

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-507550
(P2024-507550A)

(43)公表日 令和6年2月20日(2024.2.20)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 19/207 (2006.01)	C 0 7 H 19/207	C S P 4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/7076(2006.01)	A 6 1 K 31/7076	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全244頁)			
(21)出願番号	特願2023-550695(P2023-550695)	(71)出願人	521396042
(86)(22)出願日	令和4年2月21日(2022.2.21)		ヴィーブ、ヘルスケア、カンパニー
(85)翻訳文提出日	令和5年10月23日(2023.10.23)		V I I V H E A L T H C A R E C O M
(86)国際出願番号	PCT/US2022/017134		P A N Y
(87)国際公開番号	WO2022/182604		アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミ
(87)国際公開日	令和4年9月1日(2022.9.1)		ントン、リトル、フォールズ、ドライブ
(31)優先権主張番号	63/152,356		、 2 5 1
(32)優先日	令和3年2月23日(2021.2.23)	(74)代理人	100120031
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 宮嶋 学
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100120617
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 浅野 真理
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100172557
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 鈴木 啓靖
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	ビー・ナラシムフル、ナイドゥ
	最終頁に続く		アメリカ合衆国コネチカット州、ブラン
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 H I V 療法に有用な化合物

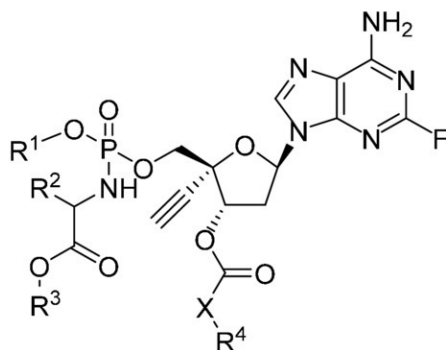
(57)【要約】
本発明は、式（I）の化合物、それらの塩、それらの医薬組成物、並びに対象におけるH I Vを治療又は予防する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

[式中、

R¹ は、(C₁ - C₂₅) アルキル、(C₁ - C₂₅) アルキレンアリール、(C₁ - C₂₀) アルキレン-CO₂R⁵ 及びアリールからなる群から選択され、

R² は、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₁ - C₁₀) アルキレンアリール及びアリールからなる群から選択され、

20

R³ は、(C₁ - C₂₅) アルキル、(C₁ - C₂₅) アルキレンアリール及びアリールからなる群から選択され、

R⁴ は、(C₁ - C₂₅) アルキル、(C₁ - C₂₅) アルキレンアリール、(C₁ - C₂₀) アルキレン-CO₂R⁵ 及びアリールからなる群から選択され、

X は、結合、NR⁶ 又は O であり、

R⁵ は、(C₁ - C₂₅) アルキル、(C₁ - C₂₅) アルキレンアリール及びアリールからなる群から選択され、

R⁶ は、H、(C₁ - C₂₅) アルキル、(C₁ - C₂₅) アルキレンアリール、(C₁ - C₂₀) アルキレン-CO₂R⁵ 及びアリールからなる群から選択され、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ のそれぞれは、独立して、1 個又は 2 個以上の (C₁ - C₁₄) アルキル、Cl、F、オキソ又は (C₁ - C₆) アルコキシで置換されていてもよい。]

30

又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R¹ が (C₆ - C₁₄) アリールである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R¹ が C₆ アリールである、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R¹ が (C₁ - C₂₀) アルキレン-CO₂R⁵ である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 5】

R¹ が (C₁ - C₂₀) アルキレン-CO₂R⁵ から選択され、R⁵ が (C₁ - C₂₅) アルキルである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R² が (C₁ - C₁₀) アルキレン-(C₆ - C₁₄) アリールである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

R² が C₁ アルキレン C₆ アリールであり、C₆ アリールが 1 個又は 2 個以上の (C₁

50

—C₁₄) アルキル、C₁又はFによって置換されていてもよい、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

R²が(C₁—C₆) アルキルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項9】

R²が(C₁) アルキルである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項10】

R³が(C₁—C₂₅) アルキルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項11】

R³が(C₁—C₆) アルキルである、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

R³が(C₁—C₁₀) アルキルである、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

R³が(C₁₅—C₂₅) アルキルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項14】

R⁴が(C₁—C₂₅) アルキルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項15】

R⁴が(C₁—C₁₀) アルキルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項16】

R⁴が(C₁₅—C₂₀) アルキルである、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項17】

Xが結合である、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項18】

XがOである、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項19】

XがNR⁶である、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項20】

R¹がC₆アリールであり、R²がC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³が(C₁—C₂₅) アルキルであり、R⁴が(C₁—C₂₅) アルキルであり、Xが結合である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項21】

R¹がC₆アリールであり、R²がC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³が(C₁—C₂₅) アルキルであり、R⁴が(C₁—C₂₅) アルキルであり、XがOである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項22】

R¹がC₆アリールであり、R²がC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³が(C₁—C₂₅) アルキルであり、R⁴が(C₁—C₂₅) アルキルであり、XがNR⁶である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

50

【請求項 23】

R^1 が $(C_1 - C_{25})$ アルキレン- CO_2R^5 であり、 R^2 が C_1 アルキル又は C_1 アルキレン C_6 アリールであり、 R^3 が $(C_1 - C_{25})$ アルキルであり、 R^4 が $(C_1 - C_{25})$ アルキルであり、 X が結合である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 24】

R^1 が $(C_1 - C_{25})$ アルキレン- CO_2R^5 であり、 R^2 が C_1 アルキル又は C_1 アルキレン C_6 アリールであり、 R^3 が $(C_1 - C_{25})$ アルキルであり、 R^4 が $(C_1 - C_{25})$ アルキルであり、 X が O である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 25】

R^1 が $(C_1 - C_{25})$ アルキレン- CO_2R^5 であり、 R^2 が C_1 アルキル又は C_1 アルキレン C_6 アリールであり、 R^3 が $(C_1 - C_{25})$ アルキルであり、 R^4 が $(C_1 - C_{25})$ アルキルであり、 X が NR^6 である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 26】

以下の化合物：

20

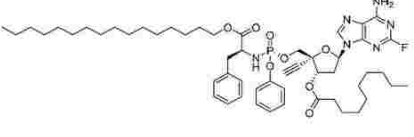
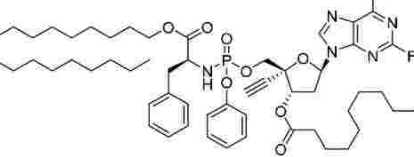
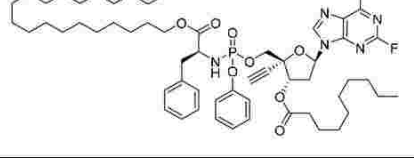
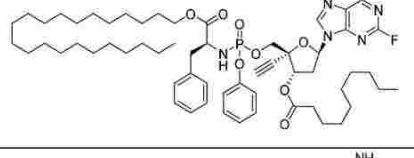
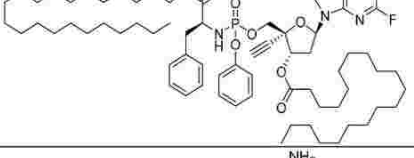
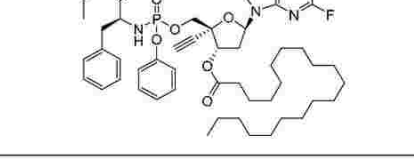
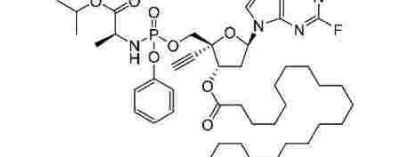
30

40

50

【表 1】

表1

実施例	構造	化学名
1		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(ヘキサデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
2		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(オクタデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
3		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(イコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
4		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(ドコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート
5		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(ドコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
6		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
7		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート

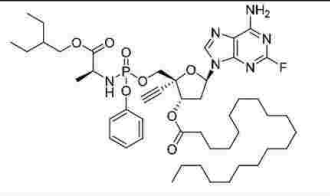
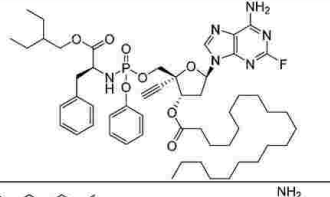
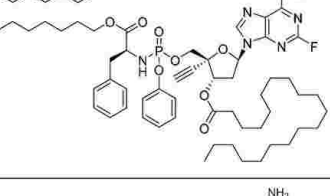
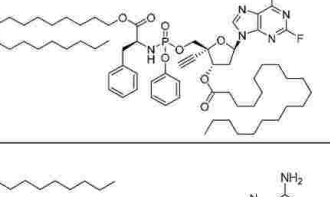
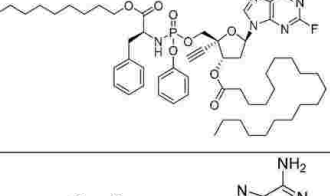
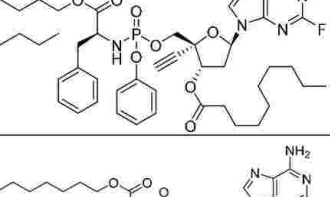
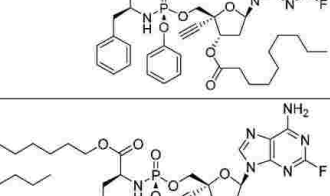
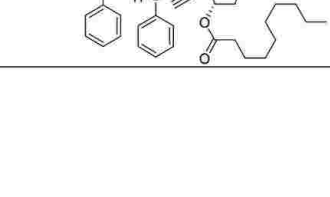
10

20

30

40

50

8		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
9		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
10		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(ヘキサデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
11		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(オクタデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
12		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(イコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
13		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(デシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート
14		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(オクチルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
15		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(ドデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート

10

20

30

40

50

16		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(テトラデシルオキシ)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 デカノエート
17		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(オクチルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
18		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-(((S)-1-(デシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
19		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-(((S)-1-(ドデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
20		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(テトラデシルオキシ)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 イコサノエート
21		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 2-プロピルペンタノエート
22		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 オクタノエート

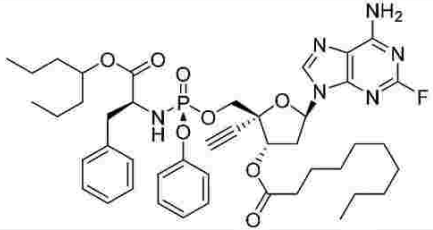
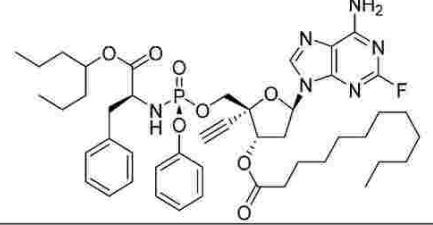
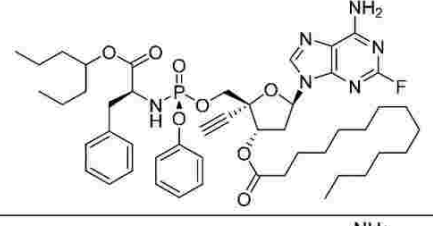
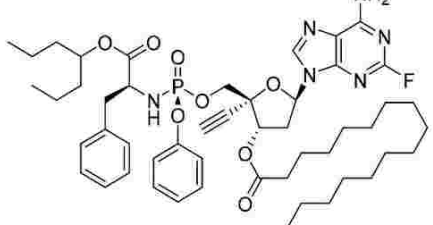
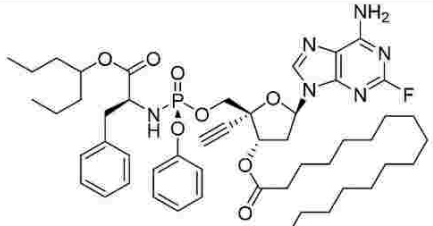
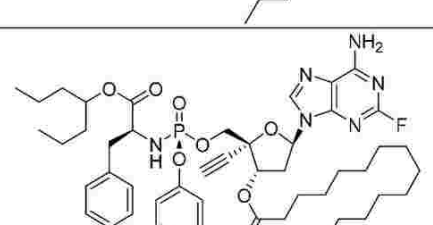
10

20

30

40

50

23		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
24		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ドデカノエート
25		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 テトラデカノエート
26		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 パルミテート
27		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ステアレート
28		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート

10

20

30

40

50

29		(2R, 3S, 5R)-5-((6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-((S)-1-(ヘプタン-4-イルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ドコサノエート
30		オクチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-((6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
31		デシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-((6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
32		ドデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-((6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
33		テトラデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-((6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
34		ヘキサデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-((6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
35		オクタデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-((6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
36		イコシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-((6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

10

20

30

40

50

37		ドコシル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
38		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 ノナノエート
39		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 デカノエート
40		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 ドデカノエート
41		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 テトラデカノエート
42		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 パルミテート

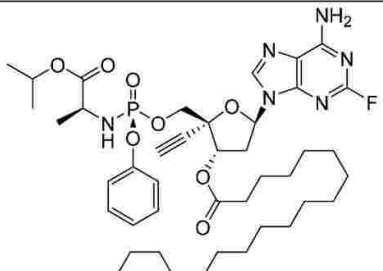
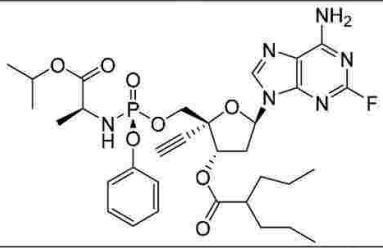
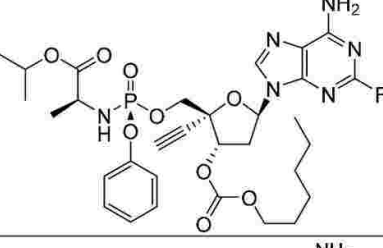
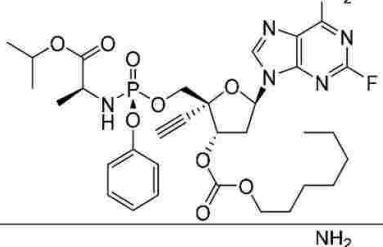
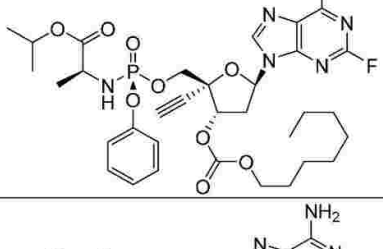
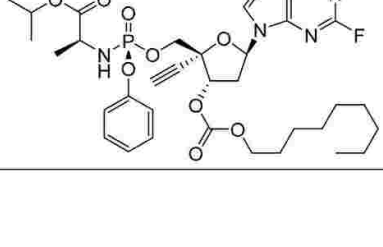
10

20

30

40

50

43		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-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 ステアラート
44		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-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 2-プロピルペンタノエート
45		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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
46		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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
47		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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
48		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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

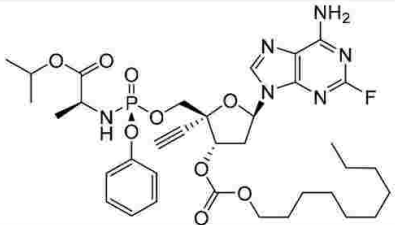
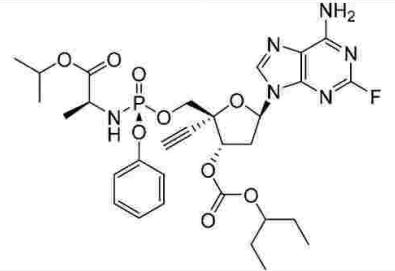
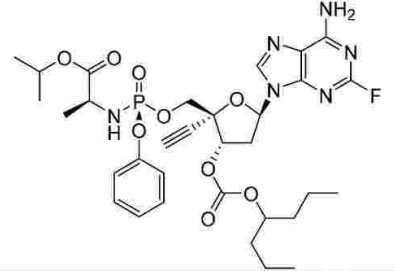
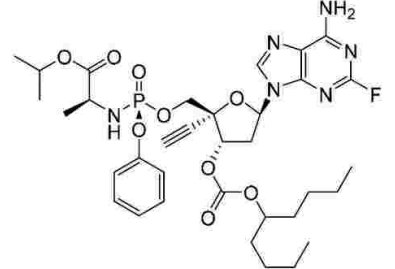
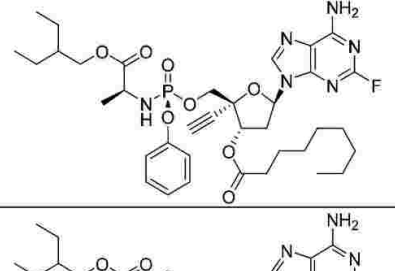
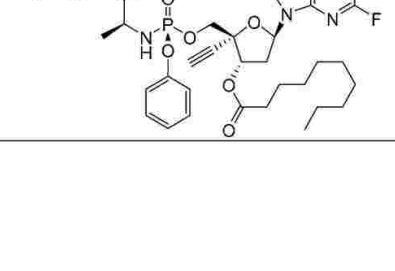
10

20

30

40

50

49		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エ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)-L-アラニネート
50		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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
51		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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
52		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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
53		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート
54		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート

10

20

30

40

50

55		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ドデカノエート
56		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル テトラデカノエート
57		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート
58		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ステアラート
59		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート
60		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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
61		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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

10

20

30

40

50

62		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
63		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
64		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
65		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
66		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
67		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

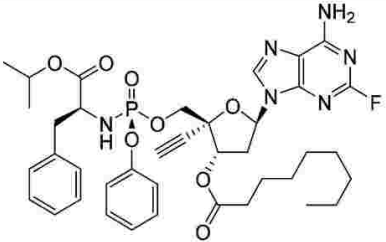
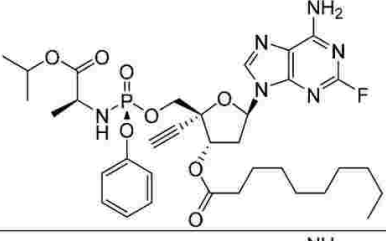
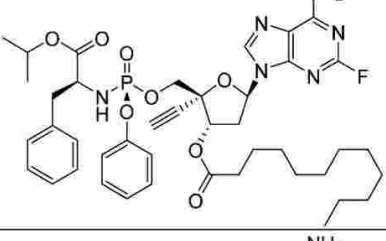
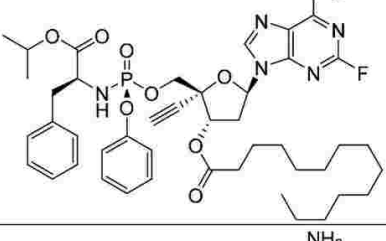
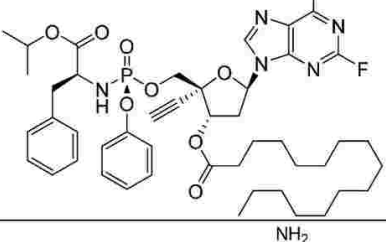
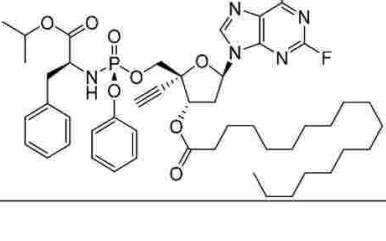
10

20

30

40

50

68		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ノナノエート
69		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
70		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ドデカノエート
71		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 テトラデカノエート
72		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 パルミテート
73		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ステアレート

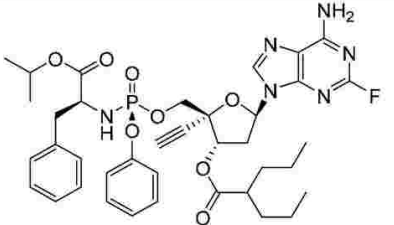
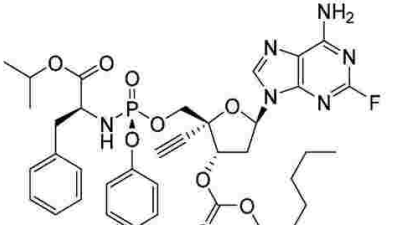
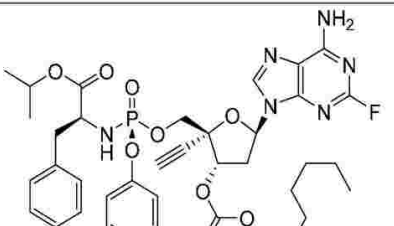
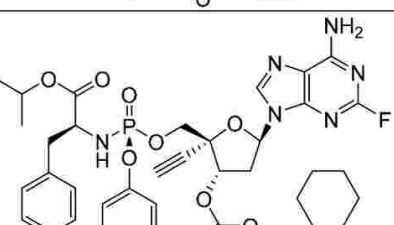
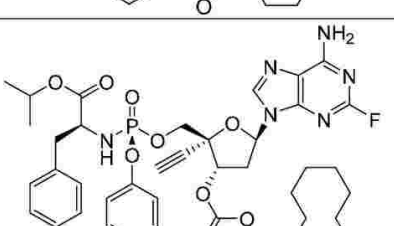
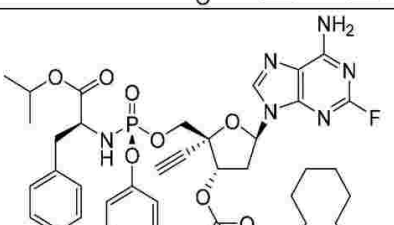
10

20

30

40

50

74		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-(((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 2-プロピルペンタノエート
75		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
76		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
77		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
78		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
79		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート

10

20

30

40

50

80		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
81		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
82		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
83		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート
84		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート
85		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ドデカノエート

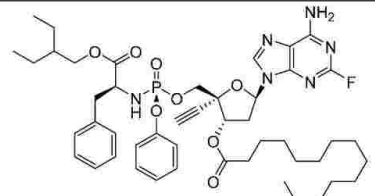
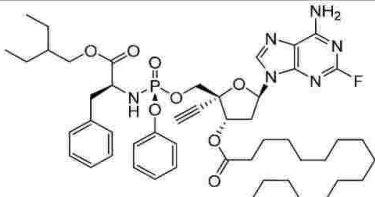
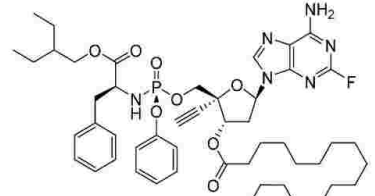
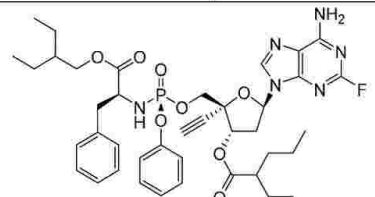
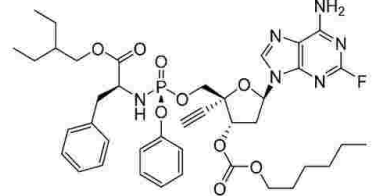
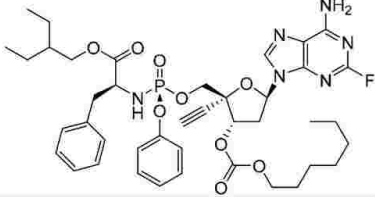
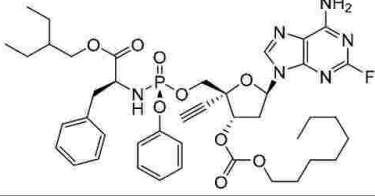
10

20

30

40

50

86		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル テトラデカノエート
87		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート
88		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ステアレート
89		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート
90		2-エチルブチル ((S)-((((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
91		2-エチルブチル ((S)-((((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
92		2-エチルブチル ((S)-((((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

10

20

30

40

50

93		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
94		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
95		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
96		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
97		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
98		トリコサン-12-イル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-3-アセトキシ-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
99		トリコサン-12-イル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(イソブチリルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート

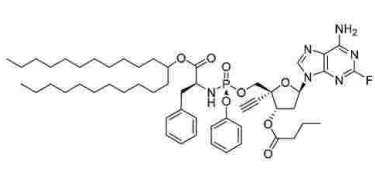
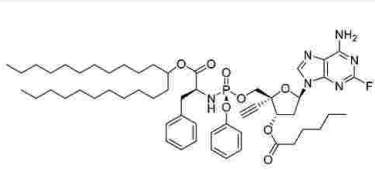
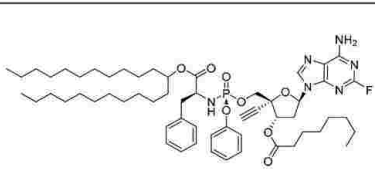
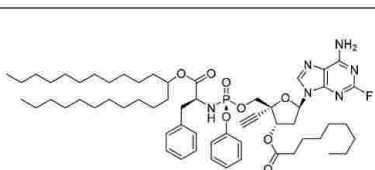
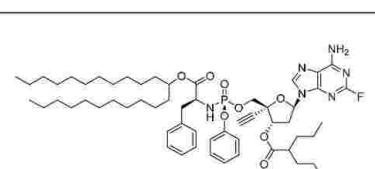
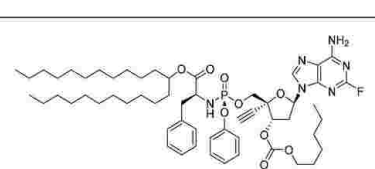
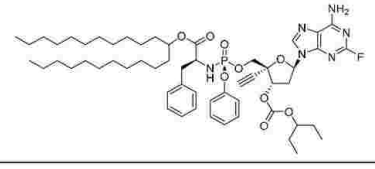
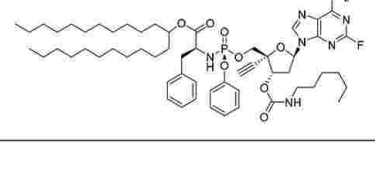
10

20

30

40

50

100		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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-イルブチレート
101		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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-イルヘキサノエート
102		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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-イルオクタノエート
103		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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-イルノナノエート
104		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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2-プロピルペンタノエート
105		トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
106		トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
107		トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-フェニルアラニネート

10

20

30

40

50

108		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート
109		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート
110		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ドデカノエート
111		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル テトラデカノエート
112		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート
113		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ステアラート

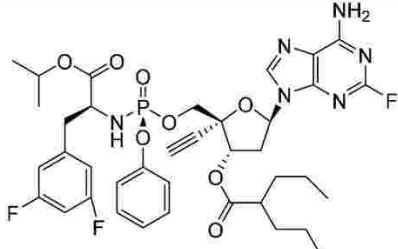
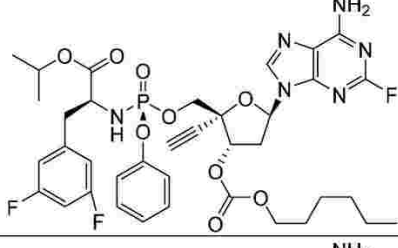
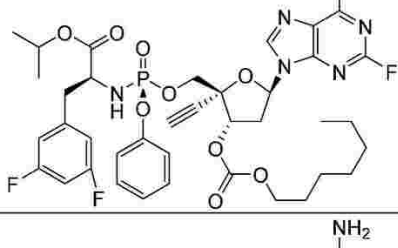
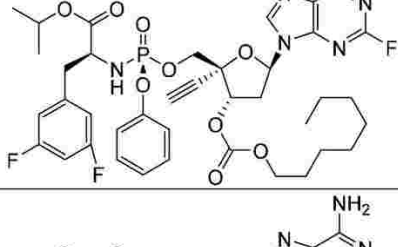
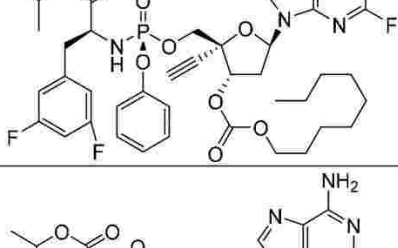
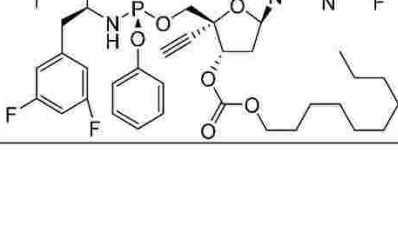
10

20

30

40

50

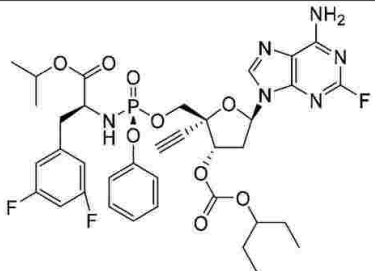
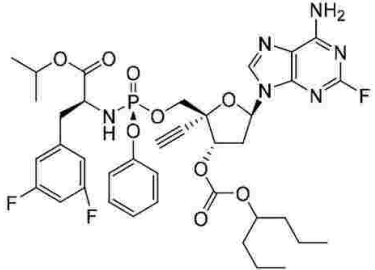
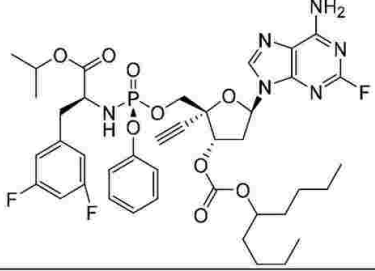
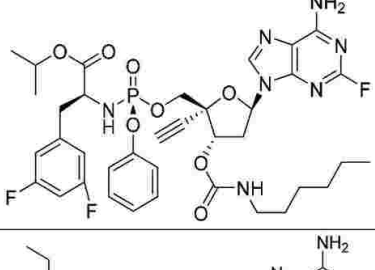
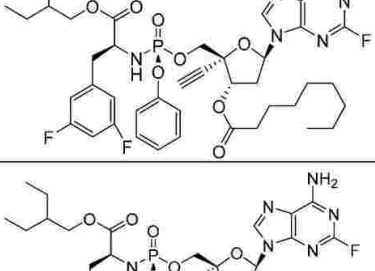
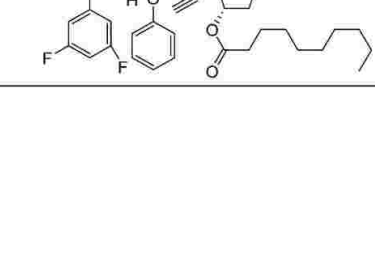
114		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-イソプロポキシ-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル)2-プロピルペンタノエート
115		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
116		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
117		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
118		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
119		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

10

20

30

40

120		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
121		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
122		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
123		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
124		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-(((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート
125		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-(((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート

10

20

30

40

50

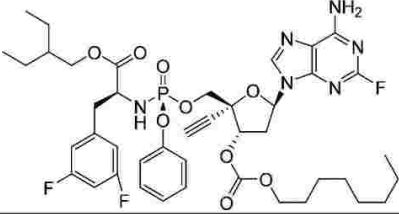
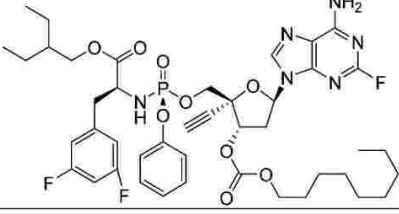
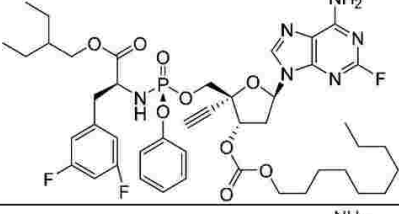
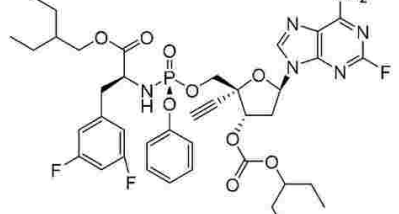
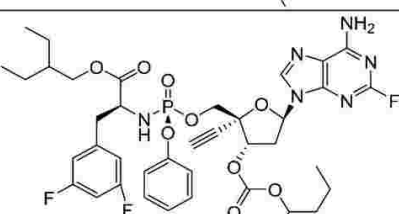
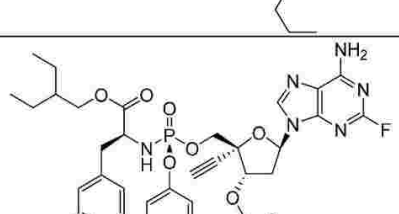
126		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル ドデカノエート
127		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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 - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル テトラデカノエート
128		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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 - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル パルミテート
129		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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 - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル ステアレート
130		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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 - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - プロピルペンタノエート
131		2 - エチルブチル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - ((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパノエート
132		2 - エチルブチル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - ((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパノエート

10

20

30

40

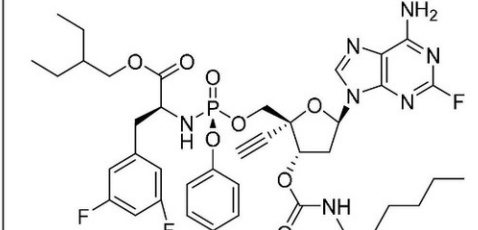
133		2-エチルブチル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
134		2-エチルブチル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
135		2-エチルブチル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
136		2-エチルブチル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
137		2-エチルブチル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
138		2-エチルブチル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

10

20

30

40

139		2-エチルブチル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(ヘキシルカルバモイル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
-----	---	--

50

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 27】

請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 28】

前記医薬組成物が非経口形態である、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記医薬組成物が錠剤形態である、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記医薬組成物が長時間作用型の非経口注射剤として調合される、請求項 27 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 31】

請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、HIV に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せ。

【請求項 32】

患者において HIV 感染症を治療する方法であって、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 33】

HIV 感染症を発症するリスクのある患者において HIV 感染症を予防する方法であって、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 34】

患者において HIV 感染症を治療する方法であって、請求項 31 に記載の組合せを対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 35】

HIV 感染症を発症するリスクがある患者において HIV 感染症を予防する方法であって、請求項 31 に記載の組合せを対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 36】

HIV 感染症の治療に使用するための、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 37】

HIV 感染症の予防に使用するための、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 38】

HIV 感染症を治療するための医薬の製造における、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 39】

HIV 感染症を予防するための医薬の製造における、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 40】

HIV 感染症を治療するための医薬の製造における、請求項 31 に記載の組合せ又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

40

【請求項 41】

HIV 感染症を予防するための医薬の製造における、請求項 31 に記載の組合せ又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物、医薬組成物及びそれらの使用方法に関する。特に、そのような使用方法には、例えば、HIV を治療する方法及び HIV を予防する方法が含まれる。

50

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）感染は、後天性免疫不全症（AIDS）の発症を引き起こす。HIVの症例数は増え続けており、現在、世界中で推定3,500万人以上がHIV感染症に罹患している（例えば、<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235230181630087X?via%3Dihub>）。

【0003】

現在、抗レトロウイルス薬によるウイルス複製の長期抑制は、HIV-1感染症を治療するための唯一の選択肢である。実際、米国食品医薬品局は、6種の異なる阻害剤クラスに対して25種の薬物を承認しており、患者の生存率及び生活の質を大幅に向上させることが示されている。しかしながら、複数の問題、例えば、以下に限定されないが、望ましくない薬物-薬物相互作用；薬物-食品相互作用；療法の不遵守；酵素標的の変異による薬物耐性；及びHIV感染症によって引き起こされる免疫学的損傷に関連する炎症のために、追加の療法が依然として必要であると考えられている。

【0004】

現在、ほとんどすべてのHIV陽性患者は、高活性抗レトロウイルス療法（「HAART」）と呼ばれる抗レトロウイルス薬の組合せの治療レジメンにより治療されている。しかしながら、HAART療法は複雑になることが頻繁にあり、この理由は、異なる薬物の組合せを患者にほとんど毎日投与して、薬物耐性HIV-1バリエーションの急速な出現を回避する必要があるためである。患者の生存に対するHAARTの好影響にもかかわらず、薬物耐性は依然として発生する可能性があり、非感染者と比較して生存と生活の質は正常化されていない[Lohse Ann Intern Med 2007 146;87-95]。実際、いくつかの非AIDS性、例えば、心血管疾患、虚弱及び神経認知障害の罹患率及び死亡率は、HAARTにより抑制されているHIV感染対象で増加している[Deeks Annu Rev Med 2011;62:141-155]。非AIDS性罹患率／死亡率の発生頻度の増加は、HIV感染症によって引き起こされる免疫学的損傷に関連する全身性炎症の上昇との関連で発生し、HIV感染症によって引き起こされる免疫学的損傷に関連する全身性炎症の上昇により引き起こされる可能性がある[Hunt J Infect Dis 2014] [Byakagwa J Infect Dis 2014] [Tenorio J Infect Dis 2014]。

【0005】

現在の抗レトロウイルス療法（ART）は、HIV複製を効果的に抑制し、HIV感染者の健康状態を改善し得るが、個人内のHIVウイルスリザーバーを完全に排除することはできないと考えられている。HIVゲノムは、感染した個人のほとんどの免疫細胞内に潜伏し続け、いつでも再活性化し得る。それにより、ARTの中断後、ウイルス複製は通常数週間以内に再開する。少数の個人では、このウイルスリザーバーのサイズが大幅に縮小され、ARTの停止時に、ウイルス複製のリバウンドが遅延する[Henrich TJ J Infect Dis 2013] [Henrich TJ Ann Intern Med 2014]。あるケースでは、白血病の治療中にウイルスリザーバーが排除され、数年間の追跡調査中にウイルスのリバウンドは観察されなかった[Hutter G N Engl J Med 2009]。これらの例は、ウイルスリザーバーの減少又は排除が可能であり、ウイルスの寛解又は治癒につながり得る概念を示唆している。その結果、直接的な分子的手段によって、例えば、CRISPR/Cas9システムによるウイルスゲノムの切除によってウイルスリザーバーを排除する方法、又はART中に潜伏リザーバーの再活性化を誘導し、それにより潜伏細胞を排除する方法が追求されてきた。潜伏リザーバーが誘導されると、通常、潜伏感染細胞が直接死滅するか、ウイルスが可視化された後に免疫系によって誘導された細胞が死滅する。これはART中に実行されるために、生成されたウイルスゲノムは新しい細胞の感染を引き起こさないと考えられており、リザーバーのサイズを低下させ得る。

【0006】

HAART療法は複雑になることが頻繁にある。この理由は、異なる薬物の組合せを患者にほぼ毎日投与して、薬物耐性HIV-1バリエーションの急速な出現を回避する必要があ

10

20

30

40

50

るためである。患者の生存に対するH A A R Tの好影響にもかかわらず、薬物耐性は依然として発生する可能性がある。

【0007】

現在のガイドラインでは、治療には3種の十分な有効薬物を含めることが推奨されている。例えば、<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>を参照されたい。さらに、治療レジメンとして2種の薬物の組合せを使用することができる。通常、一次療法では、ウイルス酵素の逆転写酵素及びインテグラーゼを標的とする2～3種の薬物を組み合わせる。抗レトロウイルス薬によるH I V - 1感染患者の持続的な治療の成功には、承認された薬物に対する耐性を生じたH I V株に対して有効な、新規の改良薬物を継続的に開発することが必要であると考えられている。例えば、3 T C / F T C (ラミブジン/エムトリシタビン)を含むレジメンに関する個人は、これらの薬物に対する感受性を100分の1未満に低下させるM 1 8 4 V変異を示す場合がある。例えば、<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI>を参照されたい。

10

【0008】

変異の成立を予防することに対処し得る別の方法は、薬物レジメンへの患者の服薬アドヒアランスを高めることである。これを達成するための一つの方法は、投与頻度を減少させることである。非経口投与の場合には、溶解性を低下させ、間質液内の放出速度を制限するために、親油性の高い原薬を有することが有利であると考えられている。しかしながら、ほとんどの核酸系逆転写酵素阻害剤は親水性であるため、長時間作用型の非経口剤としての使用が制限される可能性がある。

20

【0009】

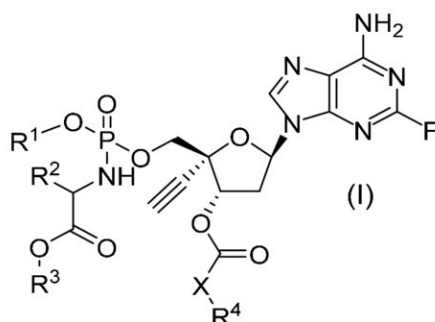
上記の欠点に対処し得る化合物に対する必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

【0010】

一態様において、本発明は、式(I)の化合物：

【化1】



30

[式中、

R¹は、(C₁-C₂₅)アルキル、(C₁-C₂₅)アルキレンアリール、(C₁-C₂₀)アルキレン-CO₂R⁵及びアリールからなる群から選択され、

R²は、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキレンアリール及びアリールからなる群から選択され、

40

R³は、(C₁-C₂₅)アルキル、(C₁-C₂₅)アルキレンアリール及びアリールからなる群から選択され、

R⁴は、(C₁-C₂₅)アルキル、(C₁-C₂₅)アルキレンアリール、(C₁-C₂₀)アルキレン-CO₂R⁵及びアリールからなる群から選択され、

Xは、結合、NR⁶又はOであり、

R⁵は、(C₁-C₂₅)アルキル、(C₁-C₂₅)アルキレンアリール及びアリールからなる群から選択され、

R⁶は、H、(C₁-C₂₅)アルキル、(C₁-C₂₅)アルキレンアリール、(C₁-C₂₀)アルキレン-CO₂R⁵及びアリールからなる群から選択され、

50

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 のそれぞれは、独立して、1 個又は 2 個以上の ($C_1 - C_{14}$) アルキル、Cl、F、オキソ又は ($C_1 - C_6$) アルコキシで置換されていてもよい。]

又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0011】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0012】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、HIV に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せを提供する。

10

【0013】

別の態様において、本発明は、患者において HIV 感染症を治療する方法であって、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを含む方法を提供する。

【0014】

別の態様において、本発明は、HIV 感染症を発症するリスクがある対象において HIV 感染症を予防する方法であって、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0015】

別の態様では、療法において使用するための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

20

【0016】

別の態様では、HIV 感染症の治療に使用するための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0017】

別の態様では、HIV 感染症の予防に使用するための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0018】

別の態様では、HIV 感染症を治療するための医薬の製造における式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

30

【0019】

別の態様では、HIV 感染症を予防するための医薬の製造における式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0020】

別の態様において、本発明は、患者において HIV 感染症を治療する方法であって、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、HIV に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せを患者に投与することを含む方法を提供する。

【0021】

別の態様において、本発明は、HIV 感染症を発症するリスクがある対象において HIV 感染症を予防する方法であって、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、HIV に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せを対象に投与することを含む方法を提供する。

40

【0022】

別の態様では、療法に使用するための、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、HIV に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せが提供される。

【0023】

別の態様では、HIV 感染症の治療に使用するための、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、HIV に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せが提供される。

【0024】

50

別の態様では、H I V 感染症の予防に使用するための、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、H I V に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せが提供される。

【 0 0 2 5 】

別の態様では、H I V 感染症を治療するための医薬の製造における、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、H I V に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せの使用が提供される。

【 0 0 2 6 】

別の態様では、H I V 感染症を予防するための医薬の製造における、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、H I V に対して有効な 1 種又は 2 種以上の薬剤とを含む組合せの使用が提供される。

10

【 0 0 2 7 】

これら及びその他の態様は、本明細書に記載の本発明に包含される。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 8 】

この出願を通じて、化合物、組成物及び方法に関連する様々な実施形態が参照される。記載されている様々な実施形態は、様々な例示的な例を提供することを意図しており、選択的な種の説明として解釈されるべきではない。むしろ、本明細書で提供される様々な実施形態の説明は、重複する範囲のものであり得ることに留意されたい。本明細書で論じられる実施形態は、単に例示的なものであり、本発明の範囲を限定することを意味しない。

20

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、本発明の範囲を限定することを意図しないことを理解されたい。本明細書及び以下の特許請求の範囲では、記載された実施形態によって本明細書で特に言及されない限り、以下の意味を有するように定義されるいくつかの用語が参照される。

【 0 0 3 0 】

「アルキル」という用語は、飽和の直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を表す。例示の目的で、一例として、「(C ₁ - C ₂₅) アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を含むアルキル基を表す。例示的なアルキルには、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチル及びヘキシル並びに長鎖アルキルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 3 1 】

「アルキレン」という用語は、二価の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を表す。非限定的な例として、(C ₁ - C ₂₅) アルキレン - アリール及び (C ₁ - C ₂₀) アルキレン - C O ₂ R ⁴ という用語は、例示の目的で、1 ~ 25 個又は 1 ~ 20 個の炭素原子を含むアルキレン部分であって、直鎖又は分枝鎖の炭素部分であるアルキレン部分の 1 個又は 2 個以上の炭素原子において、記載されているような 1 個又は 2 個以上の同一であっても異なってもよい基を有する基を表すことを意図している。

【 0 0 3 2 】

「アルコキシ」は、酸素結合原子を介して結合した、上記で定義したアルキル部分を含む基を表す。一例として、「(C ₁ - C ₆) アルコキシ」という用語は、酸素結合原子を介して結合した 1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を表す。この特定の例において、例示的な「(C ₁ - C ₆) アルコキシ」基には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、s - ブトキシ、イソブトキシ及び t - ブトキシが含まれるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 3 3 】

「アリール」という用語は、例えば、6 ~ 14 個の炭素原子を有し（例えば、(C ₆ - C ₁₄) アリール）、ヒュッケル則に従う少なくとも 1 個の芳香環を有する単環式又は縮合二環式基を表す。「アリール」基の例は、フェニル (C ₆) 、ナフチル、インデニル、ジヒドロインデニル、アントラセニル及びフェナントレニルである。

50

【0034】

「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、クロロ、フルオロ、ブロモ又はヨード置換基を表す。

【0035】

「オキシ」という用語は、二重結合した酸素部分を表し、例えば、炭素原子に直接結合すると、カルボニル部分 ($C=O$) が形成される。

【0036】

「薬学的に許容可能な」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合った過剰な毒性、刺激又はその他の問題若しくは合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触する使用に好適である化合物、材料、組成物及び剤型を表す。

10

【0037】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、望ましくない毒性効果を最小限に抑える塩を表す。これらの薬学的に許容可能な塩は、化合物の最終的な単離及び精製中に *in situ* で、又は遊離酸又は遊離塩基の形態の精製化合物をそれぞれ適切な塩基又は酸と別個に反応させることによって調製され得る。非限定的な例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム及びテトラアルキルアンモニウム、並びに、分子が塩基性官能基を含む場合、有機酸又は無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩及びシュウ酸塩が含まれる。適切な塩には、P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*; 2002に記載されている塩が含まれる。例えば、本発明の薬学的に許容可能な塩は、慣用の化学的方法により、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態と、水若しくは有機溶媒中又はそれら2つの混合物中の化学量論量の適切な塩基又は酸とを反応させることによって、調製され得る。溶媒としては、一般に、非水性媒体、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルが好ましい。塩は、溶液から析出させて、濾過により収集するか、又は溶媒の蒸発により回収してもよい。塩でのイオン化の程度は、完全にイオン化された塩からほとんどイオン化されていない塩まで様々であり得る。好適な塩の一覧は、Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p.1418 (その記載は、好適な塩の一覧に

20

30

【0038】

患者における疾患の予防又は疾患を「予防する」という用語は、障害又はその生物学的兆候の可能性又は重症度を実質的に減少させるため、或いはそのような障害又はその生物学的兆候の発症を遅らせるための薬物の予防的投与を指す。

【0039】

「治療」という用語は、特定の状態を緩和すること、状態の1又は2以上の症状を排除又は軽減すること、状態の進行を緩徐化又は排除すること、及び以前に罹患した又は診断された患者又は対象における状態の再発を遅延させることを指す。

【0040】

「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素又は硫黄を意味し、任意のリンの酸化形態、任意の窒素の酸化形態、例えば、 $N(O) \{N^+-O^-\}$ 、任意の硫黄の酸化形態、例えば、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ 、並びに任意の塩基性窒素の四級化形態を含む。

40

【0041】

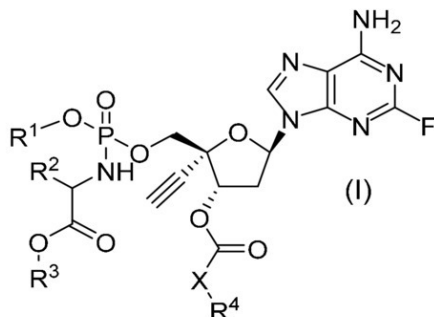
「患者」又は「対象」という用語は、哺乳動物を指し、ヒト及び非ヒト哺乳動物を含む。最も好ましくは、「患者」はヒトを指すと解釈される。

【0042】

一態様では、式 (I) の化合物：

50

【化 2】



10

[式中、

R^1 は、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ アルキレンアリール、 $(C_1 - C_{20})$ アルキレン- CO_2R^5 及びアリールからなる群から選択され、

R^2 は、 $(C_1 - C_{10})$ アルキル、 $(C_1 - C_{10})$ アルキレンアリール及びアリールからなる群から選択され、

R^3 は、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ アルキレンアリール及びアリールからなる群から選択され、

R^4 は、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ アルキレンアリール、 $(C_1 - C_{20})$ アルキレン- CO_2R^5 及びアリールからなる群から選択され、

20

X は、単結合、 NR^6 又は O であり、

R^5 は、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ アルキルアリール及びアリールからなる群から選択され、

R^6 は、H、 $(C_1 - C_{25})$ アルキル、 $(C_1 - C_{25})$ アルキルアリール、 $(C_1 - C_{20})$ アルキレン- CO_2R^5 及びアリールからなる群から選択され、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 のそれぞれは、独立して、1 個又は 2 個以上の $(C_1 - C_{14})$ アルキル、Cl、F、オキソ又は $(C_1 - C_6)$ アルコキシで置換されていてもよい。]

又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0043】

30

一実施形態において、 R^1 は $(C_6 - C_{14})$ アリールである。より好ましくは、 R^1 は C_6 アリールである。

【0044】

一実施形態において、 R^1 は $(C_1 - C_{20})$ アルキレン- CO_2R^5 である。より好ましくは、 R^1 は $(C_1 - C_{20})$ アルキレン- CO_2R^5 から選択され、 R^5 は $(C_1 - C_{25})$ アルキルである。

【0045】

一実施形態において、 R^2 は $(C_1 - C_{10})$ アルキレン- $(C_6 - C_{14})$ アリールである。より好ましくは、 R^2 は C_1 アルキレン C_6 アリールである。

【0046】

40

一実施形態において、 R^2 は $(C_1 - C_{10})$ アルキルである。別の実施形態において、 R^2 は $(C_1 - C_5)$ アルキルである。より好ましくは、 R^2 は C_1 アルキルである。

【0047】

一実施形態において、 R^3 は $(C_1 - C_{25})$ アルキル、例えば、 $(C_5 - C_{25})$ アルキルである。別の実施形態において、 R^3 は $(C_1 - C_4)$ アルキルである。別の実施形態において、 R^3 は $(C_{10} - C_{15})$ アルキルである。別の実施形態において、 R^3 は $(C_{15} - C_{25})$ アルキルである。

【0048】

一実施形態において、 R^4 は $(C_1 - C_{25})$ アルキルである。別の実施形態において、 R^4 は $(C_5 - C_{10})$ アルキルである。別の実施形態において、 R^4 は $(C_{15} - C_{25})$ アルキルである。

50

5) アルキルである。

【0049】

一実施形態において、Xは結合である。

【0050】

一実施形態において、Xは「O」である。

【0051】

一実施形態において、XはNR⁶である。

【0052】

一実施形態において、R¹はC₆アリールであり、R²はC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³は(C₁－C₂₅)アルキルであり、R⁴は(C₁－C₂₅アルキル)であり、Xは結合である。

10

【0053】

一実施形態において、R¹はC₆アリールであり、R²はC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³は(C₁－C₂₅)アルキルであり、R⁴は(C₁－C₂₅アルキル)であり、XはOである。

【0054】

一実施形態において、R¹はC₆アリールであり、R²はC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³は(C₁－C₂₅)アルキルであり、R⁴は(C₁－C₂₅アルキル)であり、XはNR⁶である。

【0055】

一実施形態において、R¹は(C₁－C₂₅)アルキレン－CO₂R⁵であり、R²はC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³は(C₁－C₂₅)アルキルであり、R⁴は(C₁－C₂₅アルキル)であり、Xは結合である。

20

【0056】

一実施形態において、R¹は(C₁－C₂₅)アルキレン－CO₂R⁵であり、R²はC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³は(C₁－C₂₅)アルキルであり、R⁴は(C₁－C₂₅アルキル)であり、XはOである。

【0057】

一実施形態において、R¹は(C₁－C₂₅)アルキレン－CO₂R⁵であり、R²はC₁アルキル又はC₁アルキレンC₆アリールであり、R³は(C₁－C₂₅)アルキルであり、R⁴は(C₁－C₂₅アルキル)であり、XはNR⁶である。

30

【0058】

一実施形態において、R²は(C₁－C₁₀)アルキルである。

【0059】

一実施形態において、R²は(C₁－C₅)アルキルである。

【0060】

上記の実施形態に加えて、さらなる実施形態において、本発明の化合物は、以下に記載する1個又は2個以上の置換基によって置換されていてもよい。例えば、一実施形態において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶のそれぞれは、独立して、1個又は2個以上の(C₁－C₆)アルキル、Cl、F、オキソ又は(C₁－C₆)アルコキシで置換されていてもよい。好ましくは、一例として、アリール基のそれぞれは、(C₁－C₅)アルキル、Cl、F、オキソ又は(C₁－C₆)アルコキシから選択される1個又は2個以上の置換基で置換されていてもよい。

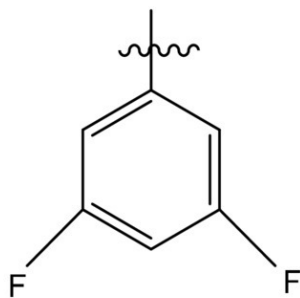
40

【0061】

一例として、一実施形態において、R²はC₁アルキレンC₆アリールであり、ここで、C₆アリールは、1個又は2個以上の(C₁－C₁₄)アルキル、Cl又はFによって置換されていてもよい。より具体的には、C₆アリールは、1個又は2個以上のF、例えば、2個のFで置換されていてもよい。好ましい例として：C₆アリールは、

50

【化 3】



10

である。

【 0 0 6 2 】

本発明の別の態様において、本発明は、様々な別個の化合物を包含し得る。一例として、このような特定の化合物は、表 1 からなる群から選択され得る。

【 0 0 6 3 】

20

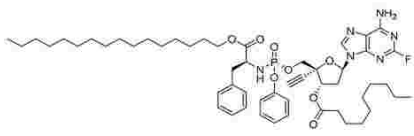
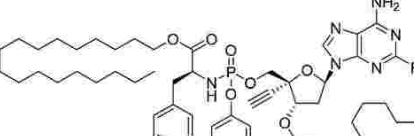
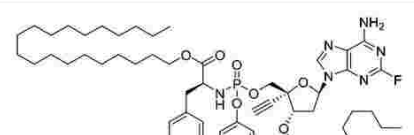
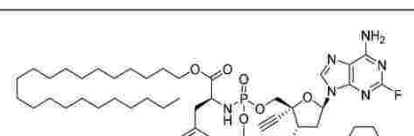
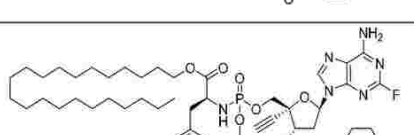
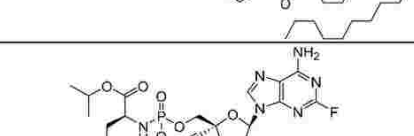
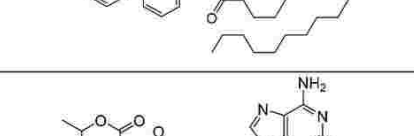
30

40

50

【表 1】

表1

実施例	構造	化学名
1		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(ヘキサデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
2		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(オクタデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
3		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(イコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
4		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(ドコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート
5		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(ドコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
6		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
7		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート

10

20

30

40

8		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
9		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
10		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(ヘキサデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
11		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(オクタデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
12		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-((((S)-1-(イコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
13		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-1-(デシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート
14		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-((S)-1-(オクチルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
15		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(ドデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート

10

20

30

40

50

16		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(テトラデシルオキシ)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 デカノエート
17		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート
18		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-ethyl-2-(((S)-((S)-1-(デシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
19		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-ethyl-2-(((S)-((S)-1-(ドデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート
20		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(テトラデシルオキシ)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 イコサノエート
21		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 2-プロピルペンタノエート
22		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 オクタノエート

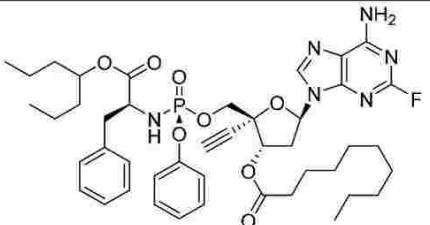
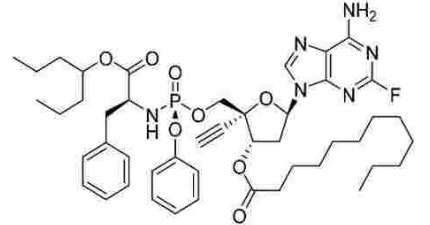
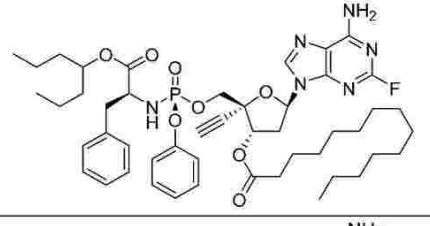
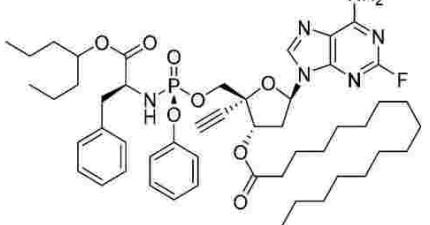
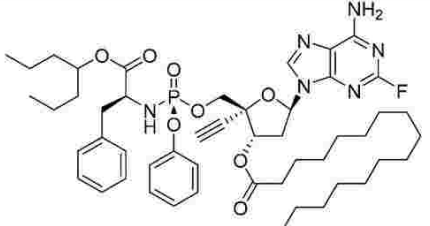
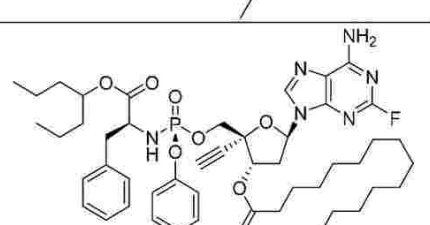
10

20

30

40

50

23		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
24		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ドデカノエート
25		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 テトラデカノエート
26		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 パルミテート
27		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ステアレート
28		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-(ヘプタン-4-イル)オキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート

10

20

30

40

50

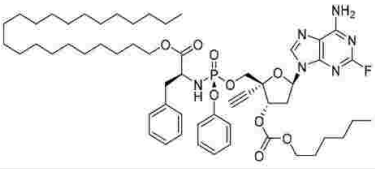
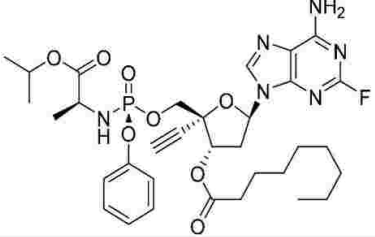
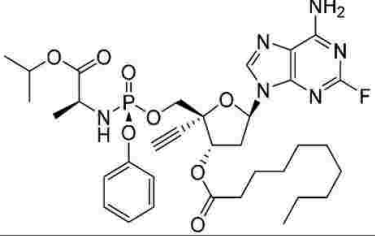
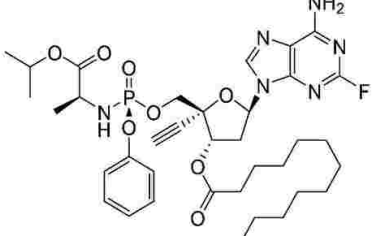
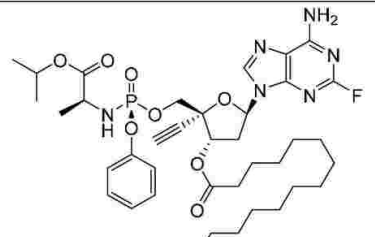
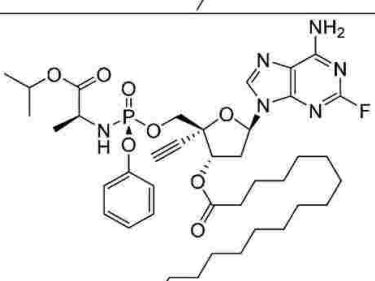
29		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル ドコサノエート
30		オクチル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - (((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート
31		デシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - (((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート
32		ドデシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - (((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート
33		テトラデシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - (((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート
34		ヘキサデシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - (((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート
35		オクタデシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - (((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート
36		イコシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - (((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート

10

20

30

40

37		ドコシル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
38		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 ノナノエート
39		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 デカノエート
40		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 ドデカノエート
41		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 テトラデカノエート
42		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 パルミテート

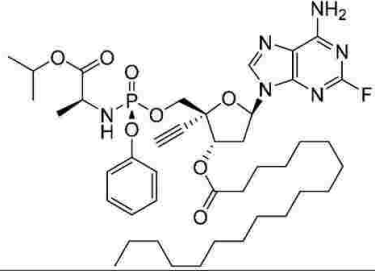
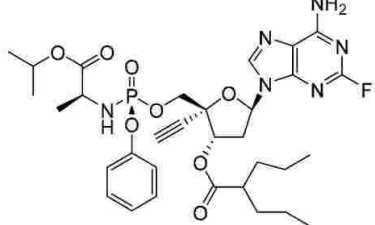
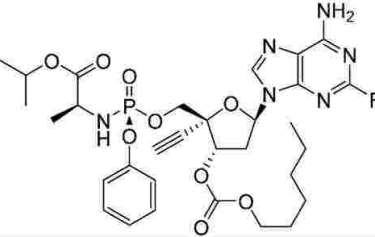
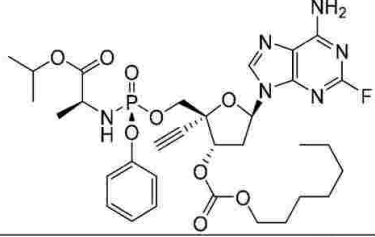
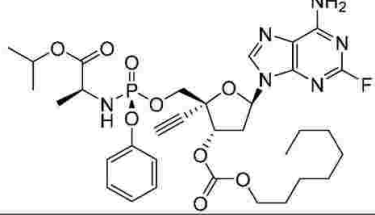
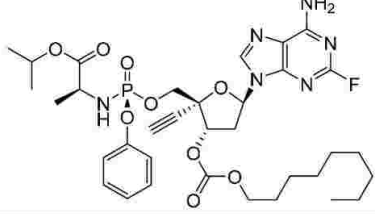
10

20

30

40

50

43		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 ステアラート
44		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 2-プロピルペンタノエート
45		イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
46		イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
47		イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
48		イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート

10

20

30

40

50

49		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
50		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
51		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
52		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート
53		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-(((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート
54		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-(((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート

10

20

30

40

55		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ドデカノエート
56		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル テトラデカノエート
57		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート
58		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ステアレート
59		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート
60		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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
61		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘブチルオキシ)カルボニル)オキシ)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

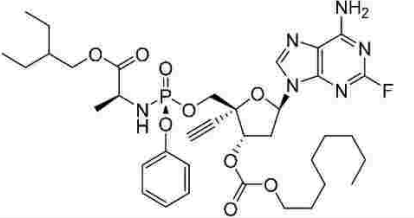
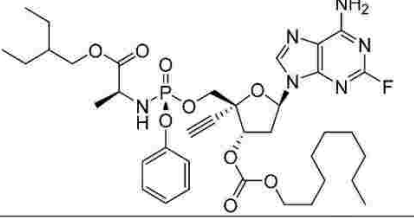
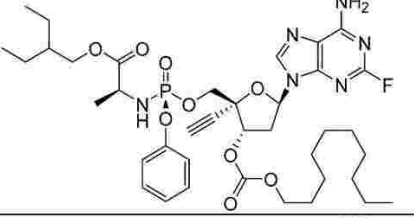
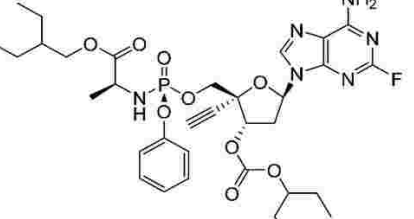
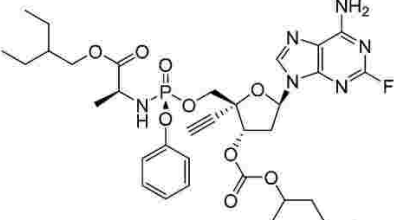
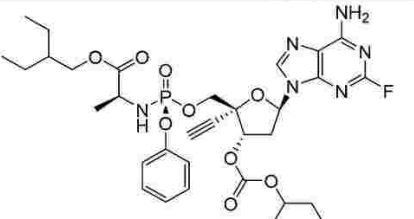
10

20

30

40

50

62		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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
63		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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
64		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-L-アラニネート
65		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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
66		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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
67		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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

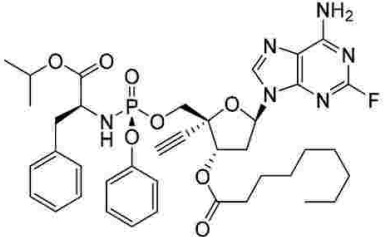
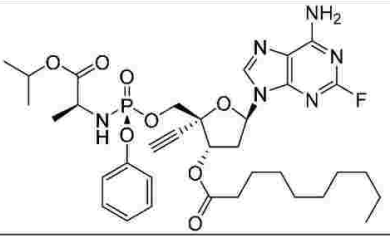
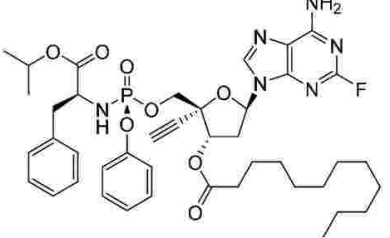
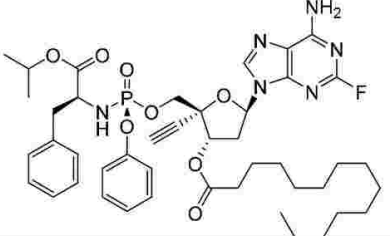
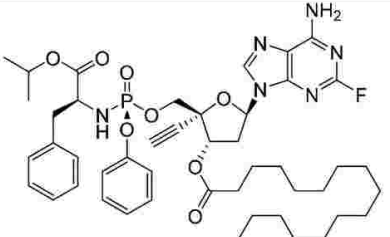
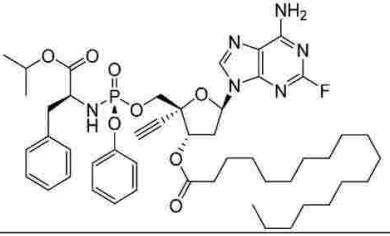
10

20

30

40

50

68		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((1S)-(((1S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ノナノエート
69		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((1S)-(((1S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート
70		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((1S)-(((1S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ドデカノエート
71		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((1S)-(((1S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 テトラデカノエート
72		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((1S)-(((1S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 パルミテート
73		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((1S)-(((1S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ステアレート

10

20

30

40

50

74		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(((S)-(((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 2-プロピルペンタノエート
75		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
76		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
77		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
78		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート
79		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート

10

20

30

40

50

80		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
81		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
82		イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
83		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート
84		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート
85		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ドデカノエート

10

20

30

40

50

86		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルニルテトラヒドロフラン-3-イル テトラデカノエート
87		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルニルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート
88		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルニルテトラヒドロフラン-3-イル ステアラート
89		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-((((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルニルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート
90		2-エチルブチル (((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
91		2-エチルブチル (((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
92		2-エチルブチル (((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-(((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

10

20

30

40

50

93		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
94		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
95		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
96		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
97		2-エチルブチル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-(((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-L-フェニルアラニネート
98		トリコサン-12-イル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-3-アセトキシ-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニ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)-L-フェニルアラニネート
99		トリコサン-12-イル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(イソブチリルオキシ)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-フェニルアラニネート

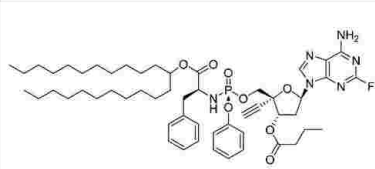
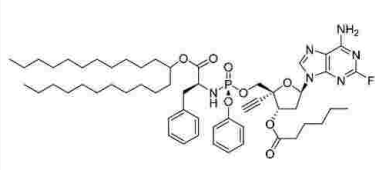
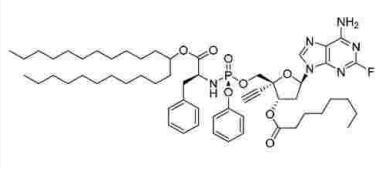
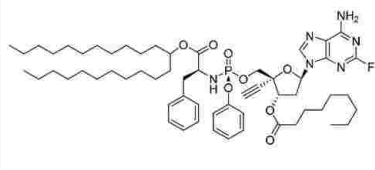
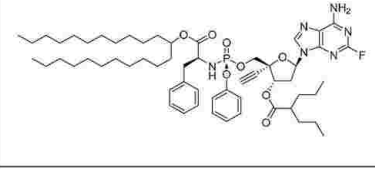
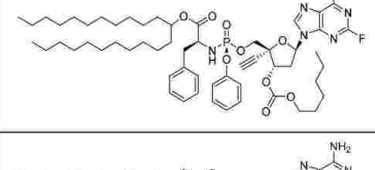
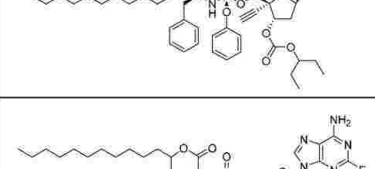
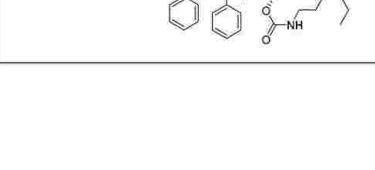
10

20

30

40

50

100		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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-イルブチレート
101		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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-イルヘキサノエート
102		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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-イルオクタノエート
103		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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-イルノナノエート
104		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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2-プロピルペンタノエート
105		トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
106		トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート
107		トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-フェニルアラニネート

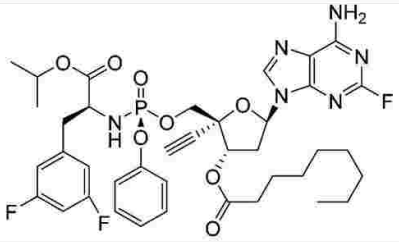
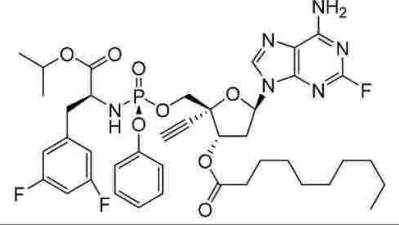
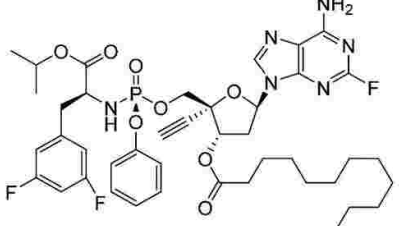
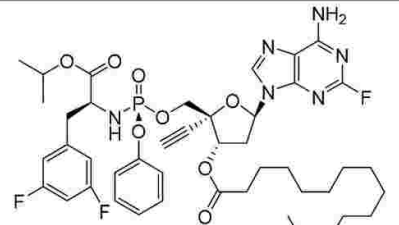
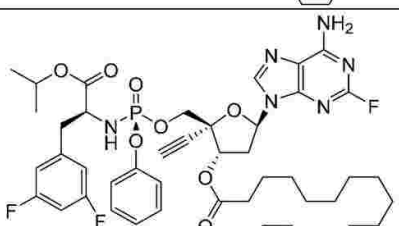
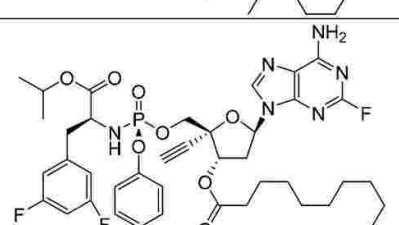
10

20

30

40

50

108		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート
109		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート
110		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ドデカノエート
111		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル テトラデカノエート
112		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート
113		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル ステアレート

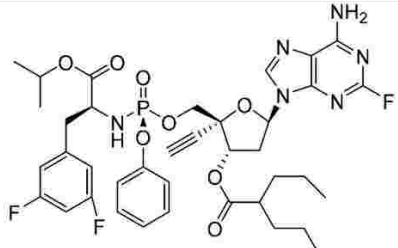
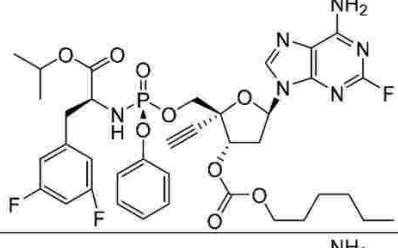
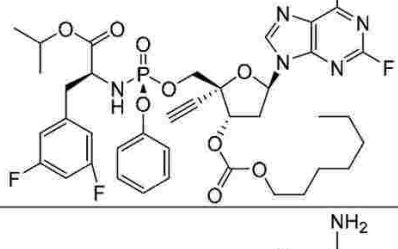
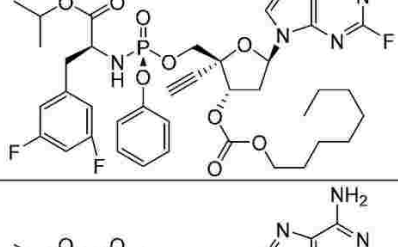
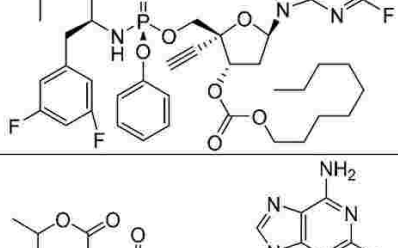
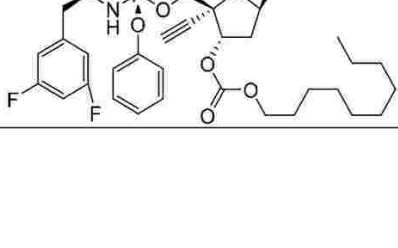
10

20

30

40

50

114		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-イソプロポキシ-1-オキシプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート
115		イソプロピル (S)-2-(((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
116		イソプロピル (S)-2-(((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
117		イソプロピル (S)-2-(((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
118		イソプロピル (S)-2-(((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
119		イソプロピル (S)-2-(((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)メキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

10

20

30

40

50

120		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
121		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
122		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
123		イソプロピル (S)-2-(((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート
124		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-(((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート
125		(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-(((S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート

10

20

30

40

50

126		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル)ドデカノエート
127		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル)テトラデカノエート
128		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル)パルミテート
129		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル)ステアレート
130		(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル)2 - プロピルペンタノエート
131		2 - エチルブチル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - ((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパノエート
132		2 - エチルブチル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチル - 3 - ((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)プロパノエート

10

20

30

40

4050

【0064】

一実施形態において、本発明は、上記の表1に列挙された別個の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を包含する。

【0065】

様々な実施形態において、本明細書に記載の式(I)の化合物のいずれかのプロドラッグもまた、本発明の範囲内にある。

【0066】

本発明の一実施形態によれば、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。さらなる実施形態において、化合物は、アモルファス形態である。さらなる実施形態において、化合物は、結晶形態である。さらなる実施形態において、医薬組成物は錠剤形態である。さらなる実施形態において、医薬組成物は非経口形態である。さらなる実施形態において、化合物は、噴霧乾燥された分散剤として存在する。

10

【0067】

本発明の一実施形態によれば、対象におけるHIV感染症を治療する方法であって、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0068】

本発明の一実施形態によれば、対象におけるHIV感染症を治療する方法であって、本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

20

【0069】

本発明の一実施形態によれば、HIV感染症を発症するリスクのある対象におけるHIV感染症を予防する方法であって、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0070】

本発明の一実施形態によれば、HIV感染症を治療するための医薬の製造における、式(I)の化合物の使用が提供される。

【0071】

本発明の一実施形態によれば、HIV感染症を予防するための医薬の製造における、式(I)の化合物の使用が提供される。

30

【0072】

本発明の一実施形態によれば、HIV感染症の治療に使用するための、式(I)の化合物が提供される。

【0073】

本発明の一実施形態によれば、HIV感染症の予防に使用するための、式(I)の化合物が提供される。

【0074】

本発明の一実施形態によれば、HIV感染症を発症するリスクのある対象におけるHIV感染症を予防する方法であって、本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

40

【0075】

さらに、本発明の化合物は、特定の幾何学的又は立体異性形態であり得る。本発明は、本発明の範囲に含まれる化合物として、すべてのそのような化合物、例えば、シスー及びトランスー異性体、(−)−及び(+)-エナンチオマー、(R)-及び(S)-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらのその他の混合物、例えば、エナンチオマー的又はジアステレオマー的に富化された混合物を企図する。追加の不斉炭素原子が、置換基、例えば、アルキル基中に存在してもよい。すべてのそのような異性体及びそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【0076】

50

光学活性（Ｒ）－及び（Ｓ）－異性体並びにｄ及びｌ異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製され得、或いは、慣用の技術を使用して分割され得る。例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望まれる場合には、それは不斉合成によって、又はキラル補助剤による誘導体化によって調製され得る。後者の場合には、得られたジアステレオマー混合物は分離され、補助基は切断されて、純粋な所望のエナンチオマーが得られる。或いは、分子が、塩基性官能基、例えば、アミノ基又は酸性官能基、例えば、カルボキシル基を含有する場合には、適切な光学活性酸又は塩基を使用してジアステレオマー塩を形成させ、次いで、そうして形成されたジアステレオマーを当技術分野で公知の分別結晶法又はクロマトグラフィー手段によって分割し、次いで、純粋なエナンチオマーを回収することができる。さらに、エナンチオマー及びジアステレオマーの分離は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーを使用して、場合により、化学的誘導体化（例えば、アミンからのカルバメートの形成）と組み合わせて、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーを使用して、達成されることが多い。

10

【００７７】

本発明の別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物が提供され、ここで、化合物又は化合物の塩は、ヒトにおけるＨＩＶ感染症の治療に使用するための医薬の製造において使用される。

【００７８】

本発明の別の実施形態において、式（Ｉ）の化合物が提供され、ここで、化合物又は化合物の塩は、ヒトにおけるＨＩＶ感染症の予防に使用するための医薬の製造において使用される。

20

【００７９】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物又はその塩を含む医薬製剤は、非経口投与に適合した製剤である。別の実施形態において、製剤は、長時間作用型の非経口製剤である。さらなる実施形態において、製剤はナノ粒子製剤である。

【００８０】

本発明の化合物及びそれらの塩、溶媒和物又はその他の薬学的に許容可能な誘導体は、単独で、又はその他の治療薬と組み合わせて使用され得る。したがって、その他の実施形態において、対象におけるＨＩＶ感染症を治療及び／又は予防する方法は、式（Ｉ）の化合物の投与に加えて、ＨＩＶに対して有効な１種又は２種以上の追加の医薬品の投与をさらに含み得る。

30

【００８１】

そのような実施形態において、ＨＩＶに対して有効な１種又は２種以上の追加の薬剤は、ジドブジン(zidovudine)、ジダノシン(didanosine)、ラミブジン(lamivudine)、ザルシタビン(zalcitabine)、アバカビル(abacavir)、スタブジン(stavudine)、アデホビル(adeфовir)、アデホビルジピボキシル(adeфовir dipivoxil)、ホジブジン(foziovudine)、トドキシル(todoxil)、エムトリシタビン(emtricitabine)、アロブジン(allovudine)、アムドキシビル(amdoxovir)、エルブシタビン(elvucitabine)、ネビラピン(nevirapine)、デラビルジン(delavirdine)、エファビレンツ(efavirenz)、ロビリド(loviride)、イムノカル(immunocal)、オルチプラズ(oltipraz)、カプラビリン(capravirine)、レルシビリン(lersivirine)、GSK2248761、TMC-278、TMC-125、エトラビリン(etravirine)、サキナビル(saquinavir)、リトナビル(ritonavir)、インジナビル(indinavir)、ネルフィナビル(nelfinavir)、アンプレナビル(amprenavir)、ホスアンプレナビル(fosamprenavir)、ブレカナビル(brecanavir)、ダルナビル(darunavir)、アタザナビル(atazanavir)、チプラナビル(tipranavir)、パリナビル(palinavir)、ラシナビル(lasinavir)、エンフビルチド(enfuvirtide)、T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、BMS-663068、BMS-626529、5-ヘリックス(5-Helix)、ラルテグラビル(raltegravir)、エルビテグラビル(elvitegravir)、ドルテグラビル(dolutegravir)、カボテグラビル(cabotegravir)、ビクテグラビル(bictegravir)、

40

50

ビクリビロク(vicriviroc) (S c h - C)、S c h - D、T A K 7 7 9、マラビロク(m araviroc)、T A K 4 4 9、ジダノシン(didanosine)、テノホビル(tenofovir)、ロピナビル(lopinavir)、及びダルナビル(darunavir)からなる群から選択される。

【0082】

したがって、式(I)の本発明の化合物と、任意のその他の1種又は2種以上の医薬有効成分とは、一緒に又は別個に投与されてもよく、別個に投与する場合には、投与は同時に又は任意の順序で順次に行ってもよい。本発明の式(I)の化合物及びその他の1種又は2種以上の医薬有効成分の量と、投与の相対的タイミングとは、所望の併用治療効果を達成するために選択される。式(I)の本発明の化合物及びその塩、溶媒和物又はその他の薬学的に許容可能な誘導体と、その他の治療剤との組合せにおける投与は、(1)両方の化合物を含む単一の医薬組成物；又は(2)化合物のうちの1種をそれぞれ含む別個の医薬組成物の同時投与による組合せであってもよい。或いは、組合せは、別個に順次投与され得、一方の治療剤が最初に投与され、他方が2番目に投与されるか、又はその逆である。そのような順次投与は、時間的に近くてもよく、又は時間的に離れていてもよい。式(I)の1種若しくは2種以上の化合物又はその塩、及びその他の1種又は2種以上の医薬有効成分の量と、投与の相対的タイミングとは、所望の併用治療効果を達成するために選択される。

10

【0083】

さらに、式(I)の本発明の化合物は、H I Vの予防又は治療に有用であり得る1種又は2種以上のその他の薬剤と組み合わせて使用され得る。このような薬剤の例には、以下の薬剤を含む：

20

核酸系逆転写酵素阻害剤、例えば、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン、ザルシタビン、アバカビル、スタブジン、アデホビル、アデホビルジピボキシル、ホジブジン、トドキシル、エムトリシタビン、アロブジン、アムドキシビル、エルブシタビン及び同様の薬剤；

非核酸系逆転写酵素阻害剤(例えば、抗酸化活性を有する薬剤、例えば、イムノカル、オルチプラズ等)、例えば、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、ロビリド、イムノカル、オルチプラズ、カブラビリン、レルシビリン、ドラビリン、G S K 2 2 4 8 7 6 1、T M C - 2 7 8、T M C - 1 2 5、エトラビリン及び同様の薬剤；

プロテアーゼ阻害剤、例えば、サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、ブレカナビル、ダルナビル、アタザナビル、チプラナビル、パリナビル、ラシナビル及び同様の薬剤；

30

侵入、吸着及び融合阻害剤、例えば、エンフビルチド(T - 2 0)、T - 1 2 4 9、P R O - 5 4 2、P R O - 1 4 0、T N X - 3 5 5、B M S - 8 0 6、B M S - 6 6 3 0 6 8 (ホステムサビル)、B M S - 6 2 6 5 2 9 (テムサビル)、5 - ヘリックス及び同様の薬剤；

インテグラーゼ阻害剤、例えば、ラルテグラビル、エルビテグラビル、ドルテグラビル、ビクテグラビル、カボテグラビル及び同様の薬剤；

成熟阻害剤、例えば、P A - 3 4 4 及び P A - 4 5 7、及び同様の薬剤；及び

C X C R 4 及び／又は C C R 5 阻害剤、例えば、ビクリビロク(vicriviroc) (S c h - C)、S c h - D、T A K 7 7 9、マラビロク(U K 4 2 7, 8 5 7)、T A K 4 4 9、並びに W O O 2 / 7 4 7 6 9、P C T / U S O 3 / 3 9 6 4 4、P C T / U S O 3 / 3 9 9 7 5、P C T / U S O 3 / 3 9 6 1 9、P C T / U S O 3 / 3 9 6 1 8、P C T / U S O 3 / 3 9 7 4 0 及び P C T / U S O 3 / 3 9 7 3 2 に開示されている薬剤、並びに同様の薬剤；

40

キャプシド阻害剤、例えば、G S - 6 2 0 7 及び同様の薬剤。

【0084】

本発明の化合物を、H I Vの予防又は治療に有用な1種又は2種以上の薬剤と組み合わせて使用し得るさらなる例は、表2に見出される。

【0085】

50

【表 2】

FDA 承認	商品名	一般名	製造業者
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)			
1987	レトロビル	ジドブジン、アジドチミジン、AZT、ZDV	GlaxoSmithKline
1991	ヴァイデックス	ジダノシン、ジデオキシイノシン、ddI	Bristol-Myers Squibb
1992	ハイビット	ザルシタビン、ジデオキシシチジン、ddC	Roche Pharmaceuticals
1994	ゼリット	スタブジン、d4T	Bristol-Myers Squibb
1995	エビビル	ラミブジン、3TC	GlaxoSmithKline
1997	コンビビル	ラミブジン + ジドブジン	GlaxoSmithKline
1998	ザイアジェン	アバカビル硫酸塩、ABC	GlaxoSmithKline
2000	トリジビル	アバカビル + ラミブジン + ジドブジン	GlaxoSmithKline
2000	ヴァイデックス EC	腸溶コーティングされたジダノシン、ddI EC	Bristol-Myers Squibb
2001	ビリアード	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、TDF	Gilead Sciences
2003	エムトリバ	エムトリシタビン、FTC	Gilead Sciences
2004	エブジコム	アバカビル + ラミブジン	GlaxoSmithKline
2004	ツルバダ	エムトリシタビン + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	Gilead Sciences
非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)			
1996	ビラミュン	ネビラビン、NVP	Boehringer Ingelheim
1997	レスクリプター	デラビルジン、DLV	Pfizer
1998	サスティバ	エファビレンツ、EFV	Bristol-Myers Squibb
2008	インテレンス	エトラビルン	Tibotec Therapeutics
2011	エジュラント	リルピビルン	Tibotec Therapeutics
2018	ビフェルトロ	ドラビルン	Merck
プロテアーゼ阻害剤 (PI)			
1995	インビラーゼ	サキナビルメシル酸塩、SQV	Roche Pharmaceuticals
1996	ノービア	リトナビル、RTV	Abbott Laboratories
1996	クリキシパン	インジナビル、IDV	Merck
1997	ビラセプト	ネルフィナビルメシル酸塩、NFV	Pfizer
1997	フォートベイズ	サキナビル(販売終了)	Roche Pharmaceuticals
1999	アゲネラーゼ	アンブレナビル、APV	GlaxoSmithKline
2000	カレトラ	ロピナビル + リトナビル、LPV/RTV	Abbott Laboratories
2003	レヤタズ	アタザナビル硫酸塩、ATV	Bristol-Myers Squibb
2003	レキシバ	ホスアンブレナビルカルシウム、FOS-APV	GlaxoSmithKline
2005	アプティバス	チプラナビル、TPV	Boehringer Ingelheim
2006	ブレジスタ	ダルナビル	Tibotec Therapeutics
融合阻害剤			
2003	フゼオン	エンフブルチド、T-20	Roche Pharmaceuticals & Trimeris
進入阻害剤			
2007	セルゼントリー	マラビロク	Pfizer
インテグラーゼ阻害剤			
2007	アイセントレス	ラルテグラビル	Merck
2013	デビケイ	ドルテグラビル	ViiV Healthcare
2018		ビクテグラビル	Gilead Sciences
---	---	カボテグラビル	ViiV Healthcare
キャプシド阻害剤			
---		GS-6207	Gilead Sciences

【0086】

本発明の化合物とHIV薬剤との組合せの範囲は、上で挙げたものに限定されることなく、原則として、HIVの治療及び／又は予防に有用な任意の医薬組成物との任意の組合せを含む。上記のとおり、そのような組合せにおいて、本発明の化合物及びその他のHIV薬剤は、別個に又は一緒に投与されてもよい。さらに、1種の薬剤は、その他の1種又は2種以上の薬剤の投与の前、同時又は後であってもよい。

【0087】

本発明は、薬理的促進剤として有用な1種又は2種以上の薬剤と組み合わせて、且つ、HIVの予防又は治療のための追加の化合物を伴って又はそれを伴わずに使用され得る。

そのような薬理的促進剤（又は薬物動態強化剤）の例には、限定されないが、リトナビル、GS-9350及びSPI-452が含まれる。

【0088】

リトナビルは、10-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-メチルエチル)-1-1[2-(1-メチルエチル)-4-チアゾリル]-3,6-ジオキソ-8,11-ビス(フェニルメチル)-2,4,7,12-テトラアザトリデカン-13-オン酸,5-チアゾリルメチルエステル,[5S-(5S*,8R*,10R*,11R*)]であり、ノービア(Norvir)としてAbbott Laboratories社(Abbott park, Illinois)から入手可能である。リトナビルは、HIV感染症治療のためのその他の抗レトロウイルス薬剤とともに適応とされるHIVプロテアーゼ阻害剤である。リトナビルはまた、P450媒介の薬物代謝及びP-糖タンパク質(Pgp)細胞輸送系を阻害し、それによって、生物体内での有効化合物の濃度上昇をもたらす。

10

【0089】

GS-9350は、薬理的促進剤としてGilead Sciences(Foster City California)によって開発された化合物である。

【0090】

SPI-452は、薬理的促進剤としてSequoia Pharmaceuticals(Gaithersburg, Maryland)によって開発された化合物である。

【0091】

本発明の一実施形態において、式(I)の化合物は、リトナビルと組み合わせて使用される。一実施形態において、組合せは、経口固定用量の組合せである。別の実施形態において、式(I)の化合物は、長時間作用型の非経口注射剤として調合され、リトナビルは、経口組成物として調合される。一実施形態において、長時間作用型の非経口注射剤として調合された式(I)の化合物と、経口組成物として調合されたリトナビルとを含むキットが提供される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、長時間作用型の非経口注射剤として調合され、リトナビルは、注射用組成物として調合される。一実施形態において、長時間作用型の非経口注射剤として調合された式(I)の化合物と、注射用組成物として調合されたリトナビルとを含むキットが提供される。

20

【0092】

本発明の別の実施形態において、式(I)の化合物は、GS-9350と組み合わせて使用される。一実施形態において、組合せは、経口固定用量の組合せである。別の実施形態において、式(I)の化合物は、長時間作用型の非経口注射剤として調合され、GS-9350は、経口組成物として調合される。一実施形態において、長時間作用型の非経口注射剤として調合された式(I)の化合物と、経口組成物として調合されたGS-9350とを含むキットが提供される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、長時間作用型の非経口注射剤として調合され、GS-9350は、注射用組成物として調合される。一実施形態において、長時間作用型の非経口注射剤として調合された式(I)の化合物と、注射用組成物として調合されたGS-9350とを含むキットが提供される。

30

【0093】

本発明の一実施形態において、式(I)の化合物は、SPI-452と組み合わせて使用される。一実施形態において、組合せは、経口固定用量の組合せである。別の実施形態において、式(I)の化合物は、長時間作用型の非経口注射剤として調合され、SPI-452は、経口組成物として調合される。一実施形態において、長時間作用型の非経口注射剤として調合された式(I)の化合物と、経口組成物として調合されたSPI-452とを含むキットが提供される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、長時間作用型の非経口注射剤として調合され、SPI-452は、注射用組成物として調合される。一実施形態において、長時間作用型の非経口注射剤として調合された式(I)の化合物と、注射用組成物として調合されたSPI-452とを含むキットが提供される。

40

【0094】

50

本発明の一実施形態において、式（Ⅰ）の化合物は、以前に出願された P C T / C N 2 0 1 1 / 0 0 1 3 0 2 1（参照により本明細書に組み込まれる）に見出される化合物と組み合わせて使用される。

【0095】

上記のその他の治療薬は、本明細書に記載の化学物質と組み合わせて使用される場合には、例えば、米国医薬品便覧（P D R : Physicians' Desk Reference）に示された量で、又は当業者がその他の形で決定した量で使用され得る。

【0096】

本発明の別の実施形態では、レトロウイルスファミリーのウイルスのうち1種のウイルスによって少なくとも部分的に媒介される、哺乳動物におけるウイルス感染症を治療する方法であって、上記ウイルス感染症と診断された哺乳動物、又は上記ウイルス感染症を発症するリスクを有する哺乳動物に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む、方法が提供される。

10

【0097】

本発明の別の実施形態では、レトロウイルスファミリーのウイルスのうち1種のウイルスによって少なくとも部分的に媒介される、哺乳動物におけるウイルス感染症を治療する方法であって、この方法が、上記ウイルス感染症と診断された哺乳動物、又は上記ウイルス感染症を発症するリスクを有する哺乳動物に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含み、上記ウイルスがH I Vウイルスである、方法が提供される。いくつかの実施形態において、H I Vウイルスは、H I V - 1ウイルスである。

20

【0098】

本発明の別の実施形態では、レトロウイルスファミリーのウイルスのうち1種のウイルスによって少なくとも部分的に媒介される、哺乳動物におけるウイルス感染症を治療する方法であって、上記ウイルス感染症と診断された哺乳動物、又は上記ウイルス感染症を発症するリスクを有する哺乳動物に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含み、H I Vウイルスに対して有効な治療有効量の1種又は2種以上の薬剤の投与をさらに含む、方法が提供される。

【0099】

本発明の別の実施形態では、レトロウイルスファミリーのウイルスのうち1種のウイルスによって少なくとも部分的に媒介される、哺乳動物におけるウイルス感染症を治療する方法であって、この方法が、上記ウイルス感染症と診断された哺乳動物、又は上記ウイルス感染症を発症するリスクを有する哺乳動物に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含み、且つ、H I Vウイルスに対して有効な治療有効量の1種又は2種以上の薬剤の投与をさらに含み、H I Vウイルスに対して有効な上記薬剤が、核酸系逆転写酵素阻害剤；非核酸系逆転写酵素阻害剤；プロテアーゼ阻害剤；侵入、吸着及び融合阻害剤；インテグラーゼ阻害剤；成熟阻害剤；キャプシド阻害剤；C X C R 4阻害剤；及びC C R 5阻害剤から選択される、方法が提供される。

30

【0100】

本発明の別の実施形態では、レトロウイルスファミリーのウイルスのうち1種のウイルスによって少なくとも部分的に媒介される、哺乳動物におけるウイルス感染症を予防する方法であって、上記ウイルス感染症と診断された哺乳動物、又は上記ウイルス感染症を発症するリスクを有する哺乳動物に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む、方法が提供される。

40

【0101】

本発明の別の実施形態では、レトロウイルスファミリーのウイルスのうち1種のウイルスによって少なくとも部分的に媒介される、哺乳動物におけるウイルス感染症を予防する方法であって、この方法が、上記ウイルス感染症と診断された哺乳動物、又は上記ウイルス感染症を発症するリスクを有する哺乳動物に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含み、上記ウイルスがH I Vウイルスである、方法が提供される。いくつかの実施形態において、H I Vウイルスは、H I V - 1ウイルスである。

50

【0102】

本発明の別の実施形態では、レトロウイルスファミリーのウイルスのうち1種のウイルスによって少なくとも部分的に媒介される、哺乳動物におけるウイルス感染症を予防する方法であって、上記ウイルス感染症と診断された哺乳動物、又は上記ウイルス感染症を発症するリスクを有する哺乳動物に、式(I)の化合物を投与することを含み、HIVウイルスに対して有効な治療有効量の1種又は2種以上の薬剤の投与をさらに含む、方法が提供される。

【0103】

本発明の別の実施形態では、レトロウイルスファミリーのウイルスのうち1種のウイルスによって少なくとも部分的に媒介される、哺乳動物におけるウイルス感染症を予防する方法であって、この方法が、上記ウイルス感染症と診断された哺乳動物、又は上記ウイルス感染症を発症するリスクを有する哺乳動物に、式(I)の化合物を投与することを含み、且つ、HIVウイルスに対して有効な治療有効量の1種又は2種以上の薬剤の投与をさらに含み、HIVウイルスに対して有効な上記薬剤が、核酸系逆転写酵素阻害剤；非核酸系逆転写酵素阻害剤；プロテアーゼ阻害剤；侵入、吸着及び融合阻害剤；インテグラーゼ阻害剤；成熟阻害剤；キャプシド阻害剤；CXCR4阻害剤；及びCCR5阻害剤から選択される、方法が提供される。

10

【0104】

さらなる実施形態において、式(I)の本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩は、上記の表1に記載の化合物の群から選択される。

20

【0105】

表1の化合物は、以下に記載される合成方法、一般スキーム及び実施例に従って合成された。

【0106】

別の実施形態において、薬学的に許容可能な希釈剤と、治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩とを含む医薬組成物が提供される。

【0107】

特定の実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、表1に記載の化合物から選択される。

【0108】

本発明の式(I)の化合物は、非溶媒和形態及び溶媒和形態の両方であり得る。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と、1種又は2種以上の薬学的に許容可能な溶媒分子、例えば、エタノールとを含む。「水和物」という用語は、溶媒が水である場合に使用される。薬学的に許容可能な溶媒和物には、水和物、及び結晶化の溶媒が同位体で置換されていてもよい(例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSO)その他の溶媒和物が挙げられる。

30

【0109】

1個又は2個以上の不斉炭素原子を含有する式(I)の化合物は、2種又は3種以上の立体異性体であり得る。式(I)の化合物が、アルケニル基、アルケニレン基又はシクロアルキル基を含む場合に、幾何シス／トランス(又はZ／E)異性体が可能である。化合物が、例えば、ケト基、オキシム基又は芳香族部分を含む場合に、互変異性性(「互変異性」)が生じ得る。単一の化合物が2以上の型の異性性を示し得ることになる。

40

【0110】

特許請求される本発明の化合物の範囲内に含まれるのは、式(I)の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体及び互変異性体形態、例えば、2以上の型の異性性を示す化合物、及びそれらの1種又は2種以上の混合物である。対イオンが光学的に活性である酸付加塩又は塩基付加塩、例えば、D-乳酸塩若しくはL-リジン、又はラセミ体、例えば、DL-酒石酸塩又はDL-アルギニンもまた含まれる。

【0111】

シス／トランス異性体は、当業者に周知の慣用の技術、例えば、クロマトグラフィー及

50

び分別結晶法により分離され得る。

【0112】

別個のエナンチオマーの調製／単離のための慣用の技術としては、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は、ラセミ体（又は塩若しくは誘導体のラセミ体）の分割、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を使用する分割が挙げられる。

【0113】

或いは、ラセミ体（又はラセミ前駆体）を、好適な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、又は式（I）の化合物が酸性若しくは塩基性部分を含む場合には、酸若しくは塩基、例えば、酒石酸若しくは1-フェニルエチルアミンと反応させてもよい。得られたジアステレオマー混合物を、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶法により分離し、ジアステレオ異性体の一方又は両方を、当業者に周知の手段によって対応する純粋な1種又は2種以上のエナンチオマーに変換してもよい。

10

【0114】

本発明のキラル化合物（及びそのキラル前駆体）は、不斉固定相を有する樹脂によるクロマトグラフィーであって、0～50%、典型的には2～20%のイソプロパノールと、0～5%のアルキルアミン、典型的には0.1%のジエチルアミンとを含有する炭化水素、典型的にはヘプタン又はヘキサンからなる移動相を使用するクロマトグラフィー、典型的にはHPLC又はSFCを使用して、エナンチオマー的に富化された形態で得られてもよい。溶離液の濃縮によって、富化された混合物が得られる。

20

【0115】

立体異性体の混合物は、当業者に公知の慣用の技術によって分離してもよい〔例えば、E. L. Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley, New York, 1994)を参照されたい〕。

【0116】

本発明は、1個又は2個以上の原子が、同じ原子番号であるが、天然で通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられている、式（I）のすべての薬学的に許容可能な同位体標識された化合物を含む。

【0117】

本発明の化合物が含有するのに好適な同位体の例としては、水素の同位体（例えば、 ^2H 及び ^3H ）、炭素の同位体（例えば、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C ）、塩素の同位体（例えば、 ^{36}Cl ）、フッ素の同位体（例えば、 ^{18}F ）、ヨウ素の同位体（例えば、 ^{123}I 及び ^{125}I ）、窒素の同位体（例えば、 ^{13}N 及び ^{15}N ）、酸素の同位体（例えば、 ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O ）、リンの同位体（例えば、 ^{32}P ）及び硫黄の同位体（例えば、 ^{35}S ）が挙げられる。

30

【0118】

式（I）の特定の同位体標識された化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだ化合物は、薬物及び／又は基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム（すなわち、 ^3H ）及び炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）は、その組み込みの容易性及び即時の検出手段を考慮すると、この目的にとって特に有用である。重同位体、例えば、重水素（すなわち、 ^2H ）による置換は、より高い代謝安定性から生じる特定の治療的利益、例えば、*in vivo*での半減期の増大又は投与量要求の低減をもたらし得、したがって、いくつかの状況では好ましい可能性がある。

40

【0119】

式（I）の同位体標識された化合物は、一般に、当業者に公知の慣用の技術によって、又は従前から使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用する、本明細書に記載のプロセスに類似のプロセスによって、調製され得る。

【0120】

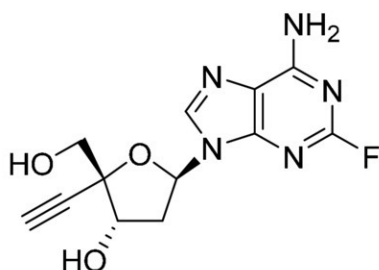
本発明の化合物は、プロドラッグとして投与されてもよい。したがって、それ自体薬理的活性がほとんど又はまったく有しない可能性がある式（I）の化合物の特定の誘導体

50

は、体内又は体上に投与されると、「プロドラッグ」として式（I）の化合物に変換され得る。このようなプロドラッグが包含し得る化合物の一例は、例えば、米国特許第 7, 339, 053 号に記載されている 4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン（EFdA）である。本発明の化合物は、プロドラッグとして投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物は、例えば、米国特許第 7, 339, 053 号に記載されている 4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン（EFdA）のプロドラッグであり、これは以下の式の核酸系逆転写酵素阻害剤である。

【0121】

【化 4】



4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン

(EFdA)

10

20

【0122】

プロドラッグは、物理化学的特性を調整し、複数の投与パラダイムを促進し、活性な親（EFdA）の薬物動態及び／又は薬力学的プロファイルを改善することができると考えられている点で有用である。例えば、EFdAと比較してそのプロドラッグは、長時間作用型の非経口投与様式を促進し得、且つ／或いは、抗ウイルス持続性の改善を促進し得る。

【0123】

本明細書に記載の化学物質及び化学物質の組合せの投与は、類似する有用性を有する薬剤に関して許容可能な投与様式、例えば、限定するものではないが、経口、舌下、皮下、静脈内、鼻内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、直腸又は眼内のうちのいずれかを介する投与であり得る。いくつかの実施形態では、経口又は非経口投与が使用される。投与の例としては、限定するものではないが、経口の場合は7日ごとに1回、筋肉内の場合は8週間ごとに1回、又は皮下の場合は6か月ごとに1回が挙げられる。

30

【0124】

医薬組成物又は製剤としては、固体、半固体、液体及びエアロゾル剤型、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁液剤、坐剤、エアロゾル剤等が挙げられる。化学物質はまた、所定の速度での長期投与及び／又は時限パルス投与のために、持続又は制御放出剤型、例えば、デポー注射、浸透圧ポンプ、丸剤、経皮（例えば電気輸送）パッチ等で投与され得る。特定の実施形態において、組成物は、正確な用量の単回投与にとって好適な単位剤型において提供される。

40

【0125】

本明細書に記載の化学物質は、単独で、又はより典型的には、慣用の医薬担体、賦形剤等（例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ゼラチン、スクロース、炭酸マグネシウム等）と組み合わせて投与され得る。所望の場合には、医薬組成物はまた、少量の非毒性補助物質、例えば、湿潤化剤、乳化剤、可溶化剤、pH緩衝剤等（例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノール

50

ルアミン等)も含むことができる。一般に、意図される投与様式に応じて、医薬組成物は、約0.005～95重量%;特定の実施形態では、約0.5～50重量%の化学物質を含む。そのような剤型を調製する実際の方法は、当業者には公知であるか、又は明らかである。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaを参照されたい。

【0126】

特定の実施形態において、組成物は、丸剤又は錠剤の形態をとり、したがって、組成物は、有効成分とともに、希釈剤、例えば、ラクトース、スクロース、リン酸ニカルシウム等;滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム等;及び結合剤、例えば、デンプン、アカシアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体等を含む。別の固体剤型では、粉末、マルメ(marume)、溶液又は懸濁液(例えば、炭酸プロピレン、植物油又はトリグリセリドによる)を、ゼラチンカプセル中に封入する。

10

【0127】

例えば、薬学的に投与可能な液体の組成物は、少なくとも1種の化学物質及び任意選択の医薬アジュバントを担体(例えば、水、生理食塩水、含水デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノール等)中に溶解させる、分散する等して、溶液又は懸濁液を形成させることによって、調製され得る。注射剤は、液体溶液若しくは懸濁液として、エマルジョンとして、又は注射前の液体への溶解若しくは懸濁にとって好適な固体形態で、慣用の形態で調製され得る。そのような非経口組成物中に含まれる化学物質の割合は、その具体的な性質に加えて、化学物質の活性及び対象の必要性に大きく依存する。しかしながら、有効成分の割合は、溶液中で0.01%～10%で使用可能であり、組成物が上記割合にその後希釈される固体である場合には、有効成分の割合はより高くなる。特定の実施形態において、組成物は、溶液中に約0.2～2%の有効成分を含んでもよい。

20

【0128】

本明細書に記載の化学物質の医薬組成物はまた、ネブライザー用のエアロゾル若しくは溶液として、又は吹送用の超微粒粉末として、単独で、又は不活性担体、例えば、ラクトースと組み合わせて、気道に投与され得る。そのような場合には、医薬組成物の粒子の直径は、50 μm 未満、特定の実施形態では10 μm 未満である。

【0129】

一般に、提供される化学物質は、類似する有用性を有する薬剤のための許容可能な投与様式のうちのいずれかにより、治療上有効量で投与される。化学物質、すなわち、有効成分の実際の量は、多数の因子、例えば、処置される疾患の重症度、対象の年齢及び相対的健康状態、使用される化学物質の効力、投与経路、投与形態、及びその他の因子に依存する。薬物は、1日1回以上、例えば、1日1回又は2回投与可能である。

30

【0130】

一般に、化学物質は、以下の経路:経口投与、全身(例えば、経皮、鼻内又は坐剤による)投与又は非経口(例えば、筋肉内、静脈内又は皮下)投与のうちのいずれか1つにより医薬組成物として投与される。特定の実施形態では、苦痛の程度に応じて調整可能な便利な一日投与量レジメンによる経口投与を使用してもよい。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体剤、散剤、持続放出製剤、溶液剤、懸濁液剤、エリキシル剤、エアロゾル剤又は任意のその他の適切な組成物の形態をとることができる。提供される化学物質を投与するための別の様式は、吸入である。

40

【0131】

製剤の選択は、様々な因子、例えば、薬物投与の様式及び薬物物質のバイオアベイラビリティに依存する。吸入による送達の場合、化学物質は、液体溶液、懸濁液、エアロゾル噴射剤又は乾燥粉末として調合され、投与用の好適なディスペンサーに充填され得る。いくつかの種類の医薬吸入デバイス:ネブライザー吸入器、定量吸入器(MDI)及びドライパウダー式吸入器(DPI)が存在する。ネブライザーデバイスは、治療剤(液体形態で調合される)を患者の気道に運搬するミストとして噴霧させる高速の空気流をもたらす

50

。MDIは、典型的には、圧縮ガスとともに包装された製剤である。作動時に、デバイスは、圧縮ガスにより、一定量の治療剤を放出し、したがって、設定された量の薬剤を投与する信頼性の高い方法を提供する。DPIは、自由流動粉末の形態で治療剤を投薬し、自由流動粉末は、デバイスによって呼吸時に患者の吸気流中に分散させることができる。自由流動粉末を達成するために、治療剤は、賦形剤、例えば、ラクトースとともに調合される。一定量の治療剤は、カプセル形態で保存され、各回の作動により投薬される。

【0132】

近年、表面積を増大させること、すなわち、粒径を低下させることによってバイオアベイラビリティを増大させることができるという原理に基づいて、不十分なバイオアベイラビリティを示す薬物のための医薬組成物が開発された。例えば、米国特許第4,107,288号には、有効物質が高分子の架橋マトリックス上に担持された10~1,000nmのサイズ範囲の粒子を有する医薬製剤が記載されている。米国特許第5,145,684号には、薬物物質を表面改質剤の存在下でナノ粒子（平均粒径400nm）に粉碎し、次いで、液体媒体中に分散させて、顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤を得る、医薬製剤の製造が記載されている。

10

【0133】

組成物は、一般に、本明細書に記載の少なくとも1種の化学物質を、少なくとも1種の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて構成される。許容可能な賦形剤は、非毒性であり、投与を補助し、且つ、本明細書に記載の少なくとも1種の化学物質の治療利益に悪影響を与えない。そのような賦形剤は、任意の固体、液体、半固体、又はエアロゾル組成物の場合には、当業者にとって一般に利用可能である気体賦形剤であってもよい。

20

【0134】

固体医薬賦形剤には、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、胡粉、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク等が含まれる。液体及び半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール及び様々な油、例えば、石油、動物油、植物油又は合成由来の油、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油等から選択してもよい。注射用溶液剤のための液体担体には、水、生理食塩水、含水デキストロース及びグリコールが含まれる。

【0135】

圧縮ガスを使用して、本明細書に記載の化学物質をエアロゾル形態で分散させてもよい。この目的のために好適な不活性ガスは、窒素、二酸化炭素等である。その他の好適な医薬賦形剤及びその製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin編(Mack Publishing Company, 第18版, 1990)に記載されている。

30

【0136】

組成物中の化学物質の量は、当業者によって使用される全範囲内で変動し得る。典型的には、組成物は、重量パーセント(wt%)基準で、総組成物を基準に約0.01~99.99wt%の本明細書に記載の少なくとも1種の化学物質を含み、残部は1種又は2種以上の好適な医薬賦形剤である。特定の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも1種の化学物質は、約1~80wt%のレベルで存在する。

40

【0137】

様々な実施形態において、本発明の医薬組成物は、式(I)の化合物、その塩、及び上記の組合せを包含する。

【0138】

合成方法

合成方法は、以下の一般的な方法及び手順を使用して、容易に入手可能な出発材料を使用してもよい。典型的な又は好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力等)が示されている場合、別段記載しない限り、その他のプロセス条件も使用可能であることが理解される。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又

50

は溶媒によって変動し得るが、そのような条件は、通常の最適化手順によって当業者によって決定され得る。

【0139】

さらに、本発明の方法は、ある官能基が望ましくない反応を受けるのを防止する保護基を使用可能である。様々な官能基に対して好適な保護基、並びに特定の官能基の保護及び脱保護に対して好適な条件は、当技術分野で周知である。例えば、多数の保護基が、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley, New York, 1999及びそこで引用されている参考文献に記載されている。

【0140】

さらに、提供される化学物質は、1個又は2個以上のキラル中心を含んでいてもよく、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、別個のエナンチオマー若しくはジアステレオマーとして、又は立体異性体が富化された混合物として調製又は単離可能である。すべてのそのような立体異性体(及び富化された混合物)は、別段示さない限り本明細書の範囲内に包含される。純粋な立体異性体(又は富化された混合物)は、例えば当技術分野で周知の光学活性出発材料又は立体選択的試薬を使用して調製され得る。或いは、そのような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤等を使用して分離され得る。

【0141】

実施例1～16における化合物を含む本明細書の式(I)の化合物は、リンのキラル中心(phosphorus chiral center)を含有する。実施例1～16のそれぞれにおける異性体混合物を分離して、実施例で実施した分離の結果で観察されたそれらの溶出順序に基づいて、異性体#A、例えば、異性体1A(より速く溶出する異性体)及び異性体#B、例えば、異性体1B(より遅く溶出する異性体)を得た。保持時間が示されている場合、それらは、実施例における各異性体の相対的な溶出順序を示すためにのみ記載されている。本明細書で使用される条件とは異なる条件下で実施される場合には、分離された異性体の溶出順序は、異なる場合がある。実施例1～16の「A」及び「B」立体異性体のそれぞれにおけるリンのキラル中心の絶対立体化学(R又はS)は決定されなかった。アスタリスク(*)は、実施例化合物の関連する化学構造図において、リンのキラル中心を示すために使用される場合がある。

【0142】

以下の反応についての出発材料は、一般に公知の化合物であるか、又は公知の手順若しくはその自明な変法によって調製可能である。例えば、出発材料の多くは、商業的供給元、例えば、Aldrich Chemical社(Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem社(Torrance, California, USA)、Ernst & Young社又はSigma社(St. Louis, Missouri, USA)から入手可能である。その他の出発材料は、標準的な参考書、例えば、Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, 第1～15巻(John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, 第1～5巻及び補足(Elsevier Science Publishers, 1989)、*Organic Reactions*, 第1～40巻(John Wiley and Sons, 1991)、March's *Advanced Organic Chemistry*(John Wiley and Sons, 第4版)、及びLarock's *Comprehensive Organic Transformations*(VCH Publishers Inc., 1989)に記載の手順又はその自明な変法によって調製可能である。

【0143】

逆の内容が記載されていない限り、本明細書に記載の反応は、大気圧下で、一般に-78℃～200℃の温度範囲内で行ってもよい。さらに、実施例で使用されるか、又は別段の指定がある場合を除き、反応時間及び条件は、近似的なものであることが意図され、例えば、概ね大気圧下で、約-78℃～約110℃の温度範囲内で、約1～約24時間にわ

10

20

30

40

50

たって行い、反応は平均で約 16 時間である一晩にわたって行う。

【0144】

「溶媒」、「有機溶媒」及び「不活性溶媒」という用語はそれぞれ、それとともに記載されている反応の条件下で不活性である溶媒を意味し、上記溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラニル（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（又はジクロロメタン又はDCM）、ジエチルエーテル、メタノール、N-メチルピロリドン（「NMP」）、ピリジン等が挙げられる。

【0145】

本明細書に記載の化学物質及び中間体の単離及び精製は、所望の場合、任意の好適な分離又は精製手順、例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、厚層クロマトグラフィー、又はこれらの手順の組合せによって行うことができる。好適な分離及び単離手順の具体的な説明は、以下の本明細書の実施例を参照することで得られる。しかしながら、その他の同等な分離又は単離手順もまた使用可能である。

10

【0146】

所望の場合、（R）-及び（S）-異性体は、当業者に公知の方法によって、例えば、分離可能（例えば、結晶化により分離可能）であるジアステレオ異性体の塩又は錯体の形成によって；分離可能（例えば、結晶化、ガス液体クロマトグラフィー又は液体クロマトグラフィーにより分離可能）であるジアステレオ異性体の誘導体の形成を介して；一方のエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的反応（例えば、酵素的酸化又は還元）及びそれに続く変更されたエナンチオマーと変更されていないエナンチオマーとの分離によって；又は、キラル環境（例えば、キラル支持体、例えば、結合キラル配位子を有するシリカによるキラル環境、又はキラル溶媒存在下のキラル環境）におけるガス液体クロマトグラフィー又は液体クロマトグラフィーによって、分割可能である。或いは、光学活性な試薬、基質、触媒若しくは溶媒を使用する不斉合成により、又は不斉変換によって一方のエナンチオマーを他方のエナンチオマーに変換することにより、特定のエナンチオマーを合成することができる。

20

【実施例】

【0147】

実施例及び一般合成

以下の実施例及び予測的な合成方法は、上記の発明を製造及び使用する方法をより完全に説明するのに役立つ。これは決して本発明の真の範囲を限定するのに役立つのではなく、むしろ例示目的で提示されることが理解される。別段指定しない限り、以下の略語は、以下の意味を有する。略語が定義されていない場合、それはその一般に受け入れられている意味を有する。

30

【0148】

aq. = 水性

μL = マイクロリットル

μM = マイクロモル

NMR = 核磁気共鳴

Boc = tert-ブトキシカルボニル

br = ブロード

Cbz = ベンジルオキシカルボニル

d = ダブルレット

°C = 摂氏

DCM = ジクロロメタン

dd = ダブルダブルレット

DIPEA = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAp = N, N-ジメチルアミノピリジン

40

50

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E D C = N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩

E t O A c = 酢酸エチル

g = グラム

h 又は h r = 時間

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

H z = ヘルツ

I U = 国際単位

I C ₅₀ = 50 % 阻害濃度

10

J = カップリング定数 (H z)

L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

m = マルチプレット

M = モル濃度

M + H = 質量スペクトルの親ピーク + H (parent mass spectrum peak plus H)

m g = ミリグラム

m i n = 分

m L = ミリリットル

m M = ミリモル濃度

m m = ミリメートル

20

m m o l = ミリモル

M M T r = モノメトキシトリチル

M S = 質量スペクトル

M T B E = メチル t e r t - ブチルエーテル

n M = ナノモル濃度

P E = 石油エーテル

p p m = 百万分率

q . s . = 十分量

s = シングレット

R T = 保持時間

30

s a t . = 飽和

t = トリプレット

T B D M S = t e r t - ブチルジメチルシリル

T B D P S = t e r t - ブチルジフェニルシリル

T E A = トリエチルアミン

T H F = テトラヒドロフラン

T M S = トリメチルシリル

【 0 1 4 9 】

さらに、本発明の様々な化合物が、作製され得、一実施形態では、以下のスキーム 1 ~ 2 に記載の一般合成経路によって作製され得る。

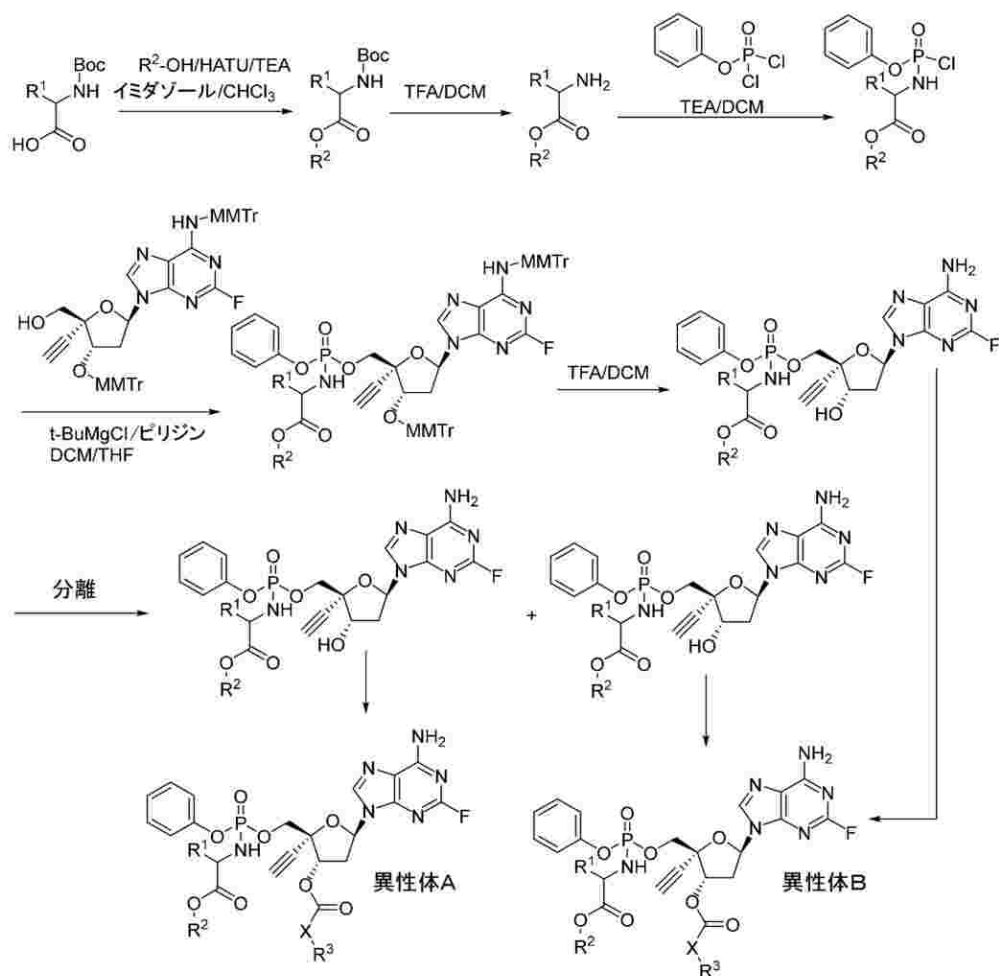
40

【 0 1 5 0 】

スキーム 1

【 0 1 5 1 】

【化 5】



10

20

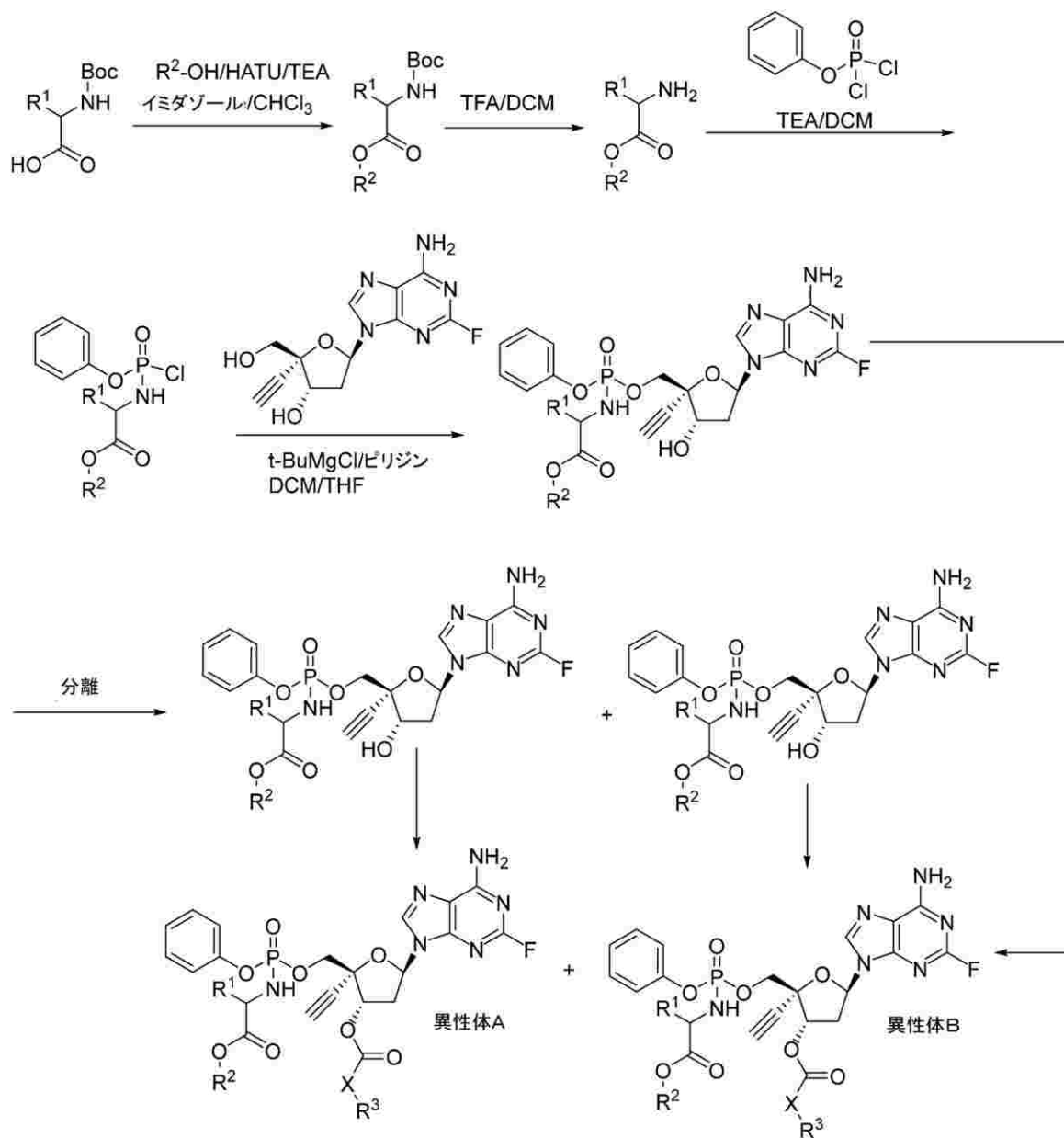
30

40

50

【 0 1 5 2 】
 スキーム 2
 【 0 1 5 3 】

【化 6】



10

20

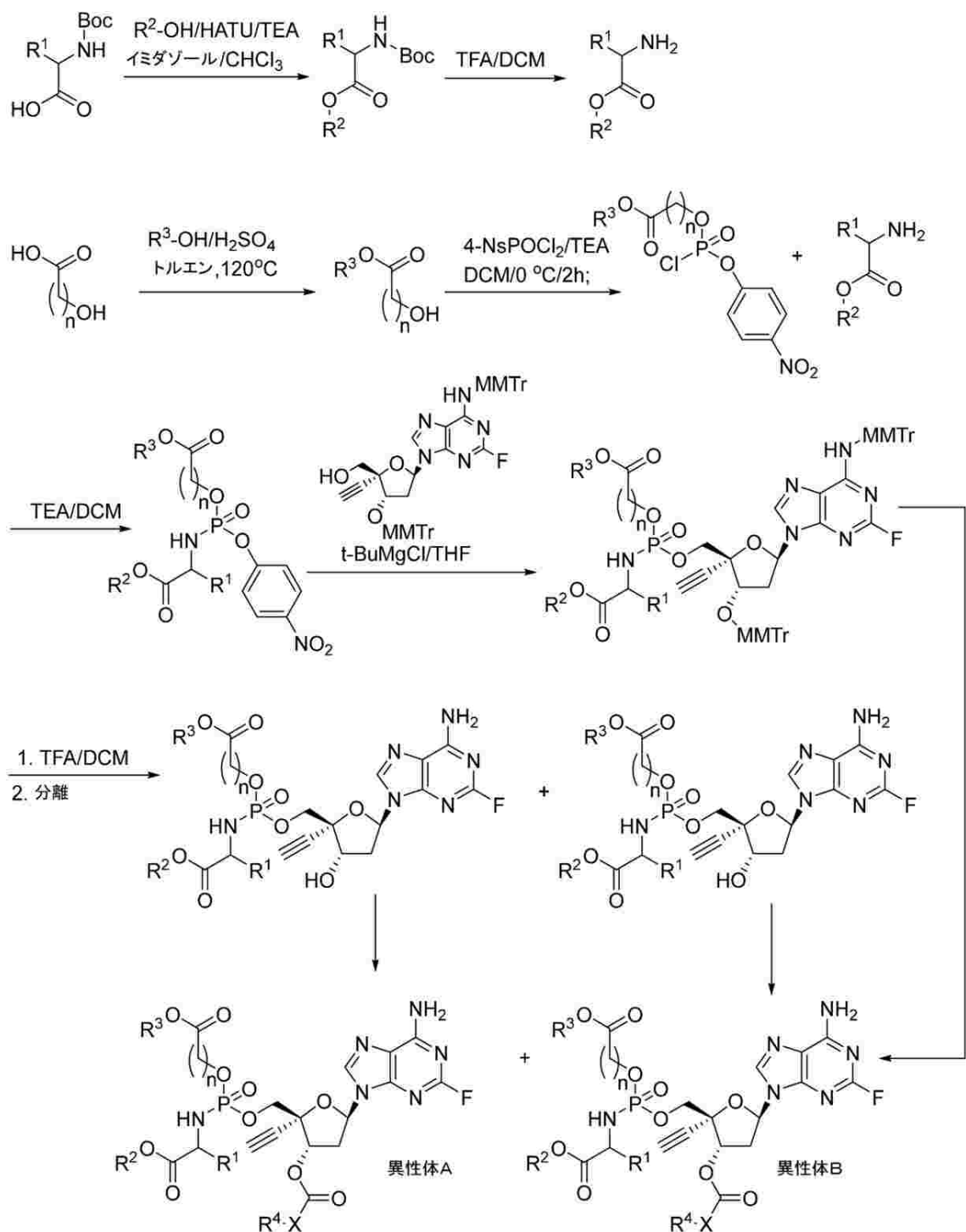
30

40

50

【 0 1 5 4 】
 スキーム 3
 【 0 1 5 5 】

【化 7】



10

20

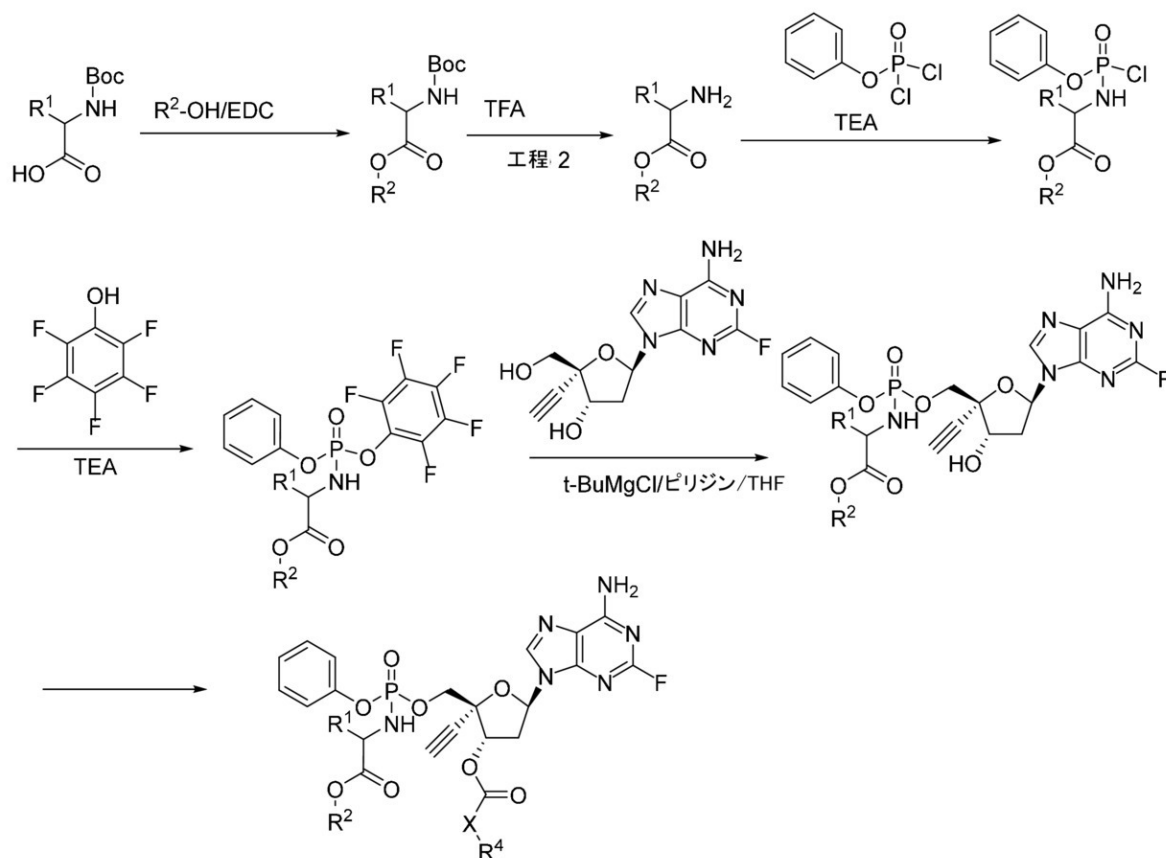
30

40

【 0 1 5 6 】
スキーム 4
【 0 1 5 7 】

50

【化 8】



10

20

【0158】

スキーム 1、2、3 及び 4 の「A」及び「B」立体異性体のそれぞれにおけるリンのキラル中心の絶対立体化学（R 又は S）は決定されなかった。

【0159】

スキーム 1、2、3 及び 4 において、 n は 1 ～ 10 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは、アルキル、アルキレンアリアル又はアリアルであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 のそれぞれは、独立して、1 個又は 2 個以上の（ $C_1 - C_{14}$ ）アルキル、Cl、F、オキソ又は（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシで置換されていてもよい。

30

【0160】

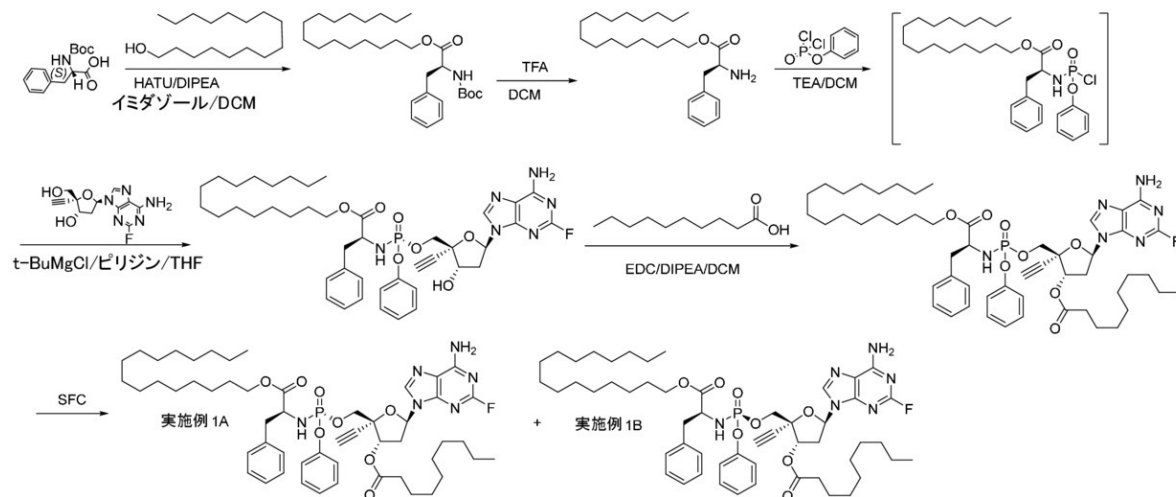
実施例 1

【0161】

40

50

【化 9】



10

【0162】

工程 1：ヘキサデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート
ヘキサデカン-1-オール (15 g、61.9 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニン (16.41 g、61.9 mmol)、1H-イミダゾール (12.64 g、186 mmol) 及び HATU (35.3 g、93 mmol) の DCM (200 mL) 混合物に、DIPEA (32.4 mL、186 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：EtOAc = 20 : 1、RF = 0.5) は、反応が完了したことを示した。混合物を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 20 : 1) を用いて精製して、ヘキサデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (23 g、47.0 mmol、収率 76%) を白色固体として得た。

20

【0163】

工程 2：ヘキサデシル L-フェニルアラニネート

ヘキサデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (23 g、47.0 mmol) の DCM (500 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：EtOAc = 10 : 1、RF = 0.3) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して DCM を除去し、残留物の pH を NaHCO₃ (水溶液) で約 8 に調整し、EtOAc (100 mL) で 2 回抽出した。有機相を水 (100 mL) で洗浄し、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 5 : 1) を用いて精製して、ヘキサデシル L-フェニルアラニネート (18 g、46.2 mmol、収率 98%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 4.09 - 3.85 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 26H), 0.84 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

30

40

【0164】

工程 3：ヘキサデシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

ヘキサデシル L-フェニルアラニネート (2.66 g、6.82 mmol)、トリエチルアミン (1.188 mL、8.52 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (6 mL) 溶液に、フェニル ホスホロジクロリデート (1.799 g、8.52 mmol) の DCM (

50

1 mL) 溶液を窒素雰囲気下で滴下した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール(1g、3.41 mmol)の冷(氷水浴)THF(20 mL)/ピリジン(10 mL)溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド(8.52 mL、8.52 mmol)を窒素雰囲気下で滴下し、次いで、混合物を室温で30分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2番目に調製した混合物に室温で滴下し、2時間攪拌した。LCMSは生成物の存在を示した。混合物を濾過し、濃縮して黄色の固体を得た。次いで、固体をEtOAc(40 mL)に溶解させ、HCl(0.05 N、20 mL)で分配した。層を分離し、水層をEtOAc(40 mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー(SepaFlash(登録商標)C18カラム、BOSTON、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃水溶液)を用いて精製して、ヘキサデシル(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(1.3 g、0.091 mmol、収率2.66%)を黄色の固体として得た。

10

LCMS (M+H) = 821.0; 保持時間(0.1% TFA) = 3.147分。

【0165】

工程4: (2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-1-(ヘキサデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート

20

デカン酸(185 mg、1.072 mmol)のDCM(60 mL)溶液に、DMAP(595 mg、4.87 mmol)及びEDC(934 mg、4.87 mmol)を加え、得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、ヘキサデシル(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(800 mg、0.974 mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を水(40 mL)でクエンチし、DCM(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を逆相カラム(Boston、120 g、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃水溶液)を用いて精製して、(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-1-(ヘキサデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート(400 mg、0.407 mmol、収率41.7%)を得た。LCMS: 保持時間(0.1% TFA) = 4.626分。ジアステレオマーを、分取SFC(機器: SFC-80(Thar、Waters)、カラム: OZ 20×250 mm、10 μm(Daiceil)、カラム温度: 40℃、移動相: CO₂/MeOH(0.5% アンモニア/メタノール) = 45/55、流量: 80 g/分、背圧: 100 bar、検出波長: 260 nm、サイクル時間: 10分、サンプル溶液: 430 mgを30 mLメタノールに溶解、注入量: 2.2 mL)で分離して、最初に溶出する異性体(実施例1A、RT: 1.62分、130 mg、0.126 mmol、収率30.7%)を白色固体として得、次いで、2番目に溶出する異性体(実施例1B、RT: 2.68分、135 mg、0.136 mmol、収率33.2%)を白色固体として得た。

30

40

最初に溶出する異性体: LCMS: 保持時間(0.1% TFA) = 4.714分。HPLC: 保持時間(0.1% NH₄HCO₃) = 15.833分。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.04(s, 1H), 7.28(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.19(m, 4H), 7.16

50

(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 2H), 6.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.09 (brs, 2H), 5.58 (dd, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 11.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.23 (ddd, $J = 15.1, 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.01 (td, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 2H), 3.71-3.60 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.64-2.48 (m, 3H), 2.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 38H), 0.87 (dt, $J = 4.1, 3.3$ Hz, 6H)

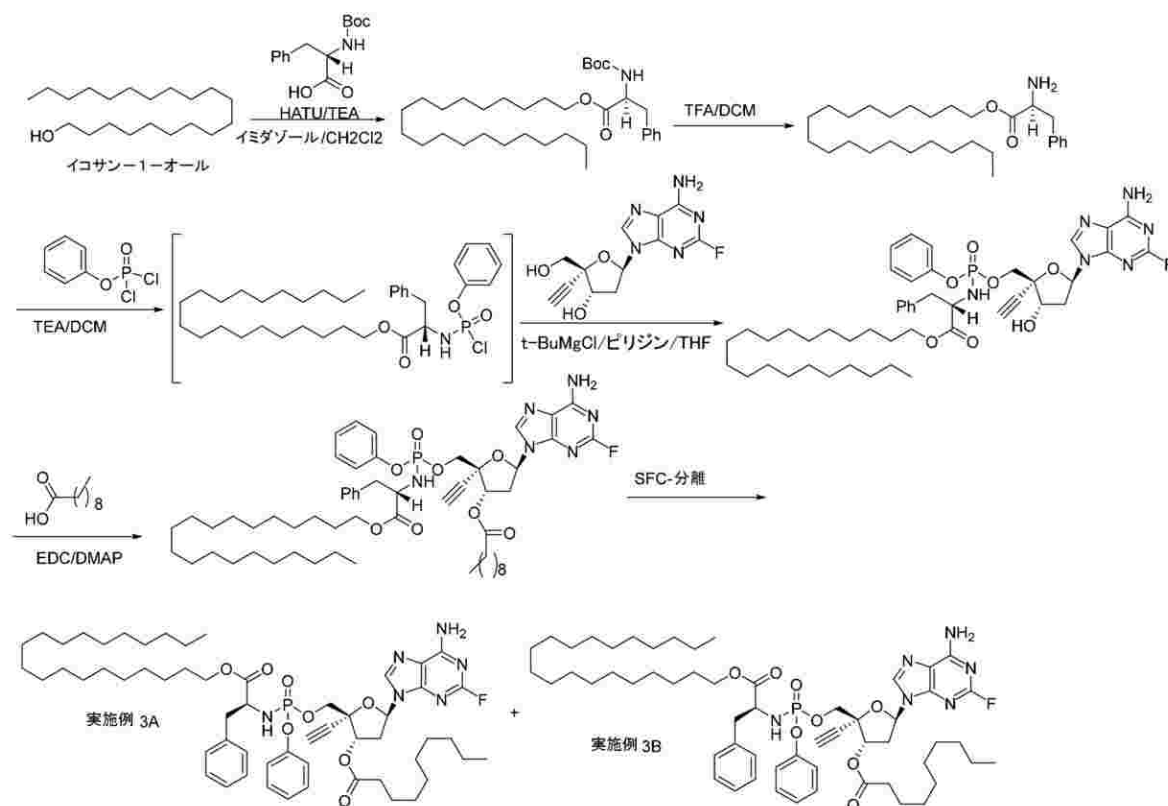
2 番目に溶出する異性体：LCMS：保持時間（0.1% TFA）= 4.774 分。HPLC：保持時間（0.1% NH_4HCO_3 ）= 14.483 分。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.21 (ddd, $J = 10.7, 6.9, 5.3$ Hz, 5H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.12 (brs, 2H), 5.56 (dd, $J = 6.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 11.1, 6.3$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.68-2.53 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.82 (s, 4H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 36H), 0.87 (dt, $J = 7.0, 3.3$ Hz, 6H)

【0166】

実施例 2

【0167】

【化10】



【0168】

工程 1：オクタデシル（tert-ブトキシカルボニル）フェニルアラニネート

オクタデカン-1-オール（32.5 g、120 mmol）、（tert-ブトキシカルボニル）-L-フェニルアラニン（29 g、109 mmol）及び HATU（62.3 g、164 mmol）の DCM（100 mL）溶液に、1H-イミダゾール（22.32 g、328 mmol）及び DIPEA（57.3 mL、328 mmol）を加えた。得られた混合物を 25℃で一晩攪拌した。TLC（石油エーテル：EtOAc = 10：1、R

f = 0.5) は、反応が完了したことを示した。反応を水 (200 mL) 及び DCM (100 mL) でクエンチした。次いで、有機層を分離し、水層を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残留物を combiflash (シリカゲルカラム 330 g、ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1) を用いて精製した。所望の生成物を含む適切な画分を合わせ、真空中で濃縮して、オクタデシル (tert-ブトキシカルボニル) フェニルアラニネート (32 g、61.8 mmol、収率 56.5%) を黄色の固体として得た。

【0169】

工程 2：オクタデシル フェニルアラニネート

オクタデシル (tert-ブトキシカルボニル) フェニルアラニネート (32 g、61.8 mmol) の DCM (400 mL) 溶液に、TFA (28.6 mL、371 mmol) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 2 時間撹拌した。TLC (石油エーテル：EtOAc = 10 : 1、R_f = 0.1) は、反応が完了したことを示した。反応を 1 N NaHCO₃ (200 mL) 及び DCM (100 mL) でクエンチし、次いで、有機層を分離した。水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物オクタデシル フェニルアラニネート (19 g、45.5 mmol、収率 73.6%) を得た。これを精製せずに次の工程で使用した。

【0170】

工程 3：オクタデシル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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) フェニルアラニネート

オクタデシル L-フェニルアラニネート (5.70 g、13.64 mmol) 及びトリエチルアミン (1.901 mL、13.64 mmol) の DCM (80 mL) 溶液に、フェニル ホスホロジクロリデート (2.038 mL、13.64 mmol) の DCM (80 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、約 5 °C で滴下した。次いで、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (2 g、6.82 mmol) の THF (40 mL) / ピリジン (20 mL) 溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (17.05 mL、17.05 mmol) を窒素雰囲気下、0 °C で滴下した。次いで、混合物を室温で 30 分間撹拌した。最初に調製した混合物を、2 番目に調製した混合物に室温で滴下し、2 時間撹拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濃縮して黄色の固体を得た。次いで、固体を EtOAc (40 mL) に溶解させ、HCl (0.05 N、20 mL) で分配した。層を分離し、水層を EtOAc (40 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18、BOSTON、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、オクタデシル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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) フェニルアラニネート (1.2 g、1.354 mmol、収率 19.85%) を黄色の固体として得た。LCMS (M+H) = 849.4 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 3.568 分。ジアステレオマーを、分取 SFC (機器：SFC-150 (Waters)、カラム：IH 20 × 250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度：35 °C、移動相：CO₂ / MeOH (0.2% アンモニア / メタノール) = 60 / 40、流量：100 g / 分、背圧：100 bar、検出波長：214 nm、サイクル時間：4 分、サンプル溶液：1,900 mg を 100 mL メタノールに溶解、注入量：3 mL) で分離して、最初に溶出する異性体 (中間体 2A、RT : 1.76 分、800 mg、0.908 mmol、収率 38.5%) を得、次いで、2 番目に溶出する異性体 (中間体 2B、RT :

10

20

30

40

50

3.21分、650mg、0.766mmol、収率32.5%)を白色固体として得た。

最初に溶出する異性体：LCMS (M+H) = 849.4; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.874分。HPLC: 保持時間 (0.1% NH₄HCO₃) : 11.004分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.31 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.2, 7.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.76-2.63 (m, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.24 (d, J = 9.0 Hz, 30H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

2番目に溶出する異性体：LCMS (M+H) = 849.5; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.839分。HPLC: 保持時間 (0.1% NH₄HCO₃) : 10.931分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 6.32 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.66 (dt, J = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 13.6, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.24 (d, J = 4.9 Hz, 30H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

【0171】

工程4: (2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(((S)-1-(オクタデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート

デカン酸 (67.0mg、0.389mmol) のDCM (10mL) 溶液に、DMA P (216mg、1.767mmol) 及びEDC (339mg、1.767mmol) を加え、得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、オクタデシル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (中間体2A、300mg、0.353mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM (60mL) で希釈し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(((S)-1-(オクタデシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート (実施例2A、109mg、0.104mmol、収率29.5%) を無色油状物として得た。HPLC 保持時間 (10mM NH₄HCO₃) = 15.68分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 4H), 7.17-7.14 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.40 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.08 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (quint, J = 6.4 Hz, 2H), 1.32-1.20 (m, 42H), 0.91-0.84 (m, 6H).

30

40

【0172】

デカン酸 (55.8mg、0.324mmol) のDCM (15mL) 溶液に、DMA P (180mg、1.472mmol) 及びEDC (282mg、1.472mmol) を加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、オクタデシル (((

50

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (中間体 2B、250mg、0.294mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (DCM : MeOH = 10 : 1、Rf = 0.8) は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (10mL) でクエンチし、DCM (20mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。混合物を分取薄層クロマトグラフィー (DCM : CH₃OH = 10 : 1、Rf = 0.7) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((((S) - 1 - (オクタデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 デカノエート (実施例 2B、140mg、0.140mmol、収率 47.4%) を得た。HPLC : 保持時間 (10mM NH₄HCO₃) = 16.183 分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 12.9, 7.0 Hz, 4H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.58 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.52 (ddd, J = 13.9, 6.2, 3.8 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 42H), 0.87 (dt, J = 7.0, 3.3 Hz, 6H).

10

20

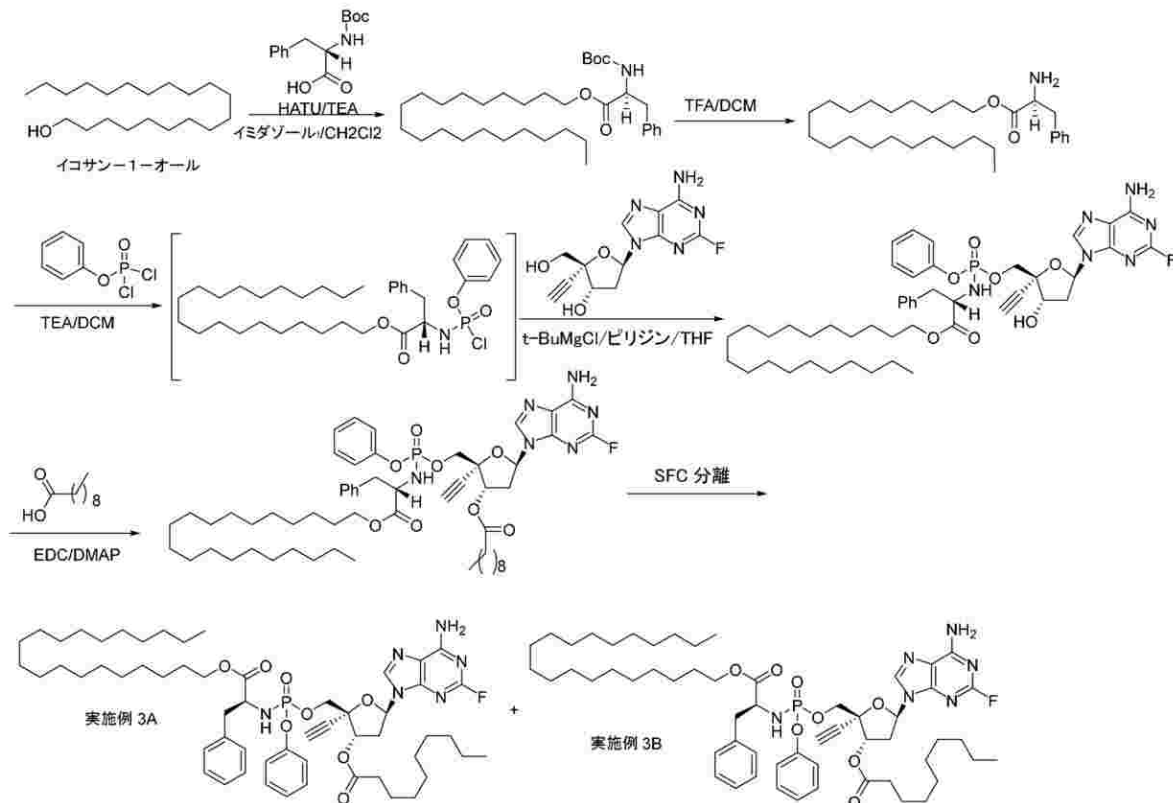
30

40

実施例 3

【0174】

【化11】



【0175】

工程 1 : イコシル (tert-ブトキシカルボニル) - L - フェニルアラニネート

50

イコサン-1-オール (33.8 g、113 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (25 g、94 mmol)、イミダゾール (19.25 g、283 mmol)、DIPEA (49.4 mL、283 mmol) 及び HATU (53.7 g、141 mmol) の DCM (200 mL) 混合物を、25℃で16時間攪拌した。TLCは新しい生成物の存在を示した。水 (200 mL) を加え、得られた混合物を DCM (150 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 30 : 1) を用いて精製して、イコシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (20 g、10.99 mmol、収率 11.67%) を白色固体として得た。

10

【0176】

工程2：イコシル L-フェニルアラニネート

イコシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (30 g、55.0 mmol) の DCM (200 mL) 溶液に、TFA (42.3 mL、550 mmol) を0℃で加えた。5分後、冷浴を取り外し、混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水で洗浄し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。合わせた水層を DCM (200 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) を用いて精製して、イコシル L-フェニルアラニネート (25 g、50.5 mmol、収率 92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40-7.10 (m, 5H), 4.0-3.85 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.92-2.71 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

【0177】

工程3：イコシル (((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

イコシル L-フェニルアラニネート (7.60 g、17.05 mmol)、トリエチルアミン (2.376 mL、17.05 mmol) の DCM (48 mL) 冷溶液に、フェニル ホスホジクロリド (3.60 g、17.05 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を窒素雰囲気下、0℃で滴下し、次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。(2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (2 g、6.82 mmol) の THF (24 mL) / ピリジン (12 mL) 冷溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (17.05 mL、17.05 mmol) を窒素雰囲気下、0℃で滴下し、次いで、反応物を室温で30分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2番目に調製した混合物に室温で滴下し、2時間攪拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をDCMで希釈し、0.5N HCl で3回洗浄し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 0 ~ 5%) を用いて精製して、イコシル (((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (800 mg、0.867 mmol、収率 12.71%) を得た。LCMS (M+H) = 876.0 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 4.30分。

30

40

【0178】

工程4：(2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-((((S) -1-(イコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート

50

イコシル ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (1000 mg、1.140 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、DMAP (139 mg、1.140 mmol)、DIEA (0.597 mL、3.42 mmol) 及び EDC (1093 mg、5.70 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、デカン酸 (196 mg、1.140 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。TLC は新しい生成物の存在を示した。反応混合物を水で希釈し、DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((S) - 1 - (イコシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 デカノエート (500 mg、0.446 mmol、収率 39.1%) を得た。ジアステレオマーを、分取 SFC (SFC - 80 (Thar, Waters)、カラム : (R, R) Whelk-O1 20 × 250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度 : 40 °C、移動相 : CO₂ / MeOH (0.2 % アンモニア / メタノール) = 45 / 55、流量 : 80 g / 分、背圧 : 100 bar、検出波長 : 260 nm、サイクル時間 : 9 分) で分離して、最初に溶出する異性体 (実施例 3 A、120 mg、0.114 mmol、収率 20.93%) を白色固体として得、次いで、2 番目に溶出する異性体 (実施例 3 B、110 mg、0.107 mmol、収率 19.64%) を白色固体として得た。

最初に溶出する異性体 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.24-6.99 (m, 10H), 6.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.58 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 1H), 4.35-4.18 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 6.7, 5.1 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66-2.49 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 48H), 0.88 (dd, J = 6.8, 5.4 Hz, 6H).

2 番目に溶出する異性体 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.25-7.08 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.56 (dd, J = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 4.38-4.07 (m, 3H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.64 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.27 (d, J = 9.3 Hz, 48H), 0.93-0.84 (m, 6H).

【0179】

実施例 4

【0180】

10

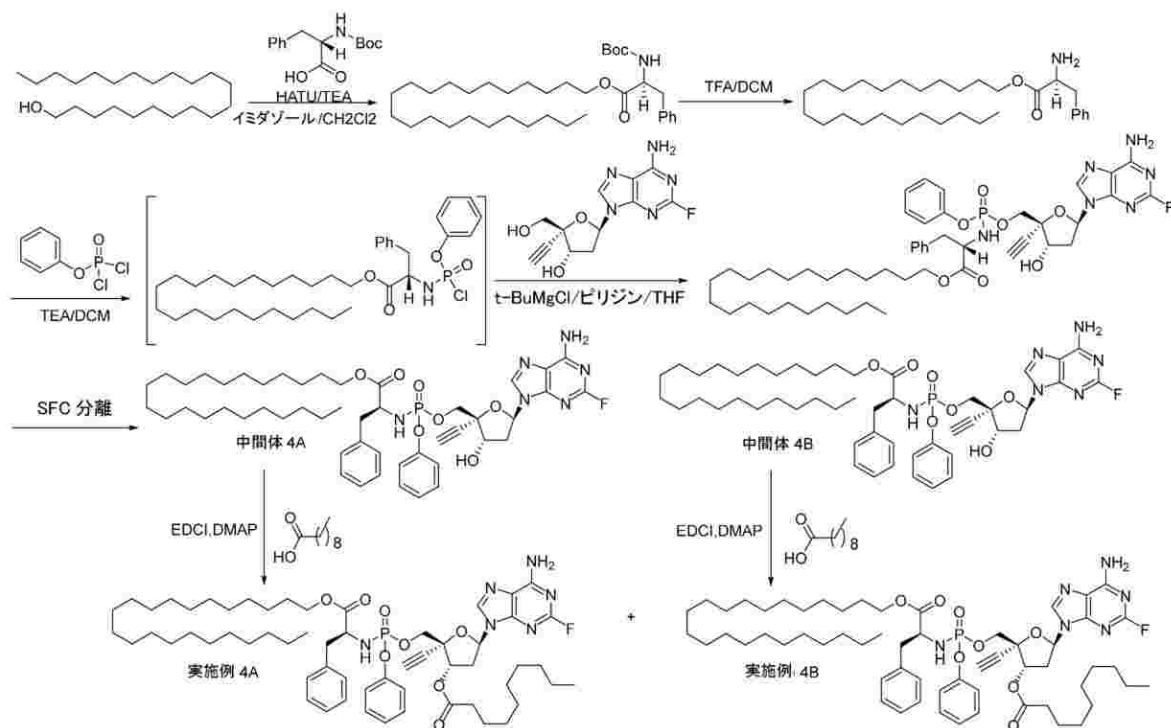
20

30

40

50

【化 1 2】



【0181】

工程 1：ドコシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート

ドコサン-1-オール (55.4 g、170 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニン (50 g、188 mmol)、イミダゾール (38.5 g、565 mmol)、DIPEA (99 mL、565 mmol) 及び HATU (107 g、283 mmol) の DCM (500 mL) 混合物を、25℃で16時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。水 (500 mL) を加え、混合物を DCM (250 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 20 : 1) を用いて精製して、ドコシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (48 g、79 mmol、収率 42.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.23 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.20-2.96 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (s, 38H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

【0182】

工程 2：ドコシル L-フェニルアラニネート

ドコシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (48 g、84 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (500 mL) 溶液に、TFA (64.4 mL、836 mmol) を加えた。5分後、混合物を冷浴から取り出し、室温で2時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を水で洗浄し、飽和 Na₂CO₃で洗浄した。合わせた水層を DCM (400 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) を用いて精製して、ドコシル L-フェニルアラニネート (36 g、72.2 mmol、収率 86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40-7.10 (m, 5H), 4.07-3.85 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.92-2.71 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.23 (s, 38H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

40

50

【0183】

工程3：ドコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

ドコシル L-フェニルアラニネート (2019mg、4.26mmol)、トリエチルアミン (0.238mL、1.705mmol) の冷 (氷水浴) DCM (48mL) 溶液に、フェニル ホスホジクロリド (899mg、4.26mmol) の DCM (2mL) 溶液を窒素雰囲気下で滴下し、次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (500mg、1.705mmol) の冷 (氷水浴) THF (20mL) / ピリジン (10mL) 溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (3.41mL、3.41mmol) を窒素雰囲気下で滴下し、次いで、混合物を室温で30分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2番目に調製した混合物に室温で滴下し、2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をDCMで希釈し、0.5N HClで3回洗浄し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~5% MeOH / DCM) を用いて精製して、ドコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (400mg、0.442mmol、収率25.9%) を得た。LCMS (M+H) = 905.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 4.39分。ジアステレオマーを、分取SFC (SFC-80 (Thar, Waters)、カラム: (R, R) Welch-O1 20x250mm、10μm (Daicel)、カラム温度: 40℃、移動相: CO₂ / MeOH (0.2% アンモニア / メタノール) = 45 / 55、流量: 80g / 分、背圧: 100bar、検出波長: 260nm、サイクル時間: 9分) で分離して、最初に溶出する異性体ドコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (中間体4A、1.2g、1.326mmol、収率40.0%) を白色固体として得 (LCMS (M+H) = 906.7)、次いで、2番目に溶出する異性体ドコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (中間体4B、1.5g、1.657mmol、収率50.0%) を得た (LCMS (M+H) = 906.7)。

【0184】

工程4：(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((((S) - 1 - (ドコシルオキシ) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート

ドコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (中間体4A、400mg、0.442mmol) の DCM (10mL) 溶液に、DMAP (54.0mg、0.442mmol)、EDC (254mg、1.326mmol) 及びDIEA (0.232mL、1.326mmol) を加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、デカン酸 (76mg、0.442mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水で希釈し、DCM (20mL x 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~10%

10

20

30

40

50

MeOH/DCM)を用いて精製して、(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((1-(ドコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート(実施例 4A、260mg、0.239mmol、収率54.0%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.26 - 7.05 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.56 (dd, J = 6.5, 4.4 Hz, 1H), 4.39-4.19 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76-3.60 (m, 1H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.39 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 20.8, 14.5 Hz, 2H), 1.36-1.20 (m, 5 1H), 0.93- 0.78 (m, 6H).

10

【0185】

ドコシル (((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(中間体4B、400mg、0.442mmol)のDCM(10mL)溶液に、DMAP(54.0mg、0.442mmol)、EDC(254mg、1.326mmol)及びDIEA(0.232mL、1.326mmol)を加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、デカン酸(76mg、442mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは、新たな化合物の存在を示した。反応混合物を水で希釈し、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0~10% MeOH/DCM)を用いて精製して、(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((1-(ドコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート(実施例 4B、200mg、0.188mmol、収率42.5%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.25- 6.96 (m, 10H), 6.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.58 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.09 (dt, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.67 (dt, J = 21.6, 10.9 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 2.66- 2.49 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.64 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.38-1.17 (m, 51H), 0.97-0.81 (m, 6H).

20

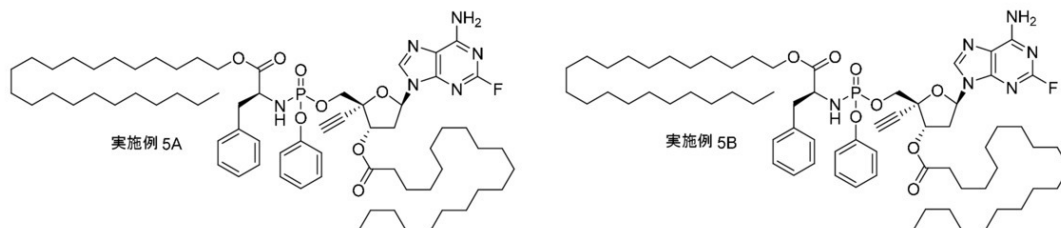
30

【0186】

実施例 5

【0187】

【化13】



40

【0188】

(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((1-(ドコシルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)(フェノキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート

50

ドコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (中間体4A、400mg、0.442mmol) のDCM (10mL) 溶液に、DMAP (54.0mg、0.442mmol)、EDC (254mg、1.326mmol)、DIEA (0.232mL、1.326mmol) 及びイコサン酸 (138mg、0.442mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水で希釈し、DCM (20mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((((S) - 1 - (ドコシルオキシ) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート (実施例5A、220mg、0.183mmol、収率41.5%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.25-7.03 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.57 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.42-4.21 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (dt, J = 30.9, 10.5 Hz, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.38-1.17 (m, 71H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

10

20

【0189】

ドコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (中間体4B、400mg、0.442mmol) のDCM (20mL) 溶液に、DMAP (54.0mg、0.442mmol)、EDC (254mg、1.326mmol)、DIEA (0.232mL、1.326mmol) 及びイコサン酸 (138mg、0.442mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水で希釈し、DCM (20mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((((S) - 1 - (ドコシルオキシ) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート (実施例5B、160mg、0.133mmol、収率30.2%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.24-6.98 (m, 10H), 6.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.59 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 25.7, 13.2, 6.4 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 6.7, 5.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.66-2.49 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 1.37-1.16 (m, 71H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

30

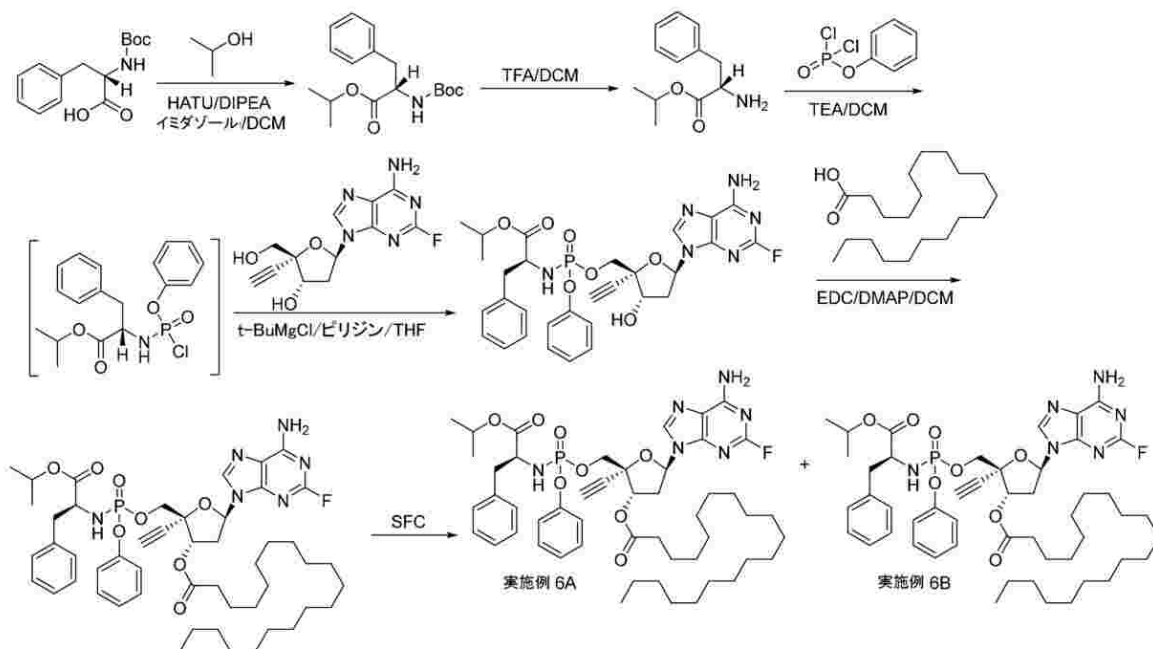
40

【0190】

実施例6

【0191】

【化 1 4】



10

【0192】

工程 1：イソプロピル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート
 プロパン-2-オール (4.53 g、75 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (20 g、75 mmol) 及び HATU (34.4 g、90 mmol) の DCM (300 mL) 混合物に、1H-イミダゾール (15.40 g、226 mmol) 及びトリエチルアミン (31.4 mL、226 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で一晩攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、DCM (100 mL) で希釈し、次いで、有機層を分離した。水層を DCM (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) を用いて精製して、イソプロピル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (22.7 g、73.8 mmol、収率 98%) を白色固体として得た。LCMS (M+Na) = 330.0; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.08 分。

20

【0193】

工程 2：イソプロピル L-フェニルアラニネート

イソプロピル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (22.7 g、73.8 mmol) の DCM (120 mL) 溶液に、TFA (40 mL、519 mmol) を 0℃で加えた。得られた混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を NH₄HCO₃ (20 mL) で中和し、水 (200 mL) で希釈し、DCM (3×200 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) を用いて精製して、イソプロピル L-フェニルアラニネート (12.5 g、60.3 mmol、収率 82%) を黄色の油状物として得た。LCMS (M+H) = 208.0; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.13 分。

30

40

【0194】

工程 3：イソプロピル ((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

イソプロピル L-フェニルアラニネート (5.30 g、25.6 mmol)、トリエ

50

チルアミン (3.56 mL、25.6 mmol) の DCM (60 mL) 混合物に、フェニル ホスホロジクロリデート (3.82 mL、25.6 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を窒素雰囲気下、0℃で滴下し、次いで、反応混合物を同温度で1時間攪拌した。(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (3 g、10.23 mmol) の THF (20 mL) 及びピリジン (10 mL) の溶液に、tert - ブチルマグネシウムクロリド (25.6 mL、25.6 mmol) を窒素雰囲気下、0℃で滴下した。次いで、混合物を同温度で30分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2番目に調製した混合物に0℃で滴下した。混合物を10℃で2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を2N NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を水 (50 mL) で洗浄し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18、BOSTON、0~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (1 g、1.368 mmol、収率13.37%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 639.0; 保持時間 (10mM NH₄HCO₃) = 1.67分。

10

【0195】

20

工程4: (2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート

イコサン酸 (323 mg、1.034 mmol) の DCM (40 mL) 溶液に、EDC (901 mg、4.70 mmol) 及びDMAP (574 mg、4.70 mmol) を加え、得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、イソプロピル ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (600 mg、0.940 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM (200 mL) で希釈し、有機層を分離し、水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18、BOSTON、0~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃ 水溶液及び100% THF) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート (600 mg、0.643 mmol、収率68.41%) を無色油状物として得た。ジアステレオマーを、分取SFC (機器: SFC-80 (Thar, Waters)、カラム: IG 20×250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度: 40℃、移動相: CO₂ / EtOH (1.0% アンモニア / メタノール) = 35 / 65、流量: 80 g / 分、背圧: 100 bar、検出波長: 260 nm、サイクル時間: 15分) で分離して、最初に溶出する異性体 (実施例6A、RT1: 1.57分、135 mg、0.145 mmol、収率: 15.40%) を薄灰色の固体として得、次いで、2番目に溶出する異性体 (実施例6B、RT2: 2.53分、115 mg、0.123 mmol、収率: 13.12%) を茶色の油状物として得た。

30

40

最初に溶出する異性体: LCMS (M+H) = 933.5; 保持時間 (0.05% TFA) = 4.05分。HPLC: 保持時間 (10mM NH₄HCO₃) = 14.89分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 7H), 7.08-7.04 (m,

50

10

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 5H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.91 (brs, 2H), 5.57 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.94 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69-2.55 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 32H), 1.14 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 7

20

[illegible]

30

40

50

1) を用いて精製して、イソプロピル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (510 mg、0.907 mmol、収率18.13%) を白色固体として得た。LCMS (M + H) = 563.0; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.48、1.49分。

【0199】

工程2: (2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル イコサノエート

イコサン酸 (306 mg、0.978 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、DMA P (543 mg、4.44 mmol) 及びEDC (852 mg、4.44 mmol) を加え、得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、イソプロピル (((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (500 mg、0.889 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM (100 mL) で希釈し、水 (30 mL) で洗浄し、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (Sepa Flash (登録商標) C18、BOSTON、0~100% 10 mM NH₄HCO₃/MeOH、98%) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル イコサノエート (450 mg、0.526 mmol、収率59.13%) を白色固体として得た。ジアステレオマーを、分取SFC (機器: SFC-80 (Thar、Waters)、カラム: AD 20×250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度: 40 °C、移動相: CO₂/MeOH (1.0% アンモニア/メタノール) = 45/55、流量: 80 g/分、背圧: 100 bar、検出波長: 260 nm、サイクル時間: 8.7分) で分離して、最初に溶出する異性体 (実施例7A、RT1: 1.24分、160 mg、0.187 mmol、収率: 21.0%) を白色固体として得、次いで、2番目に溶出する異性体 (実施例7B、RT2: 2.24分、211 mg、0.243 mmol、収率: 27.4%) を白色半固体として得た。

最初に溶出する異性体: LCMS (M + H) = 857.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 3.76分。HPLC保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 13.23分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (brs, 2H), 5.67 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.98 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.75 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.57 (ddd, J = 14.0, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.22 (m, 32H), 1.20 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H). 2番目に溶出する異性体: LCMS (M + H) = 857.4; 保持時間 (0.05% TFA) = 3.79分。HPLC保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 13.36分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.02 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 5.01 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 16.0, 8.8 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (quint, J = 7.6 Hz, 2

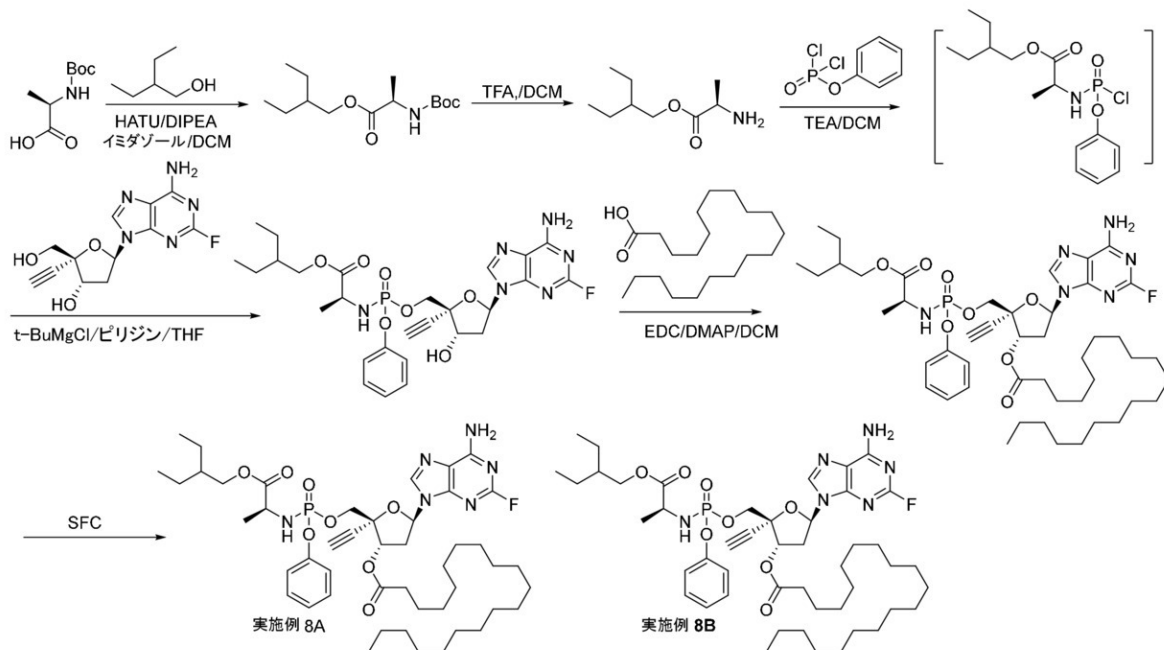
H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.24 (m, 32H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0200】

実施例 8

【0201】

【化16】



10

20

【0202】

工程 1：2-エチルブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート

2-エチルブタン-1-オール (5.11 g、50.0 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン (9.46 g、50 mmol) 及び HATU (26.6 g、70.0 mmol) の DCM (200 mL) 混合物に、1H-イミダゾール (10.21 g、150 mmol) 及び DIPEA (26.2 mL、150 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃で一晩攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、DCM (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-エチルブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート (13.67 g、50.0 mmol、収率 100%) を無色油状物として得、それ以上精製せずに次の工程で使った。LCMS (M+N a) = 296.1; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.11 分。

30

【0203】

工程 2：2-エチルブチル L-アラニネート

2-エチルブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート (13.67 g、50 mmol) の DCM (40 mL) 溶液に、TFA (20 mL、260 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、残留物を NaHCO₃ (50 mL) で希釈し、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1) を用いて精製して、2-エチルブチル L-アラニネート (8 g、46.2 mmol、収率 92%) を無色油状物として得た。LCMS (M+H) = 174.1; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.17 分。

40

【0204】

50

工程 3：2-エチルブチル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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

2-エチルブチル L-アラニネート (1.182 g、6.82 mmol)、トリエチルアミン (1.188 mL、8.52 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (42 mL) 溶液に、フェニル ホスホジクロリデート (1439 mg、6.82 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を窒素雰囲気下で滴下し、次いで、反応混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (1 g、3.41 mmol) の THF (28 mL) 及びピリジン (14 mL) の溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (8.52 mL、8.52 mmol) を窒素雰囲気下で滴下し、次いで、混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。次いで、最初に調製した混合物を、2 番目に調製した混合物に 0℃ で滴下した。混合物を 10℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC を用いて精製して、2-エチルブチル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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 (520 mg、0.774 mmol、収率 22.70%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 605.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.65 分。

10

20

【0205】

工程 4：(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((((S) - 1 - (2-エチルブトキシ) - 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) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート

2-エチルブチル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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 (520 mg、0.860 mmol) 及び EDC (824 mg、4.30 mmol) の DCM (10 mL) 混合物に、イコサン酸 (323 mg、1.032 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮して粗生成物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、0~100% DCM/MeOH) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((((S) - 1 - (2-エチルブトキシ) - 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) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート (450 mg、0.450 mmol、収率 52.4%) を白色半固体として得た。LCMS (M+H) = 900.1; 保持時間 (0.05% TFA) = 4.32 分。ジアステレオマーを、分取 SFC (機器：SFC-80 (Thar, Waters)、カラム：IG 20×250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度：40℃、移動相：CO₂/EtOH (1.0% アンモニア/メタノール) = 35/65、流量：80 g/分、背圧：100 bar、検出波長：260 nm、サイクル時間：6 分) で分離して、最初に溶出する異性体 (実施例 8A、RT：1.16 分、142 mg、0.155 mmol、収率：43.5%) を薄灰色の半固体として得、次いで、2 番目に溶出する異性体 (実施例 8B、RT：1.88 分、105 mg、0.117 mmol、収率：32.8%) を薄灰色の半固体として得た。

30

40

最初に溶出する異性体：LCMS (M+H) = 900.5; 保持時間 (0.05% TFA) = 4.29 分。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 16.18 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (brs,

50

2H), 5.67 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.09-3.98 (m, 3H), 3.85 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.75 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.57 (ddd, $J = 13.6, 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.49 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.36-1.24 (m, 39H), 0.90-0.83 (m, 9H).

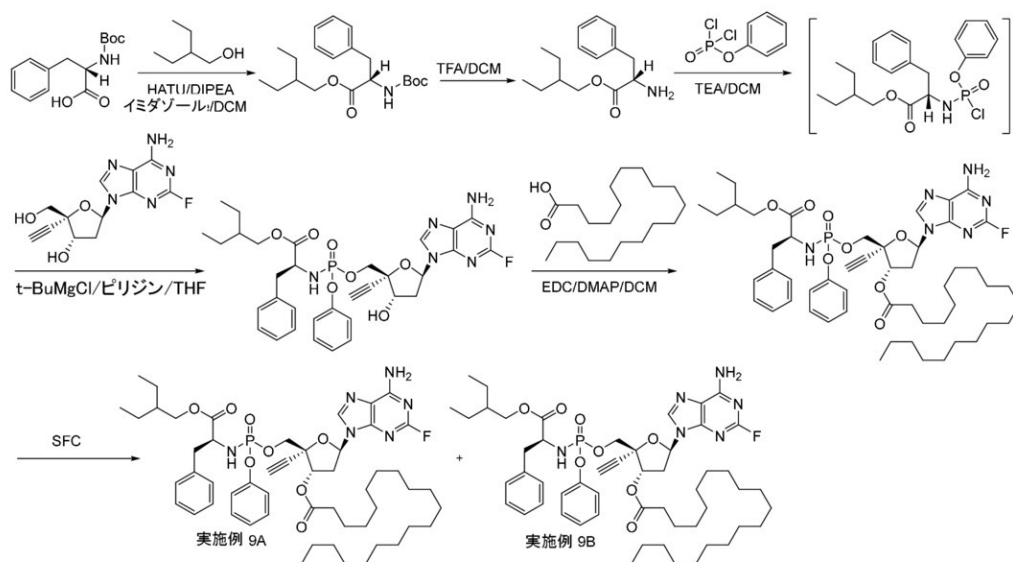
2 番目に溶出する異性体：LCMS ($M+H$) = 899.5；保持時間 (0.05% TFA) = 4.34 分。HPLC 保持時間 (10mM NH_4HCO_3) = 16.53 分。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.03 (brs, 2H), 5.65 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.72 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66 (quint, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.50 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 36H), 0.90-0.85 (m, 9H).

【0206】

実施例 9

【0207】

【化17】



【0208】

工程 1：2-エチルブチル (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニネート

2-エチルブタン-1-オール (5.11 g、50.0 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニン (13.27 g、50 mmol) 及び HATU (26.6 g、70.0 mmol) の DCM (200 mL) 混合物に、1H-イミダゾール (10.21 g、150 mmol)、DIPEA (26.2 mL、150 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 25℃で一晩攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を水 (100 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-エチルブチル (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニネート (17.45 g、49.9 mmol、収率 100%) を無色油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS ($M+Na$) = 372.0；保持時間 (0.1% TFA) = 2.11 分。

【0209】

工程 2：2-エチルブチル L-フェニルアラニネート

2-エチルブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (17.45 g、49.9 mmol) の DCM (40 mL) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (20 mL、260 mmol) を加え、混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1) を用いて精製して、2-エチルブチル L-フェニルアラニネート (9.5 g、38.1 mmol、収率 76.35%) を無色油状物として得た。LCMS (M+H) = 250.2; 保持時間 (0.01% TFA) = 1.46 分。

【0210】

工程 3：2-エチルブチル (((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

2-エチルブチル L-フェニルアラニネート (4.25 g、17.05 mmol)、トリエチルアミン (2.376 mL、17.05 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、フェニル ホスホジクロリデート (2.55 mL、17.05 mmol) の DCM (5 mL) 溶液を窒素雰囲気下、0℃ で滴下し、次いで、反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。(2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (2 g、6.82 mmol) の THF (20 mL) 及びピリジン (10 mL) の溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (17.05 mL、17.05 mmol) を窒素雰囲気下、0℃ で滴下した。次いで、混合物を同温度で 30 分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2 番目に調製した混合物に 0℃ で滴下し、10℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を DCM (200 mL) で希釈し、水 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18、BOSTON、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル (((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (850 mg、1.073 mmol、収率 15.73%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 681.0; 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 1.83 分。

【0211】

工程 4：(2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((((S) -1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル イコサノエート

イコサン酸 (303 mg、0.970 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、DMA P (538 mg、4.41 mmol) 及び EDC (845 mg、4.41 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、2-エチルブチル (((((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (600 mg、0.881 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18、BOSTON、0~100% MeOH/10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((((S) -1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ)

ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル イコサノエート (600 mg、0.615 mmol、収率 69.81%) を無色油状物として得た。ジアステレオマーを、分取 SFC (機器: SFC-80 (Thar、Waters)、カラム: IG 20×250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度: 40℃、移動相: CO₂/EtOH (1.0% アンモニア/メタノール) = 35/65、流量: 80 g/分、背圧: 100 bar、検出波長: 260 nm、サイクル時間: 9.6 分で分離して、最初に溶出する異性体 (実施例 9A、RT: 1.58 分、130 mg、0.133 mmol、収率: 15.12%) を淡灰色の固体として得、次いで、2 番目に溶出する異性体 (実施例 9B、RT: 2.32 分、170 mg、0.172 mmol、収率 19.50%) を無色油状物として得た。

最初に溶出する異性体: LCMS (M+H) = 976.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 4.70 分。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 17.22 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.25-7.10 (m, 8H), 7.04 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.06 (brs, 2H), 5.59 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.51 (ddd, J = 13.6, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.32-1.22 (m, 36H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

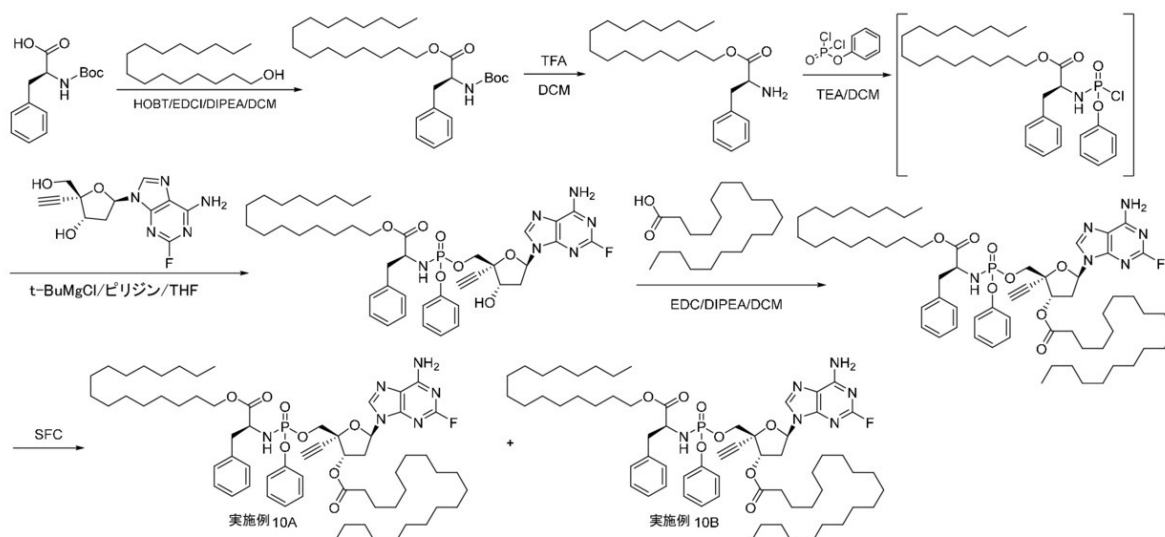
2 番目に溶出する異性体: LCMS (M+H) = 975.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 4.73 分。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 19.12 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 3H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.20 (brs, 2H), 5.57 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.32-1.21 (m, 36H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

【0212】

実施例 10

【0213】

【化18】



【0214】

工程1：ヘキサデシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート
ヘキサデカン-1-オール (15 g、61.9 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (16.41 g、61.9 mmol)、1H-イミダゾール (12.64 g、186 mmol) 及び HATU (35.3 g、93 mmol) の DCM (200 mL) 混合物に、DIPEA (32.4 mL、186 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 20 : 1) を用いて精製して、ヘキサデシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (23 g、47.0 mmol、収率76%) を白色固体として得た。

10

【0215】

工程2：ヘキサデシル L-フェニルアラニネート

ヘキサデシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (23 g、47.0 mmol) の DCM (500 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (100 mL) を加え、室温で12時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物の pH を NaHCO₃ (水溶液) で8に調整し、EtOAc (500 mL) で2回抽出した。合わせた有機相を水 (300 mL) で洗浄し、ブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 5 : 1) を用いて精製して、ヘキサデシル L-フェニルアラニネート (18 g、46.2 mmol、収率98%) を白色固体として得た。

20

【0216】

工程3：ヘキサデシル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

1 - ((L-フェニルアラニル) オキシ) ヘキサデカン-7-イリウム (5301 mg、13.64 mmol)、トリエチルアミン (1.901 mL、13.64 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (42 mL) 溶液に、フェニル ホスホロジクロリデート (2878 mg、13.64 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を、窒素雰囲気下で滴下し、次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (2000 mg、6.82 mmol) の冷 (氷水浴) THF (28 mL) / ピリジン (14 mL) 溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (17.05 mL、17.05 mmol) を窒素雰囲気下で滴下し、次いで、混合物を室温で30分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2番目に調製した混合物に室温で滴下し、16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物をEtOAc (150 mL) で希釈し、水 (80 mL) で2回洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLCを用いて精製して、ヘキサデシル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (1.3 g、1.472 mmol、収率21.59%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 821.0 ; 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 3.162分。

30

40

【0217】

工程4：((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2 - (((S) - 1 - (ヘキサデシルオキシ) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート

イコサン酸 (293 mg、0.938 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、DMA

50

P (521 mg、4.26 mmol) 及び EDC (817 mg、4.26 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、ヘキサデシル ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (700 mg、0.853 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (DCM: MeOH = 10:1、Rf = 0.8) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗成物を分取 TLC (DCM: CH₃OH = 10:1、Rf = 0.7) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((2S) - 1 - (ヘキサデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート (290 mg、0.260 mmol、収率 30.5%) を得た。ジアステレオマーを、分取 SFC (機器: SFC-80 (Thar, Waters)、カラム: OZ 20 × 250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度: 40 °C、移動相: CO₂/MeOH (1.0% アンモニア/メタノール) = 40/60、流量: 80 g/分、背圧: 100 bar、検出波長: 260 nm、サイクル時間: 9.5 分、サンプル溶液: 290 mg を 17 mL のメタノールに溶解、注入量: 3 mL) で分離して、最初に溶出する異性体 (実施例 10A、RT: 1.88 分、90 mg、0.078 mmol、収率 29.9%) を白色固体として得、次いで、2 番目に溶出する異性体 (実施例 10B、RT: 2.93 分、96 mg、0.084 mmol、収率 32.3%) を白色固体として得た。

最初に溶出する異性体: HPLC: 保持時間 (0.1% NH₄HCO₃) = 38.538 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.58 (dd, J = 6.6, 3.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.57 (dd, J = 12.9, 5.9 Hz, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.24 (d, J = 7.6 Hz, 54H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 6H).

2 番目に溶出する異性体: HPLC: 保持時間 (0.1% NH₄HCO₃) = 39.401 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 6.39 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.59-5.54 (m, 1H), 4.31 (ddd, J = 16.5, 10.2, 6.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.62 (m, 6H), 1.25 (s, 56H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

【0218】

実施例 11

【0219】

10

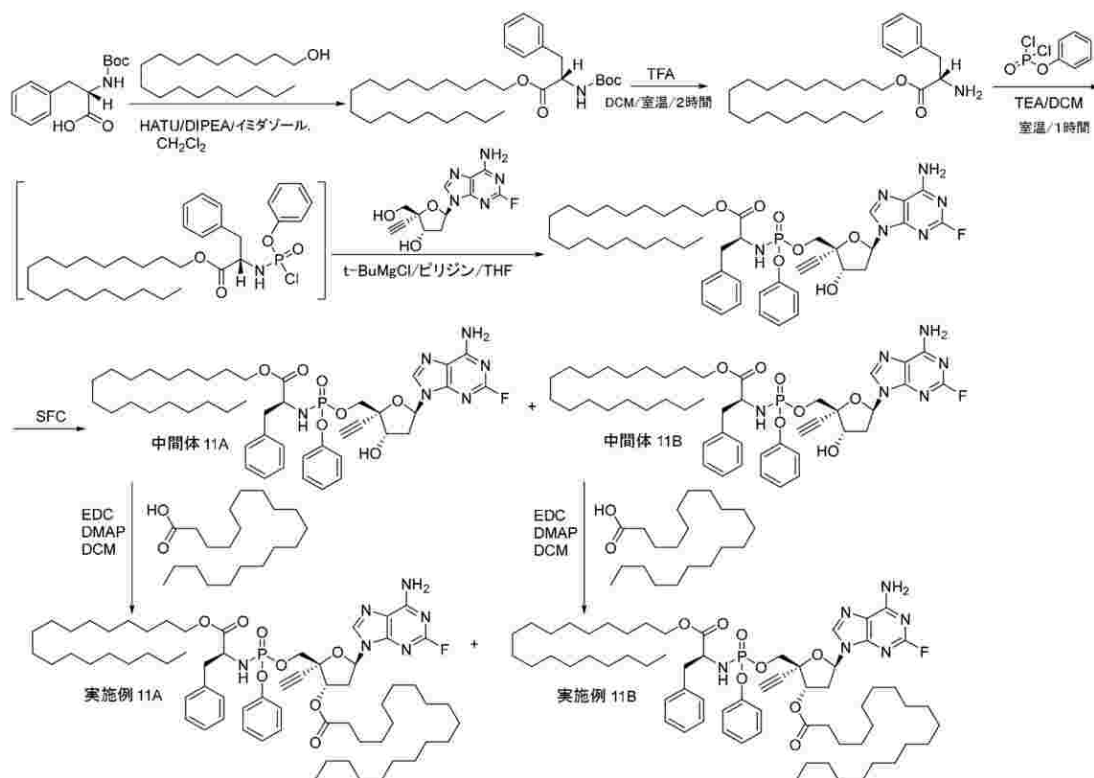
20

30

40

50

【化 19】



10

20

【0220】

工程 1：オクタデシル (tert-ブトキシカルボニル) フェニルアラニネート

オクタデカン-1-オール (32.5 g、120 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (29 g、109 mmol) 及び HATU (62.3 g、164 mmol) の DCM (100 mL) 溶液に、1H-イミダゾール (22.32 g、328 mmol) 及び DIPEA (57.3 mL、328 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で一晩攪拌した。TLC (石油エーテル：EtOAc=10：1、Rf=0.5) は反応が完了したことを示した。反応を水 (200 mL) 及び DCM (100 mL) でクエンチした。次いで、有機層を分離し、水層を DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残留物を combiflash (シリカゲルカラム 330 g、ヘキサン：酢酸エチル=20：1) を用いて精製した。所望の生成物を含む適切な画分を合わせ、真空中で濃縮して、オクタデシル (tert-ブトキシカルボニル) フェニルアラニネート (32 g、61.8 mmol、収率 56.5%) を黄色の固体として得た。

30

【0221】

工程 2：オクタデシル フェニルアラニネート

オクタデシル (tert-ブトキシカルボニル) フェニルアラニネート (32 g、61.8 mmol) の DCM (400 mL) 溶液に、TFA (28.6 mL、371 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：EtOAc=10：1、Rf=0.1) は、反応が完了したことを示した。反応を 1N NaHCO₃ (200 mL) 及び DCM (100 mL) でクエンチし、次いで、有機層を分離した。水層を DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物オクタデシル フェニルアラニネート (19 g、45.5 mmol、収率 73.6%) を得、これを精製せずに次の工程で使用した。

40

【0222】

50

工程 3：オクタデシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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) フェニルアラニネート

オクタデシル L-フェニルアラニネート (5.70 g、13.64 mmol) 及びトリエチルアミン (1.901 mL、13.64 mmol) の DCM (80 mL) 溶液に、フェニル ホスホジクロリド (2.038 mL、13.64 mmol) の DCM (80 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、約 5℃ で滴下した。次いで、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (2 g、6.82 mmol) の THF (40 mL) / ピリジン (20 mL) 溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (17.05 mL、17.05 mmol) を窒素雰囲気下、0℃ で滴下した。次いで、混合物を室温で 30 分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2 番目に調製した混合物に室温で滴下し、2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濃縮して黄色の固体を得た。次いで、固体を EtOAc (40 mL) に溶解させ、HCl (0.05 N、20 mL) で分配した。層を分離し、水層を EtOAc (40 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18、BOSTON、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、オクタデシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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) フェニルアラニネート (1.2 g、1.354 mmol、収率 19.85%) を黄色の固体として得た。LCMS (M+H) = 849.4; 保持時間 (0.1% TFA) = 3.568 分。ジアステレオマーを、分取 SFC (機器: SFC-150 (Waters)、カラム: IH 20×250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度: 35℃、移動相: CO₂ / MeOH (0.2% アンモニア / メタノール) = 60 / 40、流量: 100 g / 分、背圧: 100 bar、検出波長: 214 nm、サイクル時間: 4 分、サンプル溶液: 1,900 mg を 100 mL メタノールに溶解、注入量: 3 mL) で分離して、最初に溶出する異性体 (中間体 11A、RT: 1.76 分、800 mg、0.908 mmol、収率 38.5%) を得、次いで、2 番目に溶出する異性体 (中間体 11B、RT: 3.21 分、650 mg、0.766 mmol、収率 32.5%) を白色固体として得た。

最初に溶出する異性体: LCMS (M+H) = 849.4; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.874 分。HPLC: 保持時間 (0.1% NH₄HCO₃): 11.004 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.31 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.2, 7.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.76-2.63 (m, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.24 (d, J = 9.0 Hz, 30H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

2 番目に溶出する異性体: LCMS (M+H) = 849.5; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.839 分、HPLC: 保持時間 (0.1% NH₄HCO₃): 10.931 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 6.32 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.66 (dt, J = 13.7, 7.8 Hz, 1H), 2.57 (ddd, J = 13.6, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.24 (d, J = 4.9 Hz, 30H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0223]

工程 5 : (2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((((S) - 1 - (オクタデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート

イコサン酸 (101 mg、0.324 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、DMA P (180 mg、1.472 mmol) 及び EDC (282 mg、1.472 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、オクタデシル ((((2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (中間体 11 A、250 mg、0.294 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 TLC (DCM / MeOH = 10 / 1) を用いて精製して、(2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((((S) - 1 - (オクタデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート (実施例 11 A、145 mg、0.127 mmol、収率 43.1%) を白色固体として得た。HPLC : 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 60.25 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.16 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.52 (quint, J = 6.0 Hz, 2H), 1.30-1.22 (m, 62H), 0.90-0.85 (m, 6H).

[0224]

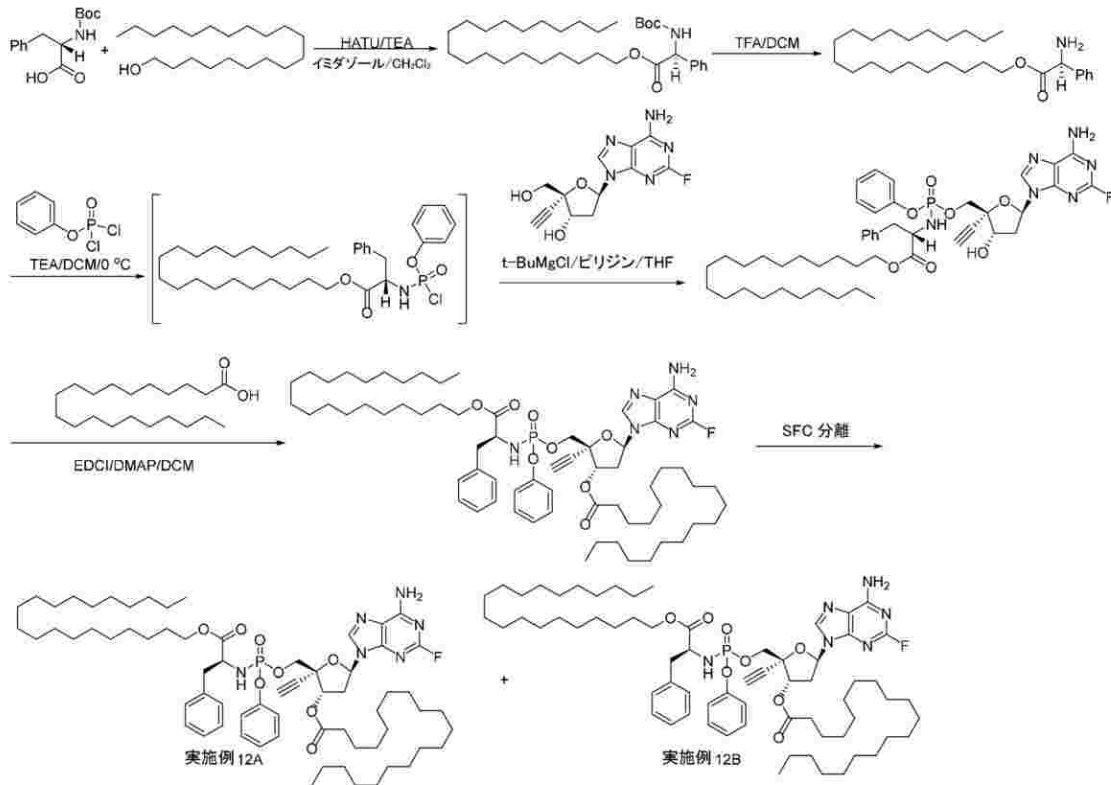
イコサン酸 (101 mg、0.324 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、DMA P (180 mg、1.472 mmol) 及び EDC (282 mg、1.472 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、オクタデシル ((((2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート (中間体 11 B、250 mg、0.294 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (DCM : CH₃OH = 10 : 1、R_f = 0.7) を用いて精製して、(2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((((S) - 1 - (オクタデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート (実施例 11 B、115 mg、0.101 mmol、収率 34.2%) を得た。HPLC : 保持時間 (0.1% NH₄HCO₃) = 63.275 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.58 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64-2.47 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 62H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

【0225】

実施例 12

【0226】

【化20】



10

20

【0227】

工程 1：イコシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート

イコサン-1-オール (33.8 g、113 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (25 g、94 mmol)、イミダゾール (19.25 g、283 mmol)、DIPEA (49.4 mL、283 mmol) 及び HATU (53.7 g、141 mmol) の DCM (200 mL) 混合物を、25℃で16時間攪拌した。TLCは新しい生成物の存在を示した。水 (200 mL) を加え、混合物を DCM (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 30 : 1) を用いて精製して、イコシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (20 g、10.99 mmol、収率 11.67%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.3-7.28 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 4H), 4.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.17-2.99 (m, 2H), 1.42 (s, 8H), 1.26 (s, 36H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

40

【0228】

工程 2：イコシル L-フェニルアラニネート

イコシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (30 g、55.0 mmol) の DCM (200 mL) 溶液に、TFA (42.3 mL、550 mmol) を 0℃で加えた。5分後、混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。TLCは出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物の pH を飽和 Na₂CO₃ で 7~8 に調整し、DCM (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマト

50

グラフィー (DCM: MeOH = 20:1) を用いて精製して、イコシル L-フェニルアラニネート (25 g、50.5 mmol、収率 92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34-7.08 (m, 5H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.23 (s, 35H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0229】

工程3: イコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

イコシル L-フェニルアラニネート (7.60 g、17.05 mmol) 及びトリエチルアミン (2.376 mL、17.05 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (48 mL) 溶液に、フェニル ホスホジクロリド (3.60 g、17.05 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を氷水中の窒素雰囲気下で滴下し、次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (2 g、6.82 mmol) の THF (24 mL) / ピリジン (12 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0℃で tert-ブチルマグネシウムクロリド (17.05 mL、17.05 mmol) を加え、次いで、混合物を室温まで加温し、30分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2番目に調製した混合物に室温で滴下し、2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濃縮し、次いで、残留物をDCMで希釈した。混合物に水を加え、抽出した。次いで、有機層を0.5N HClで3回洗浄し、ブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0~5% MeOH / DCM) を用いて精製して、イコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (800 mg、0.867 mmol、収率 12.71%) を得た。LCMS (M+H) = 877.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 3.82分。

【0230】

工程4: (2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-((((S) - 1 - (イコシルオキシ) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート

イコシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (1200 mg、1.368 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、DMAP (167 mg、1.368 mmol)、EDC (1311 mg、6.84 mmol)、DIEA (0.717 mL、4.10 mmol) 及びイコサン酸 (428 mg、1.368 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水で希釈し、DCM (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物を、分取TLC (DCM: MeOH = 10:1) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-((((S) - 1 - (イコシルオキシ) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 イコサノエート (800 mg、0.628 mmol、収率 45.9%) を得た。ジアステレオマーを、分取SFC (機器: SFC-150 (Waters) カラム: OZ 20 × 250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度: 35℃、移動相: CO₂ / MeOH (0.2% アンモニア / メタノール) = 50 / 50、流量: 120 g / 分、背圧: 100 bar、検出波長

10

20

30

40

50

：214 nm、サイクル時間：3分）で分離して、最初に溶出する異性体（実施例12A、160 mg、0.137 mmol、収率26.7%）をオフホワイトの固体として得、次いで、2番目に溶出する異性体（実施例12B、150 mg、0.127 mmol、収率24.78%）をオフホワイトの固体として得た。

最初に溶出する異性体：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.24-6.96 (m, 10H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 25.6, 13.8, 6.4 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.58 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.66-2.47 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 4H), 1.36-1.17 (m, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

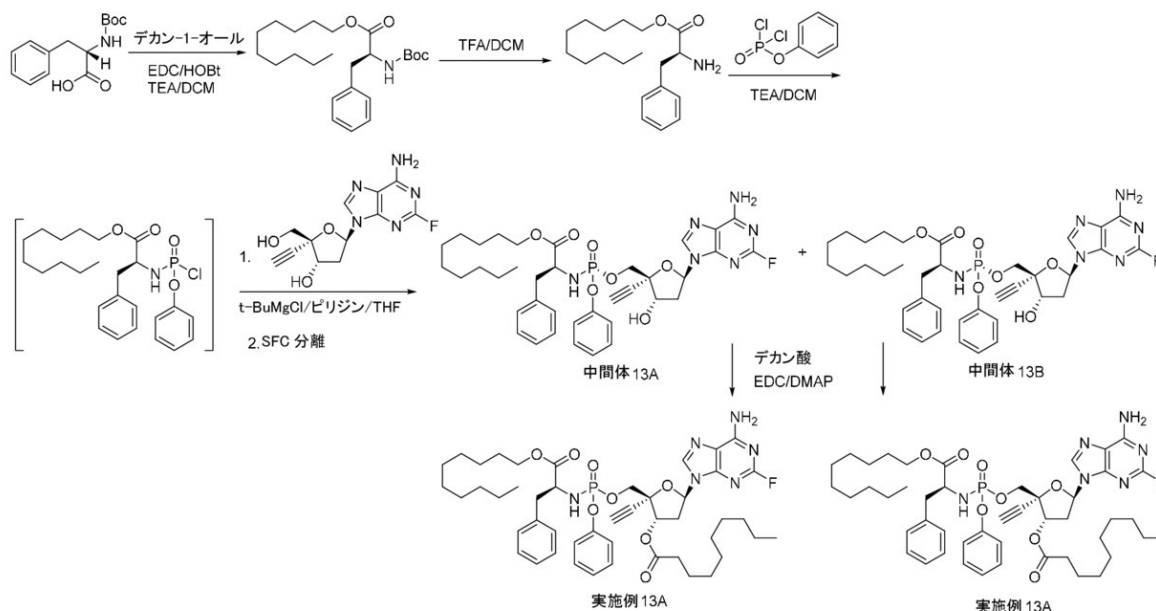
2番目に溶出する異性体：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.24-6.95 (m, 10H), 6.41 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 25.6, 13.8, 6.4 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.58 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.66-2.47 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 4H), 1.36-1.17 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

【0231】

実施例13

【0232】

【化21】



【0233】

工程1：デシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート

(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (10 g、37.7 mmol)、HOBt (7.64 g、56.5 mmol) 及び EDC (8.67 g、45.2 mmol) の DCM (150 mL) 混合物に、DIPEA (19.75 mL、113 mmol) を 0℃ で加えた。30分後、デカン-1-オール (5.97 g、37.7 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 25℃ で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。次いで、反応物を水 (100 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 10 : 1) を用いて精製して、デシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (13 g、32.1 mmol、収率85%) を無色油状物として得た。LCMS：(M + Na) = 428.1；保持時間 (0.1% TFA) = 2.6

9 分。

【0234】

工程2：デシル L-フェニルアラニネート

デシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (13 g、32.1 mmol) の DCM (100 mL) 溶液に、TFA (19.76 mL、256 mmol) を 0℃ で加えた。得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を DCM (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ (50 mL) で中和した。有機層を分離し、水層を DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 2 : 1) を用いて精製して、デシル L-フェニルアラニネート (8.2 g、26.8 mmol、収率 84%) を黄色の油状物として得た。LCMS (M+H) = 306.1 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.74 分。

10

【0235】

工程3：デシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

デシル L-フェニルアラニネート (4.17 g、13.64 mmol) 及びトリエチルアミン (1.380 g、13.64 mmol) の DCM (60 mL) 攪拌混合物に、フェニル ホスホジクロリド (2.88 g、13.64 mmol) の DCM (10 mL) 溶液を約 0℃ で滴下し、0℃ で 1 時間攪拌した。(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (2 g、6.82 mmol) の THF (40.0 mL) 及びピリジン (20.0 mL) の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (1.993 g、17.05 mmol) を窒素雰囲気下、0℃ で滴下し、同じ温度で 30 分間攪拌した。最初に調製した混合物を、2 番目に調製した混合物に 0℃ で滴下し、0℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物を EtOAc (600 mL) で希釈し、水 (100 mL × 2) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、デシル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (900 mg) を白色固体として得た。ジアステレオマーを分取 SFC (機器：SFC-80 (Thar, Waters)、カラム：AS 20×250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度：40℃、移動相：CO₂ / MeOH (1.0% アンモニア / メタノール) = 60 / 40、流量：80 g / 分、背圧：100 bar、検出波長：260 nm、サイクル時間：10 分、サンプル溶液：900 mg を 30 mL メタノールに溶解、注入量：2 mL) で分離して、最初に溶出する異性体 (中間体 13A、160 mg、0.209 mmol、収率 3.06%) を白色半固体として得 (LCMS (M+H) = 737.2 ; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.99 分)、次いで、2 番目に溶出する異性体 (中間体 13B、300 mg、0.407 mmol、収率 5.97%) を白色固体として得た (LCMS (M+H) = 737.2 ; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.98 分)。

20

30

40

【0236】

工程4：(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - (((((S) - 1 - (デシルオキシ) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート

デカン酸 (38.6 mg、0.224 mmol) の DCM (10 mL) 攪拌溶液に、3

50

ー（（（エチルイミノ）メチレン）アミノ）-N，N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩（195mg、1.018mmol）及びN，N-ジメチルピリジン-4-アミン（124mg、1.018mmol）を加え、得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、デシル（（（（2R，3S，5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（中間体13A、150mg、0.204mmol）を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM（100mL）及び水（30mL）に分配した。次いで、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、0～100% CH₃OH／10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、（2R，3S，5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-（（（（（S）-1-（デシルオキシ）-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル）アミノ）（フェノキシ）ホスホリル）オキシ）メチル）-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート（114mg、0.125mmol、収率61.6%）を無色油状物として得た。LCMS（M+H）=891；保持時間（0.05% TFA）=3.29分。HPLC保持時間（10mM NH₄HCO₃）=11.90分。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.01（s，1H），7.27-7.22（m，4H），7.21-7.15（m，3H），7.14-7.11（m，3H），6.42（t，J=6.8 Hz，1H），6.00（brs，2H），5.59（dd，J=6.8，4.0 Hz，1H），4.38-4.31（m，1H），4.27（dd，J=10.8，6.4 Hz，1H），4.15（dd，J=11.2，6.0 Hz，1H），4.04（t，J=6.8 Hz，2H），3.66（t，J=6.8 Hz，1H），3.02（d，J=6.4 Hz，2H），2.70-2.57（m，3H），2.42（t，J=7.6 Hz，2H），1.69（quint，J=7.2 Hz，2H），1.54（quint，J=7.2 Hz，2H），1.35-1.23（m，26H），0.93-0.88（m，6H）。

【0237】

デカン酸（51.4mg、0.299mmol）のDCM（10mL）攪拌溶液に、3-（（（エチルイミノ）メチレン）アミノ）-N，N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩（260mg、1.357mmol）及びN，N-ジメチルピリジン-4-アミン（166mg、1.357mmol）を加え、得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、デシル（（（（（2R，3S，5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（中間体13A、200mg、0.271mmol）を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM（100mL）及び水（30mL）に分配した。次いで、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18、BOSTON、0～100% CH₃OH／10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、（2R，3S，5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-（（（（（（S）-1-（デシルオキシ）-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル）アミノ）（フェノキシ）ホスホリル）オキシ）メチル）-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル デカノエート（100mg、0.110mmol、収率40.6%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=891；保持時間（0.05% TFA）=3.26分。HPLC保持時間（10mM NH₄HCO₃）=11.81分。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.01（s，1H），7.25-7.10（m，8H），7.06-7.02（m，2H），6.45-6.41（m，1H），6.20（brs，2H），5.58（dd，J=6.8，3.6 Hz，1H），4.29（dd，J=11.2，6.8 Hz，1H），4.26-4.19（m，1H），4.10（dd，J=11.2，6.0 Hz，1H），4.01（dt，J=6.8，2.0 Hz，2H），3.73（t，J=10.8 Hz，1H），2.96（d，J=6.4 Hz，2H），2.61（s，1H），2.58（t，J=7.2 Hz，1H），2.51（ddd，J=14.0，6.4，4.0 Hz，1H），2.38（t，J=7.6 Hz，2H），1.65（quint，J=7.2 Hz，2H），1.53（quint，J=7.2 Hz，2H），1.30-1.23（m，26H），0.91-

10

20

30

40

50

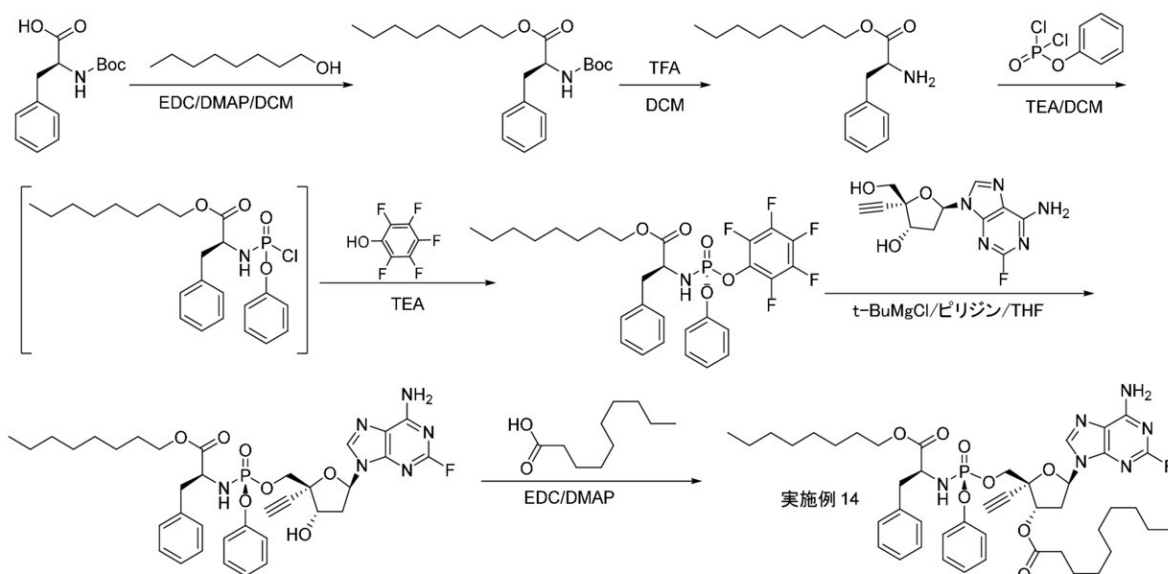
0.87 (m, 6H).

【0238】

実施例 14

【0239】

【化22】



10

20

【0240】

工程 1：オクチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート

EDC (17.34 g、90 mmol)、HOBt (11.54 g、75 mmol) 及び (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (20.0 g、75 mmol) の DCM (100 mL) 攪拌混合物に、DIPEA (39.5 mL、226 mmol) を -10°C で加えた。30 分後、オクタン-1-オール (11.78 g、90 mmol) の DCM (100 mL) 溶液を上記の溶液に加え、 25°C で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (80 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 10 : 1) を用いて精製して、オクチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (18.0 g、45.3 mmol、収率 60.0%) を白色固体として得た。LCMS ($M+H$) = 377.7 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.423 分。

30

【0241】

工程 2：オクチル L-フェニルアラニネート

TFA (80 mL、1038 mmol) 及びオクチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (18.0 g、47.7 mmol) の DCM (200 mL) 混合物を、 25°C で一晩攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物の pH を NaHCO_3 (1 N) で 8 ~ 9 に調整し、DCM (500 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) を用いて精製して、オクチル L-フェニルアラニネート (12 g、43.3 mmol、収率 91%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 - 7.27 (m, 2 H), 7.26 - 7.16 (m, 3 H), 4.09 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.72 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1 H), 3.08 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1 H), 2.87 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1 H), 1.64 - 1.57 (m, 2 H), 1.28 (s, 10 H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3 H)。

40

【0242】

50

工程 3：オクチル（（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-フェニルアラニネート

オクチル L-フェニルアラニネート（5.00 g、18.02 mmol）の無水 DCM（40 mL）攪拌溶液に、TEA（5.02 mL、36.0 mmol）を -70℃で 15 分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリド（3.80 g、18.02 mmol）の無水 DCM（50 mL）溶液を、1 時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0℃まで昇温させ、1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール（3.32 g、18.02 mmol）及びトリエチルアミン（2.51 mL、18.02 mmol）の DCM（30 mL）溶液を 20 分間かけて加え、0℃で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。白色固体（トリエチルアミン塩酸塩）を濾別し、DCM（50 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を tert-ブチルメチルエーテル（150 mL）でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを tert-ブチルメチルエーテル（2×50 mL）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの等量混合物（even mixture）を含む固体の粗生成物（22 g）を得た。粗生成物を 10% EtOAc／ヘキサン（100 mL）でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、オクチル（（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-フェニルアラニネート（2, 300 mg、3.84 mmol、収率 21.28%）を白色固体として得た（³¹P-NMR による測定で >98% de）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (dt, J = 13.3, 5.7 Hz, 6H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 4.44 (ddd, J = 15.7, 10.0, 5.8 Hz, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 2H), 3.77 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.37 - 1.12 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ³¹P NMR（162 MHz, CDCl₃）δ -1.58. 【0243】

工程 4：オクチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3-オール（0.18 g、0.614 mmol）の THF（36 mL）及びピリジン（9.00 mL）の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド（1.289 mL、1.289 mmol）を -15℃で滴下した。30 分後、オクチル（（S）-（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-フェニルアラニネート（0.552 g、0.921 mmol）の THF（5 mL）溶液を -15℃で上記溶液に滴下し、-15℃で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN／10 mM NH₄HCO₃ 水溶液）を用いて精製して、オクチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（170 mg、0.233 mmol、収率 38.0%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）= 709.0；保持時間（10 mM NH₄HCO₃）= 1.974 分。【0244】

工程 5：（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（（（（S）-（（（S）-1-（オクチルオキシ）-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート

デカン酸 (45.5 mg、0.264 mmol) の DCM (4 mL) 攪拌溶液に、DMAP (147 mg、1.199 mmol) 及び EDC (230 mg、1.199 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、オクチル ((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (170 mg、0.240 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-(オクチルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート (129 mg、0.140 mmol、収率 58.4%) を淡黄色の固体として得た。LCMS: 保持時間 (0.1% TFA) = 2.746 分。HPLC: 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 9.376 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.39 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.56 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 1H), 4.32 (ddd, J = 16.6, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 12H), 1.24 (s, 10H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 6H).

10

20

30

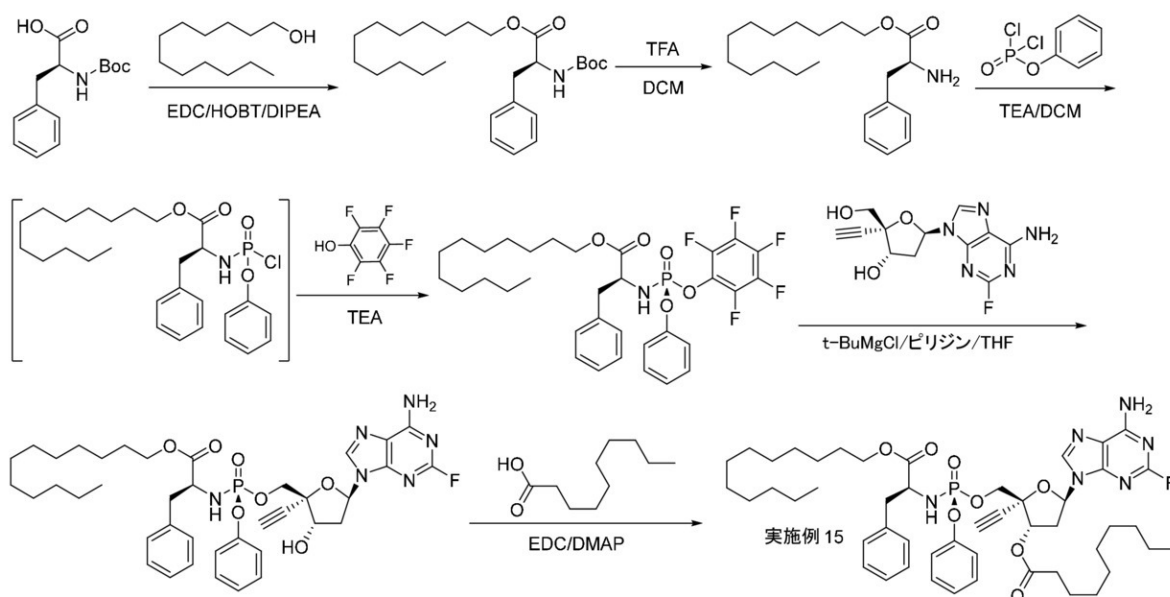
40

【0245】

実施例 15

【0246】

【化23】



【0247】

工程 1: ドデシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート

(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (15 g、56.5 mmol)

50

l)、HOBt (11.46 g、85 mmol) 及び EDC (13.01 g、67.8 mmol) の DCM (150 mL) 攪拌混合物に、TEA (7.88 mL、56.5 mmol) を 0℃ で加えた。30 分間攪拌した後、ドデカン-1-オール (10.54 g、56.5 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (80 mL) で希釈し、DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 10:1) を用いて精製して、ドデシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (14.2 g、32.2 mmol、収率 57.0%) を黄色の油状物として得た。LCMS (M+Na) = 456.4; 保持時間 (0.05% TFA) = 3.20 分。

10

【0248】

工程 2: ドデシル L-フェニルアラニネート

ドデシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (14.6 g、33.7 mmol) の DCM (150 mL) 攪拌溶液に、TFA (31.1 mL、404 mmol) を 0℃ で加えた。得られた反応混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を DCM (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ (50 mL) で中和した。有機層を分離し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 2:1) を用いて精製して、ドデシル L-フェニルアラニネート (9.4 g、27.6 mmol、収率 82%) を無色油状物として得た。LCMS (M+H) = 334.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.88 分。

20

【0249】

工程 3: ドデシル ((S)- (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル)-L-フェニルアラニネート

ドデシル L-フェニルアラニネート (4 g、11.99 mmol) の無水 DCM (25 mL) 攪拌溶液に、トリエチルアミン (1.834 mmol、13.19 mmol) を -70℃ で滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリド (2.505 g、11.87 mmol) の無水 DCM (8 mL) 溶液を滴下した。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0℃ まで昇温させ、1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (2.185 g、11.87 mmol) 及びトリエチルアミン (1.834 mL、13.19 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を滴下し、0℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、DCM (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を tert-ブチルメチルエーテル (20 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを tert-ブチルメチルエーテル (2 × 10 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。混合物を 10% EtOAc/ヘキサン (30 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、ドデシル ((S)- (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (1.8 g、2.57 mmol、収率 21.39%) を白色固体として得た (³¹P-NMR による測定で > 98% de)。LCMS (M+H) = 656.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 3.31 分。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 0.21.

30

40

【0250】

工程 3: ドデシル ((R)- (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル)-L-フェニルアラニネート

ドデシル L-フェニルアラニネート (5.9 g、17.69 mmol) の無水 DCM (40 mL) 攪拌溶液に、TEA (2.71 mL、19.46 mmol) を -70℃ で 15 分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリド (3.73 g、17.69 mmol) の無水 DCM (50 mL) 溶液を 1 時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0℃ まで昇温させ、1 時間攪拌

50

した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (3.26 g、17.69 mmol) 及びトリエチルアミン (2.71 mL、19.46 mmol) のDCM (30 mL) 溶液を20分間かけて加え、0℃で16時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、DCM (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をtert-ブチルメチルエーテル (150 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキをtert-ブチルメチルエーテル (2×50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの等量混合物を含む固体を得た。粗生成物を20% EtOAc / ヘキサン (100 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、ドデシル ((R) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L-フェニルアラニネート (2.3 g、3.51 mmol、収率19.83%、³¹P-NMRによる測定で>98% de) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 6H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 19.3, 10.1 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 13.7, 5.4 Hz, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.38 - 1.16 (m, 18H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -1.56.

10

【0251】

工程4：ドデシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

20

((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (300 mg、1.023 mmol) の無水THF (60 mL) 及びピリジン (15.0 mL) の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (2.046 mL、2.046 mmol) を-15℃で滴下した。この混合物に、ドデシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L-フェニルアラニネート (939 mg、1.432 mmol) の無水THF (20 mL) 溶液を1時間かけて滴下した。反応混合物をこの温度で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を2N NH₄Cl (10 mL) 及び水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2×150 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18カラム、BOSTON、80 g、0~100% CH₃OH / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、ドデシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (190 mg、0.248 mmol、収率24.28%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 764.9; 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 2.44分。

30

【0252】

工程4：ドデシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

40

((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (0.36 g、1.228 mmol) のTHF (100 mL) 及びピリジン (2.00 mL) の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (2.58 mL、2.58 mmol) を0℃で滴下し、反応物を25℃で30分間攪拌した。ドデシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L-フェニルアラニネート (0.805 g、1.228 mmol) のTHF (5 mL) 溶液を、-15℃で上記の溶液に滴下し、-15℃で4時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応を2M HCl (

50

10 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を NaHCO₃ 溶液 (50 mL) で洗浄し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) を用いて精製して、ドデシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (270 mg、0.353 mmol、収率 28.8%) を白色固体として得た。LCMS (M + H)⁺ = 765.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.41 分。

【0253】

工程 5: (2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((S) - ((S) - 1 - (ドデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート

デカン酸 (37.2 mg、0.216 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (15 mL) 攪拌溶液に、3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (188 mg、0.981 mmol) 及び N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (120 mg、0.981 mmol) を加えた。0.5 時間後、ドデシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.196 mmol) を加え、得られた混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。次いで、有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃OH / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((S) - ((S) - 1 - (ドデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート (129 mg、0.138 mmol、収率 70.5%) を無色油状物として得た。LCMS (M + H) = 919.3; 保持時間 (0.1% TFA) = 3.52 分。純度: 100% (254 nm)。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 11.12 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.25-7.09 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.99 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30-1.20 (m, 30H), 0.91-0.86 (m, 6H)。

【0254】

実施例 16

【0255】

10

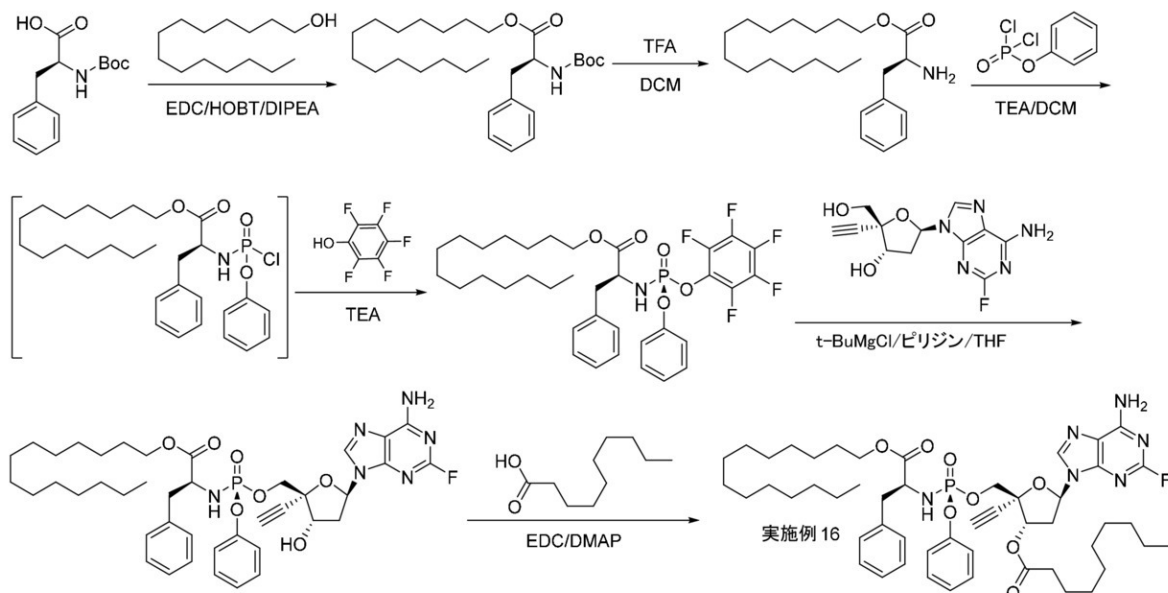
20

30

40

50

【化 2 4】



10

【0256】

工程 1：テトラデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニン (15 g、56.5 mmol)、HOBt (4.33 g、28.3 mmol) 及び EDC (16.26 g、85 mmol) の DCM (120 mL) 攪拌混合物に、DIPEA (29.6 mL、170 mmol) を 0℃ で加えた。30 分後、テトラデカン-1-オール (12.12 g、56.5 mmol) の DCM (20 mL) 溶液を加え、25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水 (80 mL) で希釈し、有機層を分離し、水相を DCM (80 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Santai、120 g、石油エーテル：EtOAc = 30 : 1) を用いて精製して、テトラデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (20 g、39.4 mmol、収率 69.8%) を黄色の油状物として得た。LCMS (M + Na) = 484.2 ; 保持時間 (10% TFA) = 3.532 分。

20

30

【0257】

工程 2：テトラデシル L-フェニルアラニネート

テトラデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (20 g、43.3 mmol) の DCM (160 mL) 攪拌混合物に、TFA (28.6 mL、372 mmol) を 0℃ で加え、25℃ で 4 時間攪拌した。LCMS は新しい化合物の存在を示した。反応物を濃縮し、残留物の pH を NaOH (1 N) で 8 ~ 9 に調整し、混合物を DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Santai、80 g、DCM : MeOH = 10 : 1) を用いて精製して、テトラデシル L-フェニルアラニネート (12 g、33.2 mmol、収率 77%) を黄色の油状物として得た。LCMS (M + H) = 362.4 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.506 分。

40

【0258】

工程 3：テトラデシル ((パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L-フェニルアラニネート

テトラデシル L-フェニルアラニネート (6.0 g、16.59 mmol) の無水 DCM (100 mL) 攪拌溶液に、トリエチルアミン (2.54 mL、18.25 mmol) を -70℃ で 15 分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリド (3.47 g、16.43 mmol) の無水 DCM (35 mL) 溶液を 1 時間かけて

50

加えた。反応混合物をこの温度でさらに30分間攪拌し、次いで、2時間かけて0℃まで昇温させ、1時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (3.02 g、16.43 mmol) 及びトリエチルアミン (2.54 mL、18.25 mmol) のDCM (30 mL) 溶液を20分間かけて加え、0℃で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、DCM (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をtert-ブチルメチルエーテル (250 mL) でトリチュレートし、次いで、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキをtert-ブチルメチルエーテル (2×50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの等量混合物を含む粗固体26 gを得た。粗生成物を20% EtOAc/ヘキサン (200 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、テトラデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (5.0 g、7.31 mmol、収率44.1%) を白色固体として得た (³¹P-NMRによる測定で>98% de: N 76107-92-A1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 6H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.10 (ddd, J = 37.7, 13.4, 5.5 Hz, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.36 - 1.14 (m, 22H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -1.57.

10

【0259】

工程4: テトラデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (0.6 g、2.046 mmol) のTHF (120 mL) 及びピリジン (30.0 mL) の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (4.30 mL、4.30 mmol) を-15℃で滴下した。次いで、反応物を25℃で30分間攪拌した。テトラデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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) (フェノキシ) -L-ホスホリルフェニルアラニネート (2.098 g、3.07 mmol) のTHF (12.5 mL) 溶液を、-15℃で上記の溶液に滴下し、-15℃で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を飽和NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、濃縮してTHFを除去した。得られた水性混合物をEtOAc (20 mL×3) で抽出し、合わせた有機相をNH₄Cl溶液 (20 mL) で洗浄し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、80 g、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、テトラデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (760 mg、0.857 mmol、収率41.9%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 793.0; 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 2.767分。

20

30

40

【0260】

工程5: (2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(テトラデシルオキシ)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 デカノエート

デカン酸 (47.8 mg、0.277 mmol) のDCM (4 mL) 攪拌溶液に、DMAP (154 mg、1.261 mmol) 及びEDC (242 mg、1.261 mmol) を加え、室温で0.5時間攪拌した。次いで、テトラデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチ

50

ニル-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-フェニルアラニネート(200mg、0.252mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。TLC(DCM:MeOH=17:1、Rf=0.45)は、新しい化合物の存在を示した。混合物を水(10mL)でクエンチし、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC(DCM:MeOH=17:1、Rf=0.45)を用いて精製して、(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(テトラデシルオキシ)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-イルデカノエート(137mg、0.139mmol、収率55.2%)を淡黄色の固体として得た。LCMS(M+H)=947.7;保持時間(0.1%TFA)=4.127分。HPLC;保持時間(10mM NH₄HCO₃)=14.764分。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.01(s, 1H), 7.25-7.21(d, J=7.6 Hz, 4H), 7.20(dd, J=6.4, 2.1 Hz, 1H), 7.15(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.13-7.08(m, 3H), 6.39(t, J=6.7 Hz, 1H), 5.99(s, 2H), 5.57(dd, J=6.6, 4.3 Hz, 1H), 4.32(ddd, J=9.6, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 4.25(dd, J=11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.13(dd, J=11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.02(t, J=6.8 Hz, 2H), 3.63(t, J=10.7 Hz, 1H), 3.00(d, J=6.4 Hz, 2H), 2.66-2.54(m, 3H), 2.40(t, J=7.6 Hz, 2H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.55-1.48(m, 2H), 1.27(d, J=2.5 Hz, 9H), 1.25(d, J=4.9 Hz, 24H), 0.90-0.86(m, 6H).

10

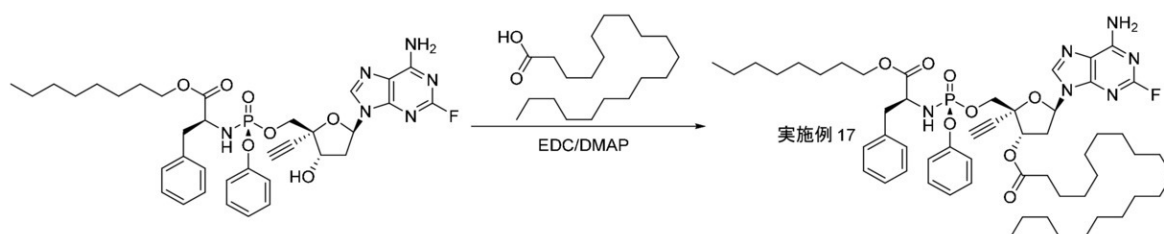
20

【0261】

実施例17

【0262】

【化25】



30

【0263】

(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-(オクチルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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-イルイコサノエート

イコサン酸(97mg、0.310mmol)のDCM(4mL)溶液に、DMAP(172mg、1.411mmol)及びEDC(270mg、1.411mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した。次いで、オクチル((S)-((S)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(テトラデシルオキシ)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-フェニルアラニネート(N77883-37、200mg、0.282mmol)のDCM(3mL)溶液を加え、室温で16時間攪拌した。TLC(DCM:MeOH=17:1、Rf=0.45)は、新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取TLC(DCM:CH₃OH=17:1、Rf=0.45)を用いて精製して、(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-(オクチルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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-イルイコサノエートを得た。

40

50

(((S) - 1 - (オクチルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート (170 mg、0.162 mmol、収率 57.4%) を白色固体として得た。HPLC ; 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) : 15.683 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.39 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.57 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67-2.53 (m, 3H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.25 (d, J = 4.2 Hz, 42H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 6H).

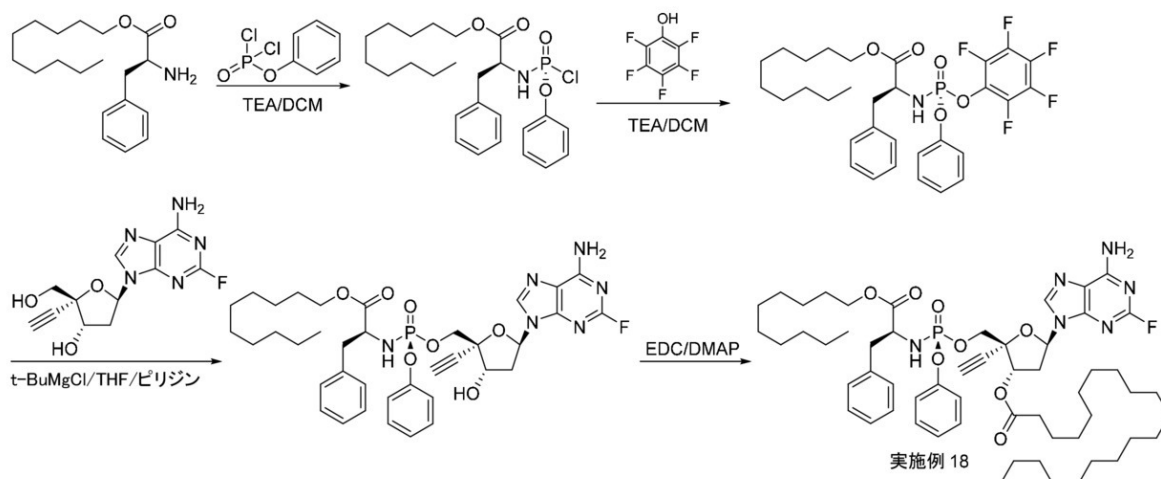
10

【0264】

実施例 18

【0265】

【化26】



20

【0266】

工程 1 : デシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート

デシル L - フェニルアラニネート (3 g、9.82 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.502 mL、10.80 mmol) を - 70 °C で滴下した。この混合物に、フェニル ホスホジクロリド (2.051 g、9.72 mmol) の無水 DCM (8 mL) 溶液を滴下した。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0 °C まで昇温させ、1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノール (1.790 g、9.72 mmol) 及びトリエチルアミン (1.502 mL、10.80 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を滴下し、0 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、DCM (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を tert - ブチルメチルエーテル (20 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを tert - ブチルメチルエーテル (2 × 10 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を 10 % EtOAc / ヘキサン (30 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収し、デシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート (1.5 g、2.390 mmol、収率 24.34%) を白色固体として得た (³¹P - NMR による測定で > 98% de)。LCMS (M + H) = 628.0 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.78 分。³¹P NMR (DMSO - d₆, 162 MHz) δ 0.22.

40

【0267】

50

工程 2: デシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート

((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (150 mg、0.511 mmol) の無水 THF (30 mL) 及びピリジン (15 mL) の溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (1.023 mL、1.023 mmol) を -15℃ で滴下した。反応混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。次いで、デシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート (642 mg、1.023 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液を -15℃ で滴下し、-15℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を 2N NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃OH / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、デシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.196 mmol、収率 38.4%) を白色固体として得た。

10

20

LCMS (M+H) = 737.0; 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 2.20 分。
[0268]

工程 3: ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((S) - ((S) - 1 - (デシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル イコサノエート

イコサン酸 (63.6 mg、0.204 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (10 mL)) 攪拌溶液に、3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (195 mg、1.018 mmol) 及び N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (124 mg、1.018 mmol) を加え、0.5 時間攪拌した。次いで、この混合物にデシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.204 mmol) を加え、25℃ で 16 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。次いで、有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 TLC (DCM / CH₃OH = 20 / 1) を用いて精製して、((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((S) - ((S) - 1 - (デシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル イコサノエート (133 mg、0.127 mmol、収率 62.5%) を無色油状物として得た。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 19.81 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 7H), 7.13-7.09 (m, 3H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31-1.20 (m, 46H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。

30

40

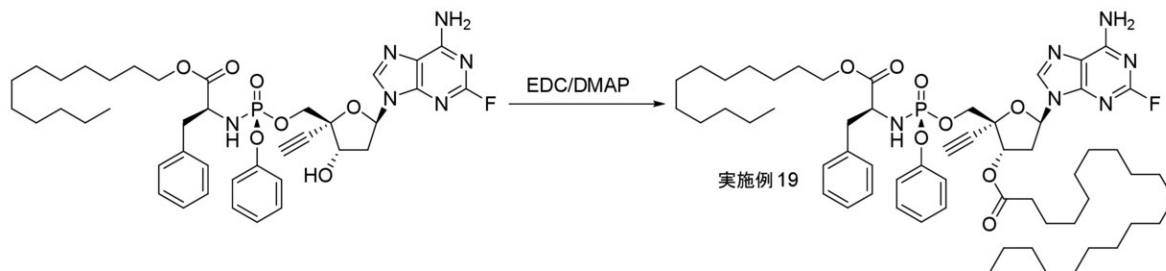
50

[0269]

実施例 19

【0270】

【化27】



10

【0271】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (ドデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル イコサノエート

イコサン酸 (57.2 mg、0.183 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (15 mL) 攪拌溶液に、3 - (((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (175 mg、0.915 mmol) 及び N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (112 mg、0.915 mmol) を加え、得られた混合物を 0.5 時間攪拌した。次いで、ドデシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (N76670-81、140 mg、0.183 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 TLC (DCM / CH₃OH = 20 / 1) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (ドデシルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル イコサノエート (103 mg、0.092 mmol、収率 50.4%) を無色油状物として得た。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 26.12 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 3H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.99 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 6.0, 4.4 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65-2.57 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (quint, J = 6.0 Hz, 2H), 1.30-1.23 (m, 50H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

20

30

40

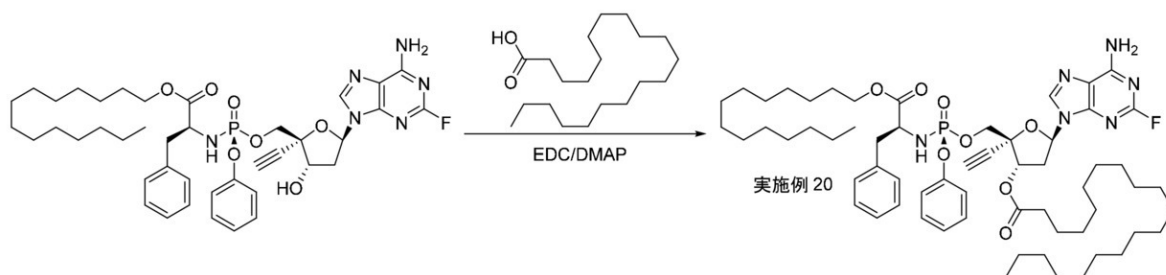
【0272】

実施例 20

【0273】

50

【化 2 8】



10

【0274】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 - (テトラデシルオキシ) 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 イコサノエート

イコサン酸 (87 mg、0.277 mmol) の DCM (4 mL) 攪拌溶液に、DMA P (154 mg、1.261 mmol) 及び EDC (242 mg、1.261 mmol) を 0℃ で加え、得られた混合物を 0.5 時間攪拌した。次いで、テトラデシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (N77883-38、200 mg、0.252 mmol) の DCM (3 mL) 溶液を 0℃ で加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (DCM : CH₃OH = 17 : 1、R_f = 0.45) は、新しい化合物の存在を示した。混合物を水 (10 mL) でクエンチし、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM : CH₃OH = 17 : 1、R_f = 0.45) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 - (テトラデシルオキシ) 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 イコサノエート (172 mg、0.149 mmol、収率 59.0%) を白色固体として得た。HPLC : 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) : 37.405 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.56 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.28 (d, J = 17.2 Hz, 54H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

20

30

【0275】

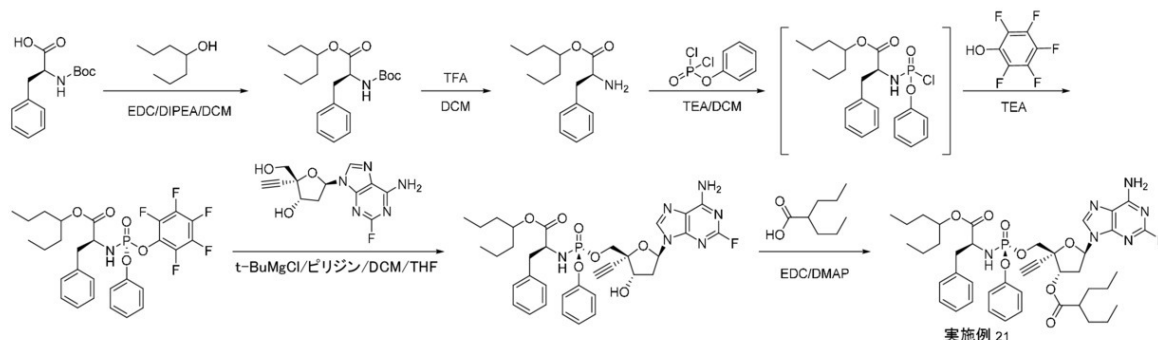
実施例 21

【0276】

40

50

【化 2 9】



10

【0 2 7 7】

工程 1：ヘプタン-4-イル (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニネート

(tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニン (40 g、151 mmol) の DCM (300 mL) 攪拌混合物に、DMAP (1.842 g、15.08 mmol) 及び EDC (37.6 g、196 mmol) を 0℃ で加えた。0.5 時間後、ヘプタン-4-オール (22.80 g、196 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を 0℃ で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。LCMS は新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水 (90 mL) で希釈し、有機層を分離し、水相を DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Santai、220 g、石油エーテル：EtOAc = 30 : 1) を用いて精製して、ヘプタン-4-イル (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニネート (45 g、124 mmol、収率 82%) を淡黄色の油状物として得た。LCMS (M + Na) = 386.1 ; 保持時間 (10% TFA) = 2.36 分。

20

【0 2 7 8】

工程 2：ヘプタン-4-イル L-フェニルアラニネート

ヘプタン-4-イル (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニネート (45 g、124 mmol) の DCM (300 mL) 攪拌混合物に、TFA (60 mL、779 mmol) を 0℃ で加え、得られた混合物を 25℃ で 5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を濃縮し、残留物の pH を NaOH (1N) で 8 ~ 9 に調整し、DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Santai、220 g、DCM : MeOH = 10 : 1) を用いて精製して、ヘプタン-4-イル L-フェニルアラニネート (30 g、114 mmol、収率 92%) を淡黄色の油状物として得た。LCMS (M + H) = 264.0 ; 時間 (0.1% TFA) = 1.516 分。

30

【0 2 7 9】

工程 3：ヘプタン-4-イル ((パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-フェニルアラニネート

ヘプタン-4-イル L-フェニルアラニネート (18.5 g、70.2 mmol) の無水 DCM (35 mL) 溶液に、トリエチルアミン (10.25 mL、73.8 mmol) を -70℃ で 15 分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリド (14.67 g、69.5 mmol) の無水 DCM (35 mL) 溶液を 1 時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0℃ まで昇温させ、1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペントフルオロフェノール (12.80 g、69.5 mmol) 及びトリエチルアミン (10.74 mL、77 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を 20 分間かけて加え、0℃ で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、

40

50

DCM (25 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を *tert*-ブチルメチルエーテル (250 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを *tert*-ブチルメチルエーテル (2×50 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、44 g の粗生成物を得た。粗生成物を 5% EtOAc / ヘキサン (200 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、ヘプタン-4-イル ((パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-フェニルアラニネート (5 g、7.19 mmol、収率 10.24%) を白色固体として得た (^{31}P -NMR による測定で >98% de)。LCMS (M+H) = 586.2; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.137 分。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.42 (tt, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50-1.39 (m, 4H), 1.26-1.16 (m, 4H), 0.84 (td, J = 7.3, 5.3 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -1.62.

10

【0280】

工程 2: ヘプタン-4-イル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (800 mg、2.73 mmol) の THF (160 mL) 及びピリジン (20 mL) の攪拌溶液に、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド (5.46 mL、5.46 mmol) を -15 °C で滴下した。反応混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。次いで、この反応混合物に、ヘプタン-4-イル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-フェニルアラニネート (2396 mg、4.09 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液を滴下し、-15 °C で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を 2N NH_4Cl (20 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) 及び水 (50 mL) に分配した。水層を EtOAc (2×150 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、120 g、0~100% CH_3CN / 10 mM NH_4HCO_3 水溶液) を用いて精製して、ヘプタン-4-イル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (700 mg、0.984 mmol、収率 36.1%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 695.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.78 分。

20

30

【0281】

工程 5: ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2 - ((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン-4-イルオキシ) - 1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 2-プロピルペンタノエート

40

2-プロピルペンタン酸 (37.7 mg、0.261 mmol) の DCM (4 mL) 攪拌溶液に、DMAP (145 mg、1.188 mmol) 及び EDC (228 mg、1.188 mmol) を 0 °C で加えた。0.5 時間後、ヘプタン-4-イル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート (165 mg、0.238 mmol) を加え、得られた混合物を 15 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留

50

物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、12g、0～100% CH₃CN／10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（（（S）-（（（S）-1-（ヘプタン-4-イルオキシ）-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 2-プロピルペンタノエート（134mg、0.153mmol、収率64.5%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=821.7；保持時間（0.1%TFA）=2.396分。HPLC保持時間（10mM NH₄HCO₃）=7.883分。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 7.99（s, 1H）, 7.25-7.21（m, 4H）, 7.20-7.17（m, 1H）, 7.17-7.13（m, 4H）, 7.10（t, J = 7.3 Hz, 1H）, 6.38（t, J = 6.6 Hz, 1H）, 5.98（s, 2H）, 5.53（dd, J = 7.0, 4.7 Hz, 1H）, 4.87-4.80（m, 1H）, 4.33（tt, J = 10.1, 6.7 Hz, 1H）, 4.20（dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H）, 4.05（dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H）, 3.65（t, J = 10.5 Hz, 1H）, 3.06（dd, J = 13.8, 6.2 Hz, 1H）, 2.94（dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H）, 2.73-2.64（m, 1H）, 2.61（s, 1H）, 2.57（ddd, J = 13.9, 6.4, 4.7 Hz, 1H）, 2.47（tt, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H）, 1.70-1.60（m, 2H）, 1.52-1.45（m, 2H）, 1.45-1.38（m, 4H）, 1.34（dd, J = 15.0, 7.4 Hz, 4H）, 1.23-1.12（m, 4H）, 0.92（td, J = 7.2, 1.6 Hz, 6H）, 0.83（td, J = 7.3, 1.5 Hz, 6H）.

10

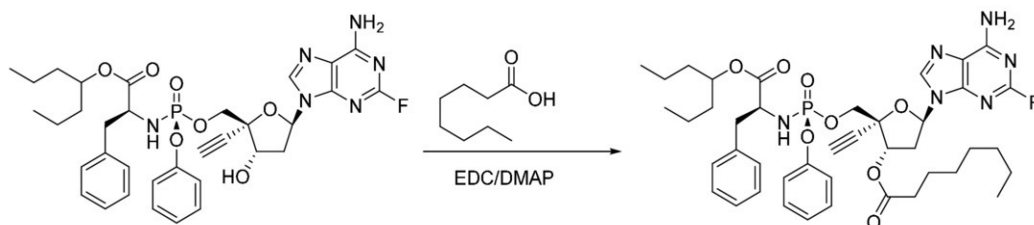
【0282】

実施例 22

20

【0283】

【化30】



実施例 22

30

【0284】

（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（（（S）-（（（S）-1-（ヘプタン-4-イルオキシ）-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 オクタノエート

オクタン酸（37.4mg、0.259mmol）の冷（氷水浴）DCM（10mL）攪拌溶液に、3-（（（エチルイミノ）メチレン）アミノ）-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩（207mg、1.080mmol）及びN,N-ジメチルピリジン-4-アミン（132mg、1.080mmol）を加え、0.5時間攪拌した。次いで、ヘプタン-4-イル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（150mg、0.216mmol）を加え、25℃で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM（100mL）及び水（30mL）に分配した。有機層をブライン（30mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、40g、0～100% CH₃CN／10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（（（S）-（（（S）-1-（ヘプタン-4-

40

50

イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 オクタノエート (107 mg、0.124 mmol、収率 57.5%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 821.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.14 分。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 8.09 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.19-7.09 (m, 6H), 6.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.24 (brs, 2H), 5.55 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43-1.19 (m, 16H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 6H).

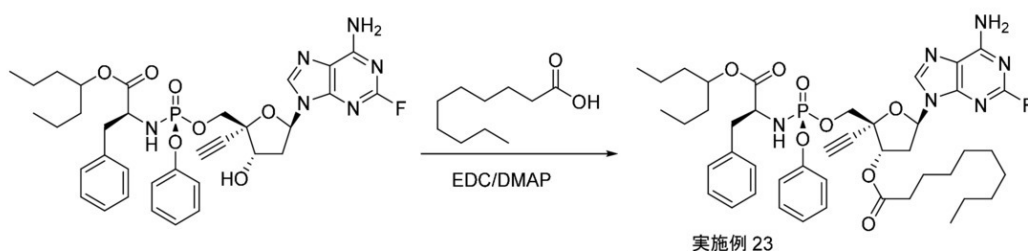
10

【0285】

実施例 23

【0286】

【化 31】



20

【0287】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 デカノエート

30

デカン酸 (44.6 mg、0.259 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (10 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (132 mg、1.080 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (207 mg、1.080 mmol) を加え、得られた混合物を 0.5 時間攪拌した。次いで、ヘプタン - 4 - イル ((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート (150 mg、0.216 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 デカノエート (150 mg、0.175 mmol、収率 81%) を無色油状物として得た。LCMS (M+H) = 849.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.28 分。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 8.72 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 4H), 7.20-7.09 (m,

40

50

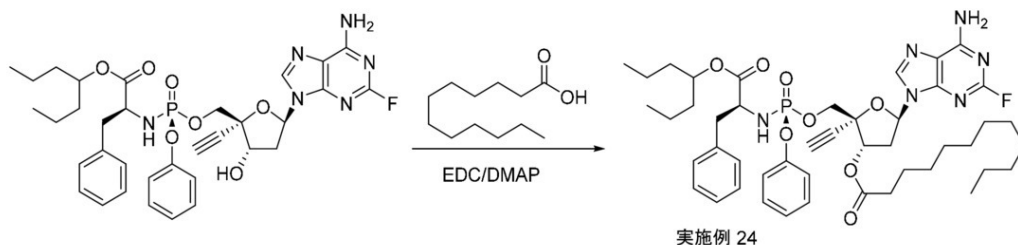
6H), 6.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.00 (brs, 2H), 5.57-5.53 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.48-1.39 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 12H), 1.24-1.15 (m, 4H), 0.90-0.80 (m, 9H).

【0288】

実施例 24

【0289】

【化32】



【0290】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 ドデカノエート

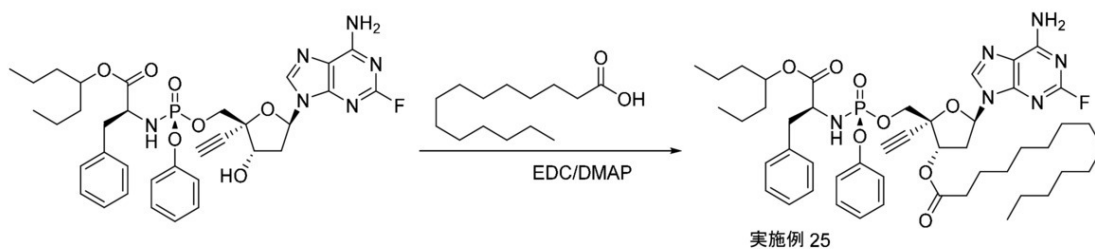
ドデカン酸 (47.6 mg、0.238 mmol) の DCM (4 mL) 攪拌溶液に、DMAP (132 mg、1.080 mmol) 及び EDC (207 mg、1.080 mmol) を 0℃ で加えた。0.5 時間後、ヘプタン - 4 - イル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート (150 mg、0.216 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を 15℃ で一晩攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、有機層を分離し、水相を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、12 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 ドデカノエート (103 mg、0.116 mmol、収率 53.5%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 877.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.837 分。HPLC: 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 9.728 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 4H), 7.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.55 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.33 (tt, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 11.1, 6.5$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 13.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.57 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 4H), 1.33-1.24 (m, 16H), 1.18 (ddd, $J = 11.7, 9.8, 6.1$ Hz, 4H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (td, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 6H).

【0291】

実施例 25

【0292】

【化33】



10

【0293】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 テトラデカノエート

テトラデカン酸 (54.2 mg、0.238 mmol) の DCM (4 mL) 攪拌溶液に、DMAP (132 mg、1.080 mmol) 及び EDC (207 mg、1.080 mmol) を 0℃ で加えた。0.5 時間後、ヘプタン - 4 - イル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.216 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を 15℃ で一晩攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、有機層を分離し、水相を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー (Sepa Flash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、12 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 テトラデカノエート (140 mg、0.153 mmol、収率 71.0%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 905.1; 保持時間 (0.1% TFA) = 3.237 分。HPLC: 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 9.766 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 4H), 7.10 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.33 (ddd, J = 16.6, 10.0, 6.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.07 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 2H), 1.47-1.38 (m, 4H), 1.32 (s, 2H), 1.26 (s, 18H), 1.23-1.14 (m, 4H), 0.85 (ddd, J = 11.2, 9.6, 4.4 Hz, 9H).

20

30

40

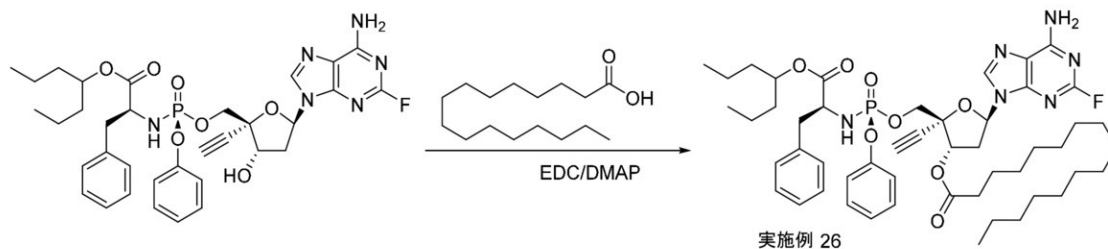
【0294】

実施例 26

【0295】

50

【化 3 4】



【0296】

10

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 パルミテート

パルミチン酸 (72.0 mg、0.281 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (10 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (132 mg、1.080 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (207 mg、1.080 mmol) を加え、得られた混合物を 0.5 時間攪拌した。次いで、ヘプタン - 4 - イル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.216 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (80 mL) 及び水 (20 mL) に分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% MeOH / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 パルミテート (161 mg、0.166 mmol、収率 77%) を淡黄色の半固体として得た。LCMS (M+H) = 933.5 ; 保持時間 (0.05% TFA) = 3.79 分。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 12.41 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 4H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.01 (brs, 2H), 5.58-5.53 (m, 1H), 4.85 (quint, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.48-1.39 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 24H), 1.22-1.12 (m, 4H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (dt, J = 7.2, 2.8 Hz, 6H).

20

30

40

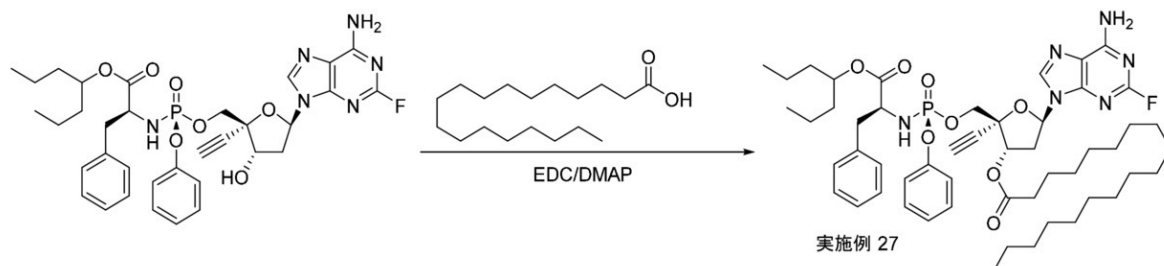
【0297】

実施例 27

【0298】

50

【化 3 5】



【0299】

10

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 ステアレート

ステアリン酸 (133 mg、0.468 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (15 mL) 攪拌溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (220 mg、1.799 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (345 mg、1.799 mmol) を加え、得られた混合物を 0.5 時間攪拌した。次いで、ヘプタン - 4 - イル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (250 mg、0.360 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% MeOH / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 ステアレート (110 mg、0.113 mmol、収率 31.3%) を淡黄色の固体として得た。LCMS (M+H) = 962.4 ; 保持時間 (0.05% TFA) = 4.29 分。HPLC 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 17.03 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 4H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.97 (brs, 2H), 5.55 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.85 (quint, J = 5.6 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49-1.39 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 28H), 1.21-1.10 (m, 4H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (dt, J = 7.6, 2.8 Hz, 6H).

20

30

40

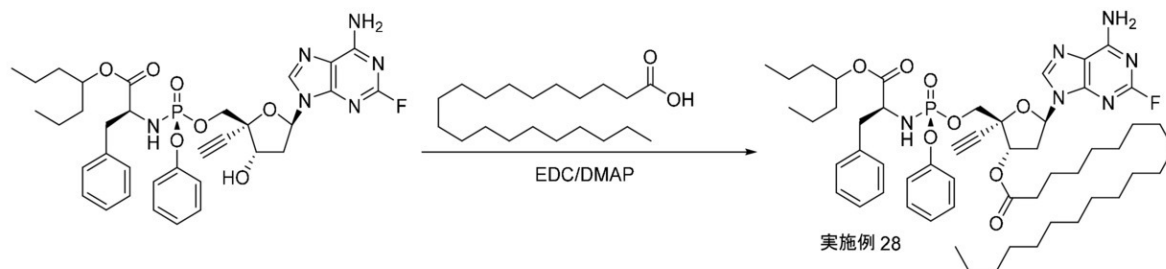
【0300】

実施例 28

【0301】

50

【化 3 6】



10

【0302】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート

イコサン酸 (82 mg、0.261 mmol) の DCM (4 mL) 攪拌溶液に、DMA P (145 mg、1.188 mmol) 及び EDC (228 mg、1.188 mmol) を 0℃ で加えた。0.5 時間後、ヘプタン - 4 - イル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (165 mg、0.238 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を 15℃ で一晩攪拌した。TLC (DCM : MeOH = 20 : 1、 $R_f = 0.3$) は、新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM : MeOH = 20 : 1、 $R_f = 0.3$) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 イコサノエート (143 mg、0.138 mmol、収率 58.1%) を白色固体として得た。HPLC : 保持時間 (10 mM NH_4HCO_3) = 13.594 分。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.54 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 12.2, 5.8$ Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 13.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 28H), 1.22-1.15 (m, 4H), 0.85 (ddd, $J = 10.4, 9.6, 4.4$ Hz, 9H).

20

30

40

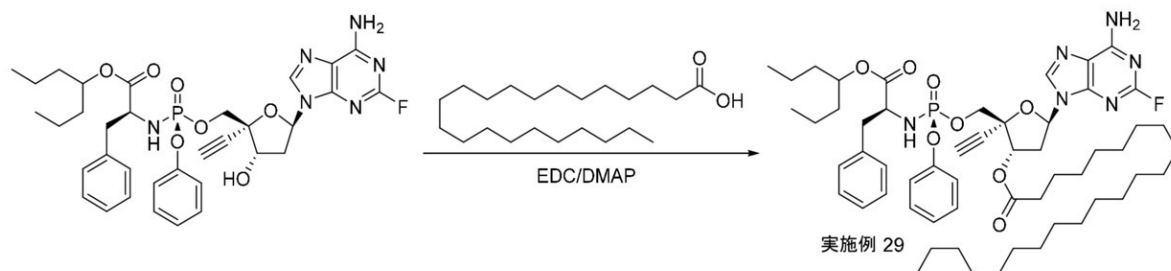
【0303】

実施例 29

【0304】

50

【化 3 7】



10

【0305】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 ドコサノエート

ドコサン酸 (89 mg、0.261 mmol) の DCM (4 mL) 攪拌溶液に、DMA P (145 mg、1.188 mmol) 及び EDC (228 mg、1.188 mmol) を 0℃ で加えた。0.5 時間後、ヘプタン - 4 - イル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (165 mg、0.238 mmol) を 0℃ で加えた。得られた混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した。TLC (DCM : MeOH = 20 : 1、Rf = 0.3) は、新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。混合物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、0 ~ 100% CH₃OH / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (ヘプタン - 4 - イルオキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 ドコサノエート (107 mg、0.104 mmol、収率 43.7%) を白色固体として得た。HPLC : 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 17.825 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 4H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 4H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 5.55 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 14.4, 7.2 Hz, 2H), 1.46-1.38 (m, 4H), 1.30 (s, 2H), 1.25 (s, 34H), 1.21-1.14 (m, 4H), 0.84 (ddd, J = 11.4, 9.2, 4.2 Hz, 9H).

20

30

40

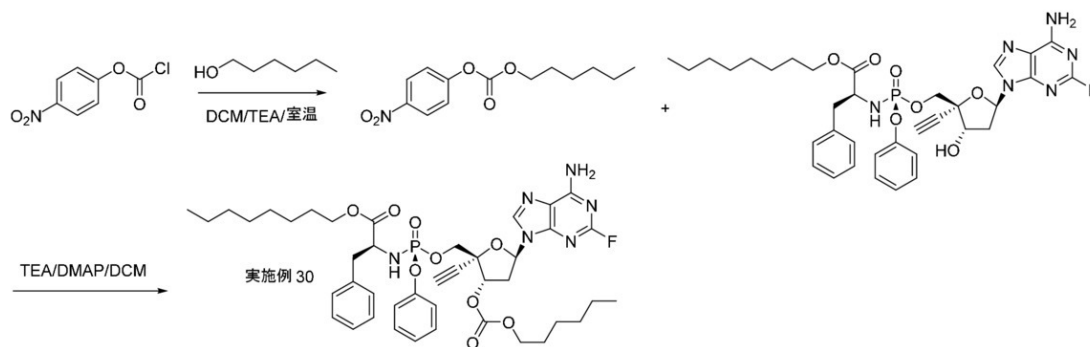
【0306】

実施例 30

【0307】

50

【化 3 8】



10

【0308】

工程 1：ヘキシル（4-ニトロフェニル）カーボネート

4-ニトロフェニルカルボノクロリデート（230 g、1141 mmol）及びヘキサン-1-オール（117 g、1141 mmol）の DCM（1000 mL）混合物に、トリエチルアミン（239 mL、1712 mmol）を加え、室温で 1 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して、粗ヘキシル（4-ニトロフェニル）カーボネート（280 g、943 mmol、収率 103%）を黄色の油状物として得、これを精製せずに次の工程で使用了。

20

【0309】

工程 2：オクチル（（S）-（（（2R，3S，5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（ヘキシルオキシ）カルボニル）オキシ）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-フェニルアラニネート

オクチル（（S）-（（（2R，3S，5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（160 mg、0.226 mmol）の DCM（10 mL）攪拌溶液に、トリエチルアミン（0.094 mL、0.677 mmol）、次いで、ヘキシル（4-ニトロフェニル）カーボネート（121 mg、0.452 mmol）を加え、室温で 2 日間攪拌した。TLC により、新たな生成物が形成されたことが示された。残留物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0~10% MeOH / DCM）を用いて精製して、オクチル（（S）-（（（2R，3S，5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（ヘキシルオキシ）カルボニル）オキシ）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-フェニルアラニネート（160 mg、0.187 mmol、収率 83%）を白色泡状物として得た。LCMS（M+H）= 837.7；保持時間（0.1% TFA）= 2.43 分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.26 - 7.05 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.47 (dd, J = 6.6, 4.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 2H), 4.27 - 4.12 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.60 (m, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.38 (dd, J = 14.2, 6.3 Hz, 2H), 1.36 - 1.15 (m, 14H). 0.89 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 6H).

30

40

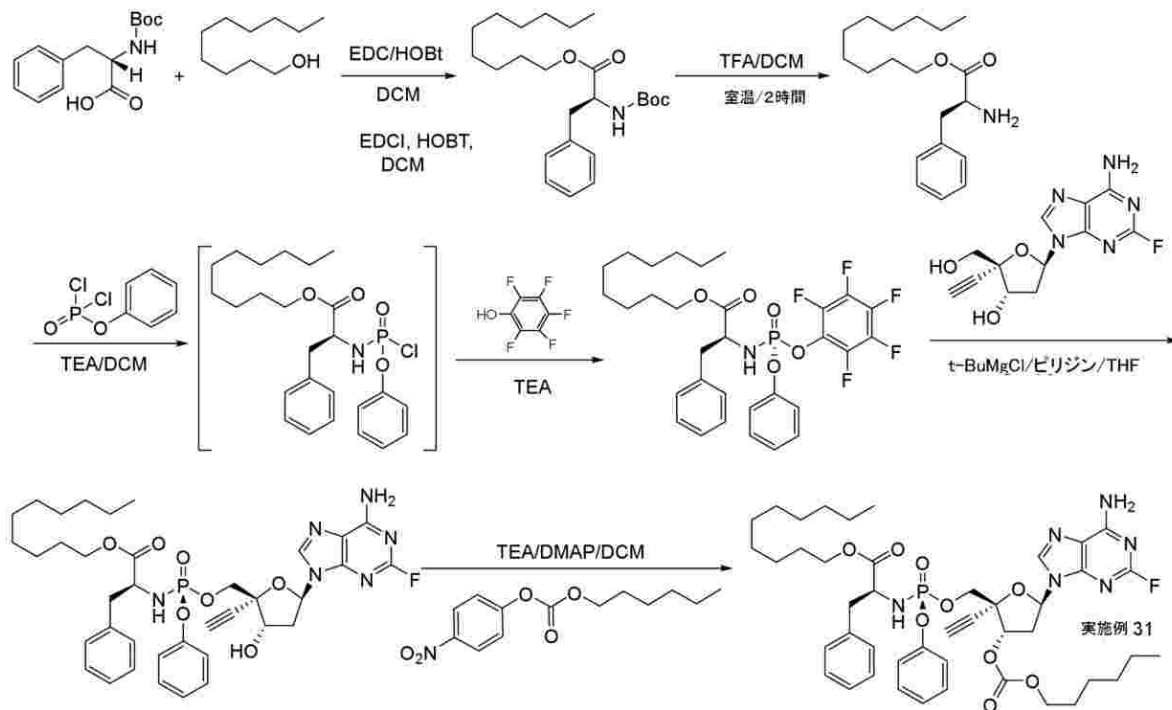
【0310】

実施例 31

【0311】

50

【化 3 9】



10

20

【0312】

工程 1：デシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L-フェニルアラニネート

デシル L-フェニルアラニネート (3 g、9.82 mmol) の DCM (20 mL) 攪拌溶液に、トリエチルアミン (1.502 mmol、10.80 mmol) を -70°C で滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリデート (2.051 g、9.72 mmol) の無水 DCM (8 mL) 溶液を滴下した。反応混合物をこの温度で 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0°C まで昇温させ、1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (1.790 g、9.72 mmol) 及びトリエチルアミン (1.502 mL、10.80 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を滴下し、 0°C で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、DCM (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を *tert*-ブチルメチルエーテル (20 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを *tert*-ブチルメチルエーテル (2 × 10 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を 10% EtOAc/ヘキサン (30 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収し、デシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L-フェニルアラニネート (1.5 g、2.390 mmol、収率 24.34%) を白色固体として得た (^3P -NMR による測定で $>98\%$ de)。LCMS (M+H) = 628.0; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.78 分。 ^3P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 0.22.

30

40

【0313】

工程 2：デシル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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-フェニルアラニネート

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-2- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (0.2 g、0.682 mmol) の THF (10 mL) 及びピリジン (2 mL) の攪拌溶液に、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド (1.432 mL、1.432 mmol) を 0°C で滴下し、 0°C で 30 分間攪拌した。デシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フ

50

エノキシ) ホスホリル) - L - フェニルアラニネート (0.428 g、0.682 mmol) の THF (25 mL) 溶液を、-15℃で上記溶液に滴下し、-15℃で16時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応を2M HCl (10 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をNaHCO₃ 溶液 (50 mL) で洗浄し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0~10% MeOH / DCM) を用いて精製して、デシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (160 mg、0.217 mmol、収率31.8%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.07 (m, 8H), 6.31 (dd, J = 7.4, 4.3 Hz, 1H), 6.06 - 5.72 (m, 2H), 4.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.12 (m, 3H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.55 (m, 3H), 1.53 (s, 2H), 1.26 (d, J = 23.2 Hz, 14H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

【0314】

工程3: デシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - ((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) 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 - フェニルアラニネート

20

デシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (140 mg、0.190 mmol) の DCM (10 mL) 攪拌混合物に、トリエチルアミン (0.079 mL、0.570 mmol)、次いで、ヘキシル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (102 mg、0.380 mmol) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0~10% MeOH / DCM) を用いて精製して、デシル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - ((ヘキシルオキシ) カルボニル) オキシ) 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 - フェニルアラニネート (130 mg、0.150 mmol、収率79%) を白色泡状物として得た。LCMS (M+H) = 865.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.60分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.05 - 5.64 (m, 2H), 5.48 (dd, J = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (ddd, J = 13.6, 10.4, 5.0 Hz, 2H), 4.17 (dt, J = 16.5, 5.8 Hz, 3H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.83 - 2.62 (m, 3H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.38 (dd, J = 15.0, 6.4 Hz, 2H), 1.35 - 1.21 (m, 18H), 0.89 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 6H).

30

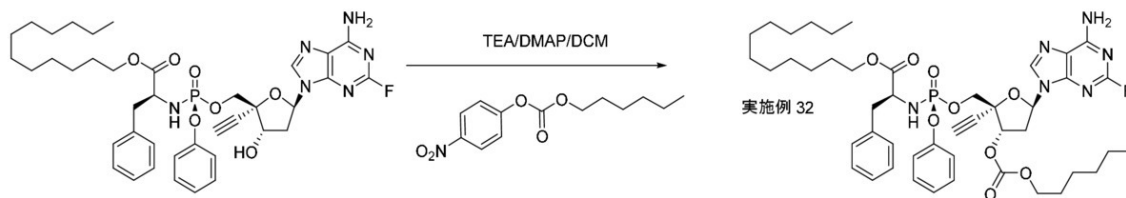
40

【0315】

実施例32

【0316】

【化 4 0】



【0317】

ドデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

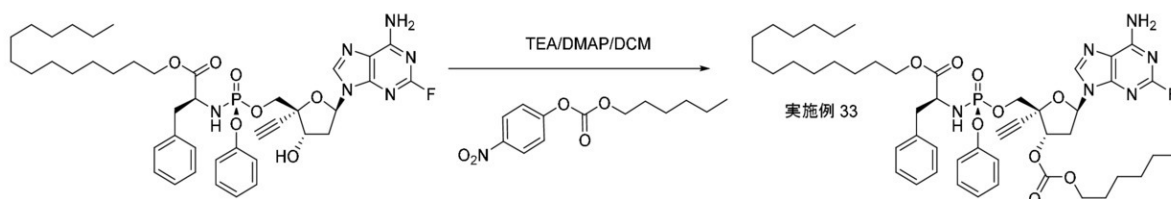
ドデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (252 mg、0.329 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.138 mL、0.988 mmol) 及び DMAP (40.3 mg、0.329 mmol)、次いで、ヘキシル (4-ニトロフェニル) カルボネート (176 mg、0.659 mmol) を加え、室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~5% MeOH/DCM) を用いて精製して、ドデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (120 mg、0.131 mmol、収率39.8%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 892.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.517分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.26 - 7.04 (m, 10H), 6.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 4.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.69 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.46 - 1.07 (m, 24H), 0.89 (d, J = 8.0 Hz, 6H).

【0318】

実施例 33

【0319】

【化 4 1】



【0320】

テトラデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

テトラデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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－フェニルアラニネート (150 mg、0.189 mmol) のDCM (10 mL) 攪拌混合物に、トリエチルアミン (0.026 mL、0.189 mmol) 及びDMAP (23.11 mg、0.189 mmol) 、次いで、ヘキシル (4－ニトロフェニル) カーボネート (101 mg、0.378 mmol) を加え、反応混合物を23℃で2日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカカラム40 g、0～10% MeOH/DCM) を用いて精製して、テトラデシル ((S)－((2R, 3S, 5R)－5－(6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル)－2－エチニル－3－((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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－フェニルアラニネート (125 mg、0.135 mmol、収率71.4%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 920.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.849分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.47 (dd, J = 6.6, 4.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.13 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.61 (m, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 26H), 0.89 (dt, J = 10.1, 6.9 Hz, 6H).

10

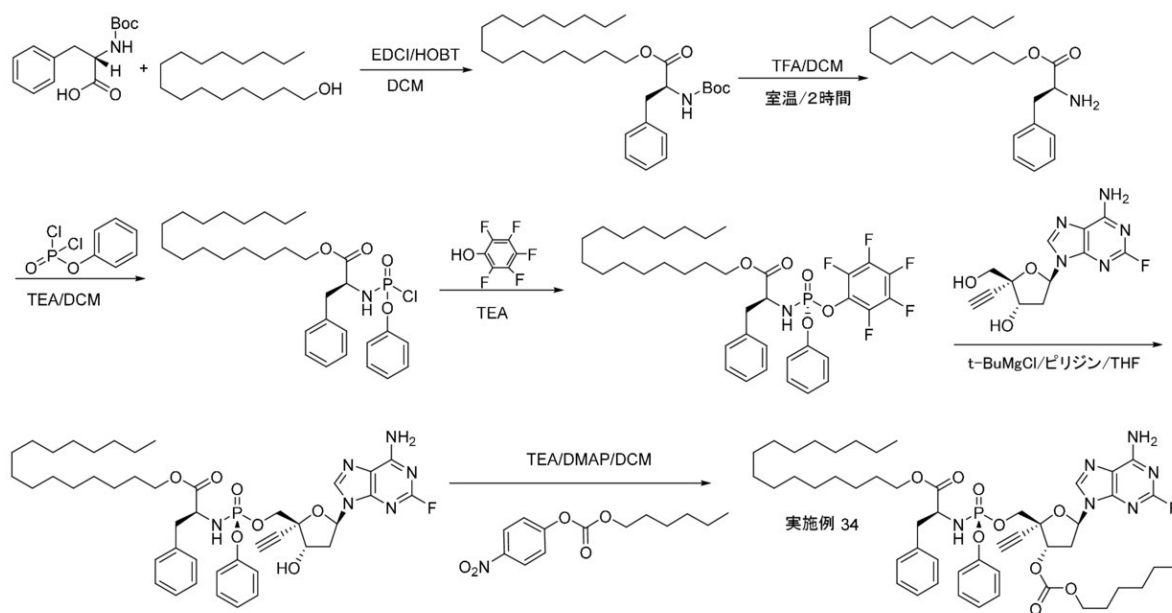
【0321】

実施例34

【0322】

20

【化42】



30

【0323】

40

工程1：ヘキサデシル (tert-ブトキシカルボニル)－L－フェニルアラニネート (tert-ブトキシカルボニル)－L－フェニルアラニン (20 g、75 mmol) 、HOBt (15.28 g、113 mmol) 及びEDC (17.34 g、90 mmol) のDCM (150 mL) 攪拌混合物に、TEA (10.51 mL、75 mmol) を0℃で加えた。30分後、ヘキサデカン－1－オール (18.28 g、75 mmol) を加え、得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (80 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層をDCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 100：0～10：1) を用いて精製して、ヘキサデシル (tert-ブトキシカルボニル)－

50

Ｌ－フェニルアラニネート（１７．２ｇ、３５．１ｍｍｏｌ、収率４６．６％）を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 6.9, 5.7 Hz, 2H), 3.19 - 2.85 (m, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 22H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0324】

工程２：ヘキサデシル　Ｌ－フェニルアラニネート

ヘキサデシル　（*tert*-ブトキシカルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（１７ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）のDCM（７５ｍＬ）攪拌溶液に、TFA（３０ｍＬ、３８９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。５分後、混合物を１５℃で２時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を濃縮し、残留物をDCM（１００ｍＬ）で希釈し、飽和Na₂CO₃でpHを８～９に調整した。有機層を分離し、水層をDCM（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝２０：１）を用いて精製して、ヘキサデシル　Ｌ－フェニルアラニネート（１３ｇ、３３．４ｍｍｏｌ、収率８６％）を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 4.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 9.3 Hz, 28H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0325】

工程３：ヘキサデシル　（（*S*）－（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－フェニルアラニネート

ヘキサデシル　Ｌ－フェニルアラニネート（１０ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）の無水DCM（１００ｍＬ）攪拌溶液に、トリエチルアミン（３．９４ｍＬ、２８．２ｍｍｏｌ）を０℃で１５分間かけて滴下した。この混合物に、フェニルホスホン酸ジクロリド（５．００ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）の無水DCM（５０ｍＬ）溶液を１時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに３０分間攪拌し、次いで、２時間かけて０℃まで昇温させ、１時間攪拌した。この混合物に、２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェノール（４．７２ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）及びTEA（３．９４ｍＬ、２８．２ｍｍｏｌ）のDCM（３０ｍＬ）溶液を２０分間かけて加え、０℃で１６時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。白色固体（トリエチルアミン塩酸塩）を濾別し、DCM（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を*tert*-ブチルメチルエーテル（１５０ｍＬ）でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを*tert*-ブチルメチルエーテル（２×１００ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの等量混合物を含む粗固体１２ｇを得た。混合物を２０％EtOAc／ヘキサン（１００ｍＬ）でトリチュレートし、固体を濾過により回収し、ヘキサデシル　（（*S*）－（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－フェニルアラニネート（５．２ｇ、６．９４ｍｍｏｌ、収率２７．０％）を白色固体として得た（³¹P-NMRによる測定で＞９８％ *de*）。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 8H), 7.13 - 6.93 (m, 2H), 4.44 (ddd, J = 15.6, 10.1, 5.8 Hz, 1H), 4.07 (ddt, J = 10.7, 6.7, 5.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.19 - 2.96 (m, 3H), 1.70 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.40 (dd, J = 15.5, 8.2 Hz, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 26H), 0.91 - 0.82 (m, 3H). ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ -1.57.

【0326】

工程４：ヘキサデシル　（（*S*）－（（（２*R*，３*S*，５*R*）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９*H*－プリン－９－イル）－２－エチニル－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－フェニルアラニネート

（２*R*，３*S*，５*R*）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９*H*－プリン－９－イル）

－2－エチニル－2－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－3－オール（0.3 g、1.023 mmol）のTHF（20 mL）及びピリジン（1.0 mL）の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド（2.148 mL、2.148 mmol）を0℃で滴下した。次いで、反応物を25℃で30分間攪拌した。（2R, 3S, 5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－2－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－3－オール（0.3 g、1.023 mmol）のTHF（20 mL）溶液を、上記溶液に－15℃で滴下し、－15℃で12時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を2M HCl（10 mL）でクエンチし、EtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃溶液（20 mL）で洗浄し、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（25 g、DCM：MeOH＝20：1）を用いて精製して、ヘキサデシル（（S）－（（（2R, 3S, 5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－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－フェニルアラニネート（301 mg、0.348 mmol、収率34.0%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.90 (s, 1H), 7.25 - 7.01 (m, 10H), 6.31 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 20.5, 8.5 Hz, 3H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 - 2.53 (m, 2H), 1.56 (d, J = 27.4 Hz, 3H), 1.35 - 1.14 (m, 28H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

10

20

【0327】

工程5：ヘキサデシル（（S）－（（（2R, 3S, 5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－3－（（（ヘキシロキシ）カルボニル）オキシ）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－フェニルアラニネート

ヘキサデシル（（S）－（（（2R, 3S, 5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－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－フェニルアラニネート（300 mg、0.365 mmol）のDCM（20 mL）攪拌混合物に、トリエチルアミン（0.153 mL、1.096 mmol）、DMAP（44.6 mg、0.365 mmol）及びヘキシル（4－ニトロフェニル）カーボネート（195 mg、0.731 mmol）をN₂下、15℃で加え、20℃で2日間攪拌した。LCMSは新しい生成物の存在を示した。反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0～10% MeOH／DCM）を用いて精製して、ヘキサデシル（（S）－（（（2R, 3S, 5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－3－（（（ヘキシロキシ）カルボニル）オキシ）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－フェニルアラニネート（120 mg、0.124 mmol、収率34.0%）を得た。LCMS（M+H）＝948.7；保持時間（0.1% TFA）＝3.80分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.95 (s, 1H), 7.27 - 7.03 (m, 10H), 6.48 - 6.26 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.48 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 3H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.36 - 1.17 (m, 34H), 0.89 (dt, J = 10.3, 6.9 Hz, 6H).

30

40

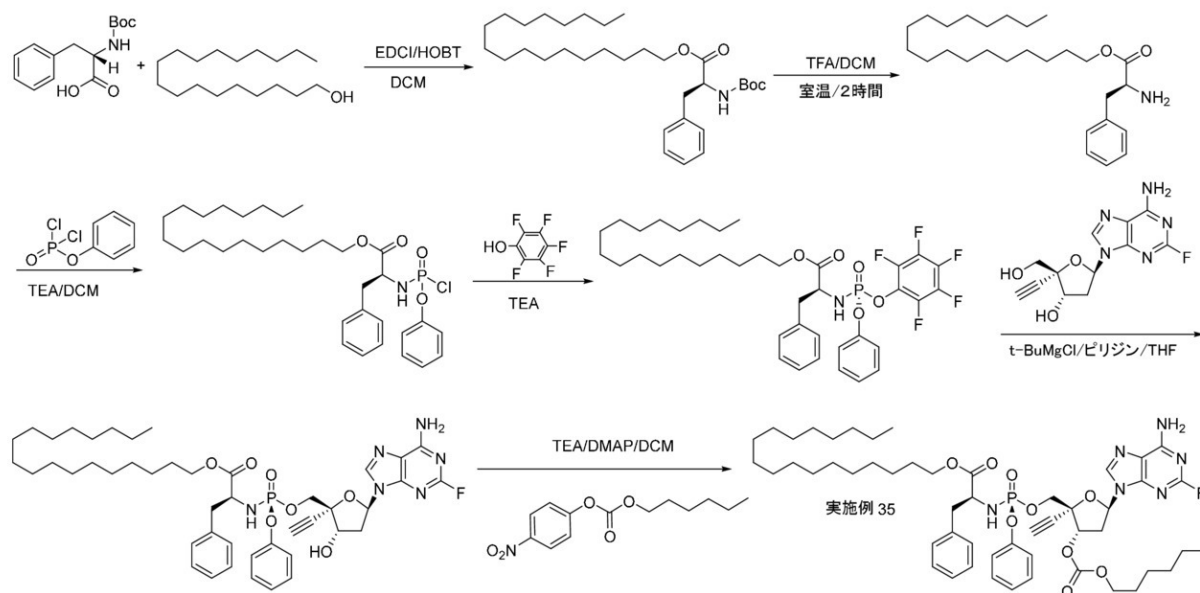
【0328】

実施例35

【0329】

50

【化 4 3】



10

【0330】

工程 1：オクタデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニン (20 g、75 mmol)、HOBt (15.28 g、113 mmol) 及び EDC (17.34 g、90 mmol) の DCM (150 mL) 攪拌混合物に、TEA (10.51 mL、75 mmol) を 0℃ で加えた。30 分後、オクタデカン-1-オール (20.39 g、75 mmol) を加え、得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (40 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 100 : 0 ~ 10 : 1) を用いて精製して、オクタデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (20.2 g、39.0 mmol、収率 51.8%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.29 - 1.22 (m, 28H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

【0331】

工程 2：オクタデシル L-フェニルアラニネート

オクタデシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (20 g、38.6 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (150 mL) 攪拌溶液に、TFA (50 mL、649 mmol) を加えた。5 分後、混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC は新しい化合物の存在を示した。反応混合物を濃縮し、残留物を DCM (100 mL) で希釈し、飽和 Na₂CO₃ で pH を 8 ~ 9 に調整した。有機層を分離し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) を用いて精製して、オクタデシル L-フェニルアラニネート (14.6 g、35.0 mmol、収率 53.9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 4.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 9.3 Hz, 30H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

40

【0332】

50

工程 3：オクタデシル ((S)-((パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート

オクタデシル L-フェニルアラニネート (14.1 g、33.8 mmol) の無水 DCM (200 mL) 攪拌溶液に、トリエチルアミン (5.16 mL、37.1 mmol) を -70℃ で 15 分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホジクロリデート (7.05 g、33.4 mmol) の無水 DCM (50 mL) 溶液を 1 時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0℃ まで昇温させ、1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (6.15 g、33.4 mmol) 及びトリエチルアミン (5.16 mL、37.1 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を 20 分間かけて加え、0℃ で 4 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、DCM (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、次いで、残留物を tert-ブチルメチルエーテル (500 mL) でトリチュレートした。トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを tert-ブチルメチルエーテル (2×50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの等量混合物を含む粗固体 25 g を得た。混合物を 20% EtOAc/ヘキサン (400 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収し、オクタデシル ((S)-((パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (10 g、13.52 mmol、収率 40.0%) を白色固体として得た (³¹P-NMR による測定で >98% de: N76107-96-A1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.77 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 39.1, 13.8, 6.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.26 (s, 30H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -1.57.

10

20

【0333】

工程 4：オクタデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール (0.3 g、1.023 mmol) の THF (40 mL) 及びピリジン (2.000 mL) の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (2.148 mL、2.148 mmol) を 0℃ で滴下し、反応物を 25℃ で 30 分間攪拌した。オクタデシル ((S)-((パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (0.984 g、1.330 mmol) の THF (20 mL) 溶液を上記溶液に -15℃ で滴下し、-15℃ で 4 時間攪拌した。TLC は新しい化合物の存在を示した。反応混合物を 2 M HCl (20 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ 溶液 (20 mL) で洗浄し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (0~10% MeOH/DCM) を用いて精製して、オクタデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (320 mg、0.362 mmol、収率 35.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.26 - 7.04 (m, 10H), 6.31 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 6.28 - 5.93 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.61 (m, 3H), 1.51 (s, 2H), 1.24 (d, J = 9.7 Hz, 30H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

40

【0334】

工程 5：オクタデシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-

50

フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

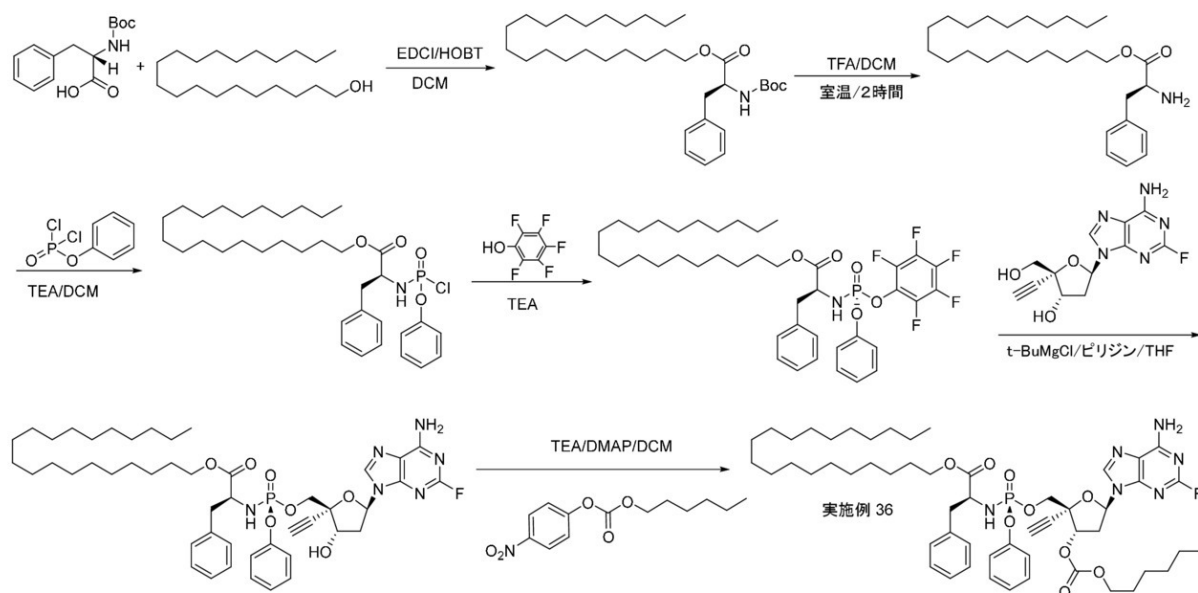
オクタデシル ((S)- (((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (320 mg、0.377 mmol) のDCM (20 mL) 攪拌混合物に、トリエチルアミン (0.158 mL、1.131 mmol)、DMAP (46.0 mg、0.377 mmol) 及びヘキシル (4-ニトロフェニル) カーボネート (403 mg、1.508 mmol) を、N₂下、15℃で加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (25 g、0~7% MeOH/DCM) を用いて精製して、オクタデシル ((S)- (((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (191 mg、0.188 mmol、収率49.8%) を淡黄色の固体として得た。LCMS; 保持時間 (0.1% TFA) = 4.08分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 10H), 6.92 - 6.44 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.2, 6.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 4H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.44 - 1.15 (m, 36H), 0.89 (dt, J = 10.3, 6.9 Hz, 6H).

【0335】

実施例 36

【0336】

【化44】



【0337】

工程 1: イコシル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート

(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (20 g、75 mmol)、HOBt (15.28 g、113 mmol) 及び EDC (17.34 g、90 mmol) のDCM (150 mL) 攪拌混合物に、TEA (10.51 mL、75 mmol) を0℃で加えた。30分後、イコサン-1-オール (22.51 g、75 mmol) を加え、得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (80 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層をDCM (100 mL ×

2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル： EtOAc = 100 : 0 ~ 10 : 1）を用いて精製して、イコシル（*tert*-ブトキシカルボニル）-*L*-フェニルアラニネート（20 g、36.6 mmol、収率48.6%）を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.08 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.07 (tt, J = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (s, 34H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0338】

工程2：イコシル *L*-フェニルアラニネート

イコシル（*tert*-ブトキシカルボニル）-*L*-フェニルアラニネート（19.5 g、35.7 mmol）の冷（氷水浴）DCM（150 mL）攪拌溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸を加えた。5分後、混合物を25℃で2時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を濃縮し、残留物をDCM（100 mL）で希釈し、飽和 Na_2CO_3 でpHを8~9に調整した。有機層を分離し、水層をDCM（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（80 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM： MeOH = 20 : 1）を用いて精製して、イコシル *L*-フェニルアラニネート（14.5 g、32.5 mmol、収率91%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 4.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 9.3 Hz, 34H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0339】

工程3：イコシル（（*S*）-（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-*L*-フェニルアラニネート

イコシル *L*-フェニルアラニネート（12.6 g、28.3 mmol）の無水DCM（100 mL）攪拌溶液に、トリエチルアミン（4.32 mL、31.1 mmol）を-70℃で15分間かけて滴下した。この混合物に、フェニルホスホロジクロリデート（5.90 g、28.0 mmol）の無水DCM（35 mL）溶液を1時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに30分間攪拌し、次いで、2時間かけて0℃まで昇温させ、1時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール（5.15 g、28.0 mmol）及びトリエチルアミン（4.32 mL、31.1 mmol）のDCM（30 mL）溶液を20分間かけて加え、0℃で4時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。白色固体（トリエチルアミン塩酸塩）を濾別し、DCM（50 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を*tert*-ブチルメチルエーテル（250 mL）でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを*tert*-ブチルメチルエーテル（2×50 mL）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの等量混合物を含む26 gの粗固体を得た。混合物を20% EtOAc / ヘキサン（200 mL）でトリチュレートし、固体を濾過により回収し、イコシル（（*S*）-（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-*L*-フェニルアラニネート（5 g、6.51 mmol、収率23.04%）を白色固体として得た（ ^{31}P -NMRによる測定で>98% de）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.77 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 39.1, 13.8, 6.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.26 (s, 34H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -1.57.

【0340】

工程4：イコシル（（*S*）-（（（2*R*, 3*S*, 5*R*）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9*H*-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール(0.3g、1.023mmol)のTHF(40mL)及びピリジン(2.000mL)の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド(2.148mL、2.148mmol)を0℃で滴下した。次いで、反応物を25℃で30分間攪拌した。イコシル((S)-((S)-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(1.257g、1.637mmol)のTHF(20mL)溶液を、-15℃で上記溶液に滴下し、-15℃で4時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応を2M HCl(20mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃溶液(20mL)で洗浄し、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100/0~10/1)を用いて精製して、イコシル((S)-((S)-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(330mg、0.365mmol、収率35.6%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.90(s, 1H), 7.26 - 7.04(m, 10H), 6.31(dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 6.28 - 5.93(m, 2H), 4.71(s, 1H), 4.35 - 4.15(m, 3H), 4.02(t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.95(t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82(s, 1H), 2.99(d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.61(m, 3H), 1.51(s, 2H), 1.24(d, J = 9.7 Hz, 3H), 0.88(t, J = 6.8 Hz, 3H).
【0341】

工程5：イコシル((S)-((S)-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

イコシル((S)-((S)-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(330mg、0.376mmol)のDCM(20mL)攪拌混合物に、トリエチルアミン(0.157mL、1.129mmol)、DMAP(46.0mg、0.376mmol)及びヘキシル(4-ニトロフェニル)カーボネート(402mg、1.505mmol)を、N₂下、15℃で加えた。混合物を15℃で3日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(25g、0~7% MeOH/DCM)を用いて精製して、イコシル((S)-((S)-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート(150mg、0.149mmol、収率39.7%)を白色固体として得た。HPLC: RT(10mM NH₄HCO₃) = 22.56分。¹H NMR: N78913-5-A1。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.97(s, 1H), 7.26 - 7.04(m, 10H), 6.38(s, 1H), 6.32 - 5.98(m, 2H), 5.47(s, 1H), 4.31(s, 2H), 4.19(s, 3H), 4.02(s, 2H), 3.77(s, 1H), 3.01(s, 2H), 2.67(s, 3H), 1.69(d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.52(s, 2H), 1.45 - 1.16(m, 40H), 0.95 - 0.83(m, 6H).

【0342】

実施例37

【0343】

10

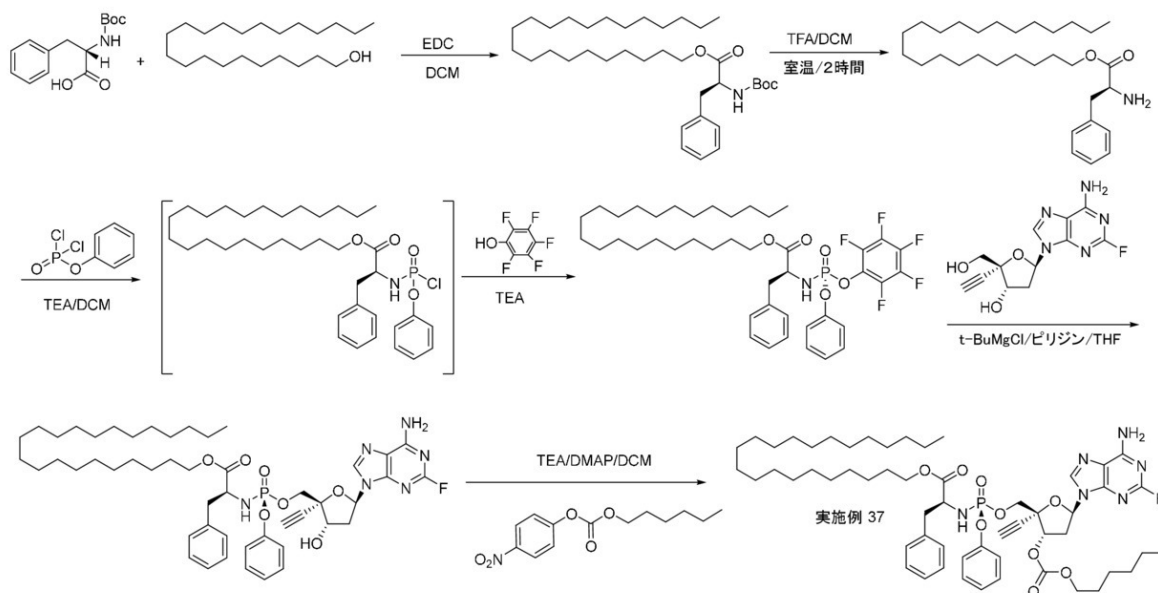
20

30

40

50

【化 4 5】



10

【0344】

工程 1：ドコシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート

ドコサン-1-オール (19.70 g、60.3 mmol)、(tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニン (16 g、60.3 mmol)、EDC (17.34 g、90 mmol)、イミダゾール (12.32 g、181 mmol)、DIPEA (31.6 mL、181 mmol) 及び (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニン (16 g、60.3 mmol) の DCM (500 mL) 混合物を、25℃で16時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (250 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAc = 20 : 1) を用いて精製して、ドコシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (12 g、20.91 mmol、収率 34.7%) を白色固体として得た。H NMR : N76106-76-A 1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.06 (m, 5H), 4.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.17 - 3.94 (m, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (s, 38H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

【0345】

工程 2：ドコシル L-フェニルアラニネート

ドコシル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (12 g、20.91 mmol) の冷 (氷水浴) DCM (500 mL) 攪拌溶液に、TFA (16.11 mL、209 mmol) を加えた。5分後、混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応混合物を水及び飽和 Na₂CO₃で洗浄した。合わせた水層を DCM (400 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) を用いて精製して、ドコシル L-フェニルアラニネート (10 g、19.00 mmol、収率 91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 6.96 (m, 5H), 4.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 1.71 - 1.51 (m, 4H), 1.26 (s, 38H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

40

【0346】

工程 3：ドコシル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L-フェニルアラニネート

50

ドコシル L-フェニルアラニネート (16 g、33.8 mmol) の無水DCM (100 mL) 攪拌溶液に、トリエチルアミン (5.16 mL、37.1 mmol) を -70 °C で15分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリデート (7.05 g、33.4 mmol) の無水DCM (35 mL) 溶液を1時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに30分間攪拌し、次いで、2時間かけて0 °Cまで昇温させ、1時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (6.15 g、33.4 mmol) 及びトリエチルアミン (5.16 mL、37.1 mmol) のDCM (30 mL) 溶液を20分間かけて加え、0 °Cで4時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、DCM (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をtert-ブチルメチルエーテル (250 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキをtert-ブチルメチルエーテル (2×50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの等量混合物を含む粗固体21 gを得た。混合物を20% EtOAc/ヘキサン (200 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収し、ドコシル ((S)-((パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (5.5 g、6.91 mmol、収率20.46%) を白色固体として得た (³¹P-NMRによる測定で>98% de: N76107-98-A1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.77 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 39.1, 13.8, 6.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.26 (s, 38H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -1.57.

10

20

【0347】

工程4: ドコシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール (0.3 g、1.023 mmol) のTHF (40 mL) 及びピリジン (2.0 mL) の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (2.148 mL、2.148 mmol) を0 °Cで滴下した。次いで、反応物を25 °Cで30分間攪拌した。ドコシル ((S)-((パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (1.628 g、2.046 mmol) のTHF (20 mL) 溶液を、-15 °Cで上記溶液に滴下し、-15 °Cで4時間攪拌した。TLCは新しい化合物の存在を示した。反応を2 M HCl (20 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃ 溶液 (20 mL) で洗浄し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) を用いて精製して、ドコシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (340 mg、0.362 mmol、収率35.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 10H), 6.31 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 6.26 - 5.83 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 3H), 4.07 - 3.95 (m, 3H), 3.80 (s, 1H), 2.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.55 (m, 3H), 1.51 (s, 2H), 1.36 - 1.04 (m, 38H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

40

【0348】

工程5: ドコシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシロキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

50

ドコシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (340 mg、0.376 mmol) の DCM (20 mL) 攪拌混合物に、トリエチルアミン (0.157 mL、1.127 mmol)、DMAP (45.9 mg、0.376 mmol) 及びヘキシル (4-ニトロフェニル) カーボネート (402 mg、1.503 mmol) を、N₂ 下、15 °C で加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (25 g、0~7% MeOH / DCM) を用いて精製して、ドコシル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (166 mg、0.161 mmol、収率 42.8%) を白色固体として得た。HPLC: RT (10 mM NH₄HCO₃) = 17.516 分。¹H NMR: N78913-6-A1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.27 - 7.02 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 5.60 - 5.40 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 10.9, 6.4 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.08 - 2.91 (m, 2H), 2.70 (d, J = 30.0 Hz, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.43 - 1.10 (m, 44H), 0.89 (dt, J = 10.2, 6.8 Hz, 6H).

10

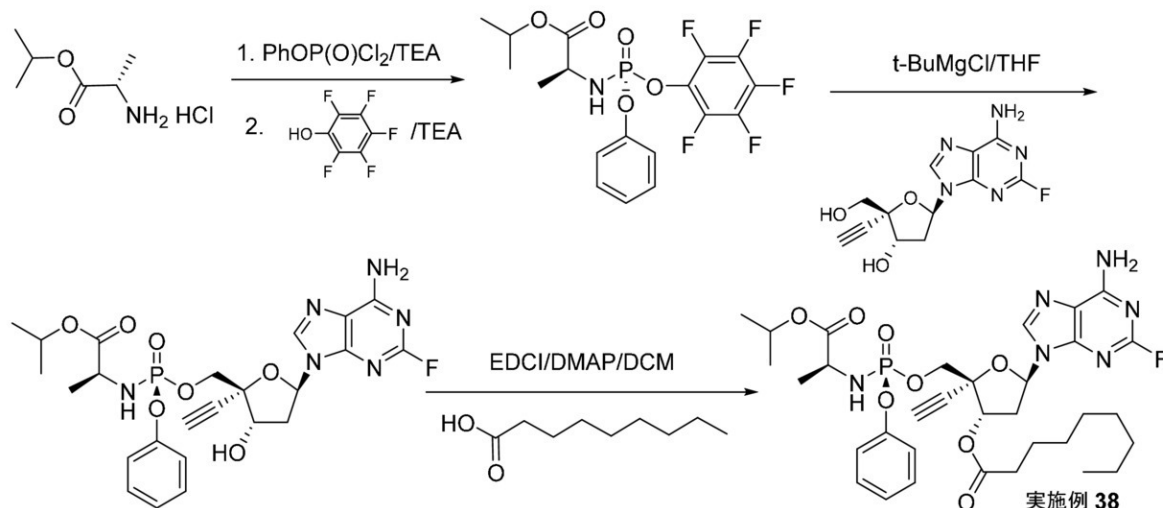
20

【0349】

実施例 38

【0350】

【化46】



30

【0351】

工程 1: イソプロピル ((S)-((パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート (N76107-86)

40

イソプロピル L-アラニネート塩酸塩 (8.0 g、47.7 mmol) の無水ジクロロメタン (50 mL) 攪拌溶液に、TEA (13.77 mL、99 mmol) を -70 °C で15分間かけて滴下した。この混合物に、フェニルホスホン酸ジクロリド (9.21 g、47.2 mmol) の無水ジクロロメタン (50 mL) 溶液を1時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに30分間攪拌し、次いで、2時間かけて0 °Cまで昇温させ、1時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (8.70 g、47.2 mmol) 及び TEA (7.32 mL、52.5 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液を、20分間かけて加えた。粗混合物を0 °Cで16時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別

50

し、ジクロロメタン (25 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を TBME (150 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを TBME (2 × 25 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの等量混合物を含む粗固体 22 g を得た。混合物を 20% EtOAc のヘキサン (100 mL) 溶液でトリチュレートし、濾過により回収して、イソプロピル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (7.0 g、15.44 mmol、収率 32.4%) を白色固体として得た (^{31}P -NMR による測定で > 98% de)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 5.04 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 16.1, 8.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 5.9 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -1.60.

10

【0352】

工程 2: イソプロピル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (N78870-36)

((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (0.25 g, 0.852 mmol) の THF (50 mL) 及びピリジン (2.50 mL) の溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (1.705 mL、1.705 mmol) を -15°C で滴下し、-15°C で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物にイソプロピル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (0.502 g、1.108 mmol) の THF (15 mL) 溶液を加え、得られた反応混合物を -15°C で 2 時間攪拌した。LCMS は生成物 / 副生成物 = 1 / 1 を示した。反応混合物を NH_4Cl (4 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8% MeOH の DCM 溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (90 mg、0.154 mmol、収率 18.08%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 563.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.44 分。

20

30

【0353】

工程 3: ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 ノナノエート

ノナン酸 (50.6 mg、0.320 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (32.6 mg、0.267 mmol) 及び 3 - (((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (102 mg、0.533 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、イソプロピル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (150 mg、0.267 mmol) を加え、得られた混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH_3CN / 10 mM NH_4HCO_3 水溶液) を用いて精製して、((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル

40

50

）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-イルノナノエート（127mg、0.177mmol、収率66.2%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=703.0；保持時間（10mM NH₄HCO₃）=1.80分。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 8.06（s, 1H）, 7.31-7.27（m, 2H）, 7.21（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 7.13（t, J = 7.2 Hz, 1H）, 6.43（t, J = 6.4 Hz, 1H）, 6.05（brs, 2H）, 5.65（dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H）, 5.01（quint, J = 6.4 Hz, 1H）, 4.43（dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H）, 4.35（dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H）, 4.06-3.95（m, 1H）, 3.84（dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H）, 2.72（quint, J = 7.2 Hz, 1H）, 2.64（s, 1H）, 2.64-2.59（m, 1H）, 2.40（t, J = 7.6 Hz, 2H）, 1.67（quint, J = 7.6 Hz, 2H）, 1.36（d, J = 6.8 Hz, 3H）, 1.35-1.25（m, 10H）, 1.22（d, J = 6.0 Hz, 6H）, 0.89（t, J = 6.8 Hz, 3H）

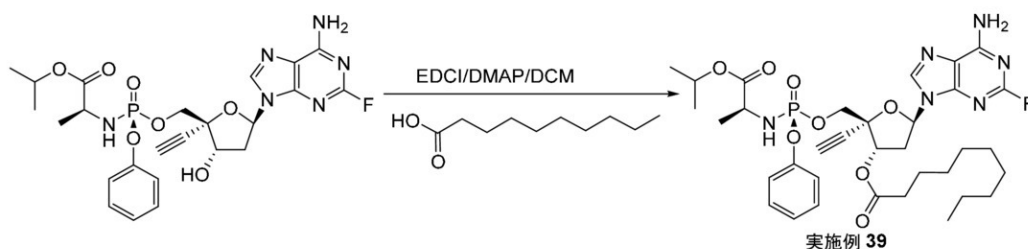
10

【0354】

実施例39

【0355】

【化47】



20

【0356】

（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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 デカノエート

デカン酸（59.7mg、0.347mmol）のDCM（8mL）溶液に、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン（32.6mg、0.267mmol）及び3-（（（エチルイミノ）メチレン）アミノ）-N, N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩（102mg、0.533mmol）を加え、得られた混合物を氷水浴温度で0.5時間攪拌した。次いで、イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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（150mg、0.267mmol）を加え、得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、40g、0~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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 デカノエート（125mg、0.172mmol、収率64.5%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=717.5；保持時間（0.05% TFA）=2.00分。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 8.05（s, 1H）, 7.28（t, J = 8.4 Hz, 2H）, 7.20（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 7.13（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.43（t, J = 6.8 Hz, 1H）, 6.04（brs, 2H）, 5.65（dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H）, 5.01（quint, J = 6.4 Hz, 1H）, 4.43（dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H）, 4.35（dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H）, 4.06-3.95（m, 1H）, 3.82（dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H）, 2.76-2.67（m, 1H）, 2.66-2.59（m, 2H）, 2.40（t, J = 7.6 Hz, 2H）, 1.67（quint, J = 7.6 Hz, 2H）,

30

40

50

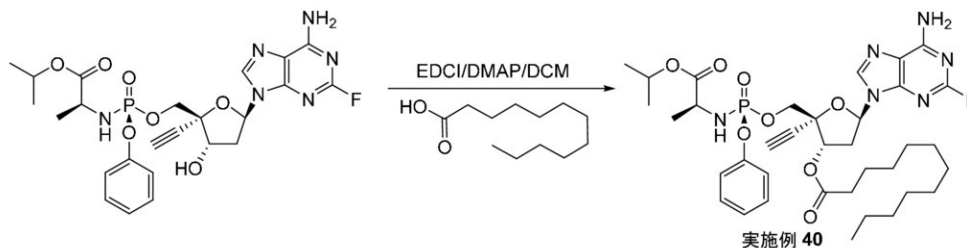
1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33-1.24 (m, 12H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0357】

実施例40

【0358】

【化48】



10

【0359】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 ドデカノエート

ドデカン酸 (64.1 mg、0.320 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (32.6 mg、0.267 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (102 mg、0.533 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、イソプロピル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (150 mg、0.267 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 ドデカノエート (79 mg、0.102 mmol、収率 38.3 %) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 745.5 ; 保持時間 (0.05 % TFA) = 2.13 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.94 (brs, 2H), 5.65 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 5.01 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.72 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.34-1.24 (m, 16H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

20

30

40

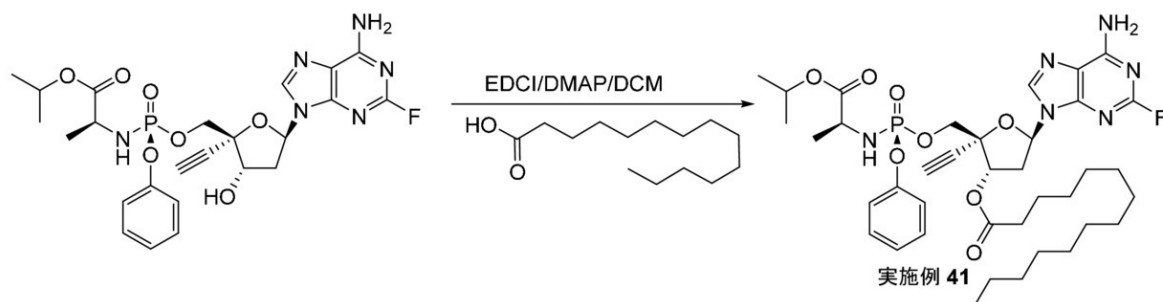
【0360】

実施例41

【0361】

50

【化 4 9】



10

【0362】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 テトラデカノエート

テトラデカン酸 (73.1 mg、0.320 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (32.6 mg、0.267 mmol) 及び 3 - (((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (102 mg、0.533 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間 20 攪拌した。次いで、イソプロピル (((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) - L - アラニネート (150 mg、0.267 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 テトラデカノエート (115 mg、0.147 mmol、収率 55.3%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 773.5 ; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.30 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.06 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 5.01 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.72 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33-1.25 (m, 20H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

40

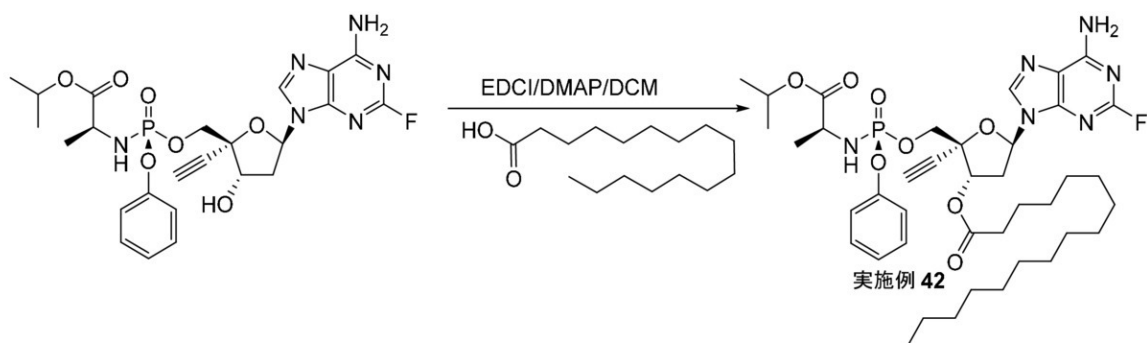
【0363】

実施例 42

【0364】

50

【化 5 0】



10

【0365】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 パルミテート

パルミチン酸 (82 mg、0.320 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリルジーン - 4 - アミン (32.6 mg、0.267 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (102 mg、0.533 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、イソプロピル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (150 mg、0.267 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 パルミテート (114 mg、0.141 mmol、収率 52.9 %) を白色固体として得た。LCMS (M + H) = 801.5 ; 保持時間 (0.05 % TFA) = 2.53 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 5.01 (quint, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.71 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32-1.25 (m, 24H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

40

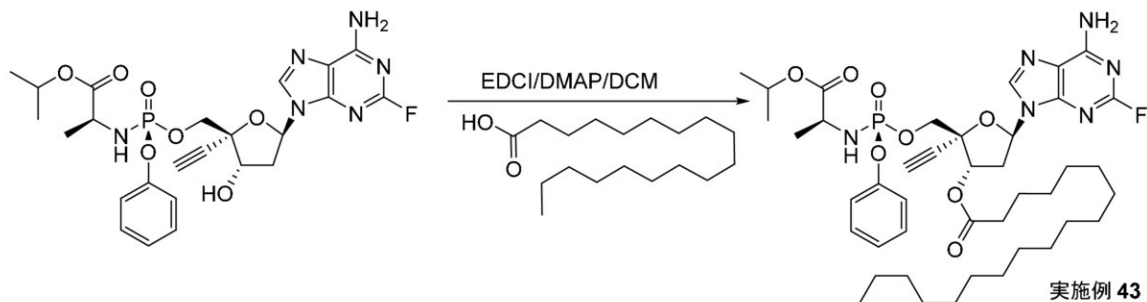
【0366】

実施例 43

【0367】

50

【化 5 1】



10

【0368】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 ステアレート

ステアリン酸 (182 mg、0.640 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (65.2 mg、0.533 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (204 mg、1.067 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間撹拌した。次いで、イソプロピル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (300 mg、0.533 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 ステアレート (126 mg、0.147 mmol、収率 27.6 %) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 829.4 ; 保持時間 (0.05 % TFA) = 2.83 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 5.01 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.71 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.25 (m, 28H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

40

【0369】

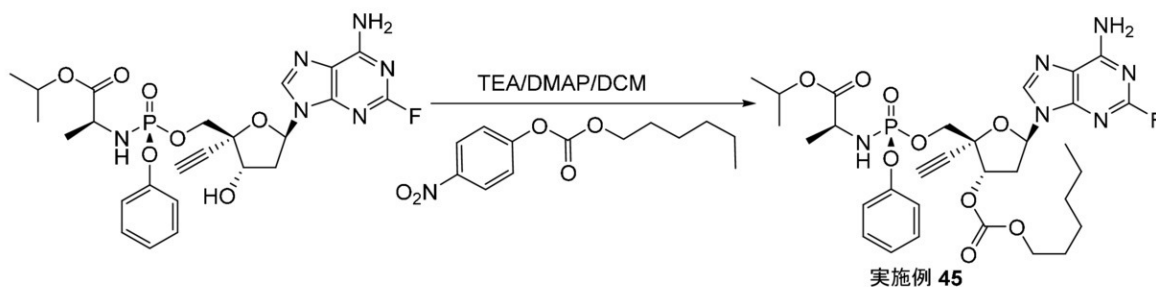
実施例 44

【0370】

50

[illegible]

【化 5 3】



10

【0374】

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (180mg、0.320mmol) 及び DMAP (39.1mg、0.320mmol) の DCM (6mL) 混合物を、TEA (0.134mL、0.960mmol)、次いで、ヘキシル (4-ニトロフェニル) カルボネート (428mg、1.600mmol) で処理し、混合物を 25℃で2日間攪拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18カラム、BOSTON、40g、0~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (105mg、0.145mmol、収率45.4%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 691.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.81分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.97 (brs, 2H), 5.57 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 5.00 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.19 (dt, J = 6.8, 2.8 Hz, 2H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.85 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.70 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.24 (m, 6H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

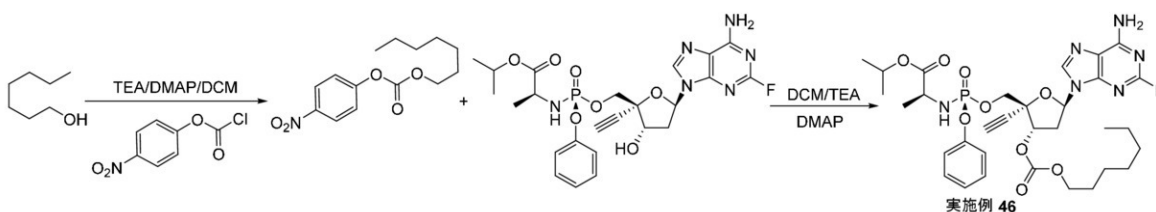
30

【0375】

実施例 46

【0376】

【化 5 4】



40

【0377】

工程 1: ヘプチル (4-ニトロフェニル) カルボネート

50

ヘプタン-1-オール (4 g、34.4 mmol) 及び DMAP (0.421 g、3.44 mmol) の DCM (80 mL) 混合物に、TEA (7.20 mL、51.6 mmol) を 0℃ で滴下した。15 分間攪拌した後、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (8.16 g、34.4 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。TLC は反応が終了したことを示した。反応混合物を DCM (100 mL) 及び水 (50 mL) に分配した。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ヘプチル (4-ニトロフェニル) カーボネート (9 g、28.8 mmol、収率 84%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.46-1.27 (m, 8H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

【0378】

工程 2: イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200 mg、0.356 mmol) 及び DMAP (43.4 mg、0.356 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、TEA (0.149 mL、1.067 mmol)、次いで、ヘプチル (4-ニトロフェニル) カーボネート (500 mg、1.778 mmol) で処理し、混合物を 25℃ で 2 日間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (97 mg、0.135 mmol、収率 38.0%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 705.4; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.87 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.97 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 5.00 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.19 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.83 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.70 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.25 (m, 8H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

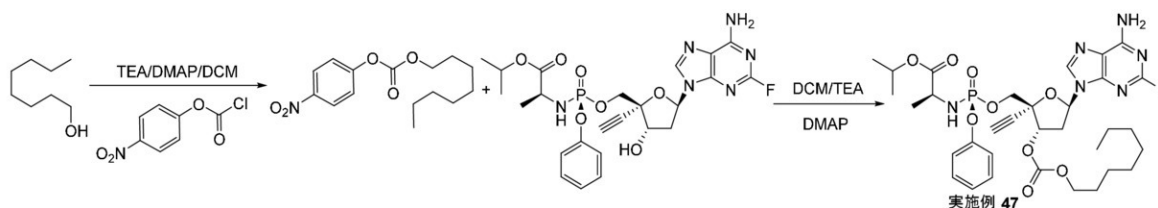
【0379】

実施例 47

40

【0380】

【化 55】



50

【0381】

工程1：4-ニトロフェニルオクチルカーボネート

オクタン-1-オール（4 g、30.7 mmol）及びDMAP（0.375 g、3.07 mmol）のDCM（120 mL）混合物に、TEA（4.66 g、46.1 mmol）を0℃で滴下した。15分間攪拌した後、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート（6.19 g、30.7 mmol）を加えた。得られた反応混合物を25℃で16時間攪拌した。TLCは反応が終了したことを示した。反応混合物をDCM（120 mL）及び水（50 mL）に分配し、有機層をブライン（40 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-ニトロフェニルオクチルカーボネート（9 g、27.4 mmol、収率89%）を黄色の油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.28 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45-1.24 (m, 10H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

【0382】

工程2：イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（（オクチルオキシ）カルボニル）オキシ）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

イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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（200 mg、0.356 mmol）及びDMAP（43.4 mg、0.356 mmol）のDCM（6 mL）混合物を、TEA（0.149 mL、1.067 mmol）、次いで、4-ニトロフェニルオクチルカーボネート（525 mg、1.778 mmol）で処理し、混合物を25℃で2日間攪拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（（オクチルオキシ）カルボニル）オキシ）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（110 mg、0.150 mmol、収率42.1%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）= 719.2；保持時間（0.05% TFA）= 1.92分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.01 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.00 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 5.00 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.19 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.85 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.70 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.24 (m, 10H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

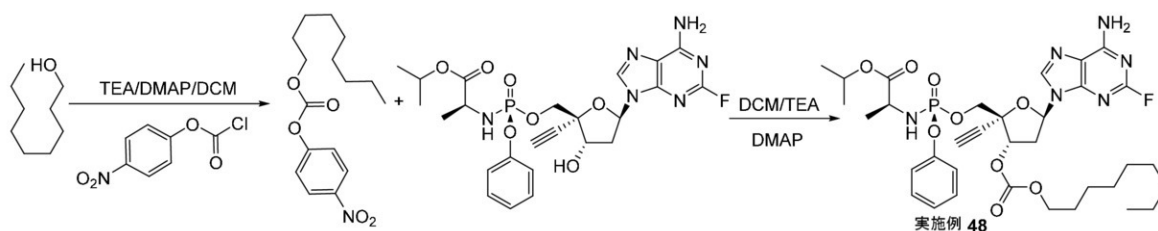
40

【0383】

実施例48

【0384】

【化 5 6】



10

【0385】

工程 1：4-ニトロフェニルノニルカーボネート

4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (5 g、24.81 mmol) 及びノナン-1-オール (3.58 g、24.81 mmol) 及び DMAP (0.303 g、2.481 mmol) の DCM (100 mL) 溶液を、TEA (5.19 mL、37.2 mmol) で処理し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。水 (80 mL) を加え、混合物を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、4-ニトロフェニルノニルカーボネート (5 g、13.74 mmol、収率 55.4%) を黄色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 - 8.22 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.30 (d, J = 11.3 Hz, 12H), 0.90 - 0.85 (m, 3H).

20

【0386】

工程 2：イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200 mg、0.356 mmol) 及び DMAP (43.4 mg、0.356 mmol) の DCM (5 mL) 混合物を、TEA (0.149 mL、1.067 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルノニルカーボネート (550 mg、1.778 mmol) で処理し、混合物を 25°C で 2 日間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH_3CN / 10 mM NH_4HCO_3 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (115 mg、0.150 mmol、収率 42.1%) を白色固体として得た。LCMS ($M+H$) = 733.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.98 分。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.00 (br s, 2H), 5.56 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 5.00 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.19 (dt, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.85 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.70 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 12H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

40

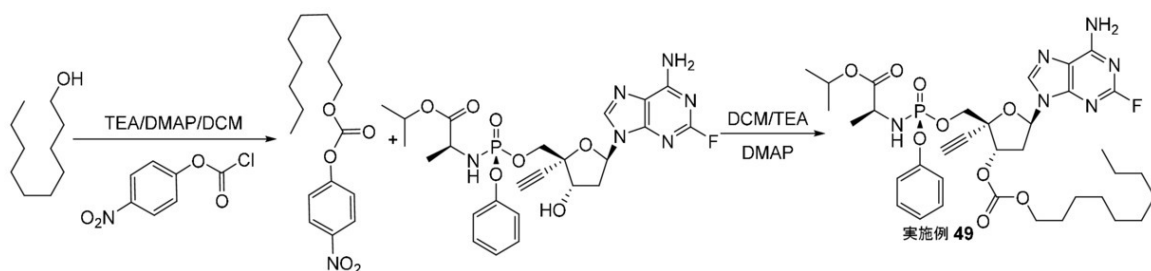
【0387】

50

実施例 49

【0388】

【化57】



10

【0389】

工程 1：デシル (4-ニトロフェニル) カーボネート

4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (5 g、24.81 mmol)、デカン-1-オール (3.93 g、24.81 mmol) 及び DMAP (0.303 g、2.481 mmol) の DCM (100 mL) 溶液を、TEA (5.19 mL、37.2 mmol) で処理し、混合物を室温で3時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。水 (80 mL) を加え、混合物を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、デシル (4-ニトロフェニル) カーボネート (5.1 g、13.40 mmol、収率 54.0%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 - 8.22 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 4.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.30 (d, J = 11.3 Hz, 14H), 0.90 - 0.85 (m, 3H).

20

【0390】

工程 2：イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200 mg、0.356 mmol) 及び DMAP (43.4 mg、0.356 mmol) の DCM (5 mL) 混合物を、TEA (0.149 mL、1.067 mmol)、次いで、デシル (4-ニトロフェニル) カーボネート (575 mg、1.778 mmol) で処理し、混合物を 25 °C で2日間攪拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (139 mg、0.180 mmol、収率 50.7%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 747.5; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.04 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 5.00 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dt, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 2.85 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.70 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.24 (

30

40

50

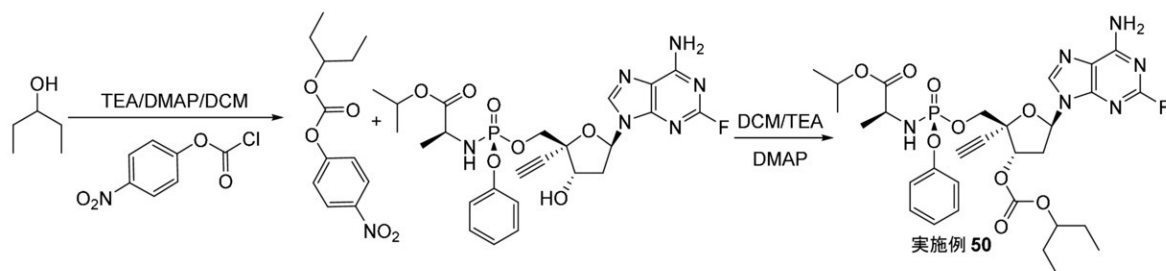
m, 14H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0391】

実施例 50

【0392】

【化58】



10

【0393】

工程 1：4-ニトロフェニルペンタン-3-イルカーボネート

4-ニトロフェニルカルボクロリデート (5 g、24.81 mmol) 及びペンタン-3-オール (2.187 g、24.81 mmol) の DCM (100 mL) 混合物を、TEA (5.19 mL、37.2 mmol) で処理し、混合物を室温で 3 時間撹拌した。TLC は、新たな生成物が形成されたことを示した。水 (80 mL) を加え、混合物を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、4-ニトロフェニルペンタン-3-イルカーボネート (6 g、23.69 mmol、収率 96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 4.90-4.83 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

20

【0394】

工程 2：イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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

30

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200 mg、0.356 mmol) 及び DMAP (43.4 mg、0.356 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、TEA (0.149 mL、1.067 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルペンタン-3-イルカーボネート (360 mg、1.422 mmol) で処理し、混合物を 25 °C で 2 日間撹拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (134 mg、0.193 mmol、収率 54.4%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 677.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.73 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.06 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 5.00 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.83 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 14.0, 6

40

50

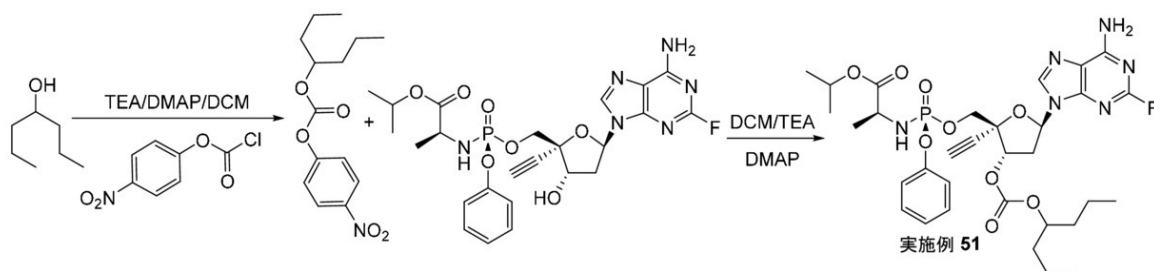
.4, 4.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.66 (quint, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.94 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 6H).

【0395】

実施例 51

【0396】

【化59】



10

【0397】

工程 1：ヘプタン-4-イル（4-ニトロフェニル）カーボネート

ヘプタン-4-オール（3 g、25.8 mmol）及び DMAP（0.315 g、2.58 mmol）の DCM（120 mL）混合物に、TEA（5.38 mL、38.7 mmol）を 0℃ で滴下した。15 分間攪拌した後、4-ニトロフェニルカルボノクロリド（5.20 g、25.8 mmol）を加えた。得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。TLC は反応が終了したことを示した。反応混合物を DCM（120 mL）及び水（50 mL）に分配した。有機層をブライン（40 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）を用いて精製して、ヘプタン-4-イル（4-ニトロフェニル）カーボネート（3.7 g、13.15 mmol、収率 50.9%）を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 4.90-4.83 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

20

【0398】

工程 2：イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（ヘプタン-4-イルオキシ）カルボニル）オキシ）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

イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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（200 mg、0.356 mmol）及び DMAP（43.4 mg、0.356 mmol）の DCM（6 mL）混合物を、TEA（0.149 mL、1.067 mmol）、次いで、ヘプタン-4-イル（4-ニトロフェニル）カーボネート（400 mg、1.422 mmol）で処理し、混合物を 25℃ で 2 日間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を MeOH に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18 カラム、Biotage；勾配：0～100% ACN／10 mM NH_4HCO_3 水溶液、流量：40 mL／分、カラム；Boston 40 g）を用いて精製して、イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（ヘプタン-4-イルオキシ）カルボニル）オキシ）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（139 mg、0.195 mmol、収率 54.8%）を白色固体として得た。LCMS ($M+H$) = 705.3；保持時間（0.05% TFA）= 1.84 分。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.31-7.27 (m,

30

40

50

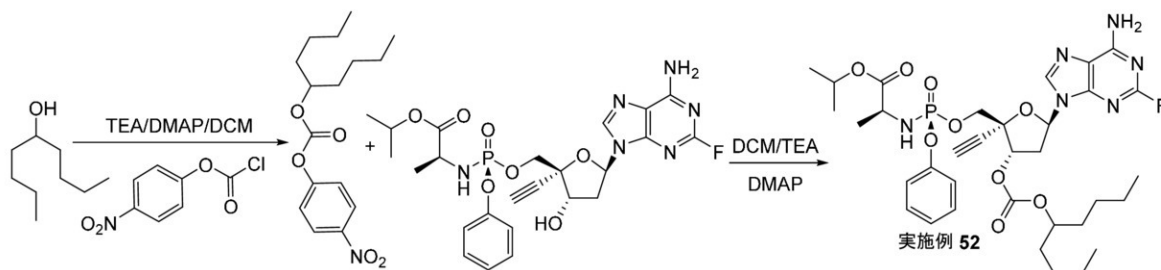
2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.92 (brs, 2H), 5.55 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 5.00 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.47 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.8, 9.6$ Hz, 1H), 2.84 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.46-1.31 (m, 7H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.93 (dt, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 6H).

【0399】

実施例 52

【0400】

【化60】



10

20

【0401】

工程 1：4-ニトロフェニルノナン-5-イルカーボネート

ノナン-5-オール (3 g、20.80 mmol) 及び DMAP (0.254 g、2.080 mmol) の DCM (120 mL) 混合物に、TEA (3.16 g、31.2 mmol) を 0℃ で滴下した。15 分間攪拌した後、4-ニトロフェニルカルボクロリド (4.19 g、20.80 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。TLC は反応が終了したことを示した。反応混合物を DCM (120 mL) 及び水 (50 mL) に分配した。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) を用いて精製して、4-ニトロフェニルノナン-5-イルカーボネート (4.08 g、13.19 mmol、収率 63.4%) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 4.86-4.79 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 8H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

30

【0402】

工程 2：イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200 mg、0.356 mmol) 及び DMAP (43.4 mg、0.356 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、TEA (0.149 mL、1.067 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルノナン-5-イルカーボネート (440 mg、1.422 mmol) で処理し、混合物を 25℃ で 3 日間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% $\text{CH}_3\text{CN}/10\text{mM}$ NH_4HCO_3 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン

40

50

－５－イルオキシ）カルボニル）オキシ）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（１０２ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ、収率３８．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＝７３３．３；保持時間（０．０５％ＴＦＡ）＝１．９４分。¹H NMR（４００MHz, CDCl₃）δ ８．０２（s, １H), ７．３１-７．２７（m, ２H), ７．２０（d, J = ８．４ Hz, ２H), ７．１２（t, J = ７．２ Hz, １H), ６．４３（t, J = ６．８ Hz, １H), ５．９３（brs, ２H), ５．５５（dd, J = ６．８, ４．０ Hz, １H), ５．００（q, J = ６．４ Hz, １H), ４．７７-４．７１（m, １H), ４．４７（dd, J = １１．２, ６．４ Hz, １H), ４．３９（dd, J = １１．２, ６．０ Hz, １H), ４．０７-３．９５（m, １H), ３．８０（dd, J = １０．８, ９．６ Hz, １H), ２．８１（quint, J = ７．２ Hz, １H), ２．７１（ddd, J = １４．０, ６．０, ４．０ Hz, １H), ２．６５（s, １H), １．６５-１．５１（m, ４H), １．３６（d, J = ７．２ Hz, ３H), １．３５-１．２５（m, ８H), １．２２（d, J = ６．０ Hz, ６H), ０．９４-０．８８（m, ６H）。

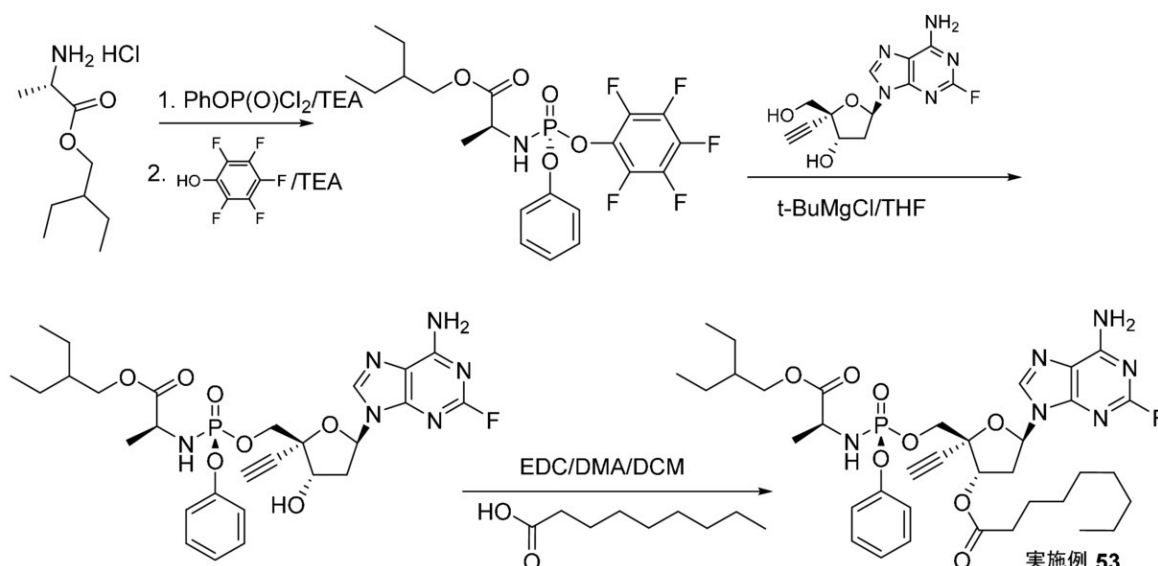
10

【０４０３】

実施例 ５３

【０４０４】

【化 ６ １】



20

30

【０４０５】

工程 １：２－エチルブチル（（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート

２－エチルブチル Ｌ－アラニネート塩酸塩（２０ｇ、９５ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５０ｍＬ）攪拌溶液に、ＴＥＡ（１０．０ｇ、１３．８ｍＬ、９９．０ｍｍｏｌ）を－７０℃で１５分間かけて滴下した。この混合物に、フェニルホスホン酸ジクロリド（１８．４１ｇ、９４ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（８０ｍＬ）溶液を１時間かけて加えた。反応混合物を、この温度でさらに３０分間攪拌し、次いで、２時間かけて０℃まで昇温させ、さらに１時間攪拌した。この混合物に、２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェノール（１７．３８ｇ、９４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５．２７ｇ、７．２６ｍＬ、５２．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）溶液を２０分間かけて加えた。粗混合物を０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物はＴＢＭＥ（８００ｍＬ）でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキをＴＢＭＥ（２×５０ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、２０％ＥｔＯＡｃのヘキサン（２５０ｍＬ）溶液でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、２－エチルブチル（（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート（７．８ｇ、１５．７５ｍｍｏｌ、収率１６．５１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＝４９６．１；保持

40

50

時間 (0.05% TFA) = 2.01 分。

【0406】

工程2: 2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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

((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール (0.25 g、0.852 mmol) の THF (50 mL) 混合物及びピリジン (2.500 mL) を含む溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (1.705 mL、1.705 mmol) を -15℃ で滴下し、-15℃ で1時間攪拌した。次いで、反応混合物に、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (0.549 g、1.108 mmol) の THF (15 mL) 溶液を加え、得られた反応混合物を -15℃ で2時間攪拌した。LCMS は生成物/副生成物 = 1/1 であることを示した。反応混合物を NH₄Cl (4 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8% MeOH の DCM 溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (130 mg、0.213 mmol、収率 25.01%) を白色固体として得た。LCMS: (M+H) = 605.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.61 分。

10

20

【0407】

工程3: ((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート

ノナン酸 (51.0 mg、0.323 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (30.3 mg、0.248 mmol) 及び 3-(((エチルイミノ)メチレン)アミノ)-N, N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (95 mg、0.496 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で0.5時間攪拌した。次いで、((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート (100 mg、0.130 mmol、収率 52.2%) を加え、得られた混合物を 25℃ で16時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート (100 mg、0.130 mmol、収率 52.2%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 745.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.08 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.13 (dt, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.71 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J =

30

40

50

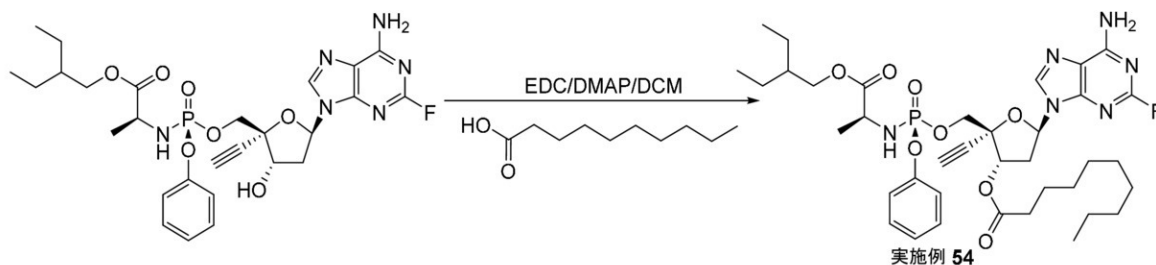
7.2 Hz, 2H), 1.50 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.37-1.25 (m, 14H), 0.92-0.83 (m, 9H).

【0408】

実施例 54

【0409】

【化62】



10

【0410】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート

20

デカン酸 (55.6 mg、0.323 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (30.3 mg、0.248 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (95 mg、0.496 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (150 mg、0.248 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート (108 mg、0.137 mmol、収率 55.1 %) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 759.4 ; 保持時間 (0.05 % TFA) = 2.15 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.95 (brs, 2H), 5.65 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.74-2.60 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 (quint, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.51 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36-1.25 (m, 16H), 0.91-0.85 (m, 9H).

30

40

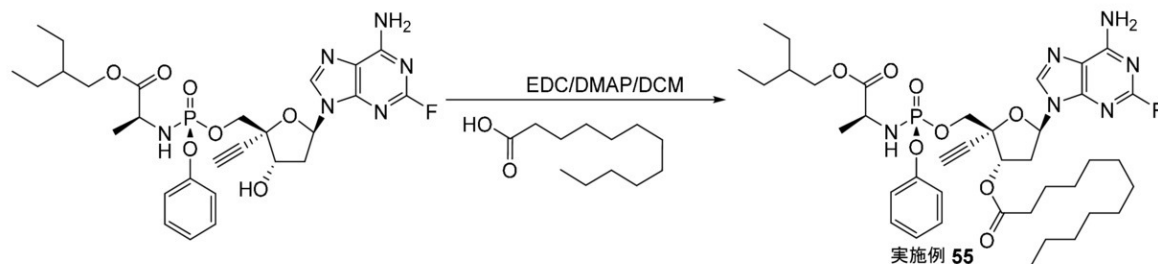
【0411】

実施例 55

【0412】

50

【化 6 3】



10

【0413】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ドデカノエート

ドデカン酸 (64.6 mg、0.323 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (30.3 mg、0.248 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (95 mg、0.496 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (150 mg、0.248 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ドデカノエート (122 mg、0.153 mmol、収率 61.7%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 787.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.33 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.13 (dt, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.87 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.2, 9.2 Hz, 1H), 2.73 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.50 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 20H), 0.91-0.85 (m, 9H).

20

30

40

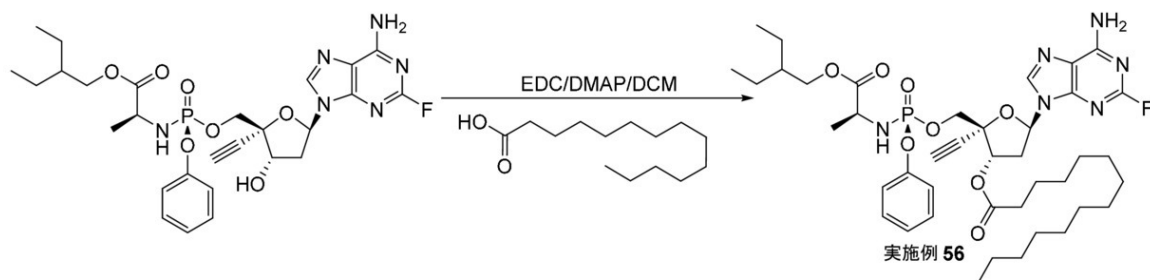
【0414】

実施例 56

【0415】

50

【化 6 4】



10

【0 4 1 6】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル テトラデカノエート

テトラデカン酸 (73.7 mg、0.323 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (30.3 mg、0.248 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (95 mg、0.496 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 (150 mg、0.248 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル テトラデカノエート (117 mg、0.137 mmol、収率 55.1%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 815.4; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.55 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.91 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.72 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.50 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 24H), 0.91-0.85 (m, 9H).

20

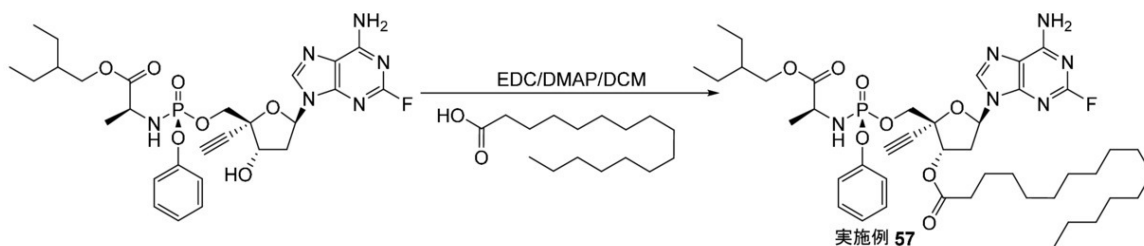
30

【0 4 1 7】

実施例 57

【0 4 1 8】

【化 6 5】



50

【0419】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル パルミテート

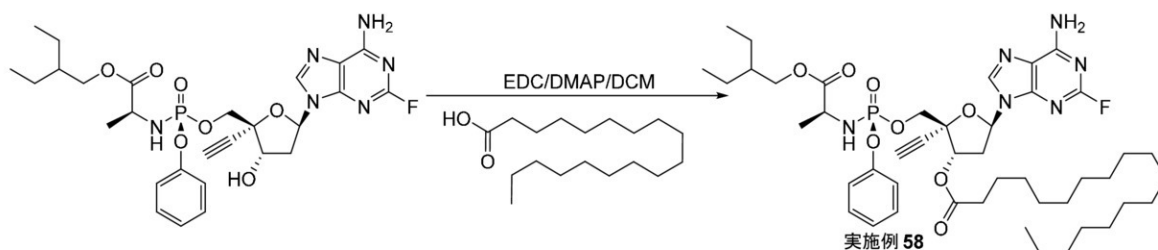
パルミチン酸 (83 mg、0.323 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (30.3 mg、0.248 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (95 mg、0.496 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - ヒド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 (150 mg、0.248 mmol) を加え、得られた混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル パルミテート (116 mg、0.137 mmol、収率 55.1 %) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 843.1 ; 保持時間 (0.1 % TFA) = 3.30 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.00 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.8, 9.2 Hz, 1H), 2.72 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.50 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.23 (m, 28H), 0.90-0.84 (m, 9H).

【0420】

実施例 58

【0421】

【化 66】



【0422】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ステアレート

ステアリン酸 (92 mg、0.323 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (30.3 mg、0.248 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (95 mg、0.496 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した

。次いで、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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(150mg、0.248mmol)を加え、得られた混合物を20℃で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー(SepaFlash(登録商標)C18カラム、BOSTON、40g、0~100% CH₃CN/10mM NH₄HCO₃水溶液)を用いて精製して、(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ステアレート(151mg、0.173mmol、収率69.7%)を白色固体として得た。LCMS(M+H)=871.3; 保持時間(0.1% TFA)=3.90分。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.04(s, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 7.23-7.19(m, 2H), 7.13(t, J=6.8 Hz, 1H), 6.43(t, J=6.8 Hz, 1H), 5.92(brs, 2H), 5.65(dd, J=7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.43(dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.35(dd, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.11-4.04(m, 2H), 3.99(dd, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.80(dd, J=11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.72(quint, J=6.8 Hz, 1H), 2.66-2.59(m, 2H), 2.40(t, J=7.6 Hz, 2H), 1.66-1.62(m, 2H), 1.50(quint, J=6.4 Hz, 1H), 1.39(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.35-1.20(m, 32H), 0.90-0.85(m, 9H).

10

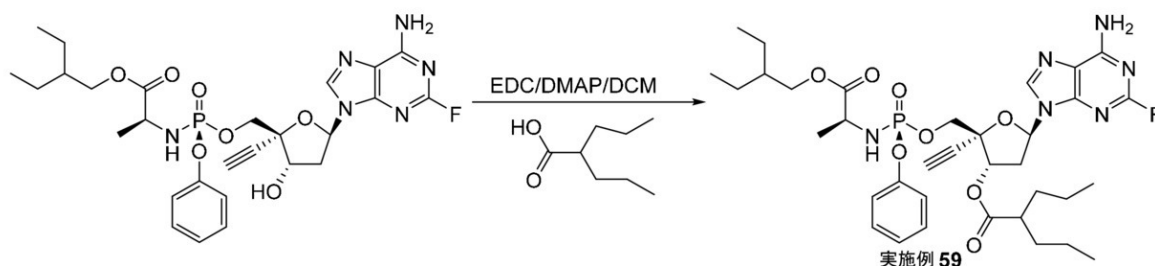
20

【0423】

実施例59

【0424】

【化67】



30

【0425】

((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート

2-プロピルペンタン酸(42.9mg、0.298mmol)のDCM(6mL)溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(30.3mg、0.248mmol)及び3-(((エチルイミノ)メチレン)アミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩(95mg、0.496mmol)を加え、得られた混合物を氷水浴温度で0.5時間攪拌した。次いで、2-エチルブチル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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(150mg、0.248mmol)を加え、得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー(SepaFlash(登録商標)C18カラム、BOSTON、40g、0~100% CH₃CN/10mM NH₄HCO₃水溶液)を用いて精製して、(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート

40

50

)-2-((((S)- (((S)-1-(2-エチルブトキシ)-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)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート (105 mg、0.137 mmol、収率55.3%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 731.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.99分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.13 (dt, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.88 (brs, 2H), 5.66 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.79 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.30 (m, 8H), 0.91 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 6H), 0.87 (t, J = 7.6, Hz, 6H).

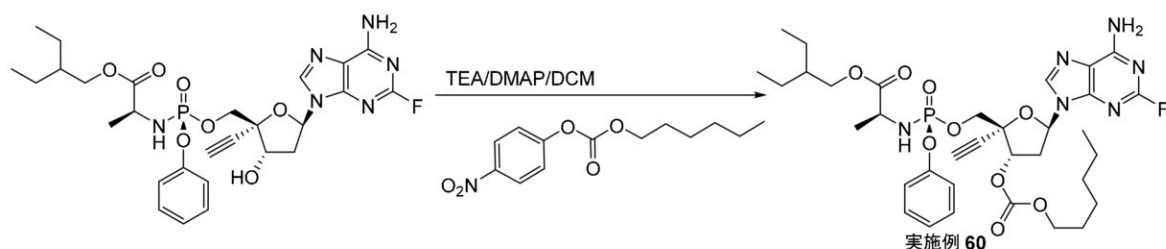
10

【0426】

実施例60

【0427】

【化68】



20

【0428】

2-エチルブチル ((S)- (((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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

2-エチルブチル ((S)- (((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (150 mg、0.248 mmol) のDCM (10 mL) 混合物を、TEA (0.104 mL、0.744 mmol)、DMAP (30.3 mg、0.248 mmol)、次いで、ヘキシル(4-ニトロフェニル)カーボネート (265 mg、0.992 mmol) で処理し、得られた混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)- (((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (100 mg、0.136 mmol、収率55.0%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 733.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.94分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.35 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.11 - 5.84 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 33.6, 11.1, 6.1 Hz, 2H), 4.12 (td, J = 6.7, 2.4 Hz, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 10H), 0.81 (dt, J = 10.6, 7.1 Hz, 9H).

30

40

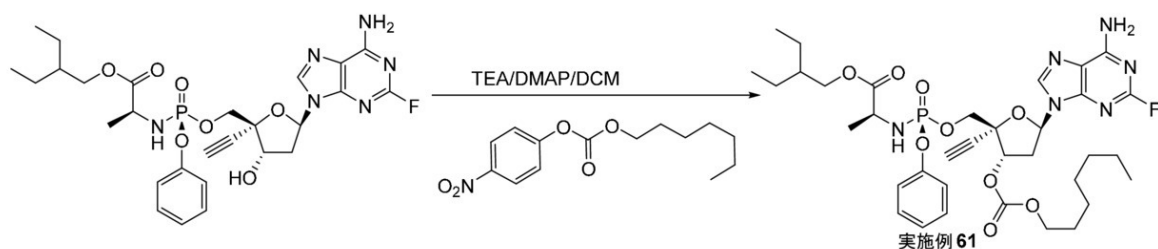
50

【0429】

実施例 61

【0430】

【化69】



10

【0431】

2-エチルブチル ((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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

2-エチルブチル ((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (150 mg、0.248 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、TEA (0.104 mL、0.744 mmol)、DMAP (30.3 mg、0.248 mmol)、次いで、ヘプチル(4-ニトロフェニル)カーボネート (279 mg、0.992 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。水 (20 mL) を加え、次いで、混合物を DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 : 100 ~ 1 : 20) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (106 mg、0.141 mmol、収率 56.6%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 747.7 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.99 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.35 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.11 - 5.84 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 33.6, 11.1, 6.1 Hz, 2H), 4.12 (td, J = 6.7, 2.4 Hz, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 12H), 0.81 (dt, J = 10.6, 7.1 Hz, 9H).

20

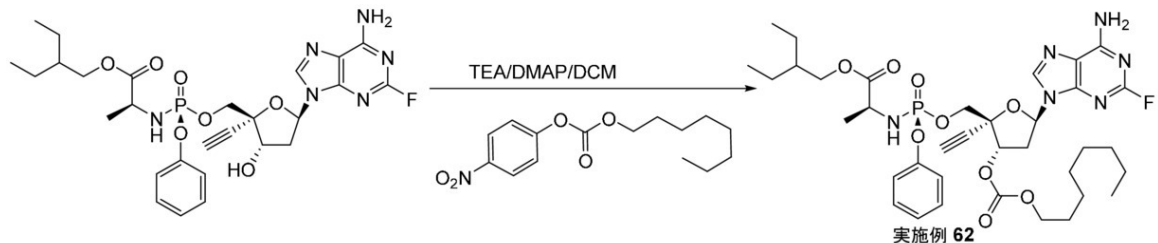
30

【0432】

実施例 62

【0433】

【化70】



40

50

【0434】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200mg、0.331mmol) のDCM (10mL) 混合物を、TEA (0.138mL、0.992mmol)、DMAP (40.4mg、0.331mmol)、次いで、4-ニトロフェニルオクチルカーボネート (391mg、1.323mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18カラム、BOSTON、40g、0~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (180mg、0.235mmol、収率71.2%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 761.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.04分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.35 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.11 - 5.84 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 33.6, 11.1, 6.1 Hz, 2H), 4.12 (td, J = 6.7, 2.4 Hz, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 14H), 0.81 (dt, J = 10.6, 7.1 Hz, 9H).

10

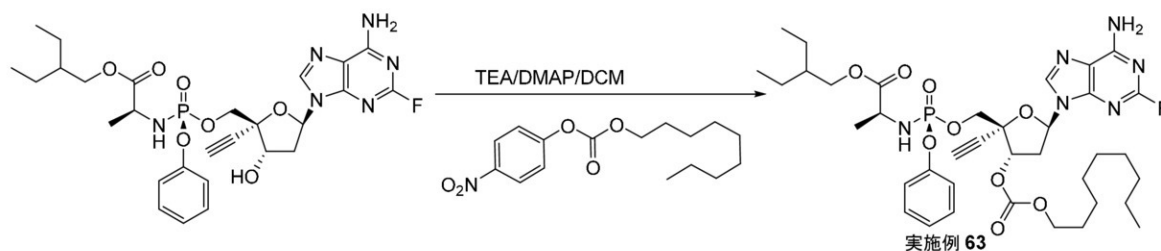
20

【0435】

実施例63

【0436】

【化71】



30

【0437】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200mg、0.331mmol) 及び DMAP (40.4mg、0.331mmol) のDCM (6mL) 混合物を、TEA (0.138mL、0.992mmol)、次いで、4-ニトロフェニルノニルカーボネート (409mg、1.323mmol) で処理し、混合物を20℃で3日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残

40

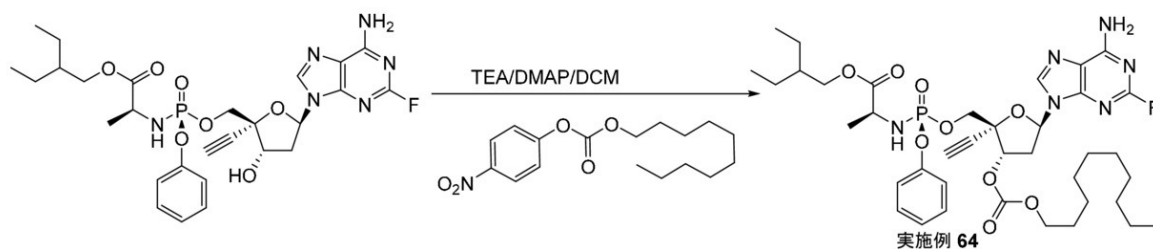
50

留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（40 g、0～4% MeOHのDCM溶液）を用いて精製して、2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（（ノニルオキシ）カルボニル）オキシ）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（132 mg、0.166 mmol、収率50.0%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）= 775.3；保持時間（0.05% TFA）= 2.11分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.06 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.19 (dt, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.83 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 14.0, 6.4, 4.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.70 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.50 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.39 (dd, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.25 (m, 16H), 0.91-0.84 (m, 9H).
【0438】

実施例 64

【0439】

【化72】



【0440】

2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-3-（（（デシルオキシ）カルボニル）オキシ）-2-エチニ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）-L-アラニネート

2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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（200 mg、0.331 mmol）及びDMAp（40.4 mg、0.331 mmol）のDCM（6 mL）混合物を、TEA（0.138 mL、0.992 mmol）、次いで、デシル（4-ニトロフェニル）カーボネート（428 mg、1.323 mmol）で処理し、混合物を20℃で3日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（40 g、0～4% MeOHのDCM溶液）を用いて精製して、2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-3-（（（デシルオキシ）カルボニル）オキシ）-2-エチニ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）-L-アラニネート（109 mg、0.134 mmol、収率40.4%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）= 789.3；保持時間（0.05% TFA）= 2.18分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.01 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.98 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.19 (dt, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.2, 9.2 Hz, 1H), 2.85 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 14.0,

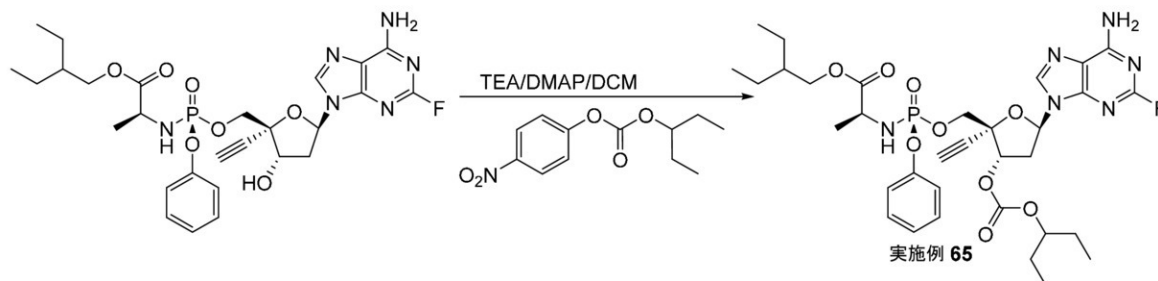
6.4, 4.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.70 (quint, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.50 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.39 (dd, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35-1.25 (m, 18H), 0.91-0.85 (m, 9H).

【0441】

実施例 65

【0442】

【化73】



10

【0443】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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

20

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200 mg、0.331 mmol) 及び DMAP (40.4 mg、0.331 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、TEA (0.138 mL、0.992 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルペンタン-3-イルカーボネート (335 mg、1.323 mmol) で処理し、混合物を 25℃で4日間攪拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% MeOH/10 mM NH_4HCO_3 水溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (100 mg、0.134 mmol、収率 40.5%) を白色固体として得た。LCMS ($M+H$) = 719.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.87 分。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12 (dt, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.08 (brs, 2H), 5.56 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.63 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 11.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.83 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 14.0, 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.66 (quint, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.50 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.94 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 6H), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H).

30

40

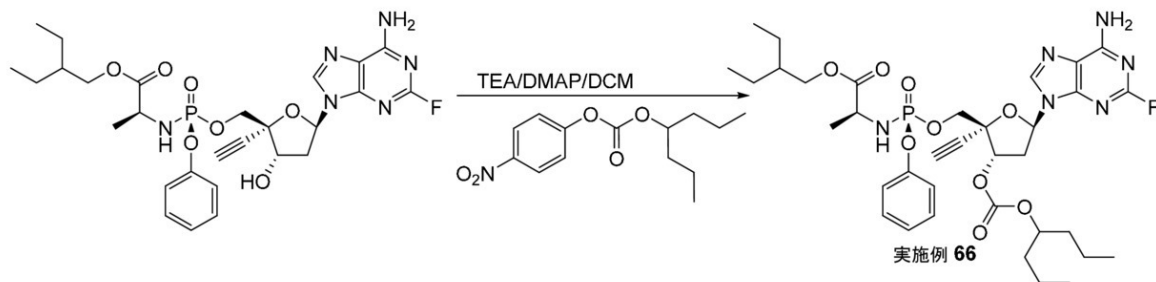
【0444】

実施例 66

【0445】

50

【化 7 4】



10

【0 4 4 6】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200 mg、0.331 mmol) 及び N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (40.4 mg、0.331 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、TEA (0.138 mL、0.992 mmol)、次いで、ヘプタン-4-イル(4-ニトロフェニル)カーボネート (372 mg、1.323 mmol) で処理し、混合物を 25℃で4日間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g、3% MeOH の DCM 溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (99 mg、0.133 mmol、収率 40.1%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 747.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.97 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12 (dt, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.91 (brs, 2H), 5.55 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.2, 9.6 Hz, 1H), 2.83 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 14.0, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.68-1.42 (m, 7H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.29 (m, 6H), 0.93 (dt, J = 12.4, 7.6 Hz, 6H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

20

30

【0 4 4 7】

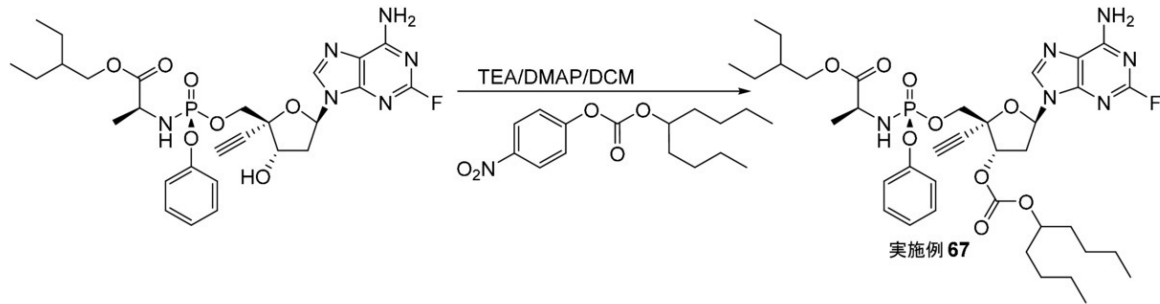
実施例 67

【0 4 4 8】

40

50

【化 7 5】



10

【0 4 4 9】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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 (200 mg、0.331 mmol) 及び N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (40.4 mg、0.331 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、TEA (0.138 mL、0.992 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルノナン-5-イルカーボネート (409 mg、1.323 mmol) で処理し、混合物を 25℃で3日間攪拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g、0~3% MeOHのDCM溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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 (142 mg、0.183 mmol、収率 55.4%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 775.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.10 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.12 (dt, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.91 (brs, 2H), 5.55 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.46 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.8, 9.2 Hz, 1H), 2.83 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 14.0, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.50 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.36-1.29 (m, 12H), 0.92-0.85 (m, 12H).

20

30

【0 4 5 0】

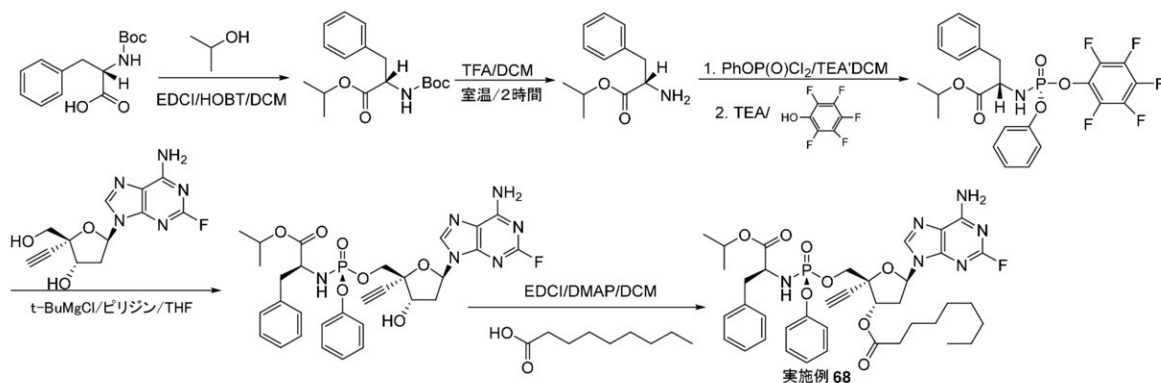
実施例 68

40

【0 4 5 1】

50

【化 7 6】



10

【0452】

工程 1：イソプロピル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート
 プロパン-2-オール (13.59 g、226 mmol)、HOBt (8.66 g、56.5 mmol)、EDC (32.5 g、170 mmol) の DCM (250 mL) 混合物に、 -10°C で DIEA (59.2 mL、339 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、(tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニン (30 g、113 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を加え、 25°C で 16 時間攪拌した。TLC は新しい化合物の存在を示した。反応物を水 (500 mL) で希釈し、DCM (250 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 100 / 0 ~ 20 / 1) を用いて精製して、イソプロピル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (23 g、74.8 mmol、収率 66.2%) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.63 - 4.41 (m, 1H), 3.17 - 2.95 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.20 (dd, $J = 11.9, 6.3$ Hz, 6H).

20

【0453】

工程 2：イソプロピル L-フェニルアラニネート

イソプロピル (tert-ブトキシカルボニル) - L-フェニルアラニネート (23 g、74.8 mmol) の DCM (300 mL) 溶液に、 N_2 下、 -10°C で TFA (57.6 mL、748 mmol) を加えた。反応物を N_2 下、 25°C で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮して残留物を得、これを水 (250 mL) で希釈し、 NaHCO_3 溶液で pH を 7 に調整し、EtOