

(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 1

C07H 19/10 (2006.01)

C07H 19/10 C S P

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 31/7072

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/14

請求項の数 15 (全 128 頁)

(21) 出願番号	特願2018-511491 (P2018-511491)
(86) (22) 出願日	平成28年9月1日(2016.9.1)
(65) 公表番号	特表2018-529671 (P2018-529671A)
(43) 公表日	平成30年10月11日(2018.10.11)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/049873
(87) 國際公開番号	W02017/040766
(87) 國際公開日	平成29年3月9日(2017.3.9)
審査請求日	令和1年8月30日(2019.8.30)
(31) 優先権主張番号	62/213,378
(32) 優先日	平成27年9月2日(2015.9.2)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	62/242,136
(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)

(73) 特許権者 512212195

アッヴィ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、イリノイ・60064、
ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
ード・1

(74) 代理人 110001173

特許業務法人川口國際特許事務所

(72) 発明者 チャウ、ジャクリーン

カナダ国、ブリティッシュ・コロンビア・
ブイ・5・アール・2・ブイ・8、バンク
バー、イースト・フォーティース・アベ
ニュー・2581

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗ウイ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) - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 4 - プロモ - 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) 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 - ((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 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 (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、または該化合物の医薬として許容される塩。 10

【請求項 3】

エチル 2 - (((R) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 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 (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、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) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 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 (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)

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 - プロモ - 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型肝炎ウィルス（「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もある。

30

【背景技術】

【0002】

H C V は、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9500個のヌクレオチドを含み、約3000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】

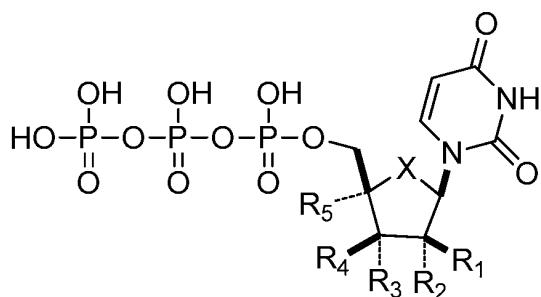
50

【0004】

1 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。

【0005】

【化1】



10

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。

【0006】

【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

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

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

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	10
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	20
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	30
76	0	Br	Br	OH	H	H	
77	0	Br	Br	OH	H	D	
78	0	Br	Br	OH	H	F	40
79	0	Br	Br	OH	H	N ₃	
80	0	Br	Br	OH	H	OCH ₃	
81	0	Br	Br	OH	H	CN	

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

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

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	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-イミダゾール -5-イル
163	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	1H-テトラゾール -1-イル
164	0	CH ₂ F	CCH	OH	H	2H-テトラゾール -2-イル
165	0	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

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

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

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

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

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。

10

20

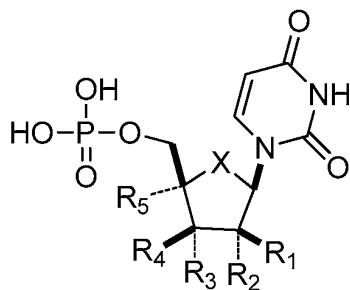
30

40

50

【0009】

【化2】



10

II

【0010】

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。

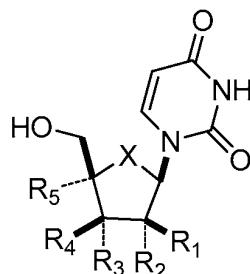
【0011】

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。

【0012】

【化3】

20



III

30

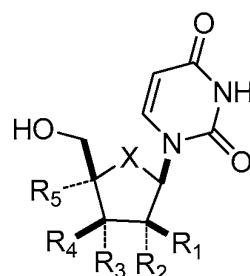
式中、式I I Iの各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は表1で定義の通りである。

【0013】

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ドートプロドラッグを特徴とする。

【0014】

【化4】



40

III'

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。

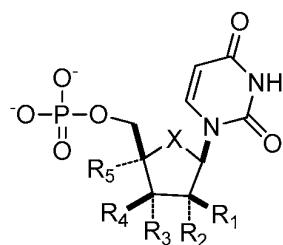
【0015】

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

【0016】

【化5】



IV

10

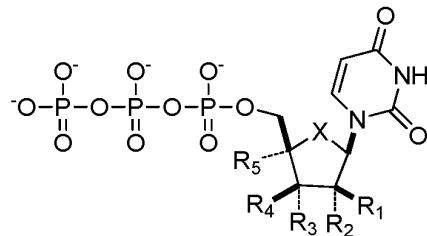
式中、式IVの各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は表1で定義の通りである。

【0017】

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。

【0018】

【化6】



V

20

式中、式V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。

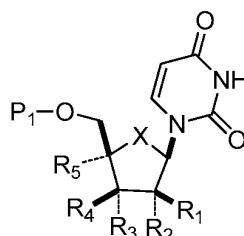
【0019】

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。

【0020】

30

【化7】



VI

式中、式VI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(HO)₂P(O)-O-P(O)(OH)-である。

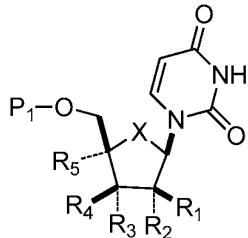
40

【0021】

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。

【0022】

【化8】



VI'

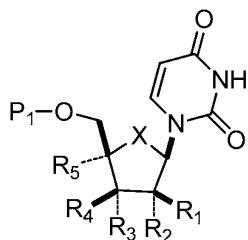
式中、式V I の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表1で定義の通りであり、P₁ は (O⁻)₂P(O)⁻O-P(O)(O⁻)⁻ である。 10

【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】

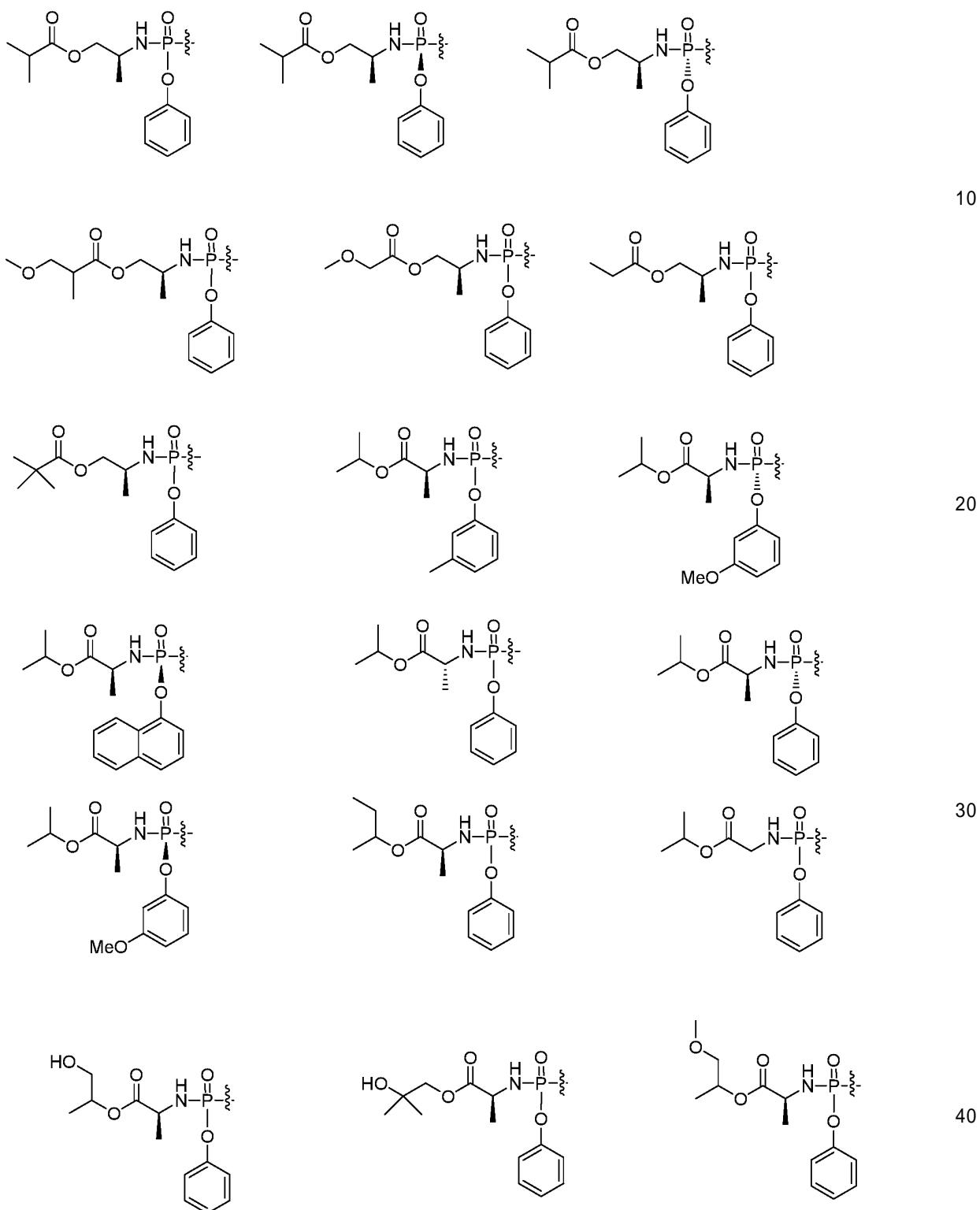


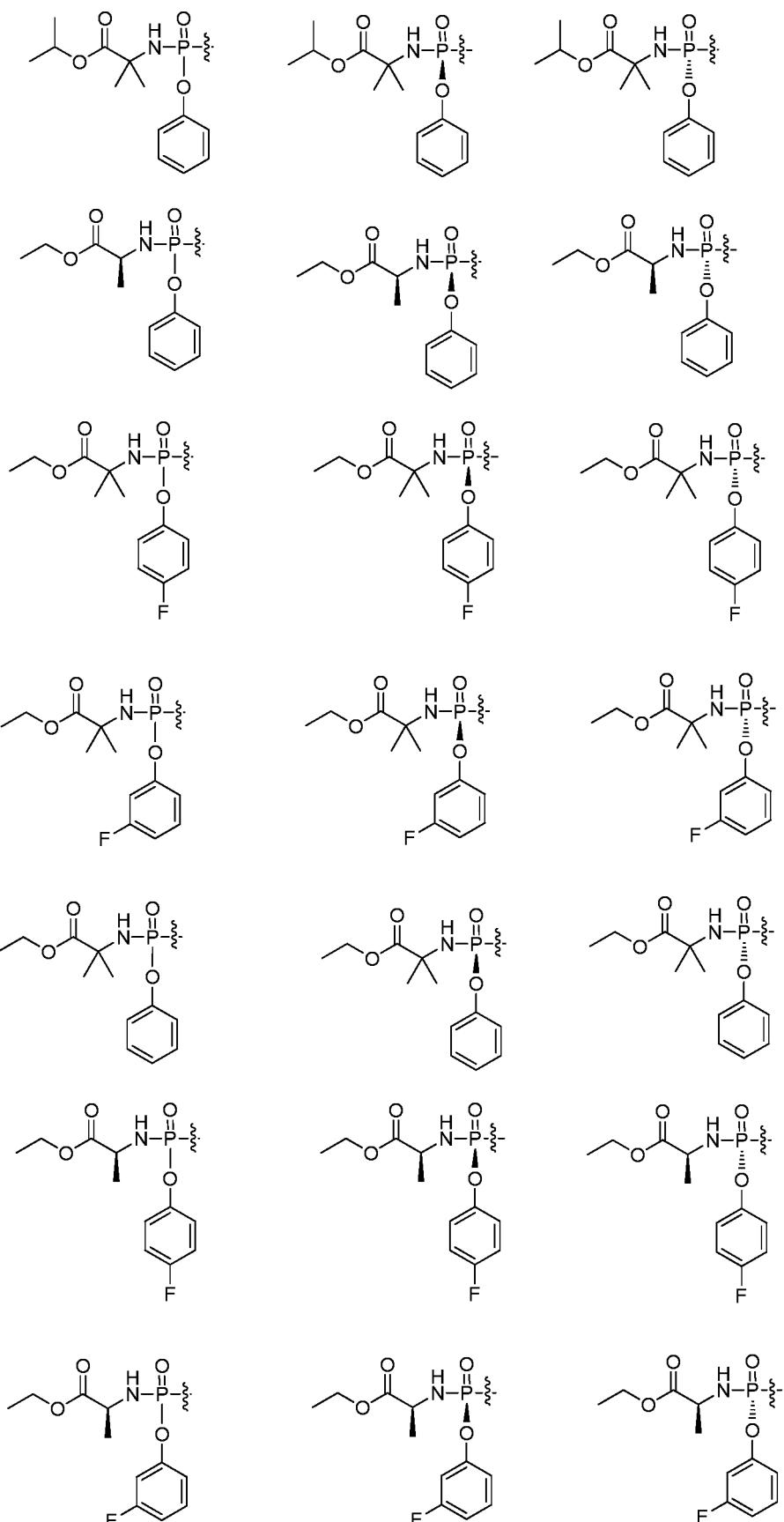
VI''

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



【 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。

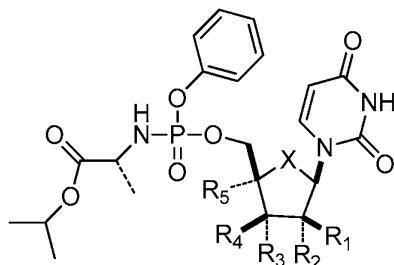
別の場合に、ある式中のある部分が A、B または C から選択される場合、その式中のその部分は B であってもよい。さらに別の場合に、ある式中のある部分が A、B または C から選択される場合、その式中のその部分は C であってもよい。

【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

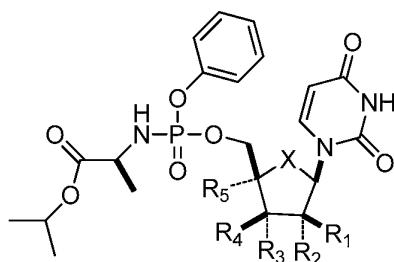
式中、式VIIの各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表1で定義の通りである。

【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。

【0030】

【化12】



VII

【0031】

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。

【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】

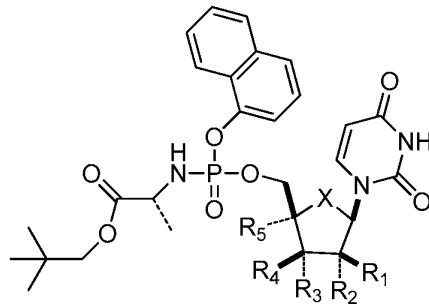
10

20

30

40

【化13】



10

IX

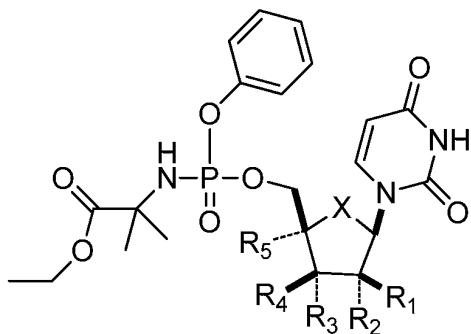
式中、式IXの各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は表1で定義の通りである。

【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14】



20

A

30

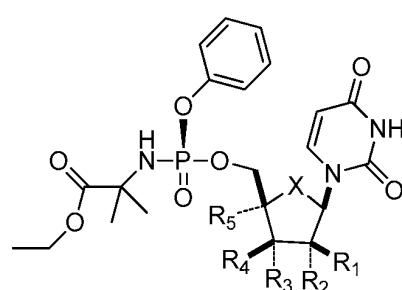
式中、式Aの各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は表1で定義の通りである。多くの他のプロドラッグ部分と比較して、式Aにおけるプロドラッグ部分は、ヒト肝細胞およびイヌ肝臓の両方で予想外に高い三リン酸活性レベルを提供することができる。

【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15】



40

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

50

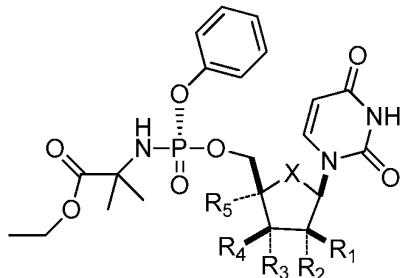
分は、ヒト肝細胞およびイヌ肝臓の両方で予想外に高い三リン酸活性レベルを提供することができる。

【0038】

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。

【0039】

【化16】



A'

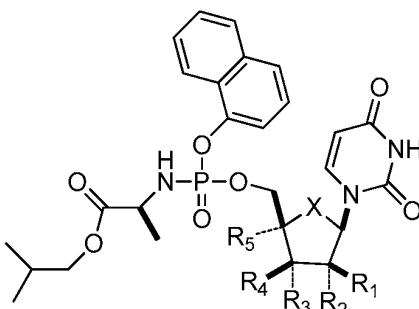
式中、式A'の各化合物について、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は表1で定義の通りである。多くの他のプロドラッグ部分と比較して、式A'におけるプロドラッグ部分は、ヒト肝細胞およびイヌ肝臓の両方で予想外に高い三リン酸活性レベルを提供することができる。

