルエーテルで抽出した (200 mL で3回)。水溶液層を、水溶液のpHが6に達するまで炭酸銀を加えることで中和した。得られた固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それを酢酸エチル (200 mL) に溶かし、次に硫酸マグネシウムを加えた。終夜攪拌後、固体を濾去し、濾液を濃縮して、標題化合物を油状物として得た (7.72 g、78%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.83 (t、J = 5.9 Hz、1 H)、2.13 (d、J = 4.3 Hz、1 H)、2.57 (dd、J = 18.1、4.0 Hz、1 H)、3.00 (dd、J = 18.0、7.2 Hz、1 H)、3.85 (m、1 H)、3.97 (m、1 H)、4.46 (q、J = 3.2 Hz、1 H)、4.65 (m、1 H)。

【 0 3 1 8 】

実施例 1 B . (4 S , 5 R) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン

【 0 3 1 9 】

【 化 4 6 】



【 0 3 2 0 】

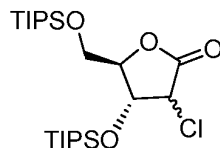
250 mL 丸底フラスコに、実施例 1 A の生成物 (7.5 g、56.8 mmol) および N , N - ジメチルホルムアミド (50 mL) を入れ、次にトリイソプロピルシリルクロライド (30.1 mL、142 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.35 g、2.84 mmol) を加えた。内容物を室温で16時間攪拌した。次に、反応混合物に、塩酸水溶液 (0.5 N、300 mL) を加え、次に酢酸エチルで抽出した (200 mL で3回)。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、0%から25%酢酸エチル/ヘプタンで溶離を行う220 g シリカゲルカラムを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 21.8 g (86%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.04 (m、42 H)、2.47 (dd、J = 17.6、2.0 Hz、1 H)、2.92 (dd、J = 17.6、6.6 Hz、1 H)、3.91 (dd、J = 11.4、2.4 Hz、1 H)、3.96 (dd、J = 11.3、3.0 Hz、1 H)、4.44 (m、1 H)、4.69 (m、1 H)。

【 0 3 2 1 】

実施例 1 C . (4 R , 5 R) - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン

【 0 3 2 2 】

【化 4 7】



【 0 3 2 3 】

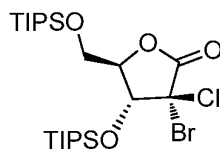
乾燥 (4 R, 5 S) - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (実施例 1 B) (1.54 g, 3.46 mmol) をトルエン (20 mL) とともに 2 回共沸させ、濃縮して乾固させた。次に、その乾燥物をジクロロメタン (20 mL) に溶かし、次にトリエチルアミン (2.90 mL, 20.77 mmol) を加え、冷却して 0 とした。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (1.877 mL, 10.39 mmol) を滴下し、0 で 30 分間攪拌した。2 - クロロ - 1, 3 - ビス (メトキシカルボニル) グアニジン (Palau Chlor) (0.878 g, 3.98 mmol) をジクロロメタン 12 mL に溶かし、注射器によって 15 分かけて滴下して、淡黄色溶液を得た。徐々に、その反応によって、15 から 20 分かけてより深い黄色となった。5 % 酢酸エチル / ヘプタン中で 90 分後の薄層クロマトグラフィー視覚化 (PMA+) によって、ほとんどの原料が消費されて、ほとんど同時に溶出する二つのスポットがあることが示され、それらは相当するクロロアノマーである可能性が高い。飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、攪拌しながら酢酸エチルで希釈した。不溶固体を濾去し、酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物についてさらに、1 : 1 ジクロロメタン / ヘプタンで 2 回目の希釈を行い、不溶物を濾過し、同じ溶媒混合物で洗浄し、濾液を濃縮して、黄色 - 橙赤色油状物を得た。取得物を、0 % から 10 % 酢酸エチル / ヘプタンで溶離を行う 80 g シリカゲルカラムで精製した。所望の生成物を回収したら、それはほぼ 20 分に広いピークとして弱い UV 発色 (254 nm) を示した (0.89 g, 53.6 %)。MS (DCI (+)) m/e 496 (M + N H₄)。

【 0 3 2 4 】

実施例 1 D . (3 R, 4 R, 5 R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン

【 0 3 2 5 】

【化 4 8】



【 0 3 2 6 】

乾燥 (4 R, 5 R) - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (1.49 g, 3.11 mmol) (実施例 1 C) を脱水テトラヒドロフラン (10 mL, 0.3 M) に溶かし、次に N - ブロモコハク酸イミド (0.968 g, 5.44 mmol) を加え、冷却して - 78 として、懸濁液を得た。リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (5.44 mL, 5.44 mmol, 1 M) を注射器によって 10 分間かけて加えて、粘稠黄色溶液を得た。得られた混合物を 45 分間 - 78 に維持し、自由流動性は高くなったがまだ濁っていた。薄層クロマトグラフィー小分けサンプルをメタノールで反応停止し、それは原料のクロロケトンより高い R_f の生成物を示し、原料は消費されていた。10 % 酢酸エチル / ヘプタンでの薄層クロマトグラフィーを、PMA 染色で視覚化し

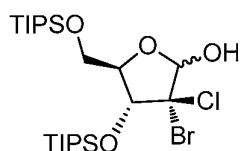
た。反応を1時間進行させ、次にメタノール1 mLで反応停止し、次に飽和塩化アンモニウムを加え、昇温させて室温とし、酢酸エチルで3回抽出し、ブラインで洗浄し、水層を酢酸エチルで逆抽出し、有機層を貯め、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶かし、0%から10%酢酸エチル/ヘプタンで溶離を行う40 g シリカゲルカラムに負荷した。所望の生成物を回収し、濃縮して、やや黄色の粘稠油状物を得た(1.64 g、2.64 mmol、85%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.75 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.24 - 4.10 (m、2H)、3.99 (dd、J = 12.5、1.9 Hz、1H)、1.32 - 0.97 (m、4H)。MS (DCI(+)) m/e 576 (M + NH₄)。

【0327】

実施例1E。(3R, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 2 - オール

【0328】

【化49】



【0329】

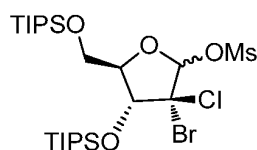
乾燥(3R, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2(3H) - オン(1.64 g、2.94 mmol)(実施例1D)をN₂下にトルエン(25 mL)に溶かし、冷却して-78℃とした。水素化ジイソプロピルアルミニウムのトルエン中溶液(23.51 mL、23.51 mmol、1M)を注射器によってゆっくり加え、反応液を1時間攪拌し、その後、薄層クロマトグラフィー5%酢酸エチル/ヘプタンを行い、PMA + 染色で視覚化して、主要スポットとしての相対的に極性の高いスポットといくつかの小スポット(これらはPMA染色でかすかであった。)を得た。次に、-78℃で飽和ロッシェル塩で反応停止し、次にゆっくり昇温させて環境温度とし、酢酸エチルを加えて、二相の濁った混合物を得て、それを終夜攪拌した。終夜攪拌後、反応液は透明二相混合物となり、それを分液漏斗に移し、有機層を分離した。水相を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせ、それを硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、脱水して、やや黄色の油状物を所望の生成物として得た(1.65 g、2.95 mmol、収率95%)。NMRは、予想されたアノマー混合物を示し、それ以上は精製しなかった。MS (DCI(+)) m/e 578 (M + NH₄)。

【0330】

実施例1F。(3R, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 2 - イルメタンスルホネート

【0331】

【化50】



【0332】

乾燥(3R, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラ

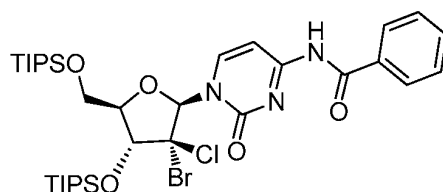
ン - 2 - オール (0 . 7 3 0 g 、 1 . 3 0 3 m m o l) (実施例 1 E) をジクロロメタン (1 5 m L) に溶かし、次にトリエチルアミン (0 . 6 3 6 m L 、 4 . 5 6 m m o l) を加え、冷却して 0 ° とした。メタンスルホニルクロライド (0 . 2 5 6 m L 、 3 . 2 6 m m o l) を注射器によって滴下し、0 ° で 2 0 分間攪拌した後、反応液を終夜昇温させて環境温度とした。その後、反応液は濁った黄色 / 橙赤色となった。酢酸エチルで希釈し、1 N H C l 、次に飽和重炭酸ナトリウム、およびブラインで洗浄した。硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、所望の生成物としての黄色油状物を褐色様黄色油状物として、メシレートアノマーの混合物として得て (0 . 8 2 5 g 、 1 . 2 9 3 m m o l 、 収率 9 9 %) 、それをそれ以上精製せずに用いた。

【 0 3 3 3 】

実施例 1 G . N - (1 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ベンズアミド

【 0 3 3 4 】

【 化 5 1 】



【 0 3 3 5 】

乾燥丸底フラスコ中、窒素雰囲気下に、N - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ベンズアミド (1 . 9 0 2 g 、 8 . 8 4 m m o l) をジクロロエタン (2 0 m L) に懸濁させ、次に N , O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (2 . 3 9 7 g 、 1 1 . 7 8 m m o l) を加え、2 時間加熱還流させて、均一溶液を得た。加熱後に冷却して環境温度とした。乾燥 (3 R , 4 R , 5 R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - イルメタンスルホネート (1 . 8 8 g 、 2 . 9 5 m m o l) (実施例 1 F) をジクロロエタン (2 0 m L) に溶かし、冷却して 0 ° とした後、窒素下に上記溶液に加えた。四塩化スズ (1 . 5 3 5 g 、 5 . 8 9 m m o l) を、上記冷却溶液に滴下した。添加後、反応液を昇温させて環境温度としてから、7 0 ° で 1 6 時間加熱して、暗褐色溶液を得た。2 5 4 n M で視覚化した 3 0 % 酢酸エチル / ヘプタンでの薄層クロマトグラフィーは、アノマーの約 1 : 2 比を示している。飽和重炭酸ナトリウム (1 5 m L) を加えて、濁った混合物を得た。酢酸エチルで希釈し、セライト層で濾過し、酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで再度洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶かし、0 % から 4 0 % 酢酸エチル / ヘプタンで溶離を行う 1 2 0 g シリカゲルカラムに負荷した。アノマーそれぞれについて約 1 : 2 のクロマトグラフィーピーク比が認められ、それらを分離して、アノマーを白色固体として得た (0 . 5 7 0 g 、 2 5 . 6 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 5 2 - 1 1 . 2 6 (m , 1 H) 、 8 . 2 4 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 9 8 (d , 2 H) 、 7 . 6 2 (t , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 5 0 (t , J = 7 . 7 H z , 2 H) 、 7 . 3 9 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) 、 6 . 8 4 (s , 1 H) 、 4 . 3 3 (d , 1 H) 、 4 . 2 0 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) 、 3 . 9 8 (d d , J = 2 0 . 0 , 1 0 . 4 H z , 2 H) 、 1 . 2 5 - 0 . 9 8 (m , 4 2 H) 。 M S (E S I (+)) m / e 7 5 8 (M + 1) 。

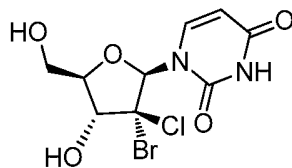
【 0 3 3 6 】

実施例 1 H . 1 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 4 - ヒド

ロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 2 - イル)ピリミジン - 2 , 4
(1 H , 3 H) - ジオン

【 0 3 3 7 】

【 化 5 2 】



10

【 0 3 3 8 】

50 mL 丸底フラスコに、実施例 1 G の生成物 (560 mg、0.739 mmol) および酢酸 (8.47 mL、148 mmol) を入れ、次に水 (1.33 mL、74 mmol) を加え、次にフラスコを 110 で 14 時間加熱した。冷却して室温とした後、溶液を濃縮して油状物とし、トルエンで 2 回磨砕し、残留物を次の反応で直接用いた。次に、取得物をメタノール (20 mL) に溶かし、フッ化アンモニウム (226 mg、6.11 mmol) を加え、混合物を 60 で 17 時間加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を濃縮し、残留物を、0 % から 25 % メタノール / ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルカラムを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗標題化合物 77 mg (37 %) を得た。次に、取得物を、再度、キラルカラムでの超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) を用いて精製した。分取 SFC を、Super Chrom ソフトウェア制御下に動作する THAR / Waters SFC 80 システムで行った。分取 SFC には、8 方カラム切換器、CO₂ ポンプ、調製ポンプ、自動背圧レギュレータ (ABPR)、UV 検出器、および 6 - ポジションフラクションコレクターを搭載した。移動相は、メタノール調整剤で約 2.41 MPa (350 psi) に加圧した絶乾未承認 CO₂ のデュワー瓶によって流量 70 g / 分で供給される超臨界 CO₂ からなるものであった。そのカラムは環境温度であり、背圧レギュレータを、100 バールを維持するように設定した。サンプルを、濃度 19.25 mg / mL でメタノールに溶かし、100 μL (約 2 mg) 注入で調整剤流に負荷した。移動相を、20 % メタノール : CO₂ で定組成に保持した。分画回収を時間で開始した。装置に、5 μm 粒子を充填した 21 mm (内径) × 250 mm (長さ) の寸法の Chiral Cell OJ - H カラムを取り付けた。所望の化合物の保持時間は、2.05 から 2.30 分であった。これによって、標題生成物 41 mg を純度 97 % で得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 3.63 (m、1 H)、3.79 (m、2 H)、4.02 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、5.48 (s、1 H)、5.69 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、6.60 (s、1 H)、6.83 (s、1 H)、8.07 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、11.53 (s、1 H)。MSESI - m / z 341 (M - H)⁺。

20

30

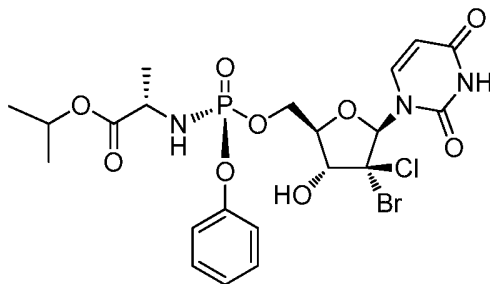
【 0 3 3 9 】

実施例 1 I . (S) - イソプロピル 2 - (((S) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート

40

【 0 3 4 0 】

【化 5 3】



10

【0341】

実施例 1 H の生成物および相当するホスホルアミデートプロドラッグ部分化合物を、反応フラスコ中で混合した。内容物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を抽出し、合わせた有機抽出液を脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、0 % から 100 % 酢酸エチル / ヘプタンで溶離を行うシリカゲルカラムを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製し、次に 0 % から 5 % メタノール / ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルカラムを用いる第 2 のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 41 mg (60 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 6H)、1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、3.79 (m, 1H)、4.00 (m, 1H)、4.08 (m, 1H)、4.30 (m, 2H)、4.84 (m, 1H)、5.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.08 (dd, J = 13.1, 10.1 Hz, 1H)、6.62 (s, 1H)、6.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.20 (m, 3H)、7.36 (m, 2H)、7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、11.58 (s, 1H)。MSESI + m/z 612 (M + H)⁺。

20

【0342】

HCV 遺伝子型 1a - H77 に対して調べた場合、実施例 1 の化合物は、109 nM の EC₅₀ 値を示した。HCV 遺伝子型 1b - Con1 に対して調べた場合、実施例 1 の化合物は、208 nM の EC₅₀ 値を示した。試験中、細胞毒性は全く認められなかった。

【0343】

1a - H77 レプリコン細胞を用いる毒性試験で測定した実施例 1 の化合物の治療指数 (TD₅₀ / EC₅₀) は、約 788 倍であった。

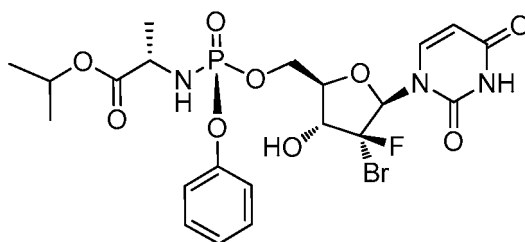
30

【0344】

実施例 2. (S) - イソプロピル 2 - ((S) - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート

【0345】

【化 5 4】



40

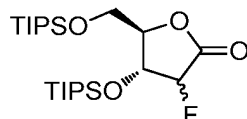
【0346】

実施例 2A. (4R, 5R) - 3 - フルオロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2(3H) - オン

【0347】

50

【化 5 5】



【 0 3 4 8】

テトラヒドロフラン (THF) (40 mL) 中の (4S, 5R) - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (5.466 g, 12.29 mmol) に、N - フルオロベ

10

ンゼンスルホンイミド (5.0562 g, 16.03 mmol) を加え、冷却して -78 とした。1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのトルエン中溶液 (13.5 mL, 13.50 mmol) を 20 分かけて滴下した。さらに 20 分間攪拌した。HCl 水溶液 (1 N, 20 mL) を -78 で滴下することで反応停止し、浴を外し、ヘプタン (40 mL) および HCl (1 N, 50 mL) を加えた。混合物を攪拌し、昇温させて室温とした。層を分離した。有機層を HCl (1 N, 40 mL)、水 (20 mL) およびブライ

ン (20 mL) で洗浄した。合わせた水層をヘプタンで逆抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濃縮した。残留物を、0% から 60% ジクロロメタン/ヘプタンの勾配で溶離を行う Biotage (R) SNAP 340 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得

20

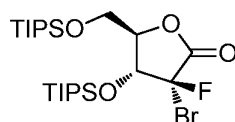
【 0 3 4 9】

実施例 2 B. (3R, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (

30

【 0 3 5 0】

【化 5 6】



)

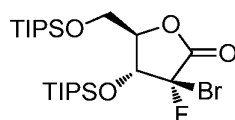
【 0 3 5 1】

実施例 2 C. (3S, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (

40

【 0 3 5 2】

【化 5 7】



)

【 0 3 5 3】

実施例 2 A の生成物 (2.837 g, 6.13 mmol) のテトラヒドロフラン (TH

50

F) (30 mL) 中溶液に N - ブロモコハク酸イミド (1.637 g、9.20 mmol) を加え、冷却して - 78 °C とした。その溶液に、0.5 M カリウムビス(トリメチルシリル)アミドのトルエン中溶液 (25 mL、12.50 mmol) を 18 分間かけて滴下した。10 分間攪拌した。1 N HCl 水溶液 (15 mL) によって - 78 °C で反応停止し、浴を外し、追加の HCl (1 N、35 mL) およびヘプタン (50 mL) を加え、昇温させて室温とした。層を分離した。有機層を HCl (50 mL)、水 (30 mL)、Na₂S₂O₃ (0.1 N、50 × 2 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。合わせた水層をヘプタン (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濃縮した。残留物を、0 % から 5 % 酢酸エチル / ヘプタンの勾配で溶離を行う Biotage (R) SNAP 100 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、少量の実施例 2 C を含む標題化合物実施例 2 B を得た (2.09 g、3.86 mmol、収率 62.9 %)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 0.98 - 1.11 (m、89 H)、3.97 (dd、J = 12.5、1.9 Hz、1 H)、4.05 (dt、J = 7.7、1.9 Hz、1 H)、4.16 (dt、J = 12.5、2.3 Hz、1 H)、4.79 (dd、J = 14.6、7.7 Hz、1 H)。

10

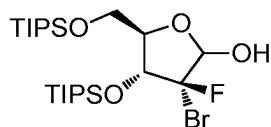
【0354】

実施例 2 D . (3 R , 4 R , 5 R) - 3 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - オール

20

【0355】

【化 58】



【0356】

冷却して - 78 °C とした実施例 2 B および 2 C の生成物 (2.09 g、3.86 mmol) のトルエン (12 mL) 中溶液に、1 M DIABAL - H (4.3 mL、4.30 mmol) のトルエン中溶液を滴下した。その溶液を - 78 °C で 1.5 時間攪拌した。 - 78 °C で 10 % ロッセル塩水溶液 (20 mL) によって反応停止し、混合物を昇温させた。混合物を Celite (R) 層で濾過し、メチル t - ブチルエーテルで洗った。濾液の層を分離した。有機層を 1 N HCl (20 mL で 2 回)、水 (15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄した。脱水し (MgSO₄)、濃縮し、0 % から 30 % ジクロロメタン / ヘプタンの勾配で溶離を行う Biotage (R) SNAP 100 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (1.8052 g、3.32 mmol、収率 86 %)。¹H NMR (501 MHz、クロロホルム-d) ppm 1.04 - 1.21 (m、59 H)、3.48 (d、J = 12.7 Hz、0.4 H)、3.77 - 3.84 (m、2 H)、3.86 - 3.91 (m、2 H)、3.94 (dt、J = 6.6、2.0 Hz、1 H)、4.08 (tdd、J = 4.6、3.5、1.0 Hz、0.4 H)、4.67 (ddd、J = 11.6、4.6、0.9 Hz、0.4 H)、4.72 (dd、J = 12.8、6.6 Hz、1 H)、5.17 (ddd、J = 12.7、5.9、0.9 Hz、0 H)、5.34 (dd、J = 9.2、1.2 Hz、1 H)。

30

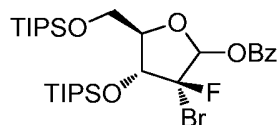
40

【0357】

実施例 2 E . (3 R , 4 R , 5 R) - 3 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - イルベンゾエート

【0358】

【化59】



【0359】

実施例2Dの生成物(1.8052g、3.32mmol)のピリジン(Py)(10mL)中溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(0.041g、0.332mmol)を加え、次に塩化ベンゾイル(0.56mL、4.82mmol)を滴下した。懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、0%から35%ジクロロメタン/ヘプタンの勾配で溶離を行うBiotage(R) SNAP100gシリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(2.15g、3.32mmol、収率100%)。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 0.95-0.99(m, 24H)、1.17(t, J=5.7Hz, 22H)、3.86-3.95(m, 2H)、4.03(dt, J=11.9, 2.3Hz, 1H)、4.84(dd, J=12.3, 8.0Hz, 1H)、6.69(d, J=1.5Hz, 1H)、7.47(d, J=7.7Hz, 2H)、7.61(t, J=7.5Hz, 1H)、8.02-8.06(m, 2H)。

10

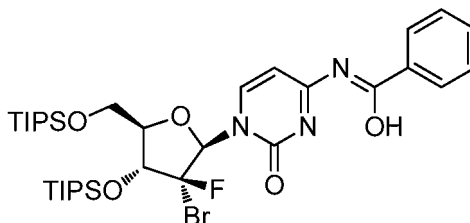
【0360】

実施例2F、(Z)-N-(1-((2R,3R,4R,5R)-3-ブromo-3-フルオロ-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンズイミド酸

20

【0361】

【化60】



30

【0362】

(Z)-N-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ベンズイミド酸(1.0089g、4.69mmol)のクロロベンゼン(5.5mL)中懸濁液に、(E)-トリメチルシリルN-(トリメチルシリル)アセトイミデート(1.2mL、4.89mmol)を加えた。80℃で45分間攪拌し、冷却して室温とした。

【0363】

実施例2Eの生成物(1g、1.544mmol)に、上記ビス-シリル化シトシンの溶液をカニューレで加えた。得られた溶液に、室温で、蒸留したばかりの(114から116、760mmHg)パークロロスタンナン(0.73mL、6.22mmol)を加えた。その溶液を100℃で終夜攪拌した。反応懸濁液をNaHCO₃水溶液(1N、40mL)に室温で投入した。反応フラスコをメチルト-ブチルエーテル(15mL)で洗い、重炭酸塩混合物に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、Celite(R)で濾過し、メチルト-ブチルエーテル(50mL)で洗った。濾液の層を分離し、有機層を水(20mL)、1N HCl(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄した。フィルターケーキおよび反応フラスコをジクロロメタンで洗った。有機層を合わせ、脱水し(MgSO₄)、濃縮して、明黄色油状物を得て、それを、0%から25%酢酸エチル/ヘプタンの勾配で溶離を行うRediSep(R) Rf gold 40gシリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体

40

50

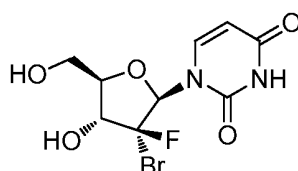
として得た (654.2 mg、0.883 mmol、収率 57.2%)。¹H NMR (501 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.08 (dt、J = 7.4、2.1 Hz、3H)、1.12 - 1.22 (m、5H)、3.95 - 4.01 (m、2H)、4.12 - 4.17 (m、1H)、4.48 (dd、J = 15.6、7.6 Hz、1H)、6.65 (d、J = 4.8 Hz、1H)、7.41 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.50 - 7.55 (m、2H)、7.64 (ddt、J = 7.8、6.9、1.2 Hz、1H)、7.99 - 8.03 (m、2H)、8.21 (d、J = 7.6 Hz、1H)、11.43 (s、1H)；MS (APCI) m/z 741.32 (M+H)⁺。

【0364】

実施例 2 G . 1 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1H, 3H) - ジオン

【0365】

【化 6 1】



【0366】

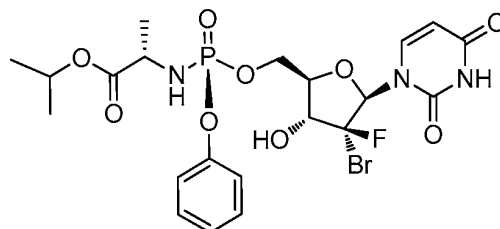
実施例 2 F の生成物 (86.8 mg、0.117 mmol) に、酢酸 (AcOH) (0.6 mL) および水 (0.15 mL) を加えた。懸濁液を 100 で終夜撹拌した。溶液を冷却して室温とし、濃縮した。残留物を、トルエンとともに共沸させ、メタノール (MeOH) (0.3 mL) に溶かした。フッ化アンモニウム (45.5 mg、1.229 mmol) を加え、懸濁液を 60 で終夜撹拌した。アンモニア・フッ化水素酸塩 (27 mg、0.729 mmol) を加え、60 で終夜撹拌し、冷却して室温とした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、10% MeOH / ジクロロメタンで洗った。濾液を濃縮して固体とし、それを、0% から 10% MeOH / ジクロロメタンの勾配で溶離を行う Redi Sep (R) Rf gold 12 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、トルエンとの共沸後に、標題化合物 (33 mg、0.102 mmol、収率 87%) を白色ガム状固体として得た。¹H NMR (501 MHz、DMSO-d₆) ppm 3.63 (ddd、J = 12.5、5.4、3.3 Hz、1H)、3.73 - 3.81 (m、2H)、4.07 - 4.17 (m、1H)、5.33 (t、J = 5.3 Hz、1H)、5.70 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.39 (d、J = 7.7 Hz、1H)、6.67 (d、J = 6.0 Hz、1H)、7.89 (dd、J = 8.2、1.6 Hz、1H)、11.55 (s、1H)；MS (APCI+) m/z 326.27 (M+H)⁺。

【0367】

実施例 2 H . (S) - イソプロピル 2 - (((S) - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート

【0368】

【化 6 2】



【 0 3 6 9 】

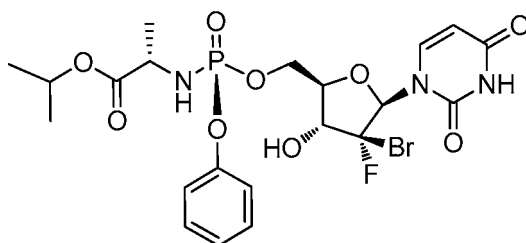
実施例 2 G の生成物 (4 2 . 5 5 m g 、 0 . 0 9 4 m m o l) を、相当するホスホルアミデートプロドラッグ部分化合物と反応させた。得られた生成物をアセトニトリルで希釈し、20%から90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配(60 mL/分)で溶離を行うノヴァ-Pak(R) HR C18、6 μ m、60、40 mm \times 100 mm、Prep Pak カートリッジを用いる逆相 Waters HPLC で精製して、標題化合物を得た(12.88 mg、0.020 mmol、収率43.4%)。¹H NMR (501 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.16 (d、J = 6.3 Hz、6 H)、1.23 (dd、J = 7.1、0.9 Hz、3 H)、3.80 (td、J = 10.2、7.1 Hz、1 H)、4.02 (dt、J = 5.8、2.8 Hz、1 H)、4.16 - 4.26 (m、1 H)、4.31 (ddd、J = 11.9、6.6、2.9 Hz、1 H)、4.86 (p、J = 6.2 Hz、1 H)、5.61 (dd、J = 8.2、2.2 Hz、1 H)、6.07 (dd、J = 13.1、10.0 Hz、1 H)、6.41 (d、J = 11.3 Hz、1 H)、6.83 (s、1 H)、7.18 (dd、J = 7.3、0.9 Hz、1 H)、7.21 (ddt、J = 7.7、2.3、1.2 Hz、2 H)、7.35 - 7.40 (m、2 H)、7.56 (dd、J = 8.1、2.3 Hz、1 H)、11.60 (d、J = 2.2 Hz、1 H)；MS (ESI-) m/z 591.9 (M-H)⁻。

【 0 3 7 0 】

実施例 3 . (S) - イソプロピル 2 - (((S) - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 4 - プロモ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート

【 0 3 7 1 】

【化 6 3】

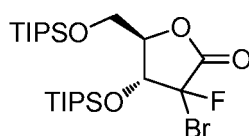


【 0 3 7 2 】

実施例 3 A . (4R, 5R) - 3 - プロモ - 3 - フルオロ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

【 0 3 7 3 】

【化 6 4】



10

20

30

40

50

【0374】

実施例2Bおよび2Cに記載の条件を用いて、標題化合物を製造した。テトラヒドロフラン(THF)(55mL)中の実施例2Aの生成物(5.8357g、12.61mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(2.69028g、15.12mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(15.5mL、15.50mmol)を用いて、標題化合物を1/3.4の比率での実施例2Bおよび2Cの生成物の混合物として得た(5.9467g、9.88mmol、収率78%)。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 1.04 - 1.21(m、58H)、3.94 - 4.12(m、3H)、4.13 - 4.18(m、0.4H)、4.46(ddd、J = 6.4、4.9、2.5Hz、1H)、4.79(ddd、J = 14.6、7.7Hz、0.4H)、4.93(ddd、J = 4.5、2.8Hz、1H)；MS(ESI+) m/z 541.0(M+H)⁺。

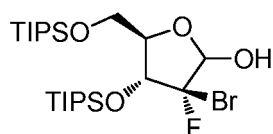
10

【0375】

実施例3B.(3S, 4R, 5R)-3-ブromo-3-フルオロ-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール

【0376】

【化65】



20

【0377】

実施例2Dに記載の条件を用いて、標題化合物を製造した。実施例3Aの生成物(6.0767g、11.22mmol)を用いて、標題化合物を透明物として(3.49g、6.42mmol、収率57.2%)、そして相当するBr, F-ジアステレオマーを含む混合物として(2.8g、5.15mmol、収率45.9%)得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 1.06 - 1.14(m、84H)、3.58(ddd、J = 12.1、1.8Hz、1H)、3.82 - 3.86(m、2H)、3.88 - 3.99(m、4H)、4.08(dtd、J = 5.7、2.3Hz、1H)、4.22(dtd、J = 5.9、4.1、1.8Hz、1H)、4.75(ddd、J = 6.0、3.5Hz、1H)、4.87(ddd、J = 16.1、5.7Hz、1H)、5.15(ddd、J = 9.7、5.5Hz、1H)、5.39(ddd、J = 12.0、2.1Hz、1H)。

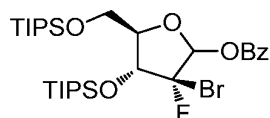
30

【0378】

実施例3C.(3S, 4R, 5R)-3-ブromo-3-フルオロ-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-イルベンゾエート

【0379】

【化66】



40

【0380】

実施例2Eに記載の条件を用いて、標題化合物を製造した。実施例3Bの生成物(3.66566g、6.74mmol)を用いて、標題化合物を無色油状物として得た(4.0742g、6.29mmol、収率93%)。¹H NMR(501MHz、クロロホルム-d) ppm 1.06 - 1.31(m、67H)、3.86(ddd、J = 11.8

50

、2.4 Hz、0.6 H)、3.95 - 4.07 (m、4 H)、4.32 (qd、J = 4.3、1.0.6 Hz、1.2 H)、4.87 (dd、J = 4.2、2.0 Hz、1.2 H)、4.96 (dd、J = 19.6、7.4 Hz、0.6 H)、6.42 (d、J = 9.5 Hz、0.6 H)、6.73 (s、1 H)、7.41 - 7.47 (m、4 H)、7.56 - 7.61 (m、2 H)、8.02 - 8.05 (m、1.2 H)、8.08 - 8.11 (m、2 H)。

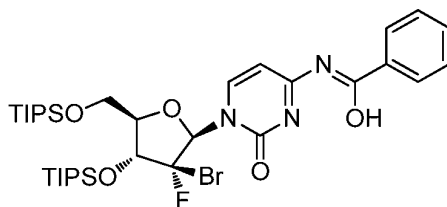
【0381】

実施例3D. (Z)-N-(1-((2R,3S,4R,5R)-3-ブromo-3-フルオロ-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンズイミド酸

10

【0382】

【化67】



【0383】

20

実施例2Fに記載の条件を用いて、標題化合物を製造した。実施例3Cの生成物(4.0742 g、6.29 mmol)を用い、106 で終夜攪拌して、標題化合物を含む取得物を、0%から25%酢酸エチル/ヘプタンの勾配で溶離を行うRediSep(R)

Rf 220 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。取得物を、0%から25%酢酸エチル/ジクロロメタンの勾配で溶離を行うRediSep(R) Rf gold 12 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって再精製して、標題化合物(230.38 mg、0.311 mmol、収率4.94%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) ppm 0.99 - 1.26 (m、4.2 H)、3.98 (dd、J = 12.2、2.9 Hz、1 H)、4.05 (d、J = 8.5 Hz、1 H)、4.17 (dd、J = 12.1、2.4 Hz、1 H)、4.70 (dd、J = 15.5、8.2 Hz、1 H)、6.45 (d、J = 16.0 Hz、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.52 (t、J = 7.7 Hz、4 H)、7.60 - 7.66 (m、2 H)、7.88 - 7.93 (m、2 H)、7.97 - 8.07 (m、3 H)、11.40 (s、2 H)；MS(APCI+) m/z 741.36 (M+H)⁺。

30

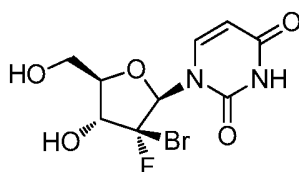
【0384】

実施例3E. 1-((2R,3S,4R,5R)-3-ブromo-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【0385】

40

【化68】



【0386】

実施例2Gに記載の条件を用いて、標題化合物を製造した。実施例3Dの生成物(230.38 mg、0.311 mmol)を用いて、標題化合物を含む取得物を、0%から100%メタノール(MeOH)/ジクロロメタンの勾配で溶離を行うRediSep(R)

50

R f g o l d 12 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。取得物を、0%から40%のアセトニトリル(10% MeOH 含有) / ジクロロメタンの勾配で溶離を行う Red i S e p (R) R f g o l d 12 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって再精製して、標題化合物を得た(59 mg、0.172 mmol、収率55.4%)。¹H NMR(501 MHz、DMSO-d₆) ppm 3.64 (ddd、J = 12.6、5.2、3.0 Hz、1H)、3.79 - 3.87 (m、2H)、4.24 - 4.33 (m、1H)、5.35 (t、J = 5.1 Hz、1H)、5.73 - 5.76 (m、1H)、6.24 (d、J = 16.9 Hz、1H)、6.50 (d、J = 7.1 Hz、1H)、7.84 (d、J = 8.1 Hz、1H)、11.57 (s、1H) ; MS (DCI+) m/z 342.1 (M + NH₄)⁺。

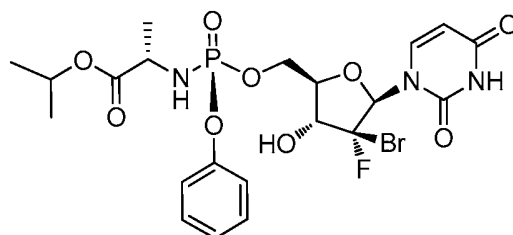
10

【0387】

実施例3F. (S)-イソプロピル2-(((S)-(((2R,3R,4S,5R)-4-ブromo-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート

【0388】

【化69】



20

【0389】

実施例3Eの生成物(26 mg、0.080 mmol)を相当するホスホルアミデートプロドラッグ部分化合物と反応させた。得られた生成物を濃縮し、次に0%から100%酢酸エチル/ジクロロメタンの勾配で溶離を行う Red i S e p (R) R f g o l d 12 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。取得物を、50%アセトン/ヘプタンで溶離する分取薄層クロマトグラフィーによって再精製して、標題化合物(31 mg、0.050 mmol、収率62.6%)を明黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.14 (d、J = 2.2 Hz、6H)、1.23 (dd、J = 7.2、1.0 Hz、3H)、3.74 - 3.86 (m、1H)、4.00 - 4.05 (m、1H)、4.22 - 4.40 (m、2H)、4.86 (7重線、J = 6.3 Hz、1H)、5.63 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.06 (dd、J = 13.0、10.0 Hz、1H)、6.23 (d、J = 17.7 Hz、1H)、6.65 (d、J = 7.1 Hz、1H)、7.16 - 7.24 (m、3H)、7.35 - 7.40 (m、2H)、7.56 (d、J = 8.1 Hz、1H)、11.58 (s、1H) ; MS (ESI+) m/z 593.9 (M + H)⁺。

30

40

【0390】

実施例3の化合物は、遺伝子型1aレプリコンアッセイで、実施例2の化合物と比較して少なくとも約50倍低いEC₅₀を有しており(すなわち、少なくとも50倍活性が高かった。)、遺伝子型1bレプリコンアッセイで、実施例2の化合物と比較して、少なくとも約25倍低いEC₅₀を有していた(すなわち、少なくとも25倍高い活性)。実施例3の化合物は、Hu h - 7 M T T アッセイにおいてかなり低い細胞毒性も示した。実施例3の化合物は、遺伝子型1aおよび1bの両方のレプリコンアッセイで、ソホスブビルより活性であることも示した(すなわち、より低いEC₅₀値)。ヒト肝細胞洗い出し実験で(細胞を100 μMの対象化合物とともに4時間インキュベートし、次に活性三リン酸を24時間で測定した。)、実施例3の化合物は、ソホスブビルと同様の細胞内三リン

50

酸濃度を有していた。イヌ薬物動態肝臓生検実験で（5 mg / kg の単一用量の対象化合物をイヌに投与し、生検およびイヌ肝臓で活性な三リン酸の濃度の測定を、4 時間および 24 時間の両方で行った。）、実施例 3 の化合物は、ソホスブビルと同様またはそれより良好な細胞内三リン酸濃度を示した。

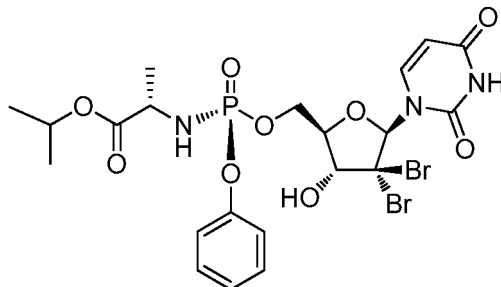
【0391】

実施例 4 . (S) - イソプロピル 2 - (((S) - (((2R, 3R, 5R) - 4, 4 - ジブromo - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート

【0392】

10

【化70】



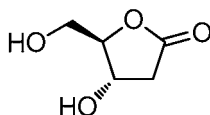
20

【0393】

実施例 4 A . (4S, 5R) - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

【0394】

【化71】



【0395】

30

500 mL 丸底フラスコに、2 - デオキシ - D - リボース（10 g、74.6 mmol）および水（60 mL）を入れ、次に臭素（59.6 g、373 mmol）を滴下した。内容物を室温で5日間攪拌した。反応混合物を水（300 mL）で希釈し、tert - ブチルメチルエーテルで抽出した（200 mL で3回）。水溶液のpHが6に達するまで炭酸銀を加えることで、水層を中和した。得られた固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それを酢酸エチル（200 mL）に溶かし、次に硫酸マグネシウムを加えた。終夜攪拌後、固体を濾去し、濾液を濃縮して、標題化合物を油状物として得た（7.72 g、78%）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） 1.83（t、J = 5.9 Hz、1H）、2.13（d、J = 4.3 Hz、1H）、2.57（dd、J = 18.1、4.0 Hz、1H）、3.00（dd、J = 18.0、7.2 Hz、1H）、3.85（m、1H）、3.97（m、1H）、4.46（q、J = 3.2 Hz、1H）、4.65（m、1H）。

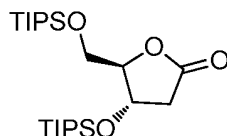
40

【0396】

実施例 4 B . (4S, 5R) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

【0397】

【化 7 2】



【0398】

250 mL 丸底フラスコに、実施例 4 A の生成物 (7.5 g、56.8 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) を入れ、次にトリイソプロピルシリルクロライド (30.1 mL、142 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.35 g、2.84 mmol) を加えた。内容物を室温で 16 時間撹拌した。その反応混合物に、塩酸水溶液 (0.5 N、300 mL) を加え、次に酢酸エチルで抽出した (200 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、0 % から 25 % 酢酸エチル / ヘプタンで溶離を行う 220 g シリカゲルカラムを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 21.8 g (86 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.04 (m、42 H)、2.47 (dd、J = 17.6、2.0 Hz、1 H)、2.92 (dd、J = 17.6、6.6 Hz、1 H)、3.91 (dd、J = 11.4、2.4 Hz、1 H)、3.96 (dd、J = 11.3、3.0 Hz、1 H)、4.44 (m、1 H)、4.69 (m、1 H)。

10

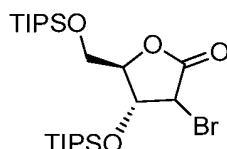
20

【0399】

実施例 4 C . (4 R , 5 R) - 3 - ブロモ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン

【0400】

【化 7 3】



30

【0401】

(4 R , 5 S) - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (実施例 4 B) (5.0 g、11.24 mmol) をトルエンとともに共沸させ (20 mL で 2 回)、濃縮して乾固させた。取得物をジクロロメタン (50 mL) に溶かし、次にトリエチルアミン (9.40 mL、67.4 mmol) を加え、冷却して 0 ° とした。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (6.09 mL、33.7 mmol) を滴下し、0 ° で 30 分間撹拌した。N - ブロモコハク酸イミド (NBS) (0.878 g、3.98 mmol) をジクロロメタン 50 mL に溶かし、5 分間かけて注射器によって滴下し、得られた混合物を 0 ° でさらに 90 分間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、0 % から 10 % 酢酸エチル / ヘプタンで溶離を行う 220 g シリカゲルカラムを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 1.98 g (34 %) を得た。MS (ESI (+)) m / e 540 (M + NH₄)。

40

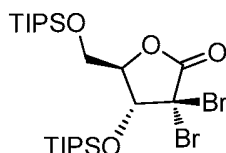
【0402】

実施例 4 D . (4 R , 5 R) - 3 , 3 - ジブロモ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン

【0403】

50

【化 7 4】



【0 4 0 4】

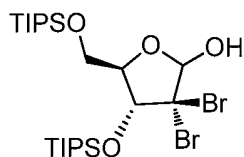
乾燥 (4 R, 5 R) - 3 - ブロモ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (1.85 g, 3.53 mmol) (実施例 4 C) を脱水テトラヒドロフラン (20 mL) に溶かし、次に 1, 2 - ジブロモテトラクロロエタン (1.73 g, 5.30 mmol) を加え、冷却して - 78 とした。リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (5.30 mL, 5.30 mmol, 1 M) を注射器によって 5 分かけて加えて、無色均一溶液を得た。混合物を、60 分間にわたり - 78 に維持した。次に、酢酸 0.25 mL で反応停止し、次に半飽和飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、昇温させて室温とし、酢酸エチルで 3 回抽出し、ブラインで洗浄し、水層を酢酸エチルで逆抽出し、有機層を貯め、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。次に、残留物を 0 % から 5 % 酢酸エチル / ヘプタンでカラム精製した。所望の生成物を回収し、濃縮して、所望の生成物を無色油状物として得た (1.45 g, 68 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.03 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.22 - 4.18 (m, 2 H), 3.98 (dd, J = 13.3, 1.7 Hz, 1 H), 1.32 - 1.08 (m, 42 H)。MS (ESI (+)) m/e 620 (M + NH₄)。 10

【0 4 0 5】

実施例 4 E. (4 R, 5 R) - 3, 3 - ジブロモ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - オール

【0 4 0 6】

【化 7 5】



【0 4 0 7】

乾燥 (4 R, 5 R) - 3, 3 - ジブロモ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (1.4 g, 2.32 mmol) (実施例 4 D) を、N₂ 下にトルエン (10 mL) に溶かし、冷却して - 78 とした。水素化ジイソプロピルアルミニウムのトルエン中溶液 (2.56 mL, 2.56 mmol, 1 M) を注射器によって 2 分の時間をかけてゆっくり加え、混合物を 30 分間攪拌し、その後に薄層クロマトグラフィーによって調べた。次に、この温度で飽和ロッシェル塩 (1.0 M 水溶液 15 mL) によって反応停止し、ゆっくり昇温させて環境温度とし、ヘプタンを加えて、二相の濁った混合物を得て、それを終夜攪拌した。終夜攪拌後、反応液をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗った。水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、次に残留物を 0 % から 10 % 酢酸エチル / ヘプタンでカラム精製して、所望の生成物 (790 mg, 56 %) をラクトールアノマーの無色混合物として得た。NMR は、予想通りのアノマー混合物を示しているが、それ以上精製しなかった。 40

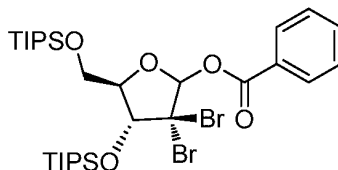
【0 4 0 8】

実施例 4 F. (4 R, 5 R) - 3, 3 - ジブロモ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 50

2 - イルベンゾエート

【0409】

【化76】



【0410】

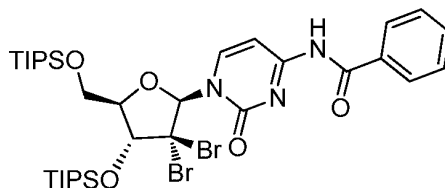
乾燥(4R, 5R) - 3, 3 - ジブromo - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 2 - オール(0.780g, 1.29mmol)(実施例4E)をピリジン(5mL)に溶かし、冷却して0とし、次に塩化ベンゾイル(0.225mL, 1.94mmol)を注射器によって滴下した。この混合物を室温で2時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで希釈し、半飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機抽出液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、残留物を0%から10%酢酸エチル/ヘプタンでカラム精製して、所望の生成物(840mg, 92%)をベンゾエートアノマーの無色油状物として得た。NMRは、予想通りのアノマー混合物を示しているが、それ以上精製しなかった。MS(ESI(+))m/e 726(M+NH₄)。

【0411】

実施例4G. N - (1 - ((2R, 4R, 5R) - 3, 3 - ジブromo - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)ベンズアミド

【0412】

【化77】



【0413】

乾燥丸底フラスコ中、窒素雰囲気下にN - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)ベンズアミド(243mg, 1.13mmol)をクロロベンゼン(3mL)に懸濁させ、次にN, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(0.35mL, 1.41mmol)を加え、80で45分間加熱して均一溶液を得た。次に、加熱後に、混合物を冷却して環境温度とした。乾燥N - (1 - ((2R, 4R, 5R) - 3, 3 - ジブromo - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)ベンズアミド(400mg, 0.564mmol)(実施例4F)をクロロベンゼン(3mL)に溶かし、混合物に加え、次に塩化スズ(IV)(0.199mL, 1.69mmol)を滴下した。添加後、反応液を80で2時間加熱した。次に、飽和重炭酸ナトリウム(10mL)を加えて、濁った混合物を得た。酢酸エチルで希釈し、混合物を30分間攪拌してから、セライト層で濾過し、酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで再度洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、0%から50%酢酸エチル/ヘプタンで溶離を行うカラムで精製した。アノマーそれぞれについて約1:2のクロマトグラフィーピーク比率が認められ、それを分離して、アノマーを無色固体と

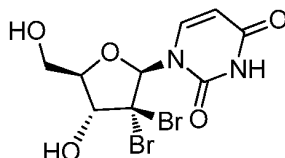
して得た (0.22 g、49%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 1.42 (m、1H)、8.20 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.96 (d、2H)、7.59 (m、1H)、7.48 (m、2H)、7.36 (m、1H)、6.83 (s、1H)、4.45 (d、1H)、4.19 (m、1H)、3.95 (m、2H)、1.25 - 0.98 (m、42H)。MS (ESI(+)) m/e 802 (M+H)。

【0414】

実施例 4 H. 1 - ((2R, 4R, 5R) - 3, 3 - ジブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【0415】

【化78】



【0416】

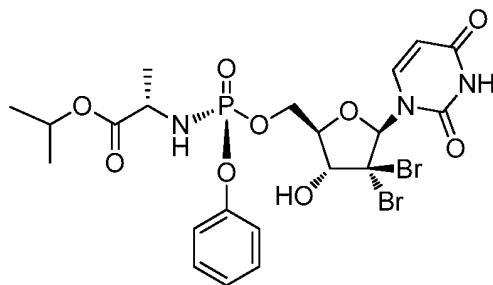
25 mL 丸底フラスコに、実施例 4 G の生成物 (210 mg、0.262 mmol) および酢酸 (3.0 mL、52.4 mmol) を入れ、次に水 (0.944 mL、52.4 mmol) を加え、フラスコを 110 ° で 23 時間加熱した。冷却して室温とした後、溶液を濃縮して油状物とし、トルエンで 2 回磨砕し、残留物を次の反応で直接用いた。次に、取得物をメタノール (3 mL) に溶かし、フッ化アンモニウム (97 mg、2.62 mmol) を加え、混合物を 60 ° で 21 時間加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を濃縮し、残留物を、0% から 10% メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルカラムを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 45 mg (46%) を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 1.47 (s、1H)、8.04 (d、J = 8.6 Hz、1H)、6.78 (s、1H)、6.60 (s、1H)、5.68 (d、J = 8.1 Hz、1H)、5.45 (m、1H)、4.15 (d、J = 8.6 Hz、1H)、3.78 (m、2H)、3.61 (m、1H)。MS ESI - m/z 385 (M-H)⁺。

【0417】

実施例 4 I. (S) - イソプロピル 2 - (((S) - (((2R, 3R, 5R) - 4, 4 - ジブロモ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート

【0418】

【化79】



【0419】

実施例 4 H の生成物 (42 mg、0.109 mmol) を、相当するホスホリアミデートプロドラッグ部分化合物と反応させた。得られた生成物を酢酸エチルで抽出した (10 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、0% から 100% 酢酸エチル/ヘプタンで溶離を行うシリカゲルカラムを

10

20

30

40

50

用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 46 mg (65%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.58 (s、1H)、7.62 (d、J = 5.9 Hz、1H)、7.36 (m、2H)、7.19 (m、3H)、6.95 (m、1H)、6.63 (s、1H)、6.07 (m、1H)、5.56 (d、J = 8.2 Hz、1H)、4.83 (m、1H)、4.15 (m、3H)、4.01 (m、1H)、3.81 (m、1H)、1.21 (d、J = 7.1 Hz、3H)、1.14 (d、J = 6.2 Hz、6H)。MSESI - m/z 654 (M-H)⁺。

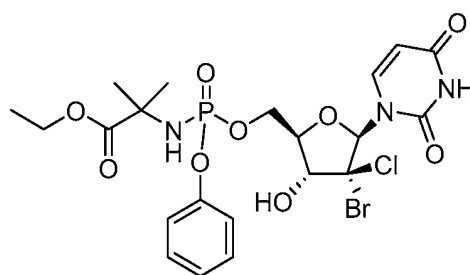
【0420】

実施例 5 . エチル 2 - (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

10

【0421】

【化80】



20

【0422】

実施例 1 H からの生成物 (744 mg、2.178 mmol) の脱水 THF (10 mL) および DMPU (1 mL) 中溶液を冷却して 0 とした。1.0 M tert - ブチルマグネシウムクロライドの THF 中溶液 (2.396 mL、2.396 mmol) を滴下し、得られた混合物を 30 分間攪拌してから、相当するホスホリアミデートプロドラッグ部分化合物を 1 回で加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、12 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 溶液で反応停止し、混合物をジクロロメタンで抽出した (2 回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、生成物を、5% から 95% アセトニトリル / 水 (0.1% TFA) の溶媒勾配を用いる C18 HPLC によって単離した。標題化合物を無色固体として得た (0.82 g、62%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.57 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.70 - 7.54 (m、1H)、7.40 - 7.32 (m、2H)、7.23 - 7.12 (m、3H)、7.01 (s、1H)、6.63 (s、1H)、6.03 - 5.91 (m、1H)、5.57 - 5.48 (m、1H)、4.42 - 4.25 (m、2H)、4.13 - 3.97 (m、4H)、1.40 - 1.30 (m、6H)、1.15 - 1.09 (m、3H)。

30

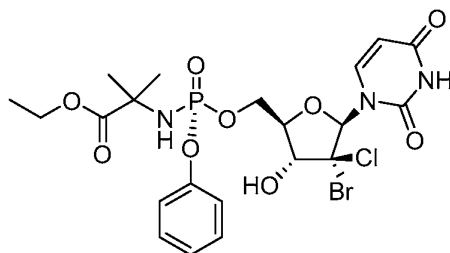
【0423】

実施例 6 . エチル 2 - (((R) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

40

【0424】

【化 8 1】



【0425】

10

実施例 1 C からの生成物を、超臨界 CO_2 および 40% メタノールからなる定組成移動相で溶離を行う Chiralpak AD-H カラムを用いるキラル SFC クロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は、溶出した 2 種類の立体異性体のうちの最初のものであった。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 4H), 1.37 - 1.34 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

20

【0426】

実施例 6 の化合物は、遺伝子型 1 a レプリコンアッセイで約 2 から 3 μM の EC_{50} 値および遺伝子型 1 b レプリコンアッセイで約 2 から 3 μM の EC_{50} 値を示した。ヒト肝細胞洗い出し実験で (細胞を 100 μM の対象化合物とともに 4 時間インキュベートし、次に活性三リン酸を 24 時間で測定した。)、実施例 6 の化合物は、実施例 1 の化合物より有意に高い細胞内三リン酸濃度を示した。イヌ薬物動態肝臓生検実験で (5 mg/kg の単一用量の対象化合物をイヌに投与し、生検およびイヌ肝臓で活性な三リン酸の濃度の測定を、4 時間および 24 時間の両方で行った。)、実施例 6 の化合物はやはり、実施例 1 の化合物より有意に高い細胞内三リン酸濃度を示した。

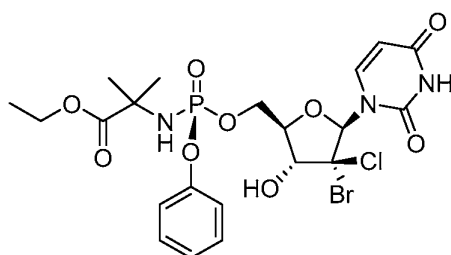
【0427】

30

実施例 7 . エチル 2 - (((S) - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

【0428】

【化 8 2】



40

【0429】

実施例 1 C からの生成物を、超臨界 CO_2 および 40% メタノールからなる定組成移動相で溶離を行う Chiralpak AD-H カラムを用いるキラル SFC クロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は、溶出した 2 種類の立体異性体のうちの 2 番目のものであった。 ^1H NMR (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8$

50

、6、7.3 Hz、2 H)、7.24 - 7.14 (m、3 H)、7.01 (s、1 H)、6.62 (s、1 H)、5.96 (d、J = 9.6 Hz、1 H)、5.52 (dd、J = 8.2、2.2 Hz、1 H)、4.40 - 4.25 (m、2 H)、4.14 - 3.97 (m、4 H)、1.37 (s、3 H)、1.33 (s、3 H)、1.12 (t、J = 7.1 Hz、3 H)。

【0430】

実施例7の化合物は、遺伝子型1aレプリコンアッセイで約0.6 μMのEC₅₀値および遺伝子型1bレプリコンアッセイで約1 μMのEC₅₀値を示した。ヒト肝細胞洗い出し実験で(細胞を100 μMの対象化合物とともに4時間インキュベートし、次に活性三リン酸を24時間で測定した。)、実施例7の化合物は、実施例1の化合物より有意に高い細胞内三リン酸濃度を示した。イヌ薬物動態肝臓生検実験で(5 mg / kgの単一用量の対象化合物をイヌに投与し、生検およびイヌ肝臓で活性な三リン酸の濃度の測定を、4時間および24時間の両方で行った。)、実施例7の化合物はやはり、実施例1の化合物より有意に高い細胞内三リン酸濃度を示した。

10

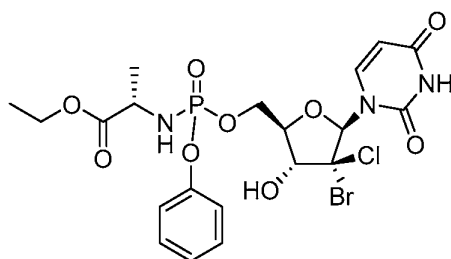
【0431】

実施例8. エチル(((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル) - L - アラニネート

【0432】

20

【化83】



【0433】

30

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.56 (s、1 H)、7.62 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.35 (ddd、J = 9.3、7.2、2.1 Hz、2 H)、7.22 - 7.11 (m、3 H)、7.08 - 6.93 (m、1 H)、6.64 - 6.58 (m、1 H)、6.17 - 6.03 (m、1 H)、5.58 - 5.51 (m、1 H)、4.41 - 4.21 (m、2 H)、4.02 (qd、J = 7.1、2.1 Hz、4 H)、3.88 - 3.73 (m、1 H)、1.23 - 1.09 (m、6 H)。

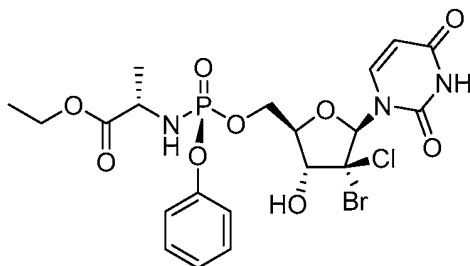
【0434】

実施例9. エチル((S) - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル) - L - アラニネート

40

【0435】

【化 8 4】



【0436】

10

実施例 8 からの生成物を、35%メタノール/超臨界CO₂で溶離を行うChiralpak AD-Hカラムを用いるキラルSFCクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.55 (s、1 H)、7.62 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.40 - 7.31 (m、2 H)、7.21 - 7.11 (m、3 H)、7.04 (s、1 H)、6.63 (s、1 H)、6.12 (dd、J = 12.8、9.9 Hz、1 H)、5.55 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、4.38 (dd、J = 12.0、5.6 Hz、1 H)、4.33 - 4.23 (m、1 H)、4.08 - 3.95 (m、4 H)、3.85 - 3.71 (m、1 H)、1.18 (dd、J = 7.1、1.2 Hz、3 H)、1.11 (t、J = 7.1 Hz、3 H)。

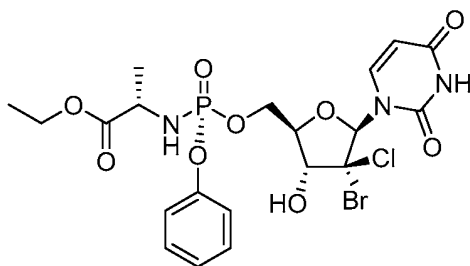
【0437】

20

実施例 10. エチル((R)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

【0438】

【化 8 5】



30

【0439】

実施例 8 からの生成物を、35%メタノール/超臨界CO₂で溶離を行うChiralpak AD-Hカラムを用いるキラルSFCクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (501 MHz、DMSO-d₆) 11.58 (s、1 H)、7.63 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.39 - 7.34 (m、2 H)、7.23 - 7.15 (m、3 H)、6.99 (d、J = 5.8 Hz、1 H)、6.62 (s、1 H)、6.10 (dd、J = 13.0、10.0 Hz、1 H)、5.56 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、4.37 - 4.24 (m、2 H)、4.11 - 3.97 (m、4 H)、3.89 - 3.79 (m、1 H)、1.23 (dd、J = 7.2、0.9 Hz、3 H)、1.14 (t、J = 7.1 Hz、3 H)。

40

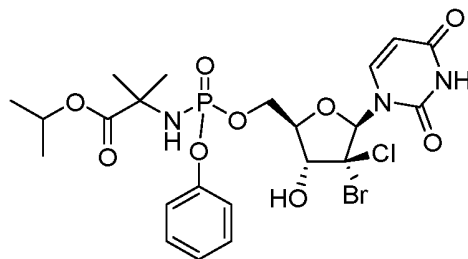
【0440】

実施例 11. イソプロピル2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート

【0441】

50

【化 8 6】



【 0 4 4 2 】

10

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 11.60 - 11.55 (m、1H)、7.70 - 7.55 (m、1H)、7.41 - 7.31 (m、2H)、7.25 - 7.12 (m、3H)、7.05 - 6.94 (m、1H)、6.66 - 6.59 (m、1H)、5.98 - 5.85 (m、1H)、5.55 - 5.47 (m、1H)、4.88 - 4.77 (m、1H)、4.41 - 4.25 (m、2H)、4.13 - 3.96 (m、2H)、1.38 - 1.30 (m、6H)、1.16 - 1.10 (m、6H)。

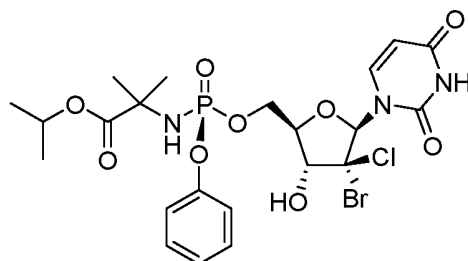
【 0 4 4 3 】

実施例 12 . イソプロピル 2 - (((S) - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

20

【 0 4 4 4 】

【化 8 7】



30

【 0 4 4 5 】

実施例 11 からの生成物を、30% イソプロパノール / 超臨界 CO_2 で溶離を行う Chiralpak OJ - H カラムを用いるキラル SFC クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (501 MHz、DMSO- d_6) 11.53 (s、1H)、7.66 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.39 - 7.33 (m、2H)、7.24 - 7.19 (m、2H)、7.17 (t、 $J = 7.4$ Hz、1H)、6.99 (d、 $J = 5.7$ Hz、1H)、6.62 (s、1H)、5.89 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、5.52 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、4.83 (7 重線、 $J = 6.4$ Hz、1H)、4.41 - 4.26 (m、2H)、4.14 - 3.97 (m、2H)、1.36 (s、3H)、1.32 (s、3H)、1.13 (t、 $J = 6.4$ Hz、6H)。

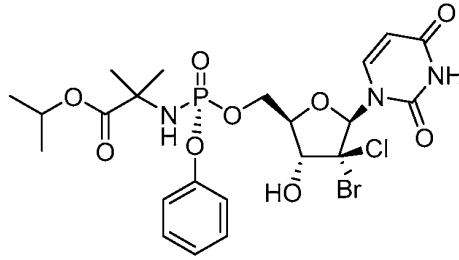
40

【 0 4 4 6 】

実施例 13 . イソプロピル 2 - (((R) - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

【 0 4 4 7 】

【化 8 8】



【0448】

10

実施例 11 からの生成物を、30% イソプロパノール / 超臨界 CO_2 で溶離を行う Chiralpak OJ-H カラムを用いるキラル SFC クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 11.56 (s、1H)、7.57 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、7.34 (dd、 $J = 8.5$ 、7.3 Hz、2H)、7.23 - 7.17 (m、2H)、7.17 - 7.09 (m、1H)、7.03 (s、1H)、6.62 (s、1H)、5.93 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、5.48 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、4.82 (7 重線、 $J = 6.3$ Hz、1H)、4.43 - 4.22 (m、2H)、4.01 (s、2H)、1.35 - 1.32 (m、3H)、1.30 (s、3H)、1.12 (t、 $J = 6.0$ Hz、6H)。

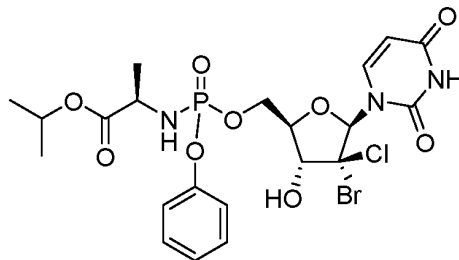
【0449】

20

実施例 14 . イソプロピル ((((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - D - アラニネート

【0450】

【化 8 9】



30

【0451】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 11.61 - 11.56 (m、1H)、7.71 - 7.54 (m、1H)、7.36 (dd、 $J = 8.6$ 、7.1 Hz、2H)、7.26 - 7.13 (m、3H)、7.08 - 6.95 (m、1H)、6.63 (s、1H)、6.19 - 6.00 (m、1H)、5.62 - 5.51 (m、1H)、4.89 - 4.77 (m、1H)、4.42 - 4.24 (m、1H)、4.14 - 3.96 (m、2H)、3.82 - 3.70 (m、1H)、1.22 - 1.16 (m、3H)、1.13 (dt、 $J = 5.6$ 、2.7 Hz、6H)。

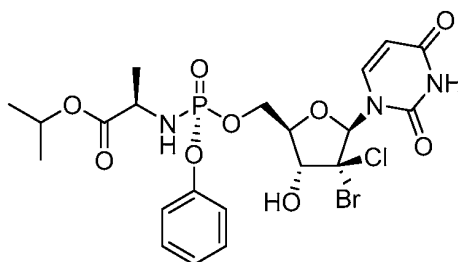
40

【0452】

実施例 15 . イソプロピル ((R) - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - D - アラニネート

【0453】

【化 9 0】



【0454】

10

実施例 14 からの生成物を、40%メタノール/超臨界CO₂で溶離を行うChiralpak AD-Hカラムを用いるキラルSFCクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.59 (d、J = 2.3 Hz、1 H)、7.58 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.43 - 7.33 (m、2 H)、7.26 - 7.13 (m、3 H)、7.05 (s、1 H)、6.63 (s、1 H)、6.14 (dd、J = 13.6、10.1 Hz、1 H)、5.59 (dd、J = 8.1、2.2 Hz、1 H)、4.84 (7重線、J = 6.3 Hz、1 H)、4.41 - 4.23 (m、2 H)、4.00 (s、2 H)、3.82 - 3.69 (m、1 H)、1.23 - 1.18 (m、3 H)、1.13 (dd、J = 6.3、4.6 Hz、6 H)。

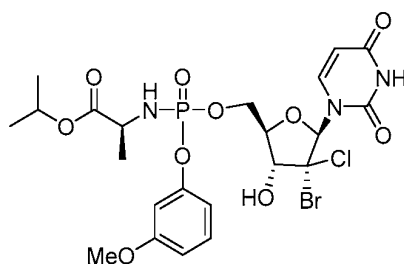
【0455】

20

実施例 16 . イソプロピル ((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (3 - メトキシフェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート

【0456】

【化 9 1】



30

【0457】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (501 MHz、DMSO-d₆) 11.60 - 11.56 (m、1 H)、7.70 - 7.60 (m、1 H)、7.28 - 7.21 (m、1 H)、7.10 - 6.94 (m、1 H)、6.81 - 6.72 (m、3 H)、6.68 - 6.60 (m、1 H)、6.16 - 6.03 (m、1 H)、5.60 - 5.54 (m、1 H)、4.87 - 4.79 (m、1 H)、4.42 - 4.23 (m、2 H)、4.13 - 3.96 (m、2 H)、3.84 - 3.66 (m、4 H)、1.24 - 1.17 (m、3 H)、1.16 - 1.11 (m、6 H)。

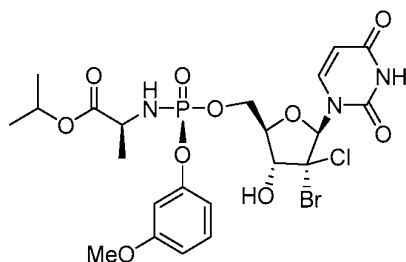
40

【0458】

実施例 17 . イソプロピル ((S) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (3 - メトキシフェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート

【0459】

【化 9 2】



【 0 4 6 0 】

10

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.28 - 7.19 (m, 1H)、6.98 (s, 1H)、6.80 - 6.70 (m, 3H)、6.61 (s, 1H)、6.07 (dd, $J = 13.1, 10.0$ Hz, 1H)、5.55 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H)、4.82 (7重線, $J = 6.3$ Hz, 1H)、4.37 - 4.21 (m, 2H)、4.12 - 3.93 (m, 2H)、3.85 - 3.71 (m, 1H)、3.71 (s, 3H)、1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)、1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

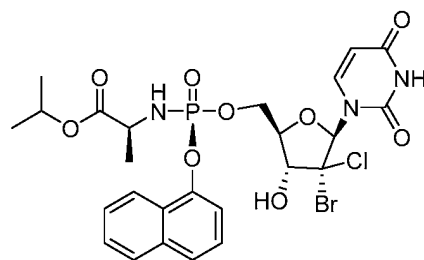
【 0 4 6 1 】

20

実施例 18 . イソプロピル ((S) - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ナフタレン - 1 - イル オキシ) ホスホリル) - L - アラニネート

【 0 4 6 2 】

【化 9 3】



30

【 0 4 6 3 】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、11.36 (s, 1H)、8.16 - 8.07 (m, 1H)、7.99 - 7.90 (m, 1H)、7.74 (dd, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 1H)、7.62 - 7.52 (m, 2H)、7.52 - 7.41 (m, 2H)、6.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.25 (dd, $J = 12.6, 10.0$ Hz, 1H)、5.41 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H)、4.90 - 4.79 (m, 1H)、4.45 - 4.30 (m, 2H)、4.17 - 3.97 (m, 2H)、3.94 - 3.81 (m, 1H)、1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)、1.12 (dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 6H)。

40

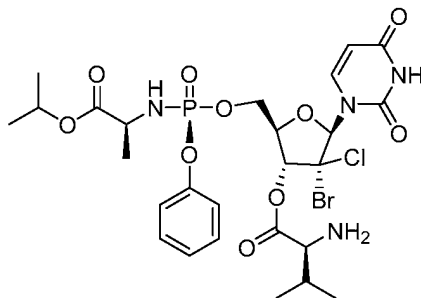
【 0 4 6 4 】

実施例 19 . (2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2 - ((S) - ((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル L - バリネート

【 0 4 6 5 】

50

【化 9 4】



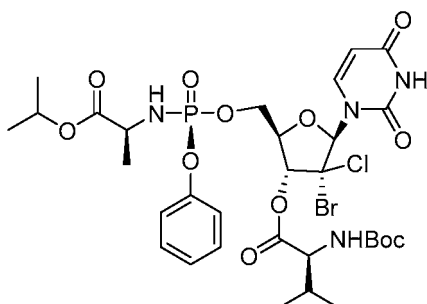
10

【0 4 6 6】

実施例 19 A . (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - ((((S) - (((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル (t e r t - ブトキシカルボニル) - L - バリネート

【0 4 6 7】

【化 9 5】



20

【0 4 6 8】

Boc - L - バリン (0 . 4 2 7 g 、 1 . 9 6 5 m m o l) 、 カルボニルジイミダゾール (0 . 3 1 9 g 、 1 . 9 6 5 m m o l) (0 . 3 1 9 g 、 1 . 9 6 5 m m o l) 、 およびトリエチルアミン (0 . 6 8 5 m L 、 4 . 9 1 m m o l) の脱水テトラヒドロフラン (1 6 m L) 中混合物を N_2 下に 5 0 で 9 0 分間撹拌した。得られた混合物を冷却して室温とし、実施例 1 I からの生成物 (1 . 0 0 g 、 1 . 6 3 7 m m o l) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 0 2 0 g 、 0 . 1 6 4 m m o l) を加えた。得られた混合物を 6 0 で終夜撹拌した。混合物を冷却して室温とし、1 N H C l 水溶液と E t O A c との間で分配した (3 回) 。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、0 % から 5 % メタノール / ジクロロメタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物を無色固体として得た (0 . 9 5 8 g 、 7 2 %) 。

30

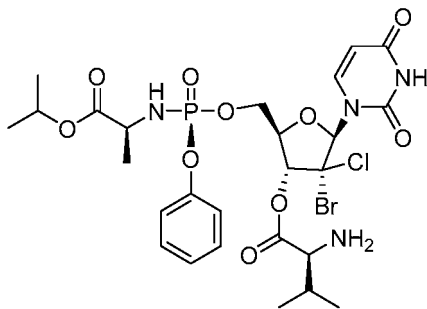
【0 4 6 9】

実施例 19 B . (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - ((((S) - (((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル L - バリネート

40

【0 4 7 0】

【化 9 6】



10

【 0 4 7 1】

実施例 19 A からの生成物 (0.565 g、0.698 mmol) のジクロロメタン (4 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL、12.98 mmol) 中溶液を室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、50% から 100% 酢酸エチル / ヘプタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物を無色固体として得た (0.439 g、89%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.72 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.34 (dd、J = 8.6、7.2 Hz、2 H)、7.23 - 7.10 (m、2 H)、6.61 (s、1 H)、6.07 (dd、J = 13.0、10.0 Hz、1 H)、5.69 - 5.60 (m、1 H)、5.51 (s、1 H)、4.83 (7 重線、J = 6.3 Hz、1 H)、4.27 (dtd、J = 15.7、7.4、6.9、4.5 Hz、3 H)、3.76 (tq、J = 10.1、7.1 Hz、1 H)、3.23 (d、J = 5.7 Hz、1 H)、1.99 - 1.84 (m、1 H)、1.23 - 1.17 (m、3 H)、1.12 (dd、J = 6.2、1.8 Hz、6 H)、0.90 (d、J = 6.8 Hz、3 H)、0.84 (d、J = 6.8 Hz、3 H)。

20

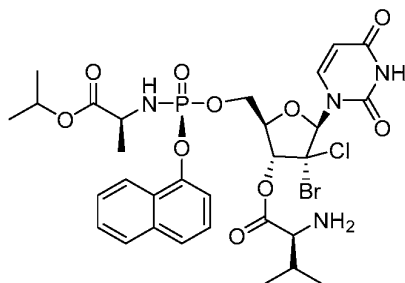
【 0 4 7 2】

実施例 20. ((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (ナフタレン - 1 - イルオキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル L - バリネート

30

【 0 4 7 3】

【化 9 7】



40

【 0 4 7 4】

実施例 1 I からの生成物に代えて実施例 18 からの生成物を用い、実施例 19 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) d 11.53 (s、1 H)、8.12 - 8.07 (m、1 H)、7.96 - 7.89 (m、1 H)、7.73 (dd、J = 6.7、2.6 Hz、1 H)、7.62 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.57 - 7.52 (m、2 H)、7.48 - 7.41 (m、2 H)、6.59 (s、1 H)、6.26 (dd、J = 12.6、9.9 Hz、1 H)、5.57 - 5.49 (m、2 H)、4.83 (7 重線、J = 6.3 Hz、1 H)

50

)、4.42 - 4.24 (m、3H)、3.85 (tq、J = 10.1、7.1 Hz、1H)、3.22 (d、J = 5.7 Hz、1H)、1.89 (ddd、J = 13.6、6.9、5.7 Hz、1H)、1.22 (d、J = 7.1 Hz、3H)、1.11 (d、J = 6.3 Hz、6H)、0.87 (d、J = 6.7 Hz、3H)、0.82 (d、J = 6.7 Hz、3H)。

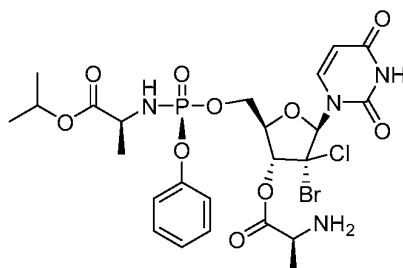
【0475】

実施例21. (2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 2 - ((S) - ((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル L - アラニネート

10

【0476】

【化98】



20

【0477】

Boc - L - バリンに代えてBoc - L - アラニンをを用い、実施例19について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DM SO - d₆) δ 11.64 (d、J = 2.2 Hz、1H)、8.46 (br s、2H)、7.73 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.35 (dd、J = 8.7、7.2 Hz、2H)、7.17 (dd、J = 11.4、7.8 Hz、3H)、6.62 (s、1H)、6.09 (dd、J = 13.0、10.1 Hz、1H)、5.68 (dd、J = 8.2、2.2 Hz、1H)、5.58 (br s、1H)、4.83 (p、J = 6.3 Hz、1H)、4.32 (dq t、J = 19.8、7.6、4.0 Hz、3H)、3.77 (tq、J = 10.2、7.1 Hz、1H)、1.46 (d、J = 7.2 Hz、3H)、1.20 (d、J = 7.0 Hz、3H)、1.12 (d、J = 6.3 Hz、6H)。

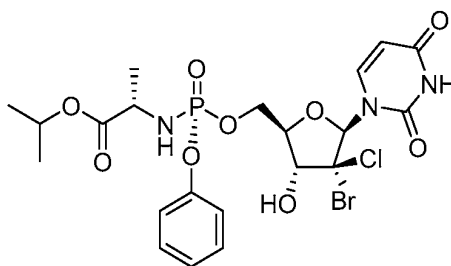
30

【0478】

実施例22. イソプロピル ((R) - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート

【0479】

【化99】



40

【0480】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて標題化合物を製造し、次に20%メタノール/超臨界CO₂で溶離を行うRegis Wheelk - O(S, S)カラムを用いるキラルSFCクロマトグラフィーによって精製した。¹H NMR (400 MHz、

50

DMSO- d_6) 11.58 (d、 $J = 2.1$ Hz、1H)、7.63 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.36 (dd、 $J = 8.6$ 、7.2 Hz、2H)、7.17 (d、 $J = 8.3$ Hz、3H)、7.05 (s、1H)、6.64 (s、1H)、6.12 (dd、 $J = 12.9$ 、9.9 Hz、1H)、5.57 (dd、 $J = 8.1$ 、2.2 Hz、1H)、4.84 (7重線、 $J = 6.3$ Hz、1H)、4.39 (dd、 $J = 12.1$ 、5.7 Hz、1H)、4.34 - 4.25 (m、1H)、4.04 (s、2H)、3.81 - 3.68 (m、1H)、1.19 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)、1.13 (dd、 $J = 6.3$ 、2.6 Hz、6H)。

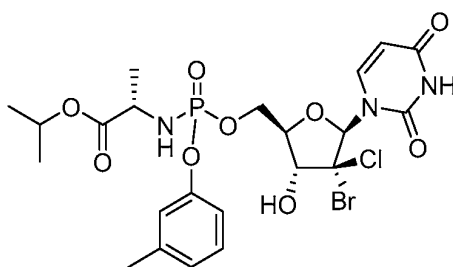
【0481】

実施例23. イソプロピル(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(*m*-トリルオキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

10

【0482】

【化100】



20

【0483】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 11.56 (d、 $J = 1.9$ Hz、1H)、7.61 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、7.21 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、6.98 (dd、 $J = 12.5$ 、6.3 Hz、3H)、6.64 - 6.57 (m、1H)、6.12 - 5.97 (m、1H)、5.54 (dd、 $J = 8.1$ 、2.3 Hz、1H)、4.83 (7重線、 $J = 6.2$ Hz、1H)、4.37 - 4.20 (m、2H)、4.12 - 3.93 (m、2H)、3.83 - 3.70 (m、1H)、2.25 (s、3H)、1.22 - 1.16 (m、3H)、1.15 - 1.09 (m、6H)。

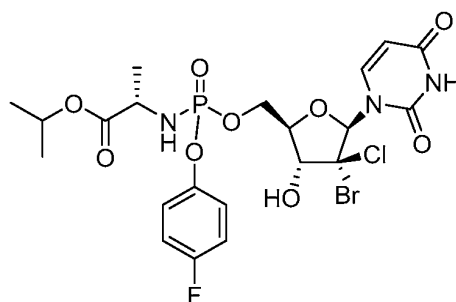
30

【0484】

実施例24. イソプロピル(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(4-フルオロフェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

【0485】

【化101】



40

【0486】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H N

50

MR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.58 (s, 1H)、7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.28 - 7.15 (m, 3H)、7.09 - 6.94 (m, 1H)、6.67 - 6.59 (m, 1H)、6.19 - 6.04 (m, 1H)、5.64 - 5.56 (m, 1H)、4.84 (7重線、 $J = 6.3$ Hz, 1H)、4.42 - 4.22 (m, 2H)、4.13 - 3.94 (m, 2H)、3.86 - 3.69 (m, 1H)、1.25 - 1.17 (m, 3H)、1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

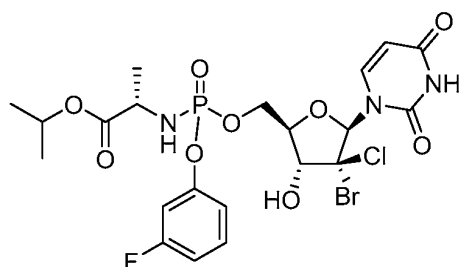
【0487】

実施例25. イソプロピル(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(3-フルオロフェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

10

【0488】

【化102】



20

【0489】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 11.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.48 - 7.39 (m, 1H)、7.17 - 6.99 (m, 4H)、6.65 (s, 1H)、6.22 (dd, $J = 13.1, 10.0$ Hz, 1H)、5.62 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H)、4.86 (7重線、 $J = 6.1$ Hz, 1H)、4.42 - 4.27 (m, 2H)、4.16 - 3.98 (m, 2H)、3.90 - 3.76 (m, 1H)、1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)、1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

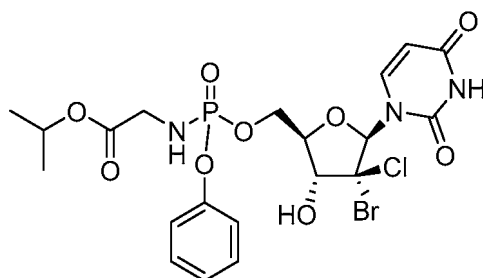
30

【0490】

実施例26. イソプロピル(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)グリシネート

【0491】

【化103】



40

【0492】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.60 - 11.55 (m, 1H)、7.69 - 7.56 (m, 1H)、7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、7.25 - 7.1

50

3 (m、3 H)、7.00 (s、1 H)、6.63 (s、1 H)、6.07 - 5.91 (m、1 H)、5.62 - 5.52 (m、1 H)、4.88 (7重線、J = 6.5 Hz、1 H)、4.46 - 4.23 (m、2 H)、4.14 - 3.95 (m、2 H)、3.65 - 3.55 (m、2 H)、1.19 - 1.10 (m、6 H)。

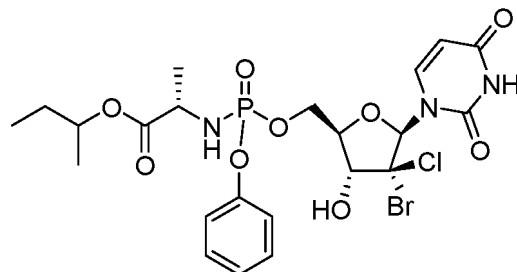
【0493】

実施例 27. sec-ブチル(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

【0494】

【化104】

10



【0495】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.56 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、7.62 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.34 (dd、J = 8.6、7.2 Hz、2 H)、7.23 - 7.11 (m、3 H)、6.97 (s、1 H)、6.65 - 6.57 (m、1 H)、6.16 - 6.00 (m、1 H)、5.55 (dd、J = 8.2、2.2 Hz、1 H)、4.68 (h、J = 6.3 Hz、1 H)、4.40 - 4.21 (m、2 H)、4.12 - 3.93 (m、2 H)、3.88 - 3.71 (m、1 H)、1.51 - 1.41 (m、2 H)、1.24 - 1.15 (m、3 H)、1.11 - 1.05 (m、3 H)、0.78 (t、J = 7.4 Hz、3 H)。

【0496】

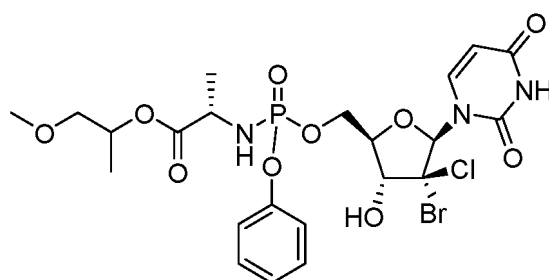
実施例 28. 1-メトキシプロパン-2-イル(((2R, 3R, 4R, 5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

【0497】

【化105】

20

30



【0498】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (501 MHz、DMSO-d₆) 11.60 - 11.56 (m、1 H)、7.67 - 7.59 (m、1 H)、7.40 - 7.32 (m、2 H)、7.24 - 7.14 (m、3 H)、7.10 - 6.91 (m、1 H)、6.66 - 6.60 (m、1 H)、6.19 - 6.06 (m、1 H)、5.60 - 5.54 (m、1 H)、4.96 - 4.86 (m

40

50

、1 H)、4.42 - 4.24 (m、2 H)、4.12 - 3.96 (m、2 H)、3.89 - 3.76 (m、1 H)、3.33 - 3.28 (m、1 H)、3.23 - 3.21 (m、3 H)、1.25 - 1.18 (m、3 H)、1.11 - 1.08 (m、3 H)。

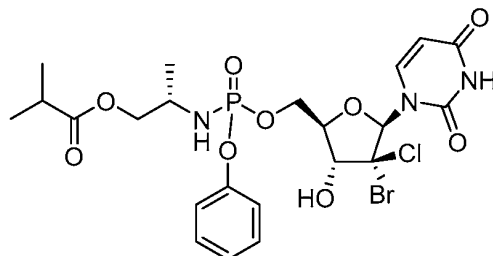
【0499】

実施例29. (2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロピルイソブチレート

【0500】

【化106】

10



【0501】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.63 - 11.46 (m、1 H)、7.67 - 7.56 (m、1 H)、7.40 - 7.30 (m、2 H)、7.23 - 7.10 (m、3 H)、7.00 (s、1 H)、6.65 - 6.58 (m、1 H)、5.70 - 5.50 (m、2 H)、4.30 (dp、J = 9.8、5.7 Hz、2 H)、4.13 - 3.95 (m、2 H)、3.89 - 3.73 (m、2 H)、2.49 - 2.38 (m、1 H)、1.02 (dd、J = 7.0、1.6 Hz、9 H)。

20

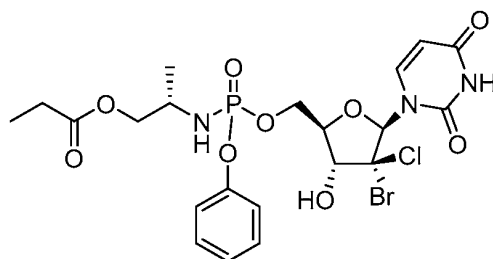
【0502】

実施例30. (2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロピルプロピオネート

30

【0503】

【化107】



40

【0504】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.59 - 11.55 (m、1 H)、7.67 - 7.58 (m、1 H)、7.39 - 7.31 (m、2 H)、7.23 - 7.11 (m、3 H)、7.01 (s、1 H)、6.64 - 6.59 (m、1 H)、5.66 - 5.50 (m、2 H)、4.38 - 4.23 (m、J = 6.4 Hz、2 H)、4.12 - 3.94 (m、2 H)、3.86 - 3.77 (m、2 H)、2.22 (qd、J = 7.5、1.4 Hz、2 H)、1.03 - 0.98 (m、3 H)、0.95 (t、J = 7.5 Hz、3 H)。

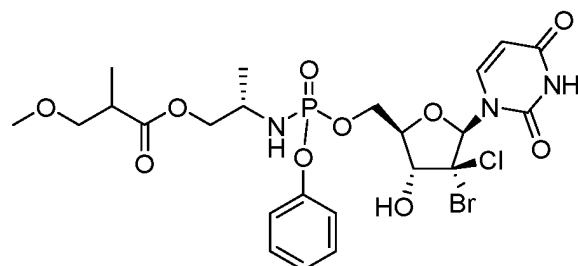
50

【 0 5 0 5 】

実施例 31 . (2 S) - 2 - (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロピル 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパノエート

【 0 5 0 6 】

【 化 1 0 8 】



10

【 0 5 0 7 】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (501 MHz、DMSO - d₆) 11.69 - 11.50 (m、1 H)、7.69 - 7.59 (m、1 H)、7.37 (dd、J = 8.7、7.3 Hz、2 H)、7.24 - 7.13 (m、3 H)、7.09 - 6.96 (m、1 H)、6.67 - 6.60 (m、1 H)、5.70 - 5.52 (m、2 H)、4.40 - 4.25 (m、2 H)、4.14 - 3.97 (m、2 H)、3.93 - 3.76 (m、2 H)、3.46 - 3.39 (m、2 H)、3.18 (d、J = 1.3 Hz、3 H)、2.68 - 2.58 (m、1 H)、1.06 - 0.98 (m、6 H)。

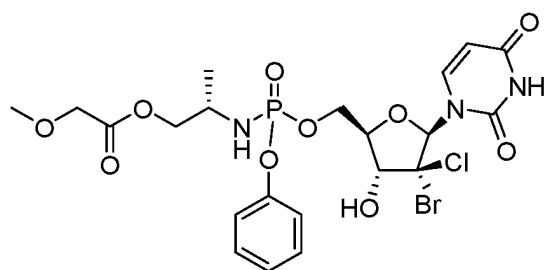
20

【 0 5 0 8 】

実施例 32 . (2 S) - 2 - (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロピル 2 - メトキシアセテート

【 0 5 0 9 】

【 化 1 0 9 】



30

【 0 5 1 0 】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (501 MHz、DMSO - d₆) 11.67 - 11.48 (m、1 H)、7.69 - 7.59 (m、1 H)、7.42 - 7.34 (m、2 H)、7.24 - 7.14 (m、3 H)、7.12 - 6.90 (m、1 H)、6.66 - 6.60 (m、1 H)、5.70 - 5.51 (m、2 H)、4.41 - 4.26 (m、2 H)、4.12 - 3.99 (m、2 H)、3.98 - 3.86 (m、5 H)、3.46 - 3.37 (m、2 H)、1.07 - 0.99 (m、3 H)。

40

【 0 5 1 1 】

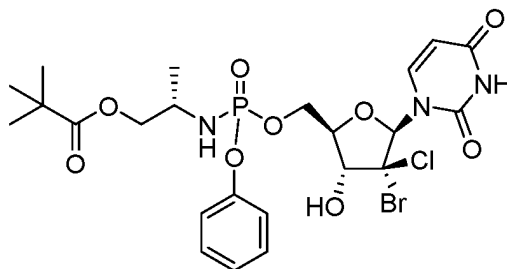
実施例 33 . (2 S) - 2 - (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) -

50

3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロピルピバレート

【0512】

【化110】



10

【0513】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H)、7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.41 - 7.33 (m, 2H)、7.25 - 7.13 (m, 3H)、7.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、6.63 (s, 1H)、5.64 (dd, J = 12.5, 9.8 Hz, 1H)、5.56 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、4.14 - 3.97 (m, 2H)、3.87 (dd, J = 10.7, 5.7 Hz, 1H)、3.76 (dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H)、3.48 - 3.37 (m, 1H)、1.13 - 0.98 (m, 12H)。

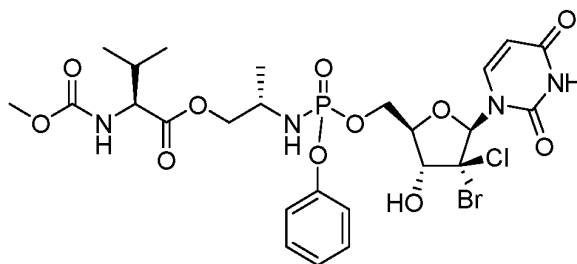
20

【0514】

実施例34. (2S) - 2 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロピル (メトキシカルボニル) - L - バリネート

【0515】

【化111】



30

【0516】

実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H)、7.66 - 7.59 (m, 1H)、7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H)、7.24 - 7.14 (m, 3H)、7.02 (s, 1H)、6.63 (s, 1H)、5.69 - 5.60 (m, 1H)、5.56 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、4.37 - 4.27 (m, 2H)、4.13 - 3.99 (m, 2H)、3.98 - 3.88 (m, 2H)、3.81 (dd, J = 10.7, 6.2 Hz, 1H)、3.53 (s, 3H)、2.08 - 1.96 (m, 1H)、1.04 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 3H)、0.82 (dd, J = 6.8, 3.1 Hz, 6H)。

40

【0517】

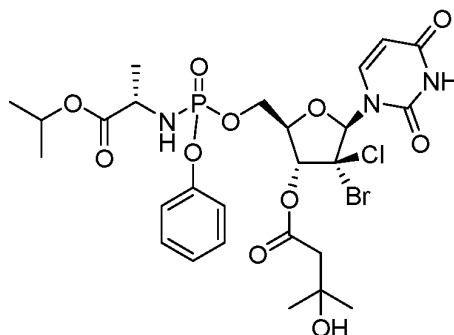
実施例35. (2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 2 - (((((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロピル (メトキシカルボニル) - L - バリネート

50

ル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノエート

【 0 5 1 8 】

【 化 1 1 2 】



10

【 0 5 1 9 】

実施例 1 I からの生成物 (1 2 8 m g 、 0 . 2 1 0 m m o l) 、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸 (2 4 . 7 6 m g 、 0 . 2 1 0 m m o l) 、 N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (2 . 5 6 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l) および E D C I (6 0 . 0 m g 、 0 . 3 1 4 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 中混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を、水とジクロロメタンとの間で分配し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶液を減圧下に濃縮した。残留物を、1%から10%メタノール/ジクロロメタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 1 . 6 1 (d 、 J = 2 . 3 H z 、 1 H) 、 7 . 7 3 (d 、 J = 8 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 3 4 (d d 、 J = 8 . 6 、 7 . 2 H z 、 2 H) 、 7 . 2 3 - 7 . 1 1 (m 、 3 H) 、 6 . 5 9 (s 、 1 H) 、 6 . 0 4 (d d 、 J = 1 3 . 0 、 1 0 . 1 H z 、 1 H) 、 5 . 6 3 (d d 、 J = 8 . 2 、 2 . 2 H z 、 1 H) 、 5 . 5 0 (s 、 1 H) 、 4 . 8 3 (7 重線、 J = 6 . 2 H z 、 1 H) 、 4 . 3 7 - 4 . 2 1 (m 、 3 H) 、 3 . 8 4 - 3 . 7 0 (m 、 1 H) 、 2 . 5 4 (s 、 2 H) 、 1 . 2 2 (d 、 J = 3 . 8 H z 、 6 H) 、 1 . 2 0 (d 、 J = 7 . 1 H z 、 3 H) 、 1 . 1 2 (d d 、 J = 6 . 2 、 1 . 8 H z 、 6 H) 。

20

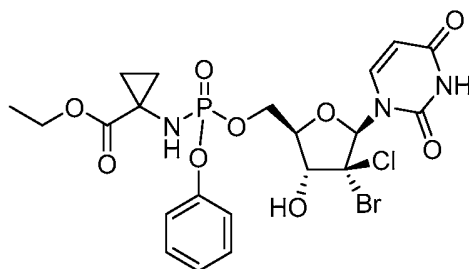
30

【 0 5 2 0 】

実施例 3 6 . エチル 1 - (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート

【 0 5 2 1 】

【 化 1 1 3 】



40

【 0 5 2 2 】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (5 0 1 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 1 . 5 8 (s 、 1 H) 、 7 . 7 0 - 7 . 5 7 (m 、 1 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 3 2 (m 、 2 H) 、 7 . 2 1 - 7 . 1 4 (m 、 3 H) 、 7 . 0 2 (s 、 1 H) 、 6 . 6 5 - 6 . 5 1 (m 、 2 H) 、 5 . 5 5 (d d 、 J = 8 . 1 、

50

2.2 Hz、1 H)、4.44 - 4.27 (m、2 H)、4.13 - 3.95 (m、4 H)、1.30 - 1.23 (m、2 H)、1.13 - 1.08 (m、3 H)、1.07 - 0.91 (m、2 H)。

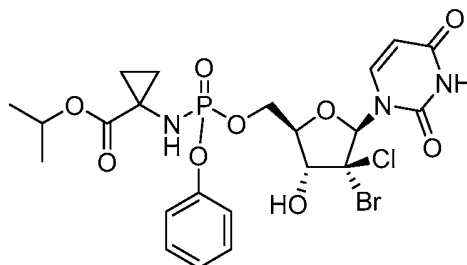
【0523】

実施例 37. イソプロピル 1 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート

【0524】

【化114】

10



【0525】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.62 - 11.57 (m、1 H)、7.68 - 7.55 (m、1 H)、7.41 - 7.31 (m、2 H)、7.23 - 7.13 (m、3 H)、7.11 - 6.94 (m、1 H)、6.67 - 6.58 (m、1 H)、6.53 (d、J = 15.7 Hz、1 H)、5.55 (dd、J = 8.2、2.2 Hz、1 H)、4.81 (7 重線、J = 6.3 Hz、1 H)、4.46 - 4.27 (m、2 H)、4.14 - 3.94 (m、2 H)、1.29 - 1.20 (m、2 H)、1.14 - 1.07 (m、6 H)、1.07 - 0.87 (m、2 H)。

20

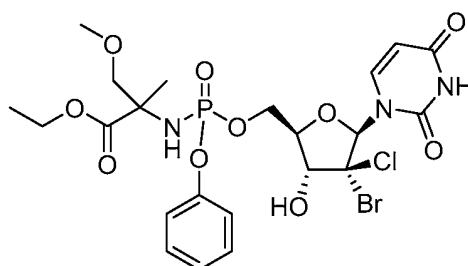
【0526】

実施例 38. エチル 2 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 3 - メトキシ - 2 - メチルプロパノエート

30

【0527】

【化115】



40

【0528】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 11.61 (d、J = 2.6 Hz、1 H)、7.73 - 7.61 (m、1 H)、7.43 - 7.35 (m、2 H)、7.27 - 7.16 (m、3 H)、7.11 - 7.00 (m、1 H)、6.70 - 6.63 (m、1 H)、5.84 - 5.71 (m、1 H)、5.59 - 5.52 (m、1 H)、4.45 - 4.27 (m、2 H)、4.18 - 3.99 (m、4 H)、3.24 - 3.19 (m、3 H)、1.43 - 1.31 (m、3 H)、1.19 - 1.11 (m、3 H)。

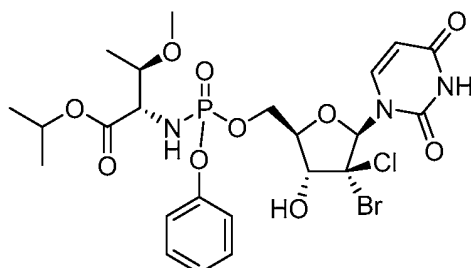
50

【 0 5 2 9 】

実施例 39 . エチル N - ((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - O - メチル - L - トレオニネート

【 0 5 3 0 】

【 化 1 1 6 】



10

【 0 5 3 1 】

実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) 11.56 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、7.62 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.36 - 7.29 (m、2 H)、7.22 - 7.16 (m、2 H)、7.17 - 7.10 (m、1 H)、7.01 - 6.92 (m、1 H)、6.60 (s、1 H)、5.81 (t、J = 11.3 Hz、1 H)、5.54 (dd、J = 8.1、2.2 Hz、1 H)、4.84 (7 重線、J = 6.3 Hz、1 H)、4.40 - 4.22 (m、2 H)、4.12 - 3.94 (m、2 H)、3.82 - 3.71 (m、1 H)、3.67 - 3.57 (m、1 H)、3.17 (s、3 H)、1.11 (dd、J = 6.2、4.7 Hz、6 H)、1.05 (d、J = 6.2 Hz、3 H)。

20

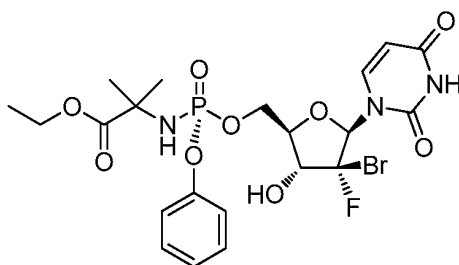
【 0 5 3 2 】

実施例 40 . エチル 2 - (((R) - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 4 - ブロモ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

30

【 0 5 3 3 】

【 化 1 1 7 】



40

【 0 5 3 4 】

実施例 1 H からの生成物に代えて実施例 3 E からの生成物を用い、実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 11.64 (s、0 H)、7.51 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.37 (t、J = 7.9 Hz、2 H)、7.24 - 7.14 (m、3 H)、6.73 (d、J = 6.8 Hz、1 H)、6.24 (d、J = 17.6 Hz、1 H)、6.00 (d、J = 9.6 Hz、1 H)、5.60 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、4.42 - 4.22 (m、4 H)、4.09 - 3.99 (m、3 H)、1.38 (s、3 H)、1.33 (s、3 H)、1.14 (t、J = 7.1 Hz、3 H)。

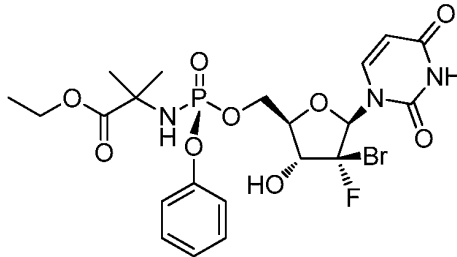
【 0 5 3 5 】

50

実施例 41 . エチル 2 - (((S) - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 4 - ブロモ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

【 0 5 3 6 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 5 3 7 】

実施例 1 H からの生成物に代えて実施例 3 E からの生成物を用い、実施例 5 について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 1 1 . 3 9 (s 、 1 H) 、 7 . 5 6 (d 、 J = 8 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 3 2 (m 、 2 H) 、 7 . 2 3 - 7 . 1 3 (m 、 2 H) 、 6 . 6 6 (s 、 1 H) 、 6 . 2 2 (d 、 J = 1 7 . 7 H z 、 1 H) 、 5 . 9 2 (d 、 J = 9 . 6 H z 、 1 H) 、 5 . 5 8 (d 、 J = 8 . 1 H z 、 1 H) 、 4 . 4 1 - 4 . 2 2 (m 、 3 H) 、 4 . 0 2 (q 、 J = 7 . 1 H z 、 3 H) 、 1 . 3 7 (s 、 3 H) 、 1 . 3 3 (s 、 3 H) 、 1 . 1 2 (t 、 J = 7 . 1 H z 、 3 H) 。

20

【 0 5 3 8 】

試験を行ったら、実施例 41 の化合物は、ソホスブビルと同様の抗 H C V 効力を示し、単独投与イヌ肝臓生検試験においてソホスブビルの 6 倍高い肝臓三リン酸レベルを提供した。繰り返し投与したら (4 日間 Q D) 、肝臓三リン酸レベルが、ソホスブビルと比べて 5 倍低い用量で投与した場合にソホスブビルと同等であった。

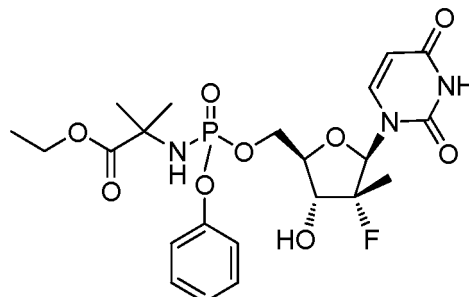
【 0 5 3 9 】

実施例 42 . エチル 2 - (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

30

【 0 5 4 0 】

【 化 1 1 9 】



40

【 0 5 4 1 】

標題化合物を、ホスホルアミデート異性体の 2 . 5 : 1 混合物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 1 1 . 4 8 (s 、 1 H) 、 7 . 6 1 - 7 . 4 4 (m 、 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 2 9 (m 、 2 H) 、 7 . 2 2 - 7 . 1 0 (m 、 3 H) 、 6 . 0 8 - 5 . 7 7 (m 、 3 H) 、 5 . 5 2 - 5 . 4 4 (m 、 1 H) 、 4 . 3 5 (d d 、 J = 1 1 . 3 、 6 . 1 H z 、 1 H) 、 4 . 2 9 - 4 . 1 8 (m 、 1 H) 、 4 . 0 4 - 3 . 9 4

50

(m、3H)、3.91 - 3.64 (m、1H)、1.40 - 1.28 (m、6H)、1.28 - 1.14 (m、3H)、1.13 - 1.06 (m、3H) ; MS (ESI) m/z 530.1 (M+H)。

【0542】

ヒト肝細胞洗い出し実験(細胞を100 μMの対象化合物とともに4時間インキュベートし、次に活性三リン酸を24時間で測定した。)で、実施例42の化合物は、ソホスビルより有意に高い細胞内三リン酸濃度を示した。

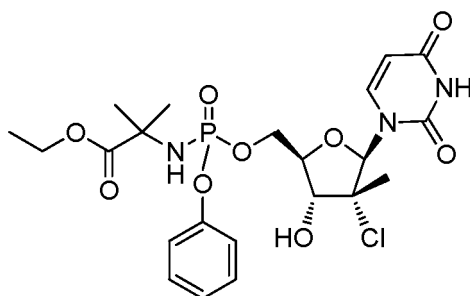
【0543】

実施例43. エチル 2 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

10

【0544】

【化120】



20

【0545】

標題化合物を、ホスホルアミデート異性体の2.5:1混合物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.48 (s、1H)、7.70 - 7.52 (m、1H)、7.41 - 7.30 (m、2H)、7.24 - 7.09 (m、3H)、6.24 (s、1H)、6.18 - 6.08 (m、1H)、6.00 - 5.86 (m、1H)、5.49 - 5.39 (m、1H)、4.44 - 4.22 (m、2H)、4.10 - 3.77 (m、4H)、1.41 (s、3H)、1.36 (s、3H)、1.31 (d、J = 3.3 Hz、3H)、1.13 - 1.07 (m、3H) ; MS (ESI) m/z 546.1 (M+H)。

30

【0546】

ヒト肝細胞洗い出し実験(細胞を100 μMの対象化合物とともに4時間インキュベートし、次に活性三リン酸を24時間で測定した。)で、実施例43の化合物は、ソホスビルと同等またはより有意に高い細胞内三リン酸濃度を示した。

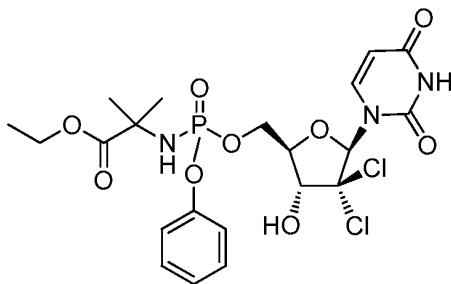
【0547】

実施例44. エチル 2 - (((((2R, 3R, 5R) - 4, 4 - ジクロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

40

【0548】

【化 1 2 1】



【0 5 4 9】

10

標題化合物を、ホスホルアミデート異性体の 2 : 2 : 1 混合物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.58 (s、1H)、7.67 - 7.55 (m、1H)、7.39 - 7.30 (m、2H)、7.23 - 7.05 (m、3H)、7.05 - 6.93 (m、1H)、6.43 - 6.37 (m、1H)、6.03 - 5.93 (m、1H)、5.55 - 5.48 (m、1H)、4.42 - 4.21 (m、3H)、4.07 - 3.92 (m、3H)、1.40 - 1.26 (m、6H)、1.16 - 1.06 (m、3H)；MS (ESI) m/z 566.1 (M+H)。

【0 5 5 0】

ヒト肝細胞洗い出し実験（細胞を 100 μM の対象化合物とともに 4 時間インキュベートし、次に活性三リン酸を 24 時間で測定した。）で、実施例 44 の化合物は、ソホスビルと同等の細胞内三リン酸濃度を示した。

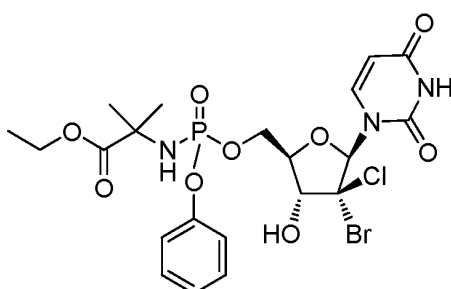
20

【0 5 5 1】

実施例 45 . エチル 2 - ((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

【0 5 5 2】

【化 1 2 2】



30

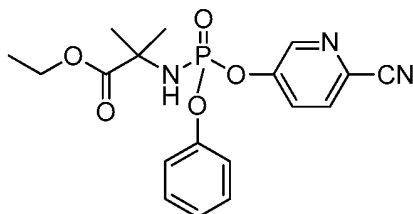
【0 5 5 3】

実施例 45 a . エチル 2 - ((((6 - シアノピリジン - 3 - イル) オキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

40

【0 5 5 4】

【化 1 2 3】



【0 5 5 5】

50

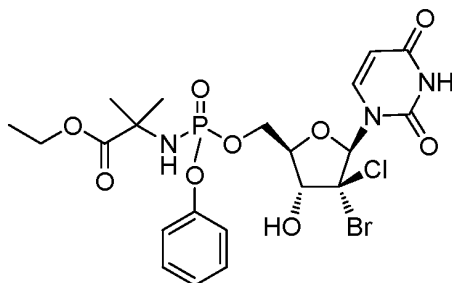
フェノール (225 mg、2.386 mmol) の脱水ジクロロメタン (20 mL) 中溶液に、-78 で乾燥不活性雰囲気 (N₂) 下に、三塩化ホスホリル (0.222 mL、2.386 mmol) を1回で加えた。得られた溶液を攪拌しながら、トリエチルアミン (1.00 mL、7.17 mmol) を10分間かけて滴下した。得られた混合物を-78 で1時間攪拌し、次に昇温させて内部温度 0 とし、30分間攪拌した。その攪拌混合物を冷却して-78 とし、エチル 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノエート塩酸塩 (400 mg、2.386 mmol) の脱水ジクロロメタン (20 mL) 中溶液を20分間かけて滴下した。得られた混合物を-78 で1時間攪拌し、昇温させて内部温度 0 とした。その攪拌混合物に 0 で、5 - ヒドロキシピコリノニトリル (287 mg、2.386 mmol) およびトリエチルアミン (0.333 mL、2.386 mmol) の脱水ジクロロメタン (10 mL) 中溶液を滴下によってゆっくり加えた。添加完了したら、懸濁液を昇温させて室温とし、16時間攪拌した。反応混合物を 1 M NaHSO₄ 水溶液 (30 mL) で洗浄した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それを、0%から30%酢酸エチル/ヘプタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物を、無色固体として得た (208 mg、22%)。

【0556】

実施例 45b . エチル 2 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

【0557】

【化124】



【0558】

実施例 1Hからの生成物 (58 mg、0.170 mmol) の脱水THF (1.5 mL) およびDMPU (0.1 mL) 中溶液を冷却して 0 とした。1.0 M tert - ブチルマグネシウムクロライドのTHF中溶液 (0.187 mL、0.187 mmol) を滴下し、得られた混合物を30分間攪拌してから、実施例 45aからの生成物 (132 mg、0.340 mmol) を1回で加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、12時間攪拌した。飽和NH₄Cl溶液で反応停止し、混合物をジクロロメタンで抽出した (2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、生成物を、5%から95%アセトニトリル/水 (0.1% TFA) の溶媒勾配を用いるC18 HPLCによって単離した。標題化合物を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.57 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.70 - 7.54 (m、1H)、7.40 - 7.32 (m、2H)、7.23 - 7.12 (m、3H)、7.01 (s、1H)、6.63 (s、1H)、6.03 - 5.91 (m、1H)、5.57 - 5.48 (m、1H)、4.42 - 4.25 (m、2H)、4.13 - 3.97 (m、4H)、1.40 - 1.30 (m、6H)、1.15 - 1.09 (m、3H)。

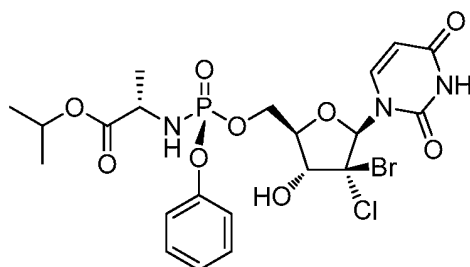
【0559】

実施例 46 . (S) - イソプロピル 2 - (((S) - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 4 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノ

キシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート

【0560】

【化125】



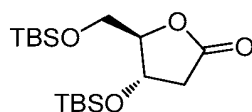
10

【0561】

実施例46A. (4S, 5R) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 5 - (((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

【0562】

【化126】



20

【0563】

実施例1Aからの生成物(1.95kg、14.7mol)、N,N - ジメチルアミノピリジン(90.1g、738mmol)およびイミダゾール(3.52kg、51.6mol)のN,N - ジメチルホルムアミド(15.0リットル)中溶液に15 で、tert - ブチルジメチルシリルクロライド(5.34kg、35.4mol)を約45分間かけて加え、混合物を12時間撹拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1、 R_f = 0.40)は、原料が完全に消費され、1個の新たなスポットが形成されていることを示した。反応混合物を H_2O (60リットル)で希釈し、メチルtert - ブチルエーテル(10リットルで3回)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3リットル)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して残留物を得た。残留物を、2%から5%酢酸エチル/石油エーテルの溶媒勾配で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色固体として得た(3.25kg、収率61%)。 1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) 4.49(dt、 J = 6.4、2.0Hz、1H)、4.30 - 4.32(m、1H)、3.71 - 3.82(m、2H)、2.77 - 2.83(m、1H)、2.34 - 2.43(m、1H)、0.82 - 0.92(m、18H)、0.03 - 0.09(m、12H)。

30

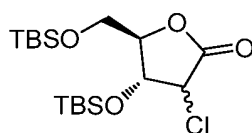
【0564】

実施例46B. (4R, 5R) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 5 - (((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 3 - クロロジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

40

【0565】

【化127】



【0566】

実施例46Bからの生成物(300g、831mmol)およびN - クロロコハク酸イミド(233g、1.75mol)のテトラヒドロフラン(2.0L)中溶液に - 65

50

で、リチウムビス - トリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン (1 M、2 . 1 6 リットル) 中溶液を約 4 5 分かけて滴下した。混合物を - 7 0 で 0 . 5 時間攪拌し、酢酸 (6 3 0 g、1 0 . 5 m o l) で反応停止した。混合物を昇温させて 0 とし、Z n (8 1 . 5 g、1 . 2 5 m o l) を少量ずつ加えた。混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキをメチル t e r t - ブチルエーテル (1 リットルで 3 回) および水 (1 リットルで 3 回) で洗浄した。混合物を水 (1 5 リットル) で希釈し、混合物をメチル t e r t - ブチルエーテルで抽出した (4 0 0 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層をブライン (4 リットル) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して残留物を得た。残留物を n - ヘキサン (1 0 リットル) で溶解させ、冷却して - 6 0 とし、それを濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を無色固体として得た。

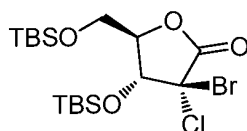
10

【 0 5 6 7 】

実施例 4 6 C . (3 S , 4 R , 5 R) - 3 - ブロモ - 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - クロロジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン

【 0 5 6 8 】

【 化 1 2 8 】



20

【 0 5 6 9 】

実施例 4 6 B からの生成物 (5 0 g、1 2 6 m m o l) および 1 , 2 - ジブromo - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラクロロ - エタン (6 5 g、2 0 2 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 0 0 m L) 中溶液に - 9 0 で、カリウムビス - トリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン中溶液 (1 M、2 6 9 m L) を約 1 . 5 時間かけて滴下した。得られた混合物を - 9 0 で 0 . 5 時間攪拌した。メタノール (4 0 m L) を - 9 0 で滴下し、混合物をメチル t e r t - ブチルエーテルで抽出した (2 0 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層をブライン (5 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、1 % から 3 % 酢酸エチル / 石油エーテルの溶媒勾配で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して粗化合物を得て、それをさらに、- 6 0 での n - ヘキサン (6 0 m L) からの再結晶によって精製して、標題化合物を無色固体として得た (1 8 g) 。¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) 4 . 8 3 (d、J = 7 . 2 H z、1 H)、4 . 1 2 (d、J = 7 . 2 H z、1 H)、3 . 9 4 (d、J = 1 2 . 4 H z、1 H)、3 . 7 2 (d、J = 1 2 . 4 H z、1 H)、0 . 8 9 (s、9 H)、0 . 8 1 (s、9 H)、0 . 2 1 (s、3 H)、0 . 1 1 (s、3 H)、0 . 0 4 (s、6 H)。

30

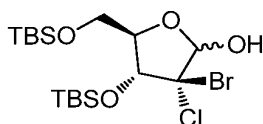
【 0 5 7 0 】

実施例 4 6 D . (3 S , 4 R , 5 R) - 3 - ブロモ - 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - クロロテトラヒドロフラン - 2 - オール

40

【 0 5 7 1 】

【 化 1 2 9 】



【 0 5 7 2 】

実施例 4 6 C からの生成物 (1 . 0 g、1 . 7 9 2 m m o l) の脱水トルエン (1 0 m

50

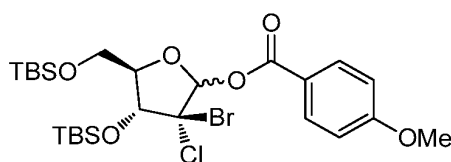
L) 中溶液に - 78 で、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M トルエン中溶液、2.15 mL、2.15 mmol) を5分間かけて滴下した。得られた混合物を - 78 で90分間撹拌した。メタノール (0.5 mL) を加え、混合物を撹拌し、ゆっくり昇温させて室温とした。1 N HCl 水溶液 (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して無色油状物を得て、それを減圧下にゆっくり結晶化させた。標題化合物を無色固体として得た (1.0 g、100%)。

【0573】

実施例 46 E. (3S, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - クロロテトラヒドロフラン - 2 - イル 4 - メトキシベンゾエート

【0574】

【化130】



【0575】

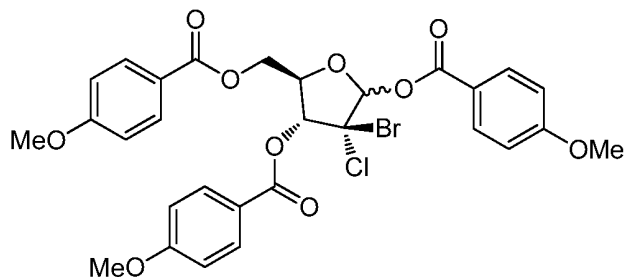
実施例 46 D からの生成物 (1.0 g、1.79 mmol) およびトリエチルアミン (0.25 mL、1.79 mmol) の脱水ジクロロメタン (12 mL) 中溶液に 0 で、4 - メトキシベンゾイルクロライド (0.335 g、1.964 mmol) を加え、混合物を 0 で10分間撹拌した。4 - ジメチルアミノピリジン (0.022 g、0.179 mmol) を加え、混合物を昇温させて室温とし、90分間撹拌した。反応混合物を、水とジクロロメタン (3回) との間で分配し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から20%酢酸エチル/ヘプタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物を無色油状物として得た (1.17 g、94%)。

【0576】

実施例 46 F. (3S, 4R, 5R) - 3 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - (((4 - メトキシベンゾイル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2, 4 - ジイルビス (4 - メトキシベンゾエート)

【0577】

【化131】



【0578】

実施例 46 E からの生成物 (1.17 g、1.685 mmol) および酢酸 (0.193 mL、3.37 mmol) のテトラヒドロフラン (17 mL) 中溶液に 0 で、フッ化テトラ - N - ブチルアンモニウム (1.0 M THF 中溶液、3.71 mL、3.71 mmol) を加え、混合物を 0 で3時間撹拌した。混合物を昇温させて室温とし、30分間撹拌し、水と酢酸エチルとの間で分配した (3回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を脱水ジクロロメタン (17 mL) に溶かし

、4-メトキシベンゾイルクロライド(0.719 g、4.21 mmol)、トリエチルアミン(0.705 mL、5.06 mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(0.021 g、0.169 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、水とジクロロメタンとの間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、粗生成物を、0%から20%酢酸エチル/ヘプタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルで精製した。標題化合物を無色固体として得た(0.46 g、42%)。

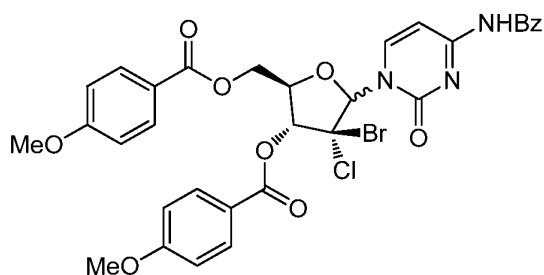
【0579】

実施例46G. (2R, 3R, 4S)-5-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-ブromo-4-クロロ-2-(((4-メトキシベンゾイル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イル4-メトキシベンゾエート

10

【0580】

【化132】



20

【0581】

N-ベンゾイル-シトシン(0.149 g、0.692 mmol)およびトリメチルシリルN-(トリメチルシリル)アセトイミデート(0.203 mL、0.830 mmol)の脱水クロロベンゼン(1.0 mL)中混合物を80℃で乾燥 N_2 雰囲気下に90分間攪拌した。得られた溶液を冷却して室温とし、実施例46Fからの生成物(0.15 g、0.231 mmol)のクロロベンゼン(1.0 mL)中溶液を加え、次に四塩化スズ(0.163 mL、1.385 mmol)を加えた。得られた混合物を80℃で乾燥 N_2 雰囲気下に16時間攪拌した。冷却した混合物を酢酸エチル(3 mL)で希釈し、飽和重碳酸ナトリウム水溶液(3 mL)で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した(3 mLで2回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それを0%から60%酢酸エチル/ヘプタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(96 mg、58%)。

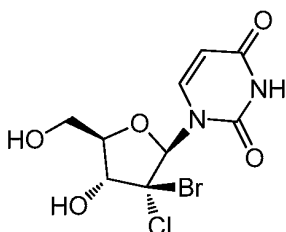
30

【0582】

実施例46H. 1-((2R, 3S, 4R, 5R)-3-bromo-3-chloro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン

【0583】

【化133】



40

実施例46Gからの生成物(95 mg、0.133 mmol)の酢酸(1.2 mL)および水(0.3 mL)中溶液を110℃で4時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をアンモニア(7 Mメタノール中溶液、1.0 mL、7.00 mmol)に溶かし、室温で3日間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物を、0%から5%メタノール

50

ノジクロロメタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物のアノマー混合物が、5%メタノールで重なったピーク対として溶出し、所望のアノマーが先に溶出した。混合分画を、同じ条件を用いて再精製した。標題化合物を無色固体として得た(13mg、29%)。

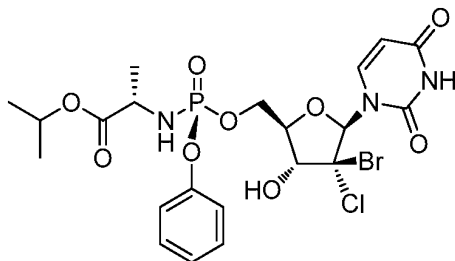
【0584】

実施例46I. (S)-イソプロピル2-(((S)-(((2R,3R,4S,5R)-4-ブromo-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート

【0585】

【化134】

10



【0586】

実施例46Hの生成物(12mg、0.035mmol)を、相当するホスホルアミデートプロドラッグ部分化合物と反応させた。粗生成物を、0%から5%メタノール/ジクロロメタンの溶媒勾配で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(7.5mg、35%); ^1H NMR(400MHz、DMF- d_6) 11.58(s、1H)、7.60(d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、7.34(dd、 $J=8.6$ 、7.2Hz、2H)、7.24-7.10(m、3H)、6.89(d、 $J=6.0\text{Hz}$ 、1H)、6.38(s、1H)、6.06(dd、 $J=13.0$ 、10.1Hz、1H)、5.55(d、 $J=8.2\text{Hz}$ 、1H)、4.82(7重線、 $J=6.3\text{Hz}$ 、1H)、4.48-4.40(m、1H)、4.39-4.21(m、2H)、4.01-3.94(m、1H)、3.85-3.70(m、1H)、1.20(d、 $J=7.0\text{Hz}$ 、3H)、1.12(d、 $J=6.2\text{Hz}$ 、6H); MS(EI+) m/z 611.9($M+H$) $^+$ 。

【0587】

上記の本発明の説明は、例示と説明を提供するものであって、網羅的でもなく、本発明を、開示された詳細なものに限定するものではない。改変および変更が、上記の記述を考慮して可能であるか、本発明の実施から可能である。従って、留意すべき点として、本発明の範囲は、特許請求の範囲およびそれらの均等物によって定義される。

20

30

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 62/253,426
(32)優先日 平成27年11月10日(2015.11.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/294,449
(32)優先日 平成28年2月12日(2016.2.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/296,801
(32)優先日 平成28年2月18日(2016.2.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/321,538
(32)優先日 平成28年4月12日(2016.4.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/327,087
(32)優先日 平成28年4月25日(2016.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/351,038
(32)優先日 平成28年6月16日(2016.6.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/363,640
(32)優先日 平成28年7月18日(2016.7.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/375,029
(32)優先日 平成28年8月15日(2016.8.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

- (72)発明者 チェン, ホイ・ジュイ・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、クロウズ・ネスト・コート・4
- (72)発明者 デゴイー, デイビッド・エイ
アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53168、セーラム、トゥーハンドレッドトゥエンティシックス・アベニュー・8649
- (72)発明者 ハートウング, ジョン
アメリカ合衆国、イリノイ・60202、エバンストン、シカゴ・アベニュー・733、アパートメント・208
- (72)発明者 イデ, ネイサン
アメリカ合衆国、イリノイ・60046、リンデンハースト、タネジャー・レイン・345
- (72)発明者 カルソッド, ピクラム
アメリカ合衆国、イリノイ・60064、ノース・シカゴ、シェリダン・ロード・1401
- (72)発明者 クリューガー, アラン・シー

- アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、プレジデンシャル・ドライブ・7260
(72)発明者 クー、イー・イン
アメリカ合衆国、イリノイ・60089、バッファロー・グローブ、リバー・オックス・23
(72)発明者 リー、トンメイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60044、レイク・ブラフ、サンクチュアリ・レイン・12877
(72)発明者 ランドルフ、ジョン・ティー
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リパティビル、ブロードウェイ・304
(72)発明者 ワグナー、ロルフ
アメリカ合衆国、イリノイ・60002、アンティオーク、シェリダン・オックス・42530
(72)発明者 ボイト、エリック
アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53158、プレザント・ブレイリー、フォーティエイス・ア
ベニュー・10615
(72)発明者 ハルボーセン、ジェフ・ティー
アメリカ合衆国、イリノイ・60044、レイク・ブラフ、ノース・ワウキガン・ロード・296
25、アパートメント・206
(72)発明者 マービン、クリストファー・シー
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ブラクストン・ウェイ・242
(72)発明者 ブラウン、ブライアン・エス
アメリカ合衆国、イリノイ・60202、エバンストン、ワシントン・812
(72)発明者 マルティネス、スティーブン・アール
アメリカ合衆国、イリノイ・60640、シカゴ、ノース・ハーミティジ・アベニュー・4713
、ナンバー・2
(72)発明者 シュレスタ、アヌルパ
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、グレイステム・サークル・2011、アパー
トメント・ナンバー・2
(72)発明者 ヘイマン、ハワード・アール
アメリカ合衆国、イリノイ・60015、ディアフィールド、ウッドワード・アベニュー・827

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 国際公開第2015/034420(WO, A1)
国際公開第2015/077360(WO, A1)
米国特許出願公開第2013/0210757(US, A1)
Ugo PRADERE, Chemical Reviews, 2014年 8月21日, Vol.114, No.18, Pages 9154-9218

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H

A61K

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