【0040】

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。

【0041】

【化17】



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。

【0042】

本発明はさらに、R₁、R₂、R₃、R₄またはR₅での1個のC1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C1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。

【0043】

本発明はさらに、R₁、R₂、R₃、R₄またはR₅での2個のC1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C1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。

【0044】

10

20

30

40

50

本発明はさらに、R₁、R₂、R₃、R₄またはR₅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R₁またはR₂での1個のF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。

【0045】

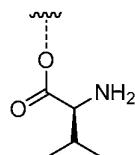
本発明はさらに、R₁、R₂、R₃、R₄またはR₅での2個のFがBrで置き換わっており、または好ましくはR₁またはR₂での2個のFがBrで置き換わっている以外は、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅部分が表1で定義の通りである本明細書に記載のいずれかの式を有する化合物を特徴とする。

【0046】

本発明はさらに、R₃が

【0047】

【化18】



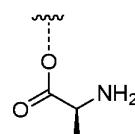
である以外は、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅部分が表1で定義の通りである本明細書に記載のいずれかの式を有する化合物を特徴とする。

【0048】

本発明はさらに、R₃が

【0049】

【化19】



である以外は、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。

【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。

【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。

【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。

【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。

【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C1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。

【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。

【0057】

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

【0058】

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。

【0059】

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。

20

【0060】

別の態様において、本発明は、化合物が式X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。

【0061】

別の態様において、本発明は、化合物が式XI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。

【0062】

30

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。

【0063】

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。

【0064】

別の態様において、本発明は、化合物が式C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。

40

【0065】

別の態様において、本発明は、化合物が式D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。

【0066】

別の態様において、本発明は、化合物が式E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。

【0067】

50

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 6 4 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。

〔 0 0 6 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 6 4 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。

【 0 0 6 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 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。

【 0 0 7 0 】

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。

〔 0 0 7 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。

〔 0 0 7 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。

〔 0 0 7 3 〕

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 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。

[0 0 7 4]

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 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。

[0 0 7 5]

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。

〔 0 0 7 6 〕

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。

〔 0 0 7 7 〕

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。

[0 0 7 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 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。

[0 0 7 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 6~4 を特徴とする。本発明のこの態様による化合物は、B' が C' 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。

【0080】

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。

【0081】

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。

【0082】

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40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。

10

【0083】

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40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。

【0084】

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40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。

20

【0085】

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40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。

【0086】

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40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。

【0087】

30

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40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。

【0088】

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40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。

【0089】

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40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。

40

【0090】

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40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。

【0091】

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40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。

【0092】

50

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。

【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。

【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。

【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。

【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。

【0097】

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。

【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】

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。

【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。

10

20

30

40

50

【0107】

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35を特徴とする。

【0108】

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35を特徴とする。

【0109】

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35を特徴とする。

【0110】

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35を特徴とする。

10

【0111】

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35を特徴とする。

【0112】

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35を特徴とする。

【0113】

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35を特徴とする。

20

【0114】

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43を特徴とする。

【0115】

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43を特徴とする。

【0116】

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43を特徴とする。

30

【0117】

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43を特徴とする。

【0118】

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43を特徴とする。

【0119】

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43を特徴とする。

【0120】

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43を特徴とする。

40

【0121】

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43を特徴とする。

【0122】

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43を特徴とする。

【0123】

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43を

50

特徴とする。

【0124】

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43を特徴とする。

【0125】

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43を特徴とする。

【0126】

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43を特徴とする。

10

【0127】

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43を特徴とする。

【0128】

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43を特徴とする。

【0129】

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43を特徴とする。

【0130】

20

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47を特徴とする。

【0131】

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47を特徴とする。

【0132】

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47を特徴とする。

【0133】

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47を特徴とする。

30

【0134】

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47を特徴とする。

【0135】

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47を特徴とする。

【0136】

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47を特徴とする。

40

【0137】

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47を特徴とする。

【0138】

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47を特徴とする。

【0139】

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47を特徴とする。

【0140】

50

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47を特徴とする。

【0141】

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47を特徴とする。

【0142】

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47を特徴とする。

【0143】

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47を特徴とする。

【0144】

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47を特徴とする。

【0145】

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47を特徴とする。

【0146】

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59を特徴とする。

10

【0147】

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59を特徴とする。

【0148】

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59を特徴とする。

【0149】

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59を特徴とする。

【0150】

20

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59を特徴とする。

【0151】

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59を特徴とする。

【0152】

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59を特徴とする。

【0153】

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59を特徴とする。

30

【0154】

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59を特徴とする。

【0155】

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59を特徴とする。

【0156】

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59を特徴とする。

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。

10

【 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 1 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 1 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。

20

【 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 1 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 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 1 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

【 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 1 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 1 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 】

40

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 1 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 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 1 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 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 1 で置き換わった化合物と比

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。

【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。

10

【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。

20

【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】

30

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。

40

【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】

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。

【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。

【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。 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。

【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。

【0188】

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。 20

【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。

【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。 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。

【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。

【0193】

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。 40

【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、VIII、IX、A、A、AまたはBを有す 50

る表1による化合物番号2を特徴とする。

【0196】

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9を特徴とする。

【0197】

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10を特徴とする。

【0198】

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127を特徴とする。

【0199】

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128を特徴とする。

【0200】

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129を特徴とする。

【0201】

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130を特徴とする。

【0202】

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11を特徴とする。

【0203】

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12を特徴とする。

【0204】

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13を特徴とする。

【0205】

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14を特徴とする。

【0206】

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131を特徴とする。

【0207】

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132を特徴とする。

【0208】

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、VIII、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、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。

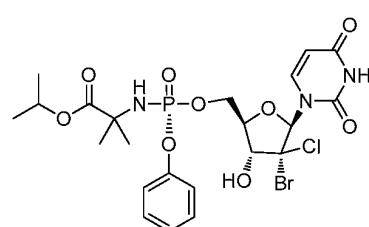
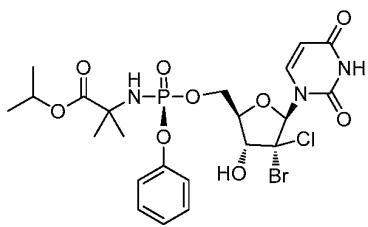
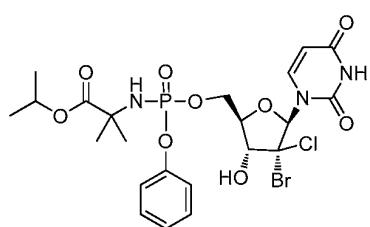
【0210】

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、レブ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。レブ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。 10

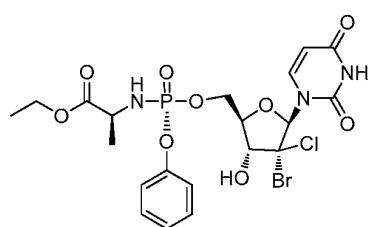
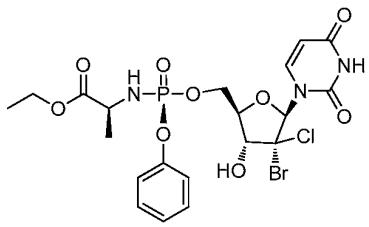
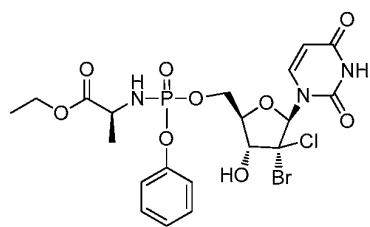
【0211】

【化 2 0】

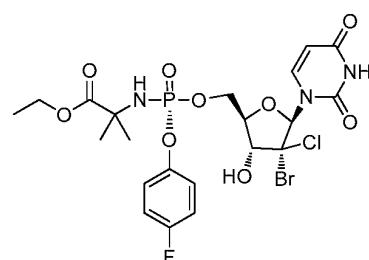
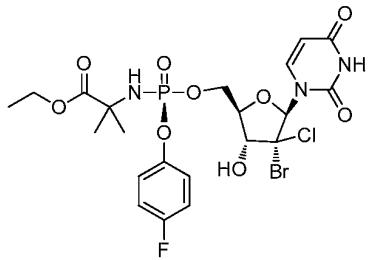
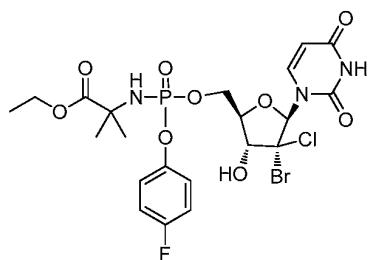
表3. 例示化合物



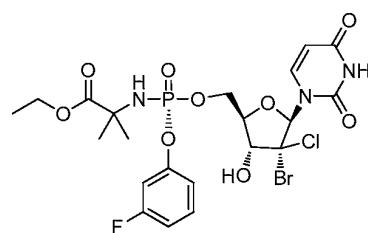
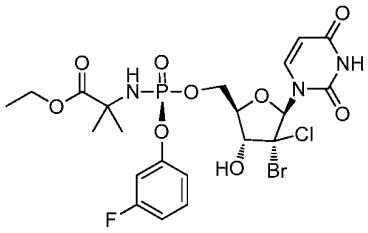
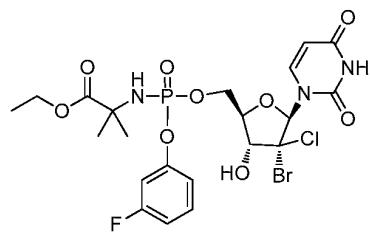
10



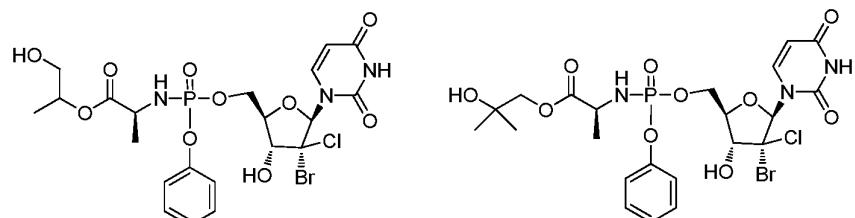
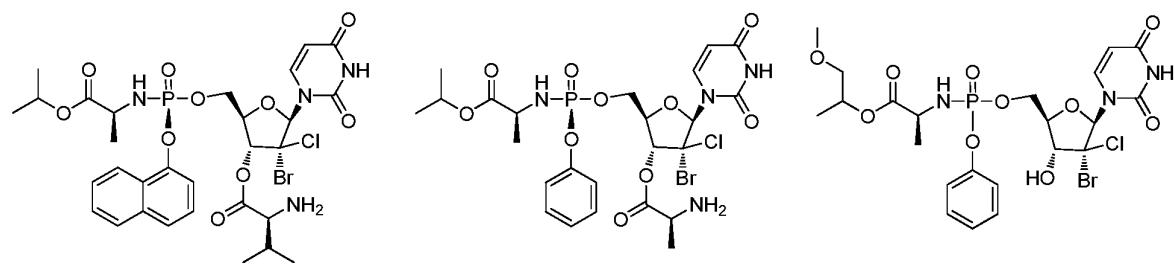
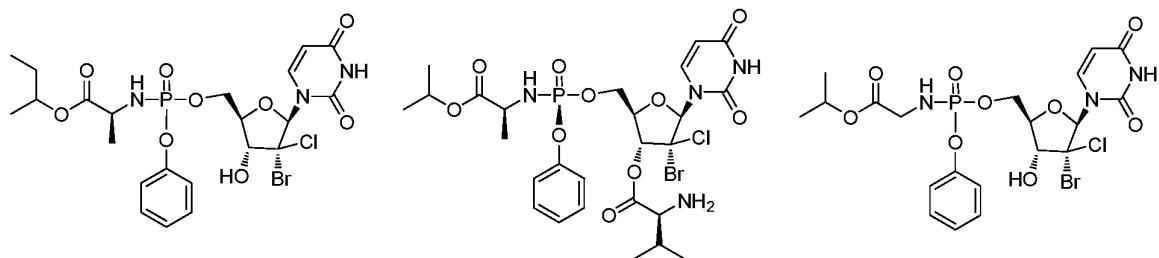
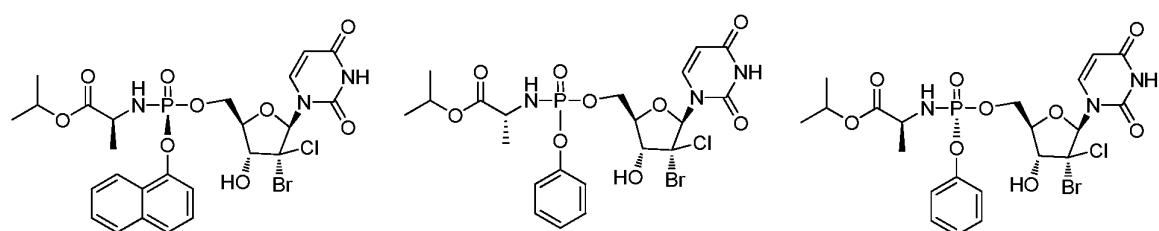
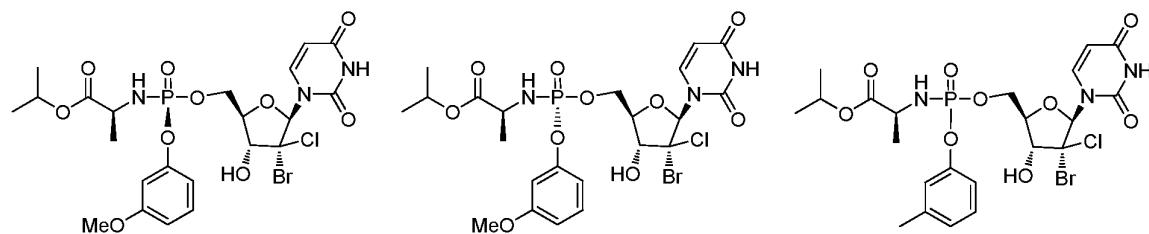
20



30



40

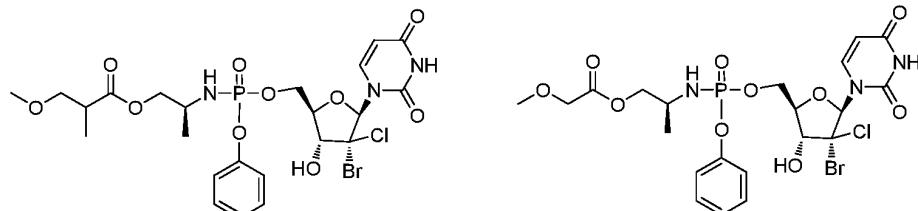
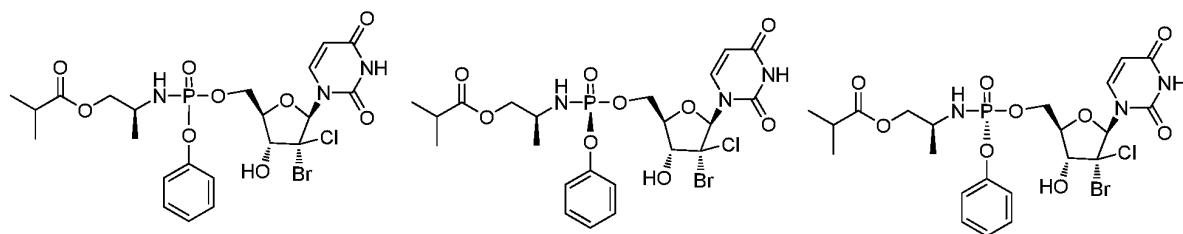


10

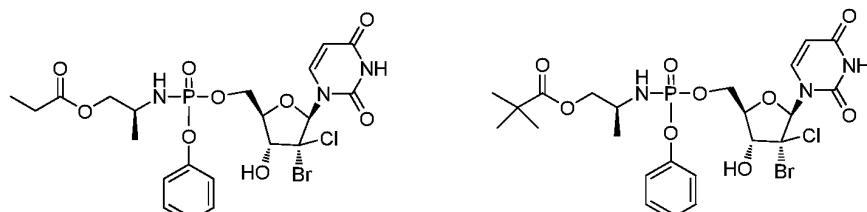
20

30

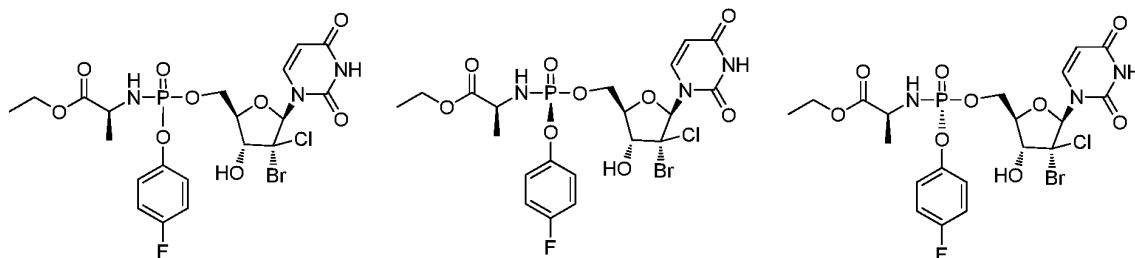
40



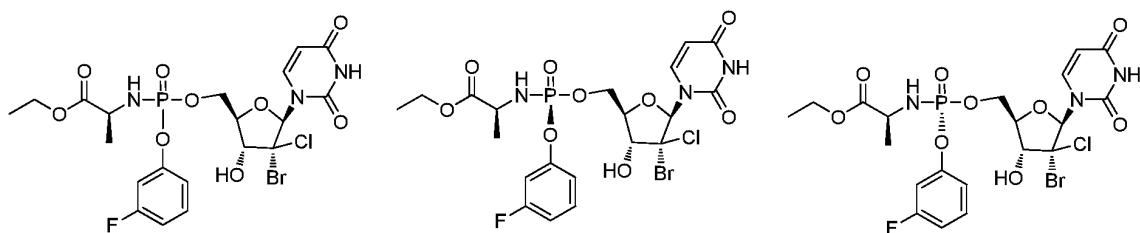
10



20



30



【0212】

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C1およびBrが、それぞれBr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。

【0213】

40

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、従来の方法で、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

50

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、¹³C、¹⁵Nまたは¹⁸O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 1%（例えば、少なくとも10mol 1%）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 1%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 1%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4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

10

20

30

40

50

、 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 2 0 1 0 / 0 3 1 7 5 6 8 号および同 2 0 1 2 / 0 0 0 4 1 9 6 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 D A A は、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 3 1 7 5 6 8 号の実施例 3 5 の化合物である。さらに、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 2 0 1 2 / 0 0 0 4 1 9 6 号の実施例 3 . 5 2 の化合物である。1 例において、治療期間は 1 2 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 D A A を、対象者において持続性ウィルス学的応答（ S V R ）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、治療法中はリバビリンは投与しない。対象者には、治療法中は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。10

【 0 2 1 8 】

別の態様において、本発明は、 H C V 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、1 2 週以下の期間にわたり少なくとも 2 種類の D A A 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 D A A 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 D A A を含む。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 2 0 1 0 / 0 3 1 7 5 6 8 号および同 2 0 1 2 / 0 0 0 4 1 9 6 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 D A A は、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 3 1 7 5 6 8 号の実施例 3 5 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 2 0 1 2 / 0 0 0 4 1 9 6 号の実施例 3 . 5 2 の化合物である。好ましくは、前記少なくとも 2 種類の D A A を、群の少なくとも約 7 0 % 、好ましくは群の少なくとも約 8 0 % 、より好ましくは群の少なくとも約 9 0 % で S V R 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、治療法中にリバビリンを投与しない。対象者には、治療法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。20

【 0 2 1 9 】

前記他の D A A の例には、 P S I - 7 9 7 7 （ソホスブビル）、 P S I - 9 3 8 、 B M S - 7 9 0 0 5 2 （ダクラタスビル）、 B M S - 6 5 0 0 3 2 （アスナプレビル）、 B M S - 7 9 1 3 2 5 、 G S - 5 8 8 5 （レジパスビル）、 G S - 9 4 5 1 （テゴブビル）、 G S - 9 1 9 0 、 G S - 9 2 5 6 、 B I - 2 0 1 3 3 5 、 B I - 2 7 1 2 7 、テラプレビル、 V X - 2 2 2 、 T M C - 4 3 5 （シメプラビル）、 M K - 5 1 7 2 、 M K - 7 0 0 9 （バニプレビル）、ダノプレビル、パリタプレビル、オムビタスビル、 A B T - 4 9 3 、および R 7 1 2 8 （メリシタビン）などがあるが、これらに限定されるものではない。30

【 0 2 2 0 】

本明細書に記載のいずれの方法でも、 D A A 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 D A A は別個にまたは組み合わせて投与することができ、各 D A A 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 D A A は、140

目 1 回 投 与 さ れ る。

〔 0 2 2 1 〕

10

20

30

40

50

選択される HCV に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

【0222】

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。

【0223】

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HCV感染の有効な治療を提供することができる。

【0224】

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DAAを投与することを含む、対象者におけるHCV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DAA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DAAを含み、それらは同時投与することができるか、同一もしくは異なる投与回数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DAA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。

【0225】

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SVR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（SVR8）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（SVR12）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（SVR16）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（SVR24）にウィルスが検出不能であることを意味する。SVR24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SVR（例えば、SVR8またはSVR12）が高率であることは、SVR24が高率であることを予期させるものとなり得る。

【0226】

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DAAを投与することを含み、前記少なくとも2種類のDAA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DAA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

10

20

30

40

50

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 S V R (例えは、S V R 12 または S V R 24) 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 D A A は、例えは、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、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、例えは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。
10

【 0227 】

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 I F N 経験対象者 (例えは、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 D A A 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 D A A 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。
20) 、および別の D A A (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 S V R (例えは、S V R 12 または S V R 24) を提供する上で有効な量で対象者に投与される。

【 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、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、化合物 2 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、化合物 2 は、H C V N S 5 A 阻害剤、例えは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 D A A の組み合わせを投与することを含む H C V 感染の治療方法であって、前記少なくとも 2 種類の D A A が化合物 1 および化合物 2 を含む方法を特徴とする。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。D A A 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、例えは、そして非限定的に、H C V 遺伝子型 1 、例えは H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b ；または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3 ；または H C V 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 H C V 遺伝子型に対しても有効であり得る。その D A A 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

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、メリシタビ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を含む方法を特徴とする。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、メリシタビ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を含む方法を特徴とする。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、メリシタビ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を含む方法を特徴とする。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

10

20

30

40

50

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、メリシタビ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。

【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を含む方法を特徴とする。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、メリシタビ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。

【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を含む方法を特徴とする。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、

10

20

30

40

50

メリシタビ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を含む方法を特徴とする。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、メリシタビ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。

【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を含む方法を特徴とする。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、メリシタビ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。

【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を含む方法を特徴とする。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

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бин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。
10

【 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 を含む方法を特徴とする。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бин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

【 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 を含む方法を特徴とする。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
30
40
50

、メリシタビ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を含む方法を特徴とする。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、メリシタビ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)、バニプレビル(MK-7009,Merck)、VBY708(Virobay)、VX-500(Vertex)、VX-813(Vertex)などがある。

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)、フィリップビル、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)、フィリップビル、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】

10

20

30

40

50

好適なシクロフィリン阻害剤の非限定的例には、アリスピロビル (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 (therx)、ITX-5061 (therx) 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 (InhibiteX) (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 (Scheringer - 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 (GlaaxoSmithKline) 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

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、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。

【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、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。

【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、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。

【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、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。

12またはS V R 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。

【0255】

一部の実施形態において、本発明は、H C V 遺伝子型 6 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 D A A 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 D A A 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 S V R (例えば、S V R 12またはS V R 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。

【0256】

少なくとも 2 種類の D A A 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 D A A 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、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。

【0257】

少なくとも 2 種類の D A A 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 D A A は好ましくは、化合物 1、化合物 2 および第 3 の D A A 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 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、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。

【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、D A A 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

10

20

30

40

50

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。

【0260】

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。

【0261】

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。

【0262】

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。

【0263】

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

10

20

30

40

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、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、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、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】

30

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。

【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41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。

【0273】

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。

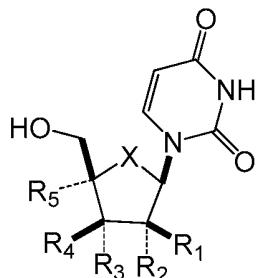
【0274】

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

【0275】

【化21】

10

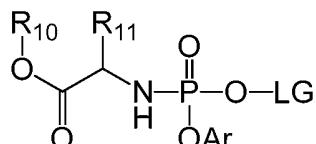


を

20

【0276】

【化22】

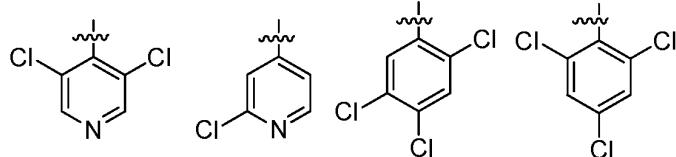
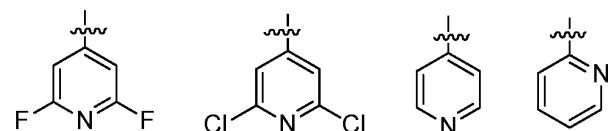


(以下、「ホスホルアミデートプロドラッグ部分化合物」) [式中、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は表1で定義の通りであり、R₁₀およびR₁₁はそれぞれ独立に、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルまたはC₂-C₆アルキニルであり、Arはフェニルまたはナフチルであり、LGは、例えば下記の部分:]

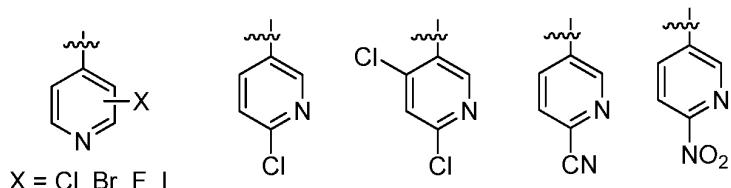
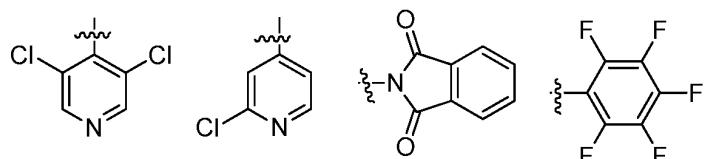
【0277】

30

【化23】



10



20

 $X = Cl, Br, F, I$

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。

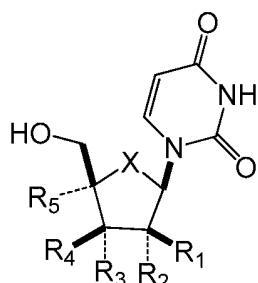
【0278】

本明細書に記載の式VIIおよびVIIIのあらゆる化合物は、

30

【0279】

【化24】

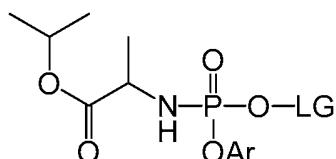


40

を

【0280】

【化25】



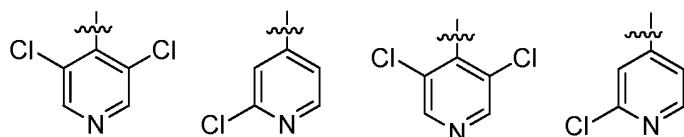
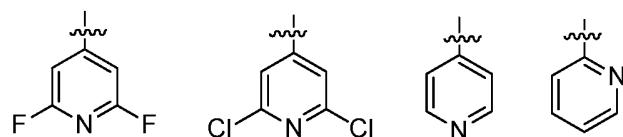
[式中、X、R1、R2、R3、R4およびR5は表1で定義の通りであり、Arはフェニル基]

50

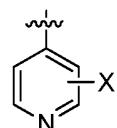
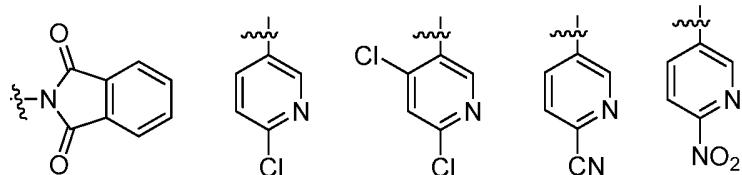
ニルであり、L G は、例えば下記の部分：

【0281】

【化26】



10



X = Cl, Br, F, I

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。

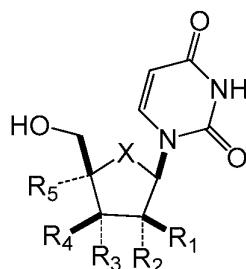
【0282】

30

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

【0283】

【化27】

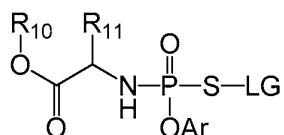


40

を

【0284】

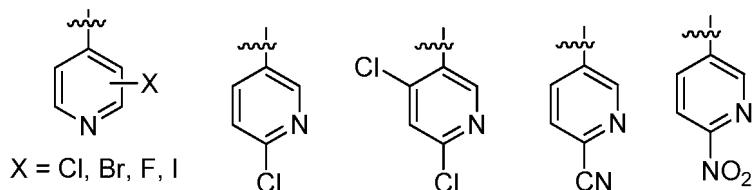
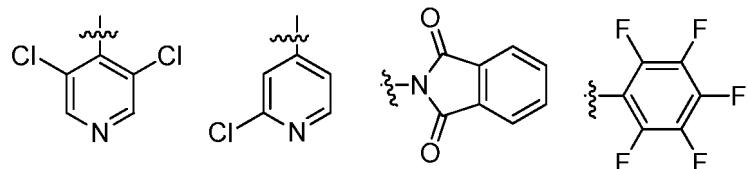
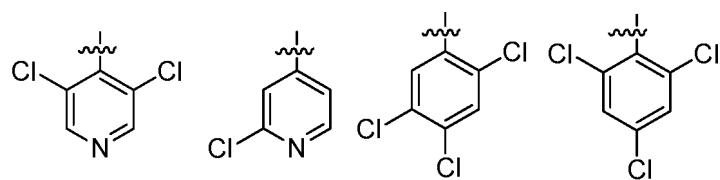
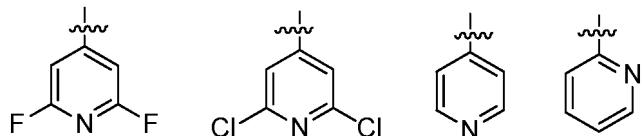
【化28】



[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：

【0285】

【化29】



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、

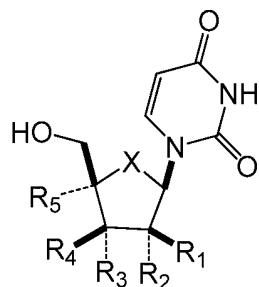
LGは別の好適な脱離基であることもできる。]と反応させることで製造することができる。

【0286】

本明細書に記載の式VIIおよびVIIIのあらゆる化合物は、

【0287】

【化30】

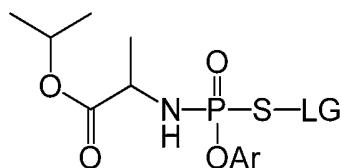


10

を

【0288】

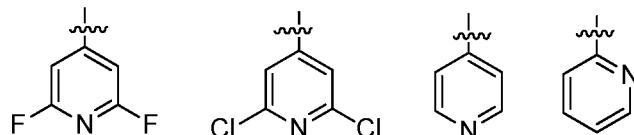
【化31】



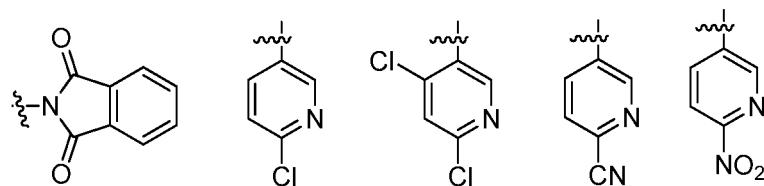
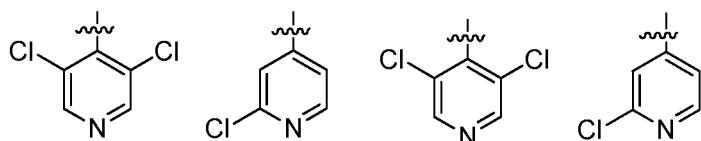
[式中、X、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は表1で定義の通りであり、Ar はフェニルであり、LG は、例えば下記の部分：

【0289】

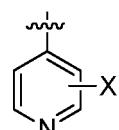
【化32】



20



30



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。

40

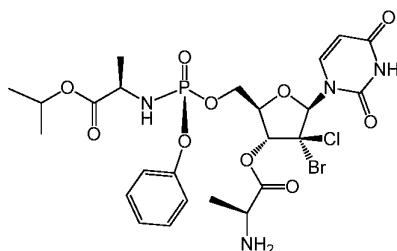
50

【0290】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0291】

【化33】



10

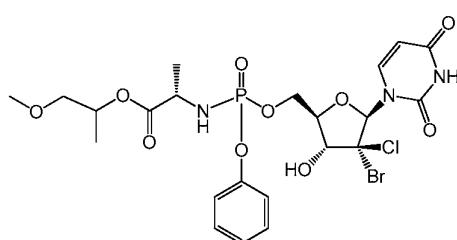
は、113nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、140nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、284倍強であった。

【0292】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0293】

【化34】



20

は、390nM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、368nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、256倍強であった。

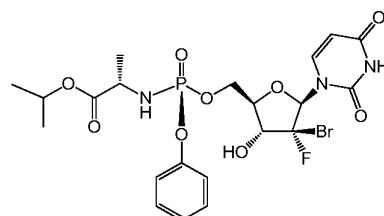
30

【0294】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0295】

【化35】



40

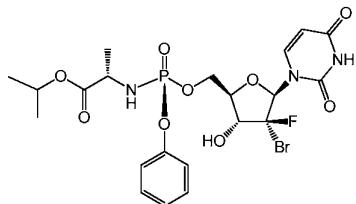
は、56nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、87nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、576倍強であった。

【0296】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0297】

【化36】



は、約3000nM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、約2500nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指數(TD₅₀/EC₅₀)は、9倍であった。

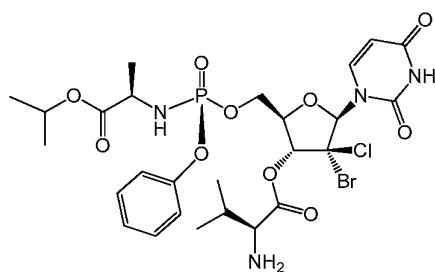
10

【0298】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0299】

【化37】



20

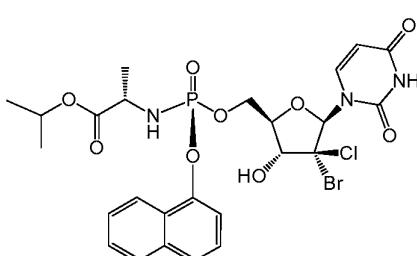
は、141nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、158nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指數(TD₅₀/EC₅₀)は、709倍であった。

【0300】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0301】

【化38】



30

は、106nM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、139nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指數(TD₅₀/EC₅₀)は、約360倍であった。

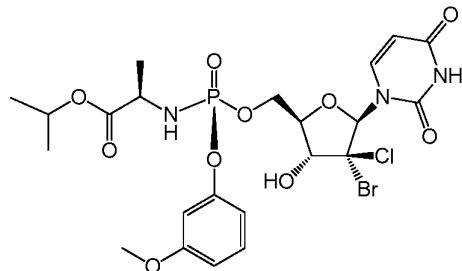
40

【0302】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0303】

【化39】



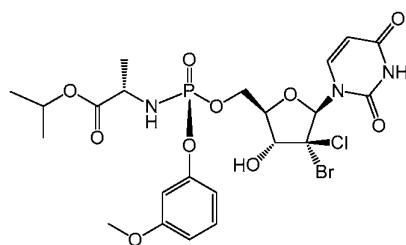
は、181nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、226nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指數(TD₅₀/EC₅₀)は、551倍であった。

【0304】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0305】

【化40】



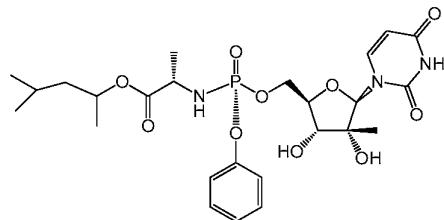
は、98nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、127nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指數(TD₅₀/EC₅₀)は、149倍強であった。

【0306】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0307】

【化41】



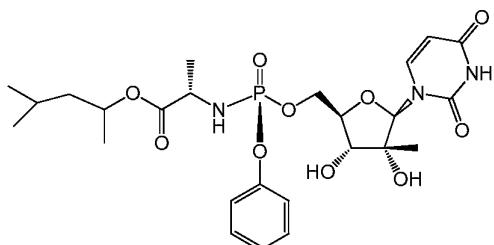
は、13nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、29nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指數(TD₅₀/EC₅₀)は、約2049倍であった。

【0308】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0309】

【化42】



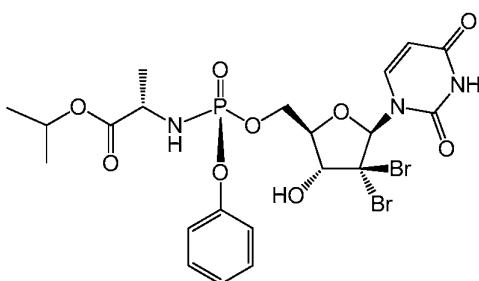
は、1200nMのEC₅₀値を示した。HCV遺伝子型1b-Con1に対して調べた場合、同じ化合物は、977nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブリコン細胞で測定した、この化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、82倍強であった。

【0310】

HCV遺伝子型1a-H77に対して調べた場合、

【0311】

【化43】



は、480nM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、522nMのEC₅₀値を示した。1a-H77レブ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ろう。

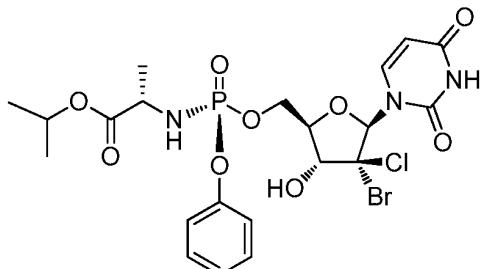
【実施例】

【0313】

実施例1. (S)-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)プロパノエート

【0314】

【化44】



【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

10

20

30

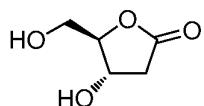
40

50

ラン - 2 (3 H) - オン

【 0 3 1 6 】

【化 4 5 】



【 0 3 1 7 】

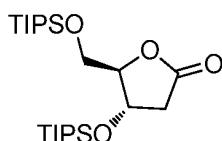
500 mL 丸底フラスコに、2 - デオキシ - D - リボース (10 g、74.6 mmol) および水 (60 mL) を入れ、次に臭素 (59.6 g、373 mmol) を滴下した。内容物を室温で 5 日間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、tert - ブチルメチルエーテルで抽出した (200 mL で 3 回)。水溶液層を、水溶液の pH が 6 に達するまで炭酸銀を加えることで中和した。得られた固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮して残留物を得て、それを酢酸エチル (200 mL) に溶かし、次に硫酸マグネシウムを加えた。終夜攪拌後、固体を濾去し、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%)。¹ H 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 】

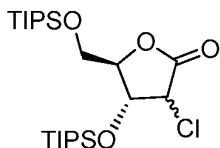
250 mL 丸底フラスコに、実施例 1 A の生成物 (7.5 g、56.8 mmol) および N , N - ジメチルホルムアミド (50 mL) を入れ、次にトリイソプロピルシリルクロライド (30.1 mL、142 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.35 g、2.84 mmol) を加えた。内容物を室温で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物に、塩酸水溶液 (0.5 N, 300 mL) を加え、次に酢酸エチルで抽出した (200 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、0 % から 25 % 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。¹ H 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47】



【0323】

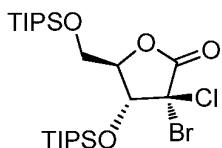
乾燥 (4R, 5S) - 4 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (実施例1B) (1.54g, 3.46mmol) をトルエン (20mL) とともに 2 回共沸させ、濃縮して乾固させた。次に、その乾燥物をジクロロメタン (20mL) に溶かし、次にトリエチルアミン (2.90mL, 20.77mmol) を加え、冷却して 0 とした。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (1.877mL, 10.39mmol) を滴下し、0 で 30 分間攪拌した。2-クロロ-1,3-ビス(メトキシカルボニル)グアニジン (Palau Chl or) (0.878g, 3.98mmol) をジクロロメタン 1.2mL 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 80g 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 (0.89g, 53.6%)。MS (DCI (+) m/e 496 (M + N H₄))。

【0324】

実施例1D. (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

【0325】

【化48】



【0326】

乾燥 (4R, 5R) - 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 (1.49g, 3.11mmol) (実施例1C) を脱水テトラヒドロフラン (10mL, 0.3M) に溶かし、次に N - ブロモコハク酸イミド (0.968g, 5.44mmol) 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 (5.44mL, 5.44mmol, 1M) 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つ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1mL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/ヘブタンで溶離を行う40g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(1.64g、2.64mmol、85%)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 4.75(d, J=7.6Hz, 1H), 4.24-4.10(m, 2H), 3.99(dd, J=12.5, 1.9Hz, 1H), 1.32-0.97(m, 42H)。MS(DCI(+))m/e 576(M+NH₄)。

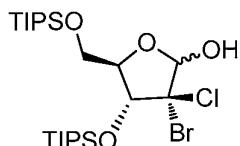
【0327】

10

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】



20

【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(1.64g、2.94mmol)(実施例1D)をN₂下にトルエン(25mL)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(23.51mL、23.51mmol、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/ヘブタンを行い、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(1.65g、2.95mmol、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)。

30

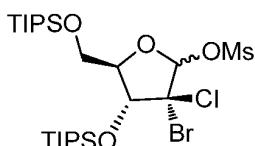
【0330】

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

40

【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-イルメタンスルホネート

50

ン - 2 - オール (0.730 g, 1.303 mmol) (実施例 1 E) をジクロロメタン (15 mL) に溶かし、次にトリエチルアミン (0.636 mL, 4.56 mmol) を加え、冷却して 0 とした。メタンスルホニルクロライド (0.256 mL, 3.26 mmol) を注射器によって滴下し、0 で 20 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 HCl、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 (0.825 g, 1.293 mmol、収率 99%)、それをそれ以上精製せずに用いた。

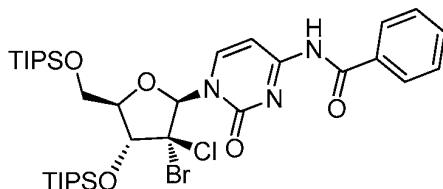
【0333】

10

実施例 1 G. N - (1 - ((2R, 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) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)ベンズアミド

【0334】

【化 51】



20

【0335】

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 (1.902 g, 8.84 mmol) をジクロロエタン (20 mL) 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 (2.397 g, 11.78 mmol) 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 (1.88 g, 2.95 mmol) (実施例 1 F) をジクロロエタン (20 mL) 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 (1.535 g, 5.89 mmol) 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、70 で 16 時間加熱して、暗褐色溶液を得た。254 nm で視覚化した 30% 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 (15 mL) 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 40% 酢酸エチル / ヘプタンで溶離を行う 120 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 (0.570 g, 25.6%)。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.52 - 11.26 (m, 1 H)、8.24 (d, J = 7.7 Hz, 1 H)、7.98 (d, 2 H)、7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1 H)、7.50 (t, J = 7.7 Hz, 2 H)、7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、6.84 (s, 1 H)、4.33 (d, 1 H)、4.20 (d, J = 12.4 Hz, 1 H)、3.98 (dd, J = 20.0, 1.0, 4 Hz, 2 H)、1.25 - 0.98 (m, 42 H)。MS (ESI (+)) m / e 758 (M + 1)。

【0336】

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

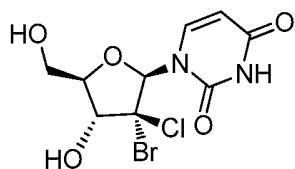
40

50

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 、 14.8 mmol) を入れ、次に水 (1.33 mL 、 7.4 mmol) を加え、次にフラスコを 110 °C 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 回磨碎し、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 °C 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 Cel 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。¹ H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 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)⁺。

【 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 - 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 (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

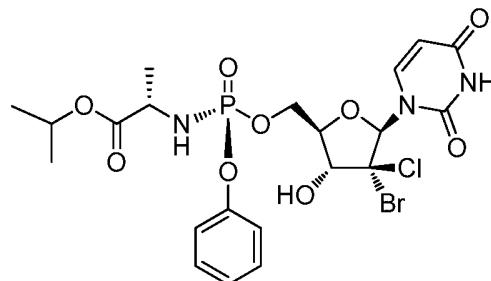
【 0 3 4 0 】

20

30

40

【化53】



10

【0341】

実施例1H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時間攪拌した。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41mg(60%)を得た。¹H NMR (400MHz, 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)。MS ESI + m/z 612 (M + H)⁺。

【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、109nM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、208nM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】

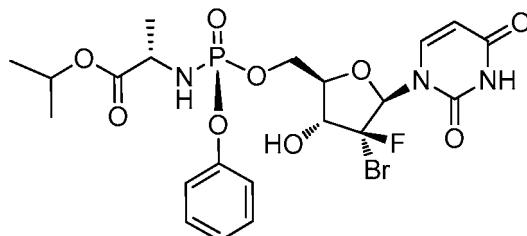
1a-H77レブリコン細胞を用いる毒性試験で測定した実施例1の化合物の治療指数(TD₅₀/EC₅₀)は、約788倍であった。

【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54】



40

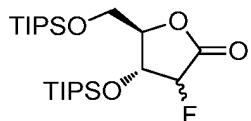
【0346】

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55】



【0348】

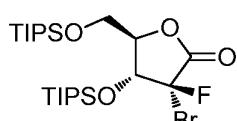
テトラヒドロフラン(THF)(40mL)中の(4S,5R)-4-((トリイソブロピルシリル)オキシ)-5-(((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(5.466g, 12.29mmol)に、N-フルオロベニゼンスルホンイミド(5.0562g, 16.03mmol)を加え、冷却して-78とした。1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのトルエン中溶液(13.5mL, 13.50mmol)を20分かけて滴下した。さらに20分間攪拌した。HCl水溶液(1N, 20mL)を-78で滴下することで反応停止し、浴を外し、ヘプタン(40mL)およびHCl(1N, 50mL)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(1N, 40mL)、水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄した。合わせた水層をヘプタンで逆抽出した(30mL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Biotope(R)SNAP 340g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(4.31g, 8.79mmol、収率71.6%)。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 1.04-1.12(m, 84H)、3.94(dd, J=12.2, 2.4Hz, 2H)、4.11(dt, J=12.2, 2.1Hz, 2H)、4.19(dt, J=7.0, 2.3Hz, 2H)、4.91(t, J=7.2Hz, 1H)、4.96(t, J=7.2Hz, 1H)、5.07(d, J=7.4Hz, 1H)、5.20(d, J=7.4Hz, 1H)。

【0349】

実施例2B.(3R,4R,5R)-3-ブロモ-3-フルオロ-4-((トリイソブロピルシリル)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(

【0350】

【化56】



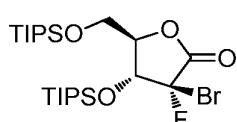
)

【0351】

実施例2C.(3S,4R,5R)-3-ブロモ-3-フルオロ-4-((トリイソブロピルシリル)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(

【0352】

【化57】



)

【0353】

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

50

F) (30 mL) 中溶液に N - プロモコハク酸イミド (1.637 g、9.20 mmol) を加え、冷却して -78 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 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 Biotope (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 2C を含む標題化合物実施例 2B 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)。

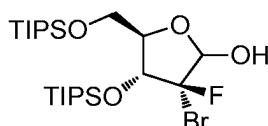
【0354】

実施例 2D. (3R, 4R, 5R) - 3 - プロモ - 3 - フルオロ - 4 - ((トリイソブロピルシリル)オキシ) - 5 - ((トリイソブロピルシリル)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 とした実施例 2B および 2C の生成物 (2.09 g、3.86 mmol) のトルエン (12 mL) 中溶液に、1 M DIBAL-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 で 1.5 時間攪拌した。-78 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 Biotope (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 (dd, J = 12.7、5.9、0.9 Hz, 0 H)、5.34 (dd, J = 9.2、1.2 Hz, 1 H)。

30

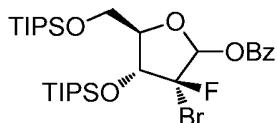
【0357】

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

40

【0358】

【化59】



【0359】

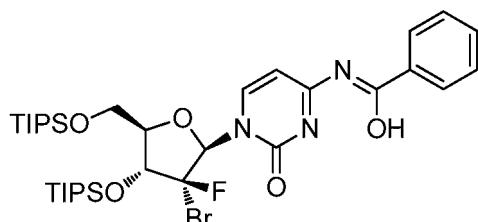
実施例2Dの生成物(1.8052g、3.32mmol)のピリジン(Py)(10mL)中溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(0.041g、0.332mmol)を加え、次に塩化ベンゾイル(0.56mL、4.82mmol)を滴下した。懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、0%から35%ジクロロメタン/ヘプタンの勾配で溶離を行うBiotope(R) SNAP 100gシリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(2.15g、3.32mmol、収率100%)。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 0.95-0.99(m、24H)、1.17(t、J=5.7Hz、22H)、3.86-3.95(m、2H)、4.03(dt、J=11.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

【0360】

実施例2F.(Z)-N-(1-((2R,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)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t-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、Cellite(R)で濾過し、メチルt-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

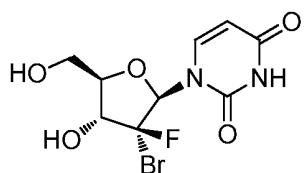
として得た(654.2mg、0.883mmol、収率57.2%)。¹H NMR(501MHz、DMSO-d₆) ppm 1.08(dt, J=7.4, 2.1Hz, 3.7H)、1.12-1.22(m, 5H)、3.95-4.01(m, 2H)、4.12-4.17(m, 1H)、4.48(dd, J=15.6, 7.6Hz, 1H)、6.55(d, J=4.8Hz, 1H)、7.41(d, J=7.6Hz, 1H)、7.50-7.55(m, 2H)、7.64(ddt, J=7.8, 6.9, 1.2Hz, 1H)、7.99-8.03(m, 2H)、8.21(d, J=7.6Hz, 1H)、11.43(s, 1H)；MS(APCI)m/z 741.32(M+H)⁺。

【0364】

実施例2G. 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 10

【0365】

【化61】



20

【0366】

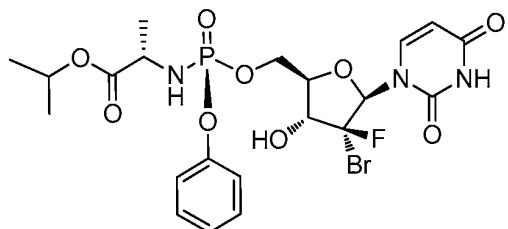
実施例2Fの生成物(86.8mg、0.117mmol)に、酢酸(AcOH)(0.6mL)および水(0.15mL)を加えた。懸濁液を100で終夜攪拌した。溶液を冷却して室温とし、濃縮した。残留物を、トルエンとともに共沸させ、メタノール(MeOH)(0.3mL)に溶かした。フッ化アンモニウム(45.5mg、1.229mmol)を加え、懸濁液を60で終夜攪拌した。アンモニア・フッ化水素酸塩(27mg、0.729mmol)を加え、60で終夜攪拌し、冷却して室温とした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、10%MeOH/ジクロロメタンの勾配で溶離を行うRediSep(R) Rf gold 12g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(33mg、0.102mmol、収率87%)を白色ガム状固体として得た。¹H NMR(501MHz、DMSO-d₆) ppm 3.63(dd, J=12.5, 5.4, 3.3Hz, 1H)、3.73-3.81(m, 2H)、4.07-4.17(m, 1H)、5.33(t, J=5.3Hz, 1H)、5.70(d, J=8.2Hz, 1H)、6.39(d, J=7.7Hz, 1H)、6.67(d, J=6.0Hz, 1H)、7.89(dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H)、11.55(s, 1H)；MS(APCI+)m/z 326.27(M+H)⁺。 30

【0367】

実施例2H. (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)プロパンエート 40

【0368】

【化 6 2】



【 0 3 6 9 】

実施例2 Gの生成物(42.55mg、0.094mmol)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(60mL/分)で溶離を行うノヴァ-Pak(R) HR C18、6μm、60、40mm×100mm、PrepPak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(12.88mg、0.020mmol、収率43.4%)。¹

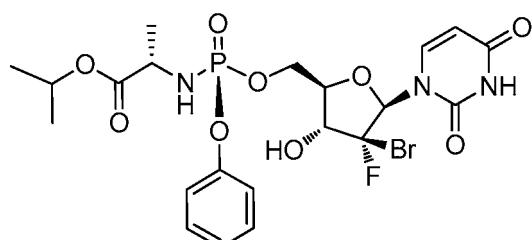
¹ H NMR (501MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16 (d, J = 6.3Hz, 6H)、1.23 (dd, J = 7.1, 0.9Hz, 3H)、3.80 (td, J = 10.2, 7.1Hz, 1H)、4.02 (dt, J = 5.8, 2.8Hz, 1H)、4.16-4.26 (m, 1H)、4.31 (ddd, J = 11.9, 6.6, 2.9Hz, 1H)、4.86 (p, J = 6.2Hz, 1H)、5.61 (dd, J = 8.2, 2.2Hz, 1H)、6.07 (dd, J = 13.1, 10.0Hz, 1H)、6.41 (d, J = 11.3Hz, 1H)、6.83 (s, 1H)、7.18 (dd, J = 7.3, 0.9Hz, 1H)、7.21 (ddt, J = 7.7, 2.3, 1.2Hz, 2H)、7.35-7.40 (m, 2H)、7.56 (dd, J = 8.1, 2.3Hz, 1H)、11.60 (d, J = 2.2Hz, 1H); 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-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)ブロパノエート

[0 3 7 1]

【化 6.3】

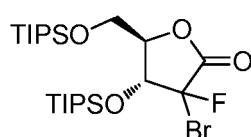


[0 3 7 2]

実施例3 A . (4 R , 5 R) - 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 (3 H) - オン

(0 3 7 3)

【化 6.4】



【0374】

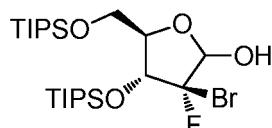
実施例2Bおよび2Cに記載の条件を用いて、標題化合物を製造した。テトラヒドロフラン(THF)(55mL)中の実施例2Aの生成物(5.8357g、12.61mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(2.69028g、15.12mmol)およびトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(15.5mL、15.50mmol)を用いて、標題化合物を1/3.4の比率での実施例2Bおよび2Cの生成物の混合物として得た(5.9467g、9.88mmol、収率78%)。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 1.04-1.21(m、58H)、3.94-4.12(m、3H)、4.13-4.18(m、0.4H)、4.46(ddd、J=6.4、4.9、2.5Hz、1H)、4.79(dd、J=14.6、7.7Hz、0.4H)、4.93(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

【0375】

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

【0376】

【化65】



20

【0377】

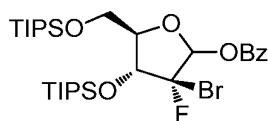
実施例2Dに記載の条件を用いて、標題化合物を製造した。実施例3Aの生成物(6.0767g、11.22mmol)を用いて、標題化合物を透明物として(3.49g、6.42mmol、収率57.2%)、そして相当するBr, F-ジアステレオマーを含む混合物として(2.8g、5.15mmol、収率45.9%)得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 1.06-1.14(m、84H)、3.58(dd、J=12.1、1.8Hz、1H)、3.82-3.86(m、2H)、3.88-3.99(m、4H)、4.08(dtt、J=5.7、2.3Hz、1H)、4.22(dtdd、J=5.9、4.1、1.8Hz、1H)、4.75(dd、J=6.0、3.5Hz、1H)、4.87(dd、J=16.1、5.7Hz、1H)、5.15(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

【0378】

実施例3C.(3S,4R,5R)-3-ブロモ-3-フルオロ-4-((トリイソブロピルシリル)オキシ)-5-((トリイソブロピルシリル)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(dd、J=11.8

50

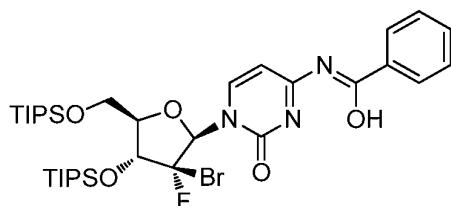
、2.4 Hz、0.6 H)、3.95 - 4.07 (m, 4 H)、4.32 (qd, J = 4.3、1.0.6 Hz、1.2 H)、4.87 (dd, J = 4.2、2.0 Hz、1.2 H)、4.96 (dd, J = 19.6、7.4 Hz、0.6 H)、6.42 (d, J = 9.5 Hz、0.6 H)、6.73 (s, 1 H)、7.41 - 7.47 (m, 4 H)、7.56 - 7.61 (m, 2 H)、8.02 - 8.05 (m, 1.2 H)、8.08 - 8.11 (m, 2 H)。

【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)-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

【0382】

【化67】



【0383】

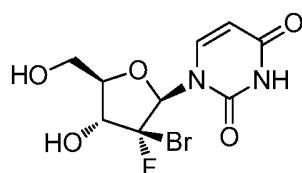
実施例2Fに記載の条件を用いて、標題化合物を製造した。実施例3Cの生成物(4.0742 g、6.29 mmol)を用い、106で終夜攪拌して、標題化合物を含む取得物を、0%から25%酢酸エチル/ヘプタンの勾配で溶離を行うRediSep(R) Rf 220 gシリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。取得物を、0%から25%酢酸エチル/ジクロロメタンの勾配で溶離を行うRediSep(R) Rf gold 12 gシリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって再精製して、標題化合物(230.38 mg、0.311 mmol、収率4.94%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.99 - 1.26 (m, 42 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)⁺。

【0384】

実施例3E. 1-((2R,3S,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

【0385】

【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10%メタノール(MeOH) /ジクロロメタンの勾配で溶離を行うRediSep(R)

10

20

30

40

50

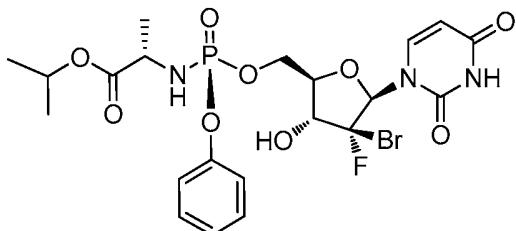
R f g o l d 12 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。取得物を、0 % から 40 % のアセトニトリル (10 % MeOH 含有) / ジクロロメタンの勾配で溶離を行う RediSep (R) R f g o l d 12 g シリカカートリッジを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって再精製して、標題化合物を得た (59 mg、0.172 mmol、収率 55.4 %)。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.64 (ddd, J = 12.6, 5.2, 3.0 Hz, 1 H), 3.79 - 3.87 (m,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

【0387】

実施例 3 F. (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

【0388】

【化69】



20

【0389】

実施例 3 E 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 RediSep (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, 6 H), 1.23 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 3 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 4.00 - 4.05 (m, 1 H), 4.22 - 4.40 (m, 2 H), 4.86 (7重線, J = 6.3 Hz, 1 H), 5.63 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.06 (dd, J = 13.0, 10.0 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 17.7 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 3 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H); MS (ESI+) m/z 593.9 (M+H)⁺。³⁰

【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 - 7MTT 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酸を 24 時間で測定した。⁴⁰

30

40

50

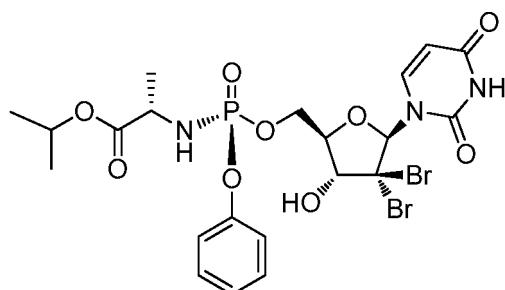
酸濃度を有していた。イヌ薬物動態肝臓生検実験で (5 mg / kg の単一用量の対象化合物をイヌに投与し、生検およびイヌ肝臓で活性な三リン酸の濃度の測定を、4時間および24時間の両方で行った。)、実施例3の化合物は、ソホスブビルと同様またはそれより良好な細胞内三リン酸濃度を示した。

【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

【0392】

【化70】



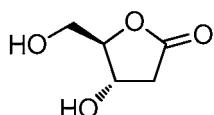
10

【0393】

実施例4A. (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】



20

【0395】

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) δ 1.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、2.13 (d, J = 4.3 Hz, 1H)、2.57 (d d, 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)。

【0396】

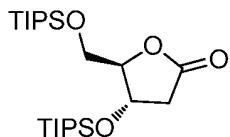
実施例4B. (4S,5R)-4-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-5-((トリイソプロピルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン

【0397】

30

40

【化72】



【0398】

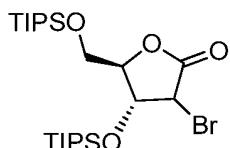
250 mL 丸底フラスコに、実施例4Aの生成物(7.5 g, 56.8 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)を入れ、次にトリイソプロピルシリルクロライド(30.1 mL, 142 mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.35 g, 2.84 mmol)を加えた。内容物を室温で16時間攪拌した。その反応混合物に、塩酸水溶液(0.5 N, 300 mL)を加え、次に酢酸エチルで抽出した(200 mLで3回)。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、0%から25%酢酸エチル/ヘブタンで溶離を行う220 gシリカゲルカラムを用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

【0399】

実施例4C. (4R,5R)-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(3H)-オン

【0400】

【化73】



【0401】

(4R,5S)-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(実施例4B)(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分間攪拌した。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分間攪拌した。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/ヘブタンで溶離を行う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)。

【0402】

実施例4D. (4R,5R)-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(3H)-オン

【0403】

10

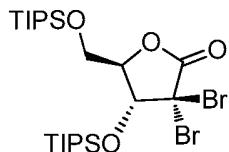
20

30

40

50

【化74】



【0404】

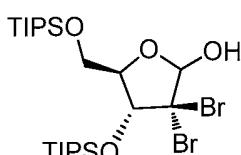
乾燥 (4 R, 5 R) - 3 - ブロモ - 4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 5 - (((トリイソプロピルシリル) オキシ) メチル) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (1.85 g, 3.53 mmol) (実施例4C) を脱水テトラヒドロフラン (20 mL) 10 に溶かし、次に 1, 2 - ジブロモテトラクロロエタン (1.73 g, 5.30 mmol) を加え、冷却して -78 とした。リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (5.30 mL, 5.30 mmol, 1 M) を注射器によって 5 分かけて加えて、無色均一溶液を得た。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) δ 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, 4.2 H)。MS (ESI (+)) m/e 620 (M + NH₄)。

【0405】

実施例4E. (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

【0406】

【化75】



【0407】

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4D) 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。

【0408】

実施例4F. (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 (1.4 g, 2.32 mmol) と、水素化ジイソプロピルアルミニウム (2.56 mL, 2.56 mmol, 1 M) を、N₂ 下にトルエン (10 mL) に溶かし、冷却して -78 とした。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。

30

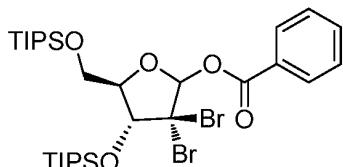
40

50

2-イルベンゾエート

【0409】

【化76】



【0410】

10

乾燥(4R,5R)-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(0.780g, 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)。

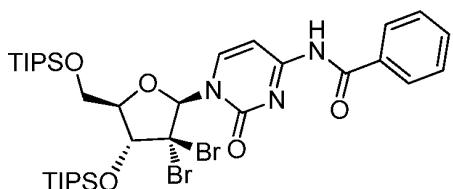
20

【0411】

実施例4G.N-(1-((2R,4R,5R)-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-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】



30

【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-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

40

50

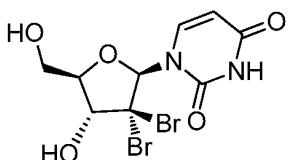
して得た (0.22 g、49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42 (m, 1H)、8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.96 (d, 2H)、7.59 (m, 1H)、7.48 (m, 2H)、7.36 (m, 1H)、6.83 (s, 1H)、4.45 (d, 1H)、4.19 (m, 1H)、3.95 (m, 2H)、1.25-0.98 (m, 42H)。MS (ESI (+)) m/e 802 (M+H)。

【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】

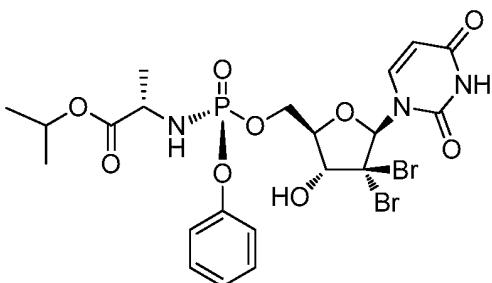
25 mL 丸底フラスコに、実施例 4 G の生成物 (210 mg、0.262 mmol) および酢酸 (3.0 mL、52.4 mmol) を入れ、次に水 (0.944 mL、52.4 mmol) を加え、フラスコを 110 で 23 時間加熱した。冷却して室温とした後、溶液を濃縮して油状物とし、トルエンで 2 回磨碎し、残留物を次の反応で直接用いた。次に、取得物をメタノール (3 mL) に溶かし、フッ化アンモニウム (97 mg、2.62 mmol) を加え、混合物を 60 で 21 時間加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物を濃縮し、残留物を、0% から 10% メタノール / 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) δ 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) プロパンオエート

【0418】

【化79】



【0419】

実施例 4 H の生成物 (42 mg、0.109 mmol) を、相当するホスホルアミド - 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

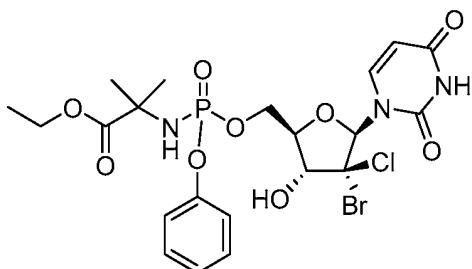
用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 4 6 m g (6 5 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) 1 1 . 5 8 (s, 1 H)、7 . 6 2 (d, J = 5 . 9 H z, 1 H)、7 . 3 6 (m, 2 H)、7 . 1 9 (m, 3 H)、6 . 9 5 (m, 1 H)、6 . 6 3 (s, 1 H)、6 . 0 7 (m, 1 H)、5 . 5 6 (d, J = 8 . 2 H z, 1 H)、4 . 8 3 (m, 1 H)、4 . 1 5 (m, 3 H)、4 . 0 1 (m, 1 H)、3 . 8 1 (m, 1 H)、1 . 2 1 (d, J = 7 . 1 H z, 3 H)、1 . 1 4 (d, J = 6 . 2 H z, 6 H)。M S E S I - m / z 6 5 4 (M - H) ⁺。

【 0 4 2 0 】

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

【 0 4 2 1 】

【 化 8 0 】



10

20

【 0 4 2 2 】

実施例 1 H からの生成物 (7 4 4 m g, 2 . 1 7 8 m m o l) の脱水 T H F (1 0 m L) および D M P U (1 m L) 中溶液を冷却して 0 とした。1 . 0 M t e r t - ブチルマグネシウムクロライドの T H F 中溶液 (2 . 3 9 6 m L, 2 . 3 9 6 m m o l) を滴下し、得られた混合物を 3 0 分間攪拌してから、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 1 回で加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、1 2 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C 1 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 9 5 % アセトニトリル / 水 (0 . 1 % T F A) の溶媒勾配を用いる C 1 8 H P L C によって単離した。標題化合物を無色固体として得た (0 . 8 2 g, 6 2 %)。¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) 1 1 . 5 7 (d, J = 2 . 3 H z, 1 H)、7 . 7 0 - 7 . 5 4 (m, 1 H)、7 . 4 0 - 7 . 3 2 (m, 2 H)、7 . 2 3 - 7 . 1 2 (m, 3 H)、7 . 0 1 (s, 1 H)、6 . 6 3 (s, 1 H)、6 . 0 3 - 5 . 9 1 (m, 1 H)、5 . 5 7 - 5 . 4 8 (m, 1 H)、4 . 4 2 - 4 . 2 5 (m, 2 H)、4 . 1 3 - 3 . 9 7 (m, 4 H)、1 . 4 0 - 1 . 3 0 (m, 6 H)、1 . 1 5 - 1 . 0 9 (m, 3 H)。

30

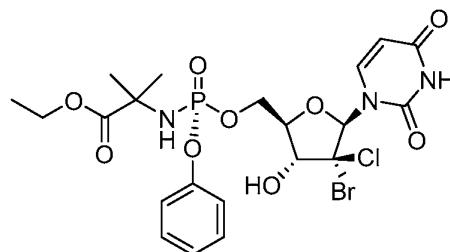
【 0 4 2 3 】

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

【 0 4 2 4 】

【化81】



【0425】

実施例1Cからの生成物を、超臨界CO₂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, DMSO-d₆) 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)。

10

【0426】

実施例6の化合物は、遺伝子型1aレプリコンアッセイで約2から3 μMのEC₅₀値および遺伝子型1bレプリコンアッセイで約2から3 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。

20

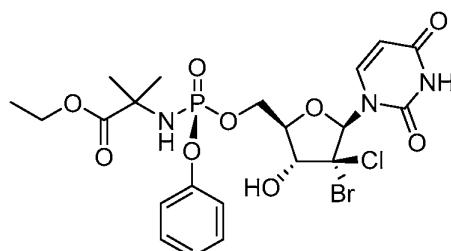
【0427】

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-メチルプロパンエート

【0428】

【化82】



40

【0429】

実施例1Cからの生成物を、超臨界CO₂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, DMSO-d₆) 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 H z、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 H z、1 H)、5.52 (d d、J = 8.2、2.2 H z、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 H z、3 H)。

【0430】

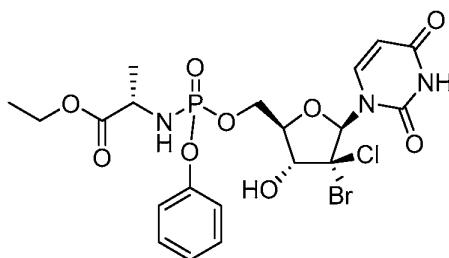
実施例7の化合物は、遺伝子型1aレブリコンアッセイで約0.6 μMのEC₅₀値および遺伝子型1bレブリコンアッセイで約1 μMのEC₅₀値を示した。ヒト肝細胞洗い出し実験で(細胞を100 μMの対象化合物とともに4時間インキュベートし、次に活性三リン酸を24時間で測定した。)、実施例7の化合物は、実施例1の化合物より有意に高い細胞内三リン酸濃度を示した。イヌ薬物動態肝臓生検実験で(5 mg / kgの単一用量の対象化合物をイヌに投与し、生検およびイヌ肝臓で活性な三リン酸の濃度の測定を、4時間および24時間の両方で行った。)、実施例7の化合物はやはり、実施例1の化合物より有意に高い細胞内三リン酸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

【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】

【化83】



【0433】

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 H z, 1 H)、7.35 (d d d, J = 9.3、7.2、2.1 H z, 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 (q d, J = 7.1、2.1 H z, 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

【0435】

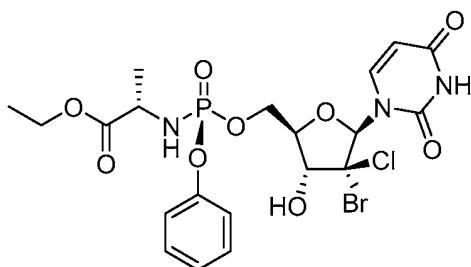
10

20

30

40

【化 8 4】



【0 4 3 6】

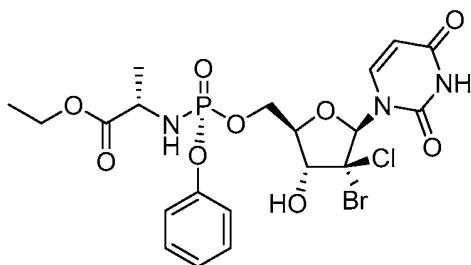
実施例 8 からの生成物を、35%メタノール／超臨界CO₂で溶離を行うChiral pak AD-Hカラムを用いるキラルSFCクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.55 (s, 1 H)、7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.40 - 7.31 (m, 2 H)、7.21 - 7.11 (m, 3 H)、7.04 (s, 1 H)、6.63 (s, 1 H)、6.12 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 1 H)、5.55 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、4.38 (dd, J = 12.0,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

【0 4 3 7】

実施例 10. エチル((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-アラニネット

【0 4 3 8】

【化 8 5】



【0 4 3 9】

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Chiral pak 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)。

【0 4 4 0】

実施例 11. イソプロピル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

【0 4 4 1】

10

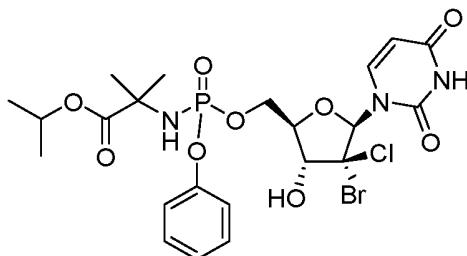
20

30

40

50

【化 8 6】



【0442】

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-d₆) 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)。

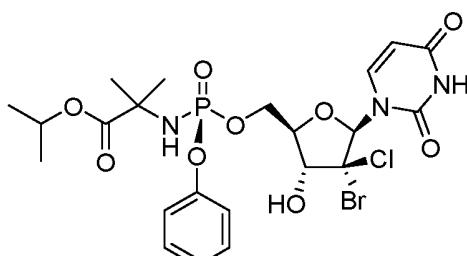
【0443】

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

【0444】

【化 8 7】



30

【0445】

実施例11からの生成物を、30%イソプロパノール/超臨界CO₂で溶離を行うChirality pak 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-d₆) 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)。

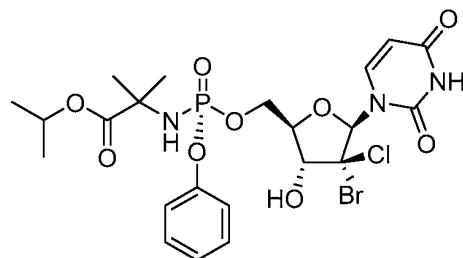
40

【0446】

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

【0447】

【化88】



【0448】

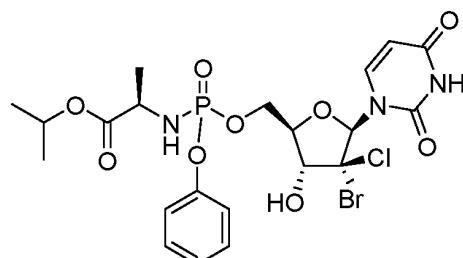
実施例11からの生成物を、30%イソプロパノール/超臨界CO₂で溶離を行うChiralpak OJ-Hカラムを用いるキラルSFCクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.56 (s, 1H)、7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 2H)、7.23 - 7.17 (m, 2H)、7.17 - 7.09 (m, 1H)、7.03 (s, 1H)、6.62 (s, 1H)、5.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、5.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.82 (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】

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89】



【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, DMSO-d₆) 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)。

【0452】

実施例15. 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

【0453】

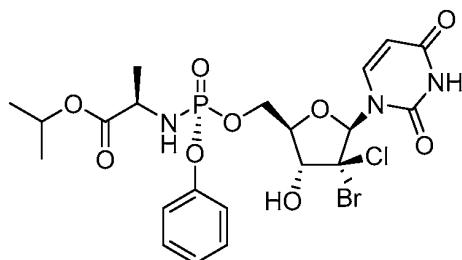
10

20

30

40

【化90】



【0454】

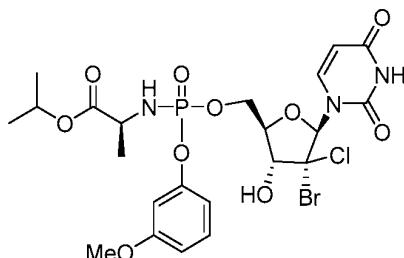
実施例14からの生成物を、40%メタノール／超臨界CO₂で溶離を行うChiralpak AD-Hカラムを用いるキラルSFCクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.43 - 7.33 (m, 2H)、7.26 - 7.13 (m, 3H)、7.05 (s, 1H)、6.63 (s, 1H)、6.14 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H)、5.59 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H)、4.84 (7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

【0455】

実施例16. 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)(3-メトキシフェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

【0456】

【化91】



【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, 1H)、7.70 - 7.60 (m, 1H)、7.28 - 7.21 (m, 1H)、7.10 - 6.94 (m, 1H)、6.81 - 6.72 (m, 3H)、6.68 - 6.60 (m, 1H)、6.16 - 6.03 (m, 1H)、5.60 - 5.54 (m, 1H)、4.87 - 4.79 (m, 1H)、4.42 - 4.23 (m, 2H)、4.13 - 3.96 (m, 2H)、3.84 - 3.66 (m, 4H)、1.24 - 1.17 (m, 3H)、1.16 - 1.11 (m, 6H)。

【0458】

実施例17. 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)(3-メトキシフェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

【0459】

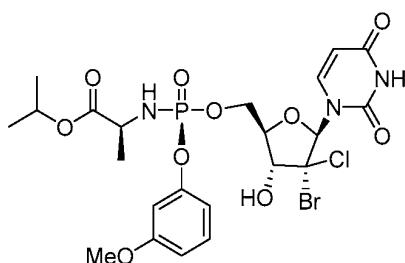
10

20

30

40

【化92】



【0460】

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) 11.57 (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)。

10

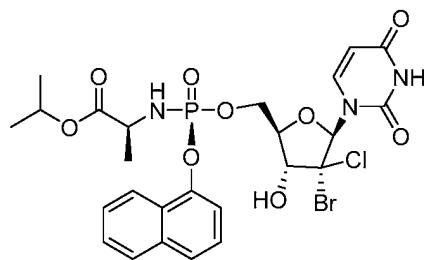
【0461】

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

20

【0462】

【化93】



30

【0463】

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, 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

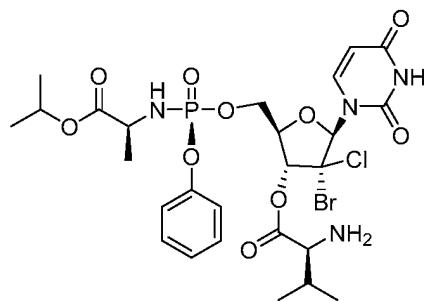
【0464】

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

【0465】

50

【化94】



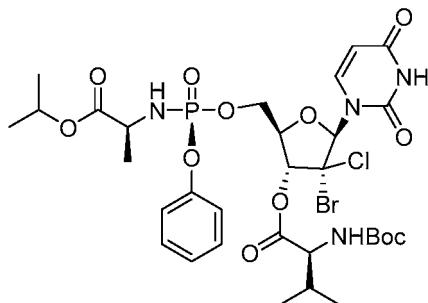
10

【0466】

実施例19A. (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(tert-ブトキシカルボニル) - L - バリネート

【0467】

【化95】



20

【0468】

Boc-L-バリン(0.427g、1.965mmol)、カルボニルジイミダゾール(0.319g、1.965mmol)(0.319g、1.965mmol)、およびトリエチルアミン(0.685mL、4.91mmol)の脱水テトラヒドロフラン(16mL)中混合物をN₂下に50℃で90分間攪拌した。得られた混合物を冷却して室温とし、実施例1Iからの生成物(1.00g、1.637mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.020g、0.164mmol)を加えた。得られた混合物を60℃で終夜攪拌した。混合物を冷却して室温とし、1N HCl水溶液とEtOAc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(0.958g、72%)。

30

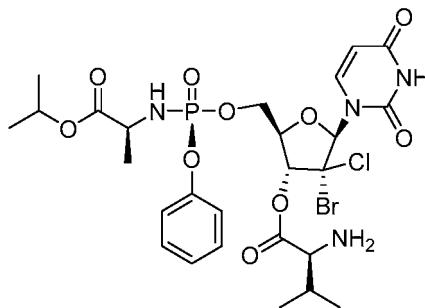
【0469】

実施例19B. (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

40

【0470】

【化96】



10

【0471】

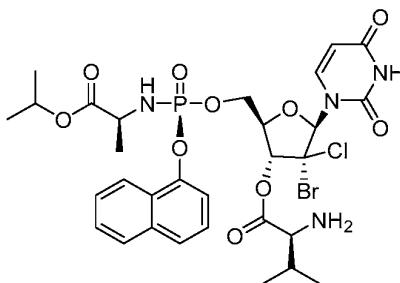
実施例19Aからの生成物(0.565g、0.698mmol)のジクロロメタン(4mL)およびトリフルオロ酢酸(1mL、12.98mmol)中溶液を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、50%から100%酢酸エチル/ヘプタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物を無色固体として得た(0.439g、89%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.72(d, J=8.2Hz, 1H)、7.34(dd,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

【0472】

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

【0473】

【化97】



40

【0474】

実施例1I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(400MHz、DMSO-d₆) d 11.53(s, 1H)、8.12-8.07(m, 1H)、7.96-7.89(m, 1H)、7.73(dd, J=6.7, 2.6Hz, 1H)、7.62(d, J=8.3Hz, 1H)、7.57-7.52(m, 2H)、7.48-7.41(m, 2H)、6.59(s, 1H)、6.26(dd, J=12.6, 9.9Hz, 1H)、5.57-5.49(m, 2H)、4.83(7重線, J=6.3Hz, 1H)

50

)、4.42-4.24 (m, 3H)、3.85 (t q, 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)。

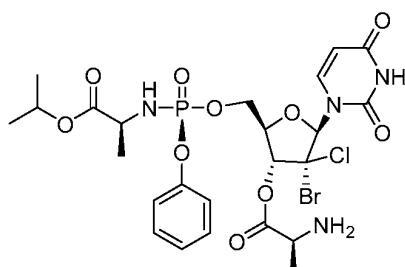
【0475】

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) δ 11.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.46 (brs, 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 (brs, 1H)、4.83 (p, J = 6.3 Hz, 1H)、4.32 (dq, 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)。

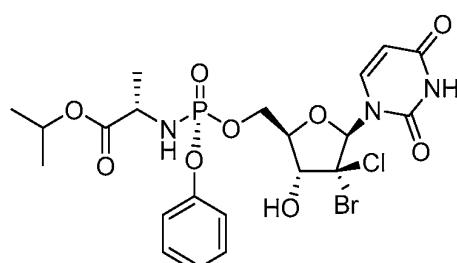
30

【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 Whelek-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

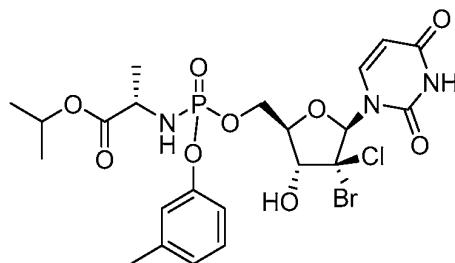
D M S O - d₆) 11.58 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.36 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2 H)、7.17 (d, J = 8.3 Hz, 3 H)、7.05 (s, 1 H)、6.64 (s, 1 H)、6.12 (dd, J = 12.9, 9.9 Hz, 1 H)、5.57 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1 H)、4.84 (7重線, J = 6.3 Hz, 1 H)、4.39 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1 H)、4.34 - 4.25 (m, 1 H)、4.04 (s, 2 H)、3.81 - 3.68 (m, 1 H)、1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)、1.13 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 6 H)。

【0481】

実施例23. 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)(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, D M S O - d₆) 11.56 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)、7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1 H)、6.98 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 3 H)、6.64 - 6.57 (m, 1 H)、6.12 - 5.97 (m, 1 H)、5.54 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1 H)、4.83 (7重線, J = 6.2 Hz, 1 H)、4.37 - 4.20 (m, 2 H)、4.12 - 3.93 (m, 2 H)、3.83 - 3.70 (m, 1 H)、2.25 (s, 3 H)、1.22 - 1.16 (m, 3 H)、1.15 - 1.09 (m, 6 H)。

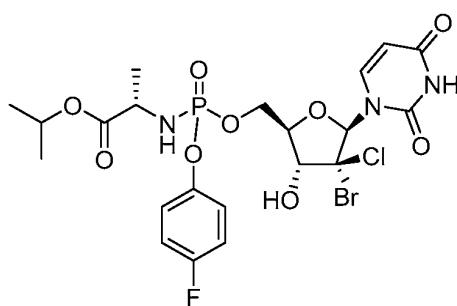
30

【0484】

実施例24. 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)(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 NMR 50

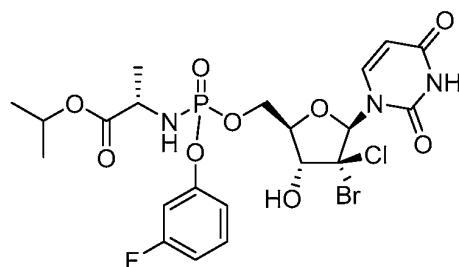
M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) 1 1 . 5 8 (s, 1 H)、 7 . 6 4 (d, J = 8 . 3 H z, 1 H)、 7 . 2 8 - 7 . 1 5 (m, 3 H)、 7 . 0 9 - 6 . 9 4 (m, 1 H)、 6 . 6 7 - 6 . 5 9 (m, 1 H)、 6 . 1 9 - 6 . 0 4 (m, 1 H)、 5 . 6 4 - 5 . 5 6 (m, 1 H)、 4 . 8 4 (7 重線, J = 6 . 3 H z, 1 H)、 4 . 4 2 - 4 . 2 2 (m, 2 H)、 4 . 1 3 - 3 . 9 4 (m, 2 H)、 3 . 8 6 - 3 . 6 9 (m, 1 H)、 1 . 2 5 - 1 . 1 7 (m, 3 H)、 1 . 1 3 (d, J = 6 . 3 H z, 6 H)。

【 0 4 8 7 】

実施例 2 5 . 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 - フルオロフェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート

【 0 4 8 8 】

【 化 1 0 2 】



10

20

【 0 4 8 9 】

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。 ¹ H NMR (5 0 0 M H z, D M S O - d ₆) 1 1 . 6 2 (d, J = 2 . 2 H z, 1 H)、 7 . 6 6 (d, J = 8 . 1 H z, 1 H)、 7 . 4 8 - 7 . 3 9 (m, 1 H)、 7 . 1 7 - 6 . 9 9 (m, 4 H)、 6 . 6 5 (s, 1 H)、 6 . 2 2 (d d, J = 1 3 . 1 , 1 0 . 0 H z, 1 H)、 5 . 6 2 (d d, J = 8 . 2 , 2 . 2 H z, 1 H)、 4 . 8 6 (7 重線, J = 6 . 1 H z, 1 H)、 4 . 4 2 - 4 . 2 7 (m, 2 H)、 4 . 1 6 - 3 . 9 8 (m, 2 H)、 3 . 9 0 - 3 . 7 6 (m, 1 H)、 1 . 2 4 (d, J = 7 . 1 H z, 3 H)、 1 . 1 6 (d, J = 6 . 2 H z, 6 H)。

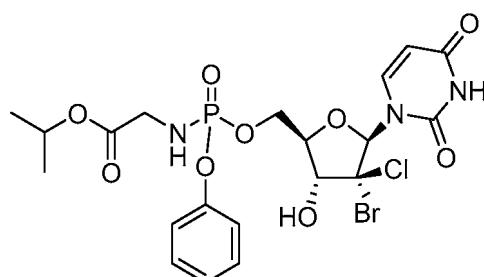
30

【 0 4 9 0 】

実施例 2 6 . 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) (フェノキシ) ホスホリル) グリシネート

【 0 4 9 1 】

【 化 1 0 3 】



40

【 0 4 9 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。 ¹ H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) 1 1 . 6 0 - 1 1 . 5 5 (m, 1 H)、 7 . 6 9 - 7 . 5 6 (m, 1 H)、 7 . 3 6 (t, J = 7 . 8 H z, 2 H)、 7 . 2 5 - 7 . 1

50

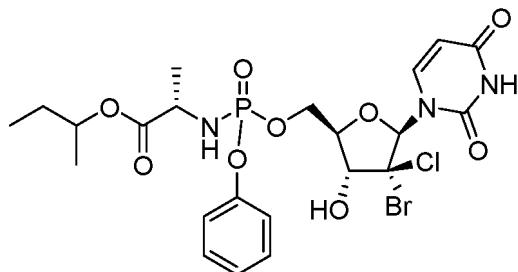
3 (m、3H)、7.00 (s、1H)、6.63 (s、1H)、6.07 - 5.91 (m、1H)、5.62 - 5.52 (m、1H)、4.88 (7重線、J = 6.5 Hz、1H)、4.46 - 4.23 (m、2H)、4.14 - 3.95 (m、2H)、3.65 - 3.55 (m、2H)、1.19 - 1.10 (m、6H)。

【0493】

実施例27. sec-ブチル(((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

【0494】

【化104】



【0495】

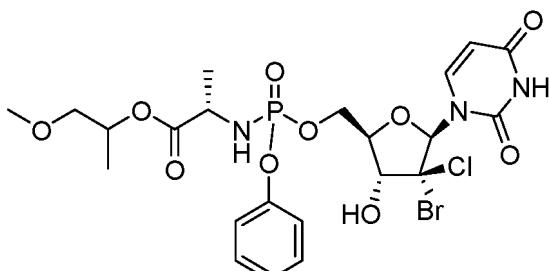
実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H)、7.23 - 7.11 (m, 3H)、6.97 (s, 1H)、6.65 - 6.57 (m, 1H)、6.16 - 6.00 (m, 1H)、5.55 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、4.68 (h, J = 6.3 Hz, 1H)、4.40 - 4.21 (m, 2H)、4.12 - 3.93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

【0496】

実施例28. 1-メトキシプロパン-2-イル(((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

【0497】

【化105】



【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, 1H)、7.67 - 7.59 (m, 1H)、7.40 - 7.32 (m, 2H)、7.24 - 7.14 (m, 3H)、7.10 - 6.91 (m, 1H)、6.66 - 6.60 (m, 1H)、6.19 - 6.06 (m, 1H)、5.60 - 5.54 (m, 1H)、4.96 - 4.86 (m, 1H)、4.40 - 4.30 (m, 1H)、3.88 - 3.71 (m, 1H)、1.51 - 1.41 (m, 2H)、1.24 - 1.15 (m, 3H)、1.11 - 1.05 (m, 3H)、0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

10

20

30

40

50

、 1 H) 、 4 . 4 2 - 4 . 2 4 (m 、 2 H) 、 4 . 1 2 - 3 . 9 6 (m 、 2 H) 、 3 . 8 9 - 3 . 7 6 (m 、 1 H) 、 3 . 3 3 - 3 . 2 8 (m 、 1 H) 、 3 . 2 3 - 3 . 2 1 (m 、 3 H) 、 1 . 2 5 - 1 . 1 8 (m 、 3 H) 、 1 . 1 1 - 1 . 0 8 (m 、 3 H) 。

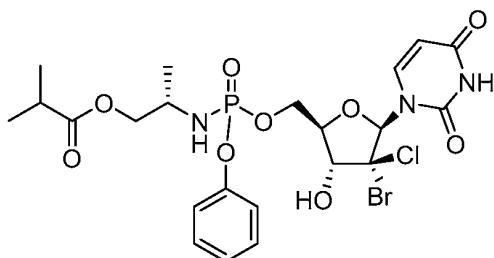
【 0 4 9 9 】

実施例 29 . (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) プロピルイソブチレート

【 0 5 0 0 】

【 化 1 0 6 】

10



【 0 5 0 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。 ¹ H NMR (4 0 0 MHz, DMSO - d ₆) 1 1 . 6 3 - 1 1 . 4 6 (m 、 1 H) 、 7 . 6 7 - 7 . 5 6 (m 、 1 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 3 0 (m 、 2 H) 、 7 . 2 3 - 7 . 1 0 (m 、 3 H) 、 7 . 0 0 (s 、 1 H) 、 6 . 6 5 - 6 . 5 8 (m 、 1 H) 、 5 . 7 0 - 5 . 5 0 (m 、 2 H) 、 4 . 3 0 (d p 、 J = 9 . 8 、 5 . 7 Hz 、 2 H) 、 4 . 1 3 - 3 . 9 5 (m 、 2 H) 、 3 . 8 9 - 3 . 7 3 (m 、 2 H) 、 2 . 4 9 - 2 . 3 8 (m 、 1 H) 、 1 . 0 2 (dd 、 J = 7 . 0 、 1 . 6 Hz 、 9 H) 。

20

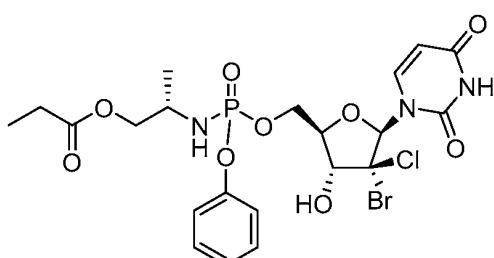
【 0 5 0 2 】

実施例 30 . (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) プロピルプロピオネート

30

【 0 5 0 3 】

【 化 1 0 7 】



40

【 0 5 0 4 】

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。 ¹ H NMR (4 0 0 MHz, DMSO - d ₆) 1 1 . 5 9 - 1 1 . 5 5 (m 、 1 H) 、 7 . 6 7 - 7 . 5 8 (m 、 1 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 3 1 (m 、 2 H) 、 7 . 2 3 - 7 . 1 1 (m 、 3 H) 、 7 . 0 1 (s 、 1 H) 、 6 . 6 4 - 6 . 5 9 (m 、 1 H) 、 5 . 6 6 - 5 . 5 0 (m 、 2 H) 、 4 . 3 8 - 4 . 2 3 (m 、 J = 6 . 4 Hz 、 2 H) 、 4 . 1 2 - 3 . 9 4 (m 、 2 H) 、 3 . 8 6 - 3 . 7 7 (m 、 2 H) 、 2 . 2 2 (q d 、 J = 7 . 5 、 1 . 4 Hz 、 2 H) 、 1 . 0 3 - 0 . 9 8 (m 、 3 H) 、 0 . 9 5 (t 、 J = 7 . 5 Hz 、 3 H) 。

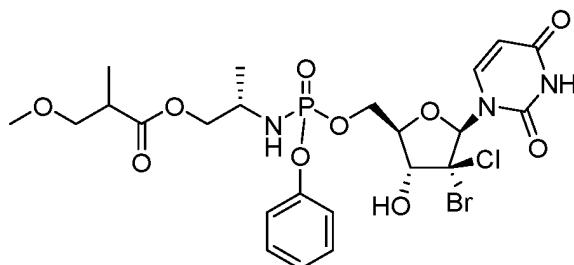
50

【0505】

実施例31. (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3-メトキシ-2-メチルプロパノエート

【0506】

【化108】



10

【0507】

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, 1H)、7.69 - 7.59 (m, 1H)、7.37 (dd, J = 8.7、7.3 Hz, 2H)、7.24 - 7.13 (m, 3H)、7.09 - 6.96 (m, 1H)、6.67 - 6.60 (m, 1H)、5.70 - 5.52 (m, 2H)、4.40 - 4.25 (m, 2H)、4.14 - 3.97 (m, 2H)、3.93 - 3.76 (m, 2H)、3.46 - 3.39 (m, 2H)、3.18 (d, J = 1.3 Hz, 3H)、2.68 - 2.58 (m, 1H)、1.06 - 0.98 (m, 6H)。

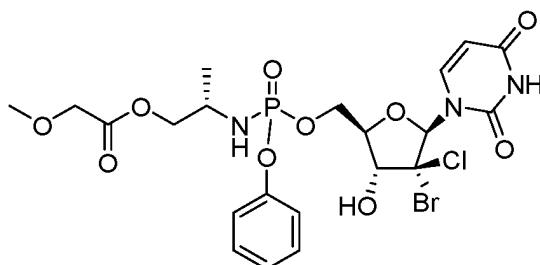
20

【0508】

実施例32. (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2-メトキシアセテート

【0509】

【化109】



30

【0510】

40

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, 1H)、7.69 - 7.59 (m, 1H)、7.42 - 7.34 (m, 2H)、7.24 - 7.14 (m, 3H)、7.12 - 6.90 (m, 1H)、6.66 - 6.60 (m, 1H)、5.70 - 5.51 (m, 2H)、4.41 - 4.26 (m, 2H)、4.12 - 3.99 (m, 2H)、3.98 - 3.86 (m, 5H)、3.46 - 3.37 (m, 2H)、1.07 - 0.99 (m, 3H)。

【0511】

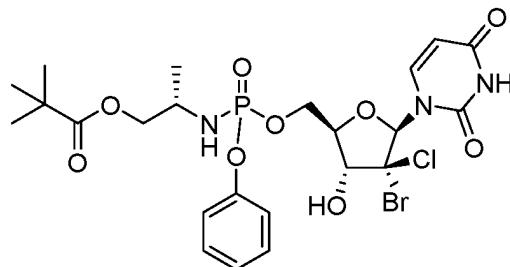
実施例33. (2S)-2-(((2R,3R,4R,5R)-4-ブロモ-4-クロロ-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロピル3-メトキシ-2-メチルプロパノエート

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】

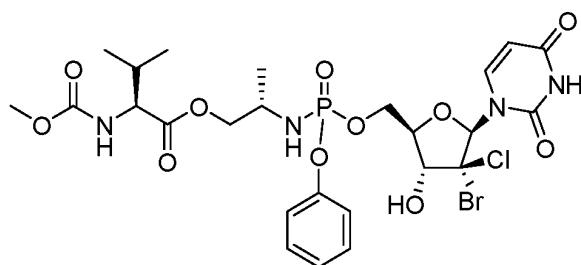
実施例5について記載の方法と同様の方法を用いて、標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.58 (s, 1H)、7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.41 - 7.33 (m, 2H)、7.25 - 7.13 (m, 3H)、7.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、6.63 (s, 1H)、5.64 (dd, J = 12.5, 9.8 Hz, 1H)、5.56 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、4.14 - 3.97 (m, 2H)、3.87 (dd, J = 10.7,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

【0514】

実施例34. (2S)-2-(((2R,3R,4R,5R)-4-bromo-2-hydroxy-4-methyl-5-(2-methoxyethyl)-1,3-dihydro-2H-1,2,4,5-tetrahydropyran-2-yl) (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)。

【0517】

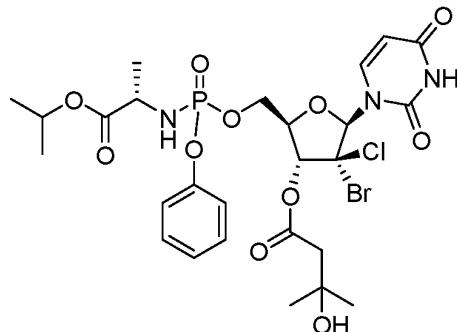
実施例35. (2R,3R,4R,5R)-4-bromo-2-hydroxy-4-methyl-5-((2,4-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrazin-1-yl)methyl)-1,3-dihydro-2H-1,2,4,5-tetrahydropyran-2-yl) (フェノキシ) ホスホリル - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリ

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

【0518】

【化112】



10

【0519】

実施例 1 I からの生成物 (128 mg、0.210 mmol)、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン酸 (24.76 mg、0.210 mmol)、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (2.56 mg、0.021 mmol) および EDCI (60.0 mg、0.314 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中混合物を室温で終夜攪拌した。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 (400 MHz, DMSO - d₆) 11.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.34 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H)、7.23 - 7.11 (m, 3H)、6.59 (s, 1H)、6.04 (dd, J = 13.0, 10.1 Hz, 1H)、5.63 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H)、5.50 (s, 1H)、4.83 (7重線, J = 6.2 Hz, 1H)、4.37 - 4.21 (m, 3H)、3.84 - 3.70 (m, 1H)、2.54 (s, 2H)、1.22 (d, J = 3.8 Hz, 6H)、1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.12 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz, 6H)。

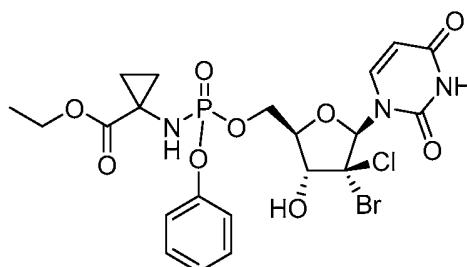
20

【0520】

実施例 3 6 . エチル 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

【0521】

【化113】



30

【0522】

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) 11.58 (s, 1H)、7.70 - 7.57 (m, 1H)、7.41 - 7.32 (m, 2H)、7.21 - 7.14 (m, 3H)、7.02 (s, 1H)、6.65 - 6.51 (m, 2H)、5.55 (dd, J = 8.1, 50

40

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

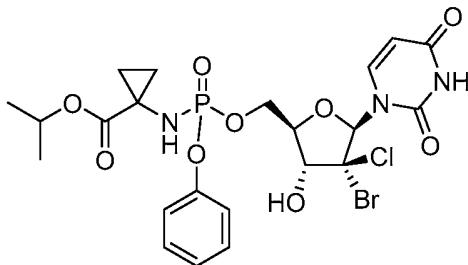
【0523】

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(400MHz, DMSO-d₆) 11.62-11.57(m, 1H)、7.68-7.55(m, 1H)、7.41-7.31(m, 2H)、7.23-7.13(m, 3H)、7.11-6.94(m, 1H)、6.67-6.58(m, 1H)、6.53(d, J = 15.7Hz, 1H)、5.55(dd, J = 8.2, 2.2Hz, 1H)、4.81(7重線, J = 6.3Hz, 1H)、4.46-4.27(m, 2H)、4.14-3.94(m, 2H)、1.29-1.20(m, 2H)、1.14-1.07(m, 6H)、1.07-0.87(m, 2H)。

20

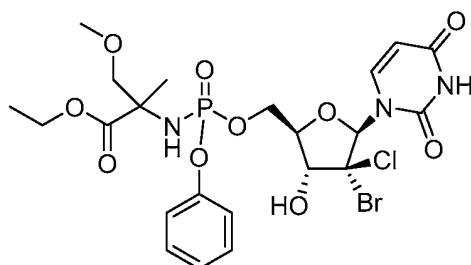
【0526】

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(500MHz, DMSO-d₆) 11.61(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.73-7.61(m, 1H)、7.43-7.35(m, 2H)、7.27-7.16(m, 3H)、7.11-7.00(m, 1H)、6.70-6.63(m, 1H)、5.84-5.71(m, 1H)、5.59-5.52(m, 1H)、4.45-4.27(m, 2H)、4.18-3.99(m, 4H)、3.24-3.19(m, 3H)、1.43-1.31(m, 3H)、1.19-1.11(m, 3H)。

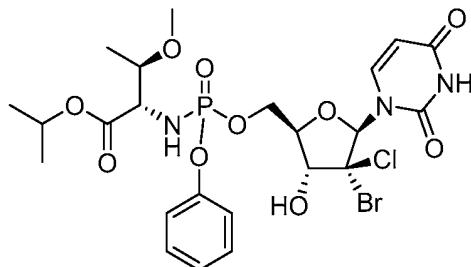
50

【0529】

実施例39. エチルN-(((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)-O-メチル-L-トレオニネート

【0530】

【化116】



10

【0531】

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, 1H)、7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.36 - 7.29 (m, 2H)、7.22 - 7.16 (m, 2H)、7.17 - 7.10 (m, 1H)、7.01 - 6.92 (m, 1H)、6.60 (s, 1H)、5.81 (t, J = 11.3 Hz, 1H)、5.54 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H)、4.84 (7重線, J = 6.3 Hz, 1H)、4.40 - 4.22 (m, 2H)、4.12 - 3.94 (m, 2H)、3.82 - 3.71 (m, 1H)、3.67 - 3.57 (m, 1H)、3.17 (s, 3H)、1.11 (dd, J = 6.2, 4.7 Hz, 6H)、1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

20

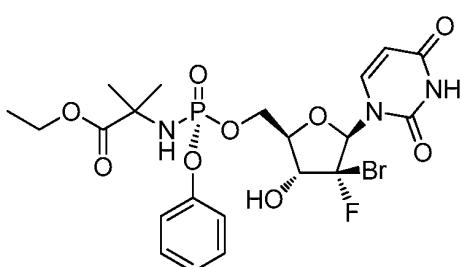
【0532】

実施例40. エチル2-(((R)-(((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)-2-メチルプロパノエート

30

【0533】

【化117】



40

【0534】

実施例1Hからの生成物に代えて実施例3E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-d₆) 11.64 (s, 0H)、7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H)、7.24 - 7.14 (m, 3H)、6.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.24 (d, J = 17.6 Hz, 1H)、6.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、5.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.42 - 4.22 (m, 4H)、4.09 - 3.99 (m, 3H)、1.38 (s, 3H)、1.33 (s, 3H)、1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

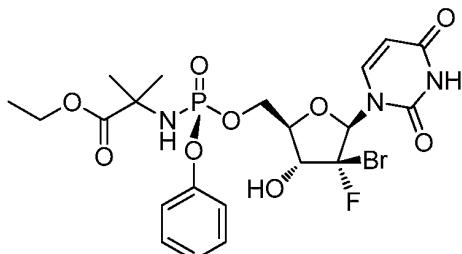
【0535】

50

実施例 4 1 . エチル 2 - (((S) - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 4 - プロモ - 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。¹ H 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)。

【 0 5 3 8 】

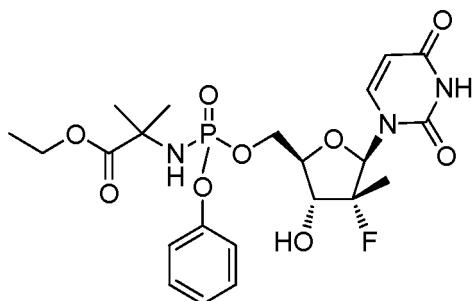
試験を行ったら、実施例 4 1 の化合物は、ソホスブビルと同様の抗 H C V 効力を示し、単独投与イヌ肝臓生検試験においてソホスブビルの 6 倍高い肝臓三リン酸レベルを提供了。繰り返し投与したら (4 日間 Q D) 、肝臓三リン酸レベルが、ソホスブビルと比べて 5 倍低い用量で投与した場合にソホスブビルと同等であった。

【 0 5 3 9 】

実施例 4 2 . 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

【 0 5 4 0 】

【 化 1 1 9 】



30

【 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。¹ H 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

40

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】

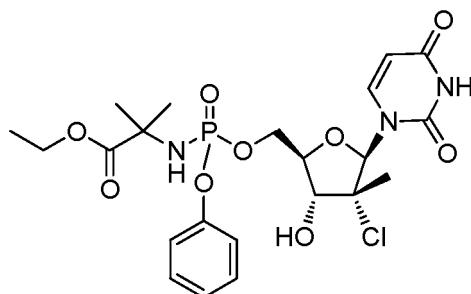
ヒト肝細胞洗い出し実験(細胞を100μMの対象化合物とともに4時間インキュベートし、次に活性三リン酸を24時間で測定した。)で、実施例42の化合物は、ソホスブビルより有意に高い細胞内三リン酸濃度を示した。

【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

【0544】

【化120】



10

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100μM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、ソホスブ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。

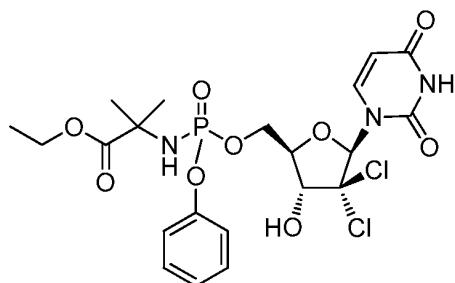
【0547】

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121】



【0549】

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- d_6) 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 ($M + H$)。

【0550】

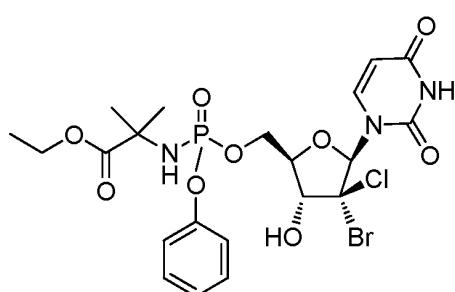
ヒト肝細胞洗い出し実験（細胞を $100\text{ }\mu\text{M}$ の対象化合物とともに4時間インキュベートし、次に活性三リン酸を24時間で測定した。）で、実施例44の化合物は、ソホスブルビルと同等の細胞内三リン酸濃度を示した。

【0551】

実施例45. 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

【0552】

【化122】

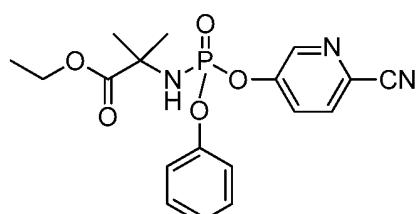


【0553】

実施例45a. 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

【0554】

【化123】



【0555】

10

20

30

40

50

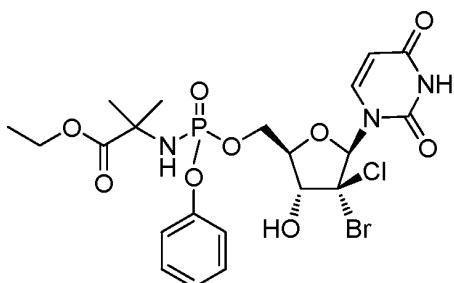
フェノール (225 mg、2.386 mmol) の脱水ジクロロメタン (20 mL) 中溶液に、-78 で乾燥不活性雰囲気 (N_2) 下に、三塩化ホスホリル (0.222 mL、2.386 mmol)) を1回で加えた。得られた溶液を搅拌しながら、トリエチルアミン (1.00 mL、7.17 mmol)) を10分間かけて滴下した。得られた混合物を-78 で1時間搅拌し、次に昇温させて内部温度0 とし、30分間搅拌した。その搅拌混合物を冷却して-78 とし、エチル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩 (400 mg、2.386 mmol)) の脱水ジクロロメタン (20 mL) 中溶液を20分間かけて滴下した。得られた混合物を-78 で1時間搅拌し、昇温させて内部温度0 とした。その搅拌混合物に0 で、5-ヒドロキシピコリノトリル (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時間搅拌した。反応混合物を1M $NaHSO_4$ 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%)。 10

【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 20

【0557】

【化124】



30

【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。1.0M *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分間搅拌してから、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時間搅拌した。飽和 NH_4Cl 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, $DMSO-d_6$) 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)。 40

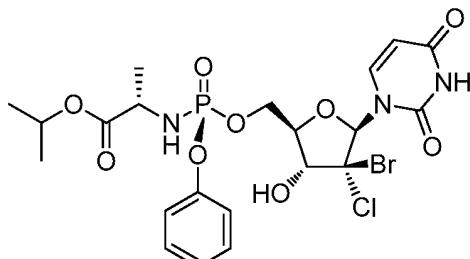
【0559】

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 50

キシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート

【0560】

【化125】



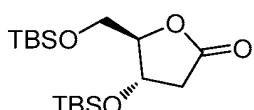
10

【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、73.8mmol)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時間攪拌した。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H₂O(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、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、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、CDCl₃) δ 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

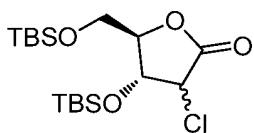
【0564】

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、83.1mmol)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

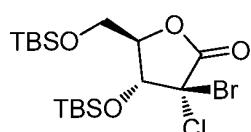
で、リチウムビス - トリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン (1 M、2.16 リットル) 中溶液を約45分かけて滴下した。混合物を-70 で0.5時間攪拌し、酢酸 (630 g、10.5 mol) で反応停止した。混合物を昇温させて0 とし、Zn (81.5 g、1.25 mol) を少量ずつ加えた。混合物を20 で12時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキをメチルtert-ブチルエーテル (1リットルで3回) および水 (1リットルで3回) で洗浄した。混合物を水 (15リットル) で希釈し、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで抽出した (4000 mLで3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 (10リットル) で溶解させ、冷却して-60 として無色固体を得て、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

【0567】

実施例46C. (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-クロロジヒドロフラン-2 (3H)-オン

【0568】

【化128】



10

20

【0569】

実施例46Bからの生成物 (50 g、126 mmol) および1,2-ジブロモ-1,1,2,2-テトラクロロ-エタン (65 g、202 mmol) のテトラヒドロフラン (500 mL) 中溶液に-90 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、269 mL) を約1.5時間かけて滴下した。得られた混合物を-90 で0.5時間攪拌した。メタノール (40 mL) を-90 で滴下し、混合物をメチルtert-ブチルエーテルで抽出した (200 mLで3回)。合わせた有機層をブライン (500 mL) 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、-60 でのn-ヘキサン (60 mL) からの再結晶によってによって精製して、標題化合物を無色固体として得た (18 g)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 4.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、4.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、3.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、3.72 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、0.89 (s, 9H)、0.81 (s, 9H)、0.21 (s, 3H)、0.11 (s, 3H)、0.04 (s, 6H)。 30

30

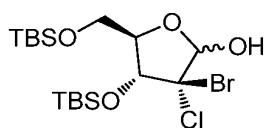
【0570】

実施例46D. (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-オール 40

40

【0571】

【化129】



【0572】

実施例46Cからの生成物 (1.0 g、1.792 mmol) の脱水トルエン (10 m 50

50

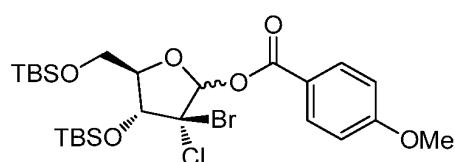
L) 中溶液に -78° で、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M トルエン中溶液、2.15 mL、2.15 mmol) を 5 分間かけて滴下した。得られた混合物を -78° で 90 分間攪拌した。メタノール (0.5 mL) を加え、混合物を攪拌し、ゆっくり昇温させて室温とした。1 N HCl 水溶液 (10 mL) および酢酸エチル (10 mL) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して無色油状物を得て、それを減圧下にゆっくり結晶化させた。標題化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

【0574】

【化130】



【0575】

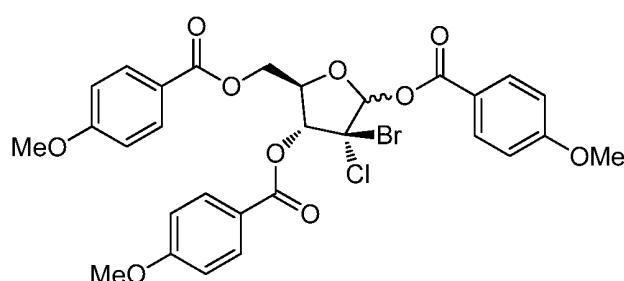
実施例 46 D からの生成物 (1.0 g、1.79 mmol) およびトリエチルアミン (0.25 mL、1.79 mmol) の脱水ジクロロメタン (12 mL) 中溶液に 0° で、4 - メトキシベンゾイルクロライド (0.335 g、1.964 mmol) を加え、混合物を 0° で 10 分間攪拌した。4 - ジメチルアミノピリジン (0.022 g、0.179 mmol) を加え、混合物を昇温させて室温とし、90 分間攪拌した。反応混合物を、水とジクロロメタン (3 回) との間で分配し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0% 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%)。 20

【0576】

実施例 46 F. (3S, 4R, 5R) - 3 - プロモ - 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 - ディルビス (4 - メトキシベンゾエート) 30

【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 時間攪拌した。混合物を昇温させて室温とし、30 分間攪拌し、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 40

、4-メトキシベンゾイルクロライド(0.719g、4.21mmol)、トリエチルアミン(0.705mL、5.06mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(0.021g、0.169mmol)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Na₂SO₄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(0.46g、42%)。

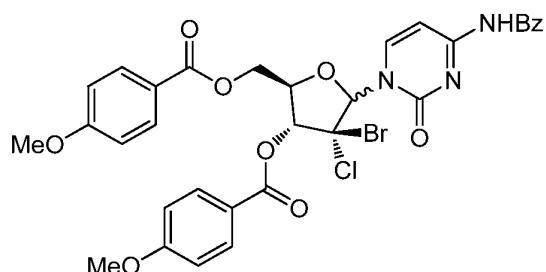
【0579】

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-ブロモ-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(0.149g、0.692mmol)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(0.203mL、0.830mmol)の脱水クロロベンゼン(1.0mL)中混合物を80で乾燥N₂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(0.15g、0.231mmol)のクロロベンゼン(1.0mL)中溶液を加え、次に四塩化スズ(0.163mL、1.385mmol)を加えた。得られた混合物を80で乾燥N₂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(3mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3mL)で洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した(3mLで2回)。合わせた有機層をNa₂SO₄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(96mg、58%)。

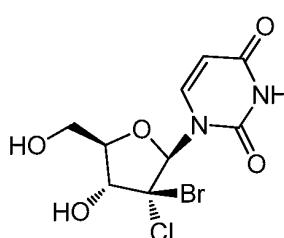
30

【0582】

実施例46H.1-((2R,3S,4R,5R)-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(1H,3H)-ジオン

【0583】

【化133】



40

実施例46Gからの生成物(95mg、0.133mmol)の酢酸(1.2mL)および水(0.3mL)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(7Mメタノール中溶液、1.0mL、7.00mmol)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

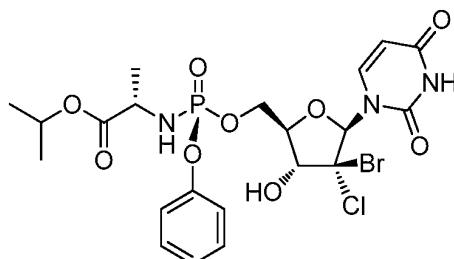
/ジクロロメタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物のアノマー混合物が、5%メタノールで重なったピーク対として溶出し、所望のアノマーが先に溶出した。混合分画を、同じ条件を用いて再精製した。標題化合物を無色固体として得た(13mg、29%)。

【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

【0585】

【化134】



【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, DMSO-d₆) 11.58(s, 1H)、7.60(d, J = 8.1Hz, 1H)、7.34(dd, J = 8.6, 7.2Hz, 2H)、7.24-7.10(m, 3H)、6.89(d, J = 6.0Hz, 1H)、6.38(s, 1H)、6.06(dd, J = 13.0, 10.1Hz, 1H)、5.55(d, J = 8.2Hz, 1H)、4.82(7重線, J = 6.3Hz, 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 = 7.0Hz, 3H)、1.12(d, J = 6.2Hz, 6H); MS(ESI+) 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。

10

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
 クスス・アベニュー・8649

(72)発明者 ハートゥング,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・オーフス・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、リバティビル、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・オーフス・42530
 (72)発明者 ポイト, エリック
 アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53158、プレザント・プレイリー、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 シュレスター, アヌルバ
 アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、グレイシステム・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)

C 07 H
 A 61 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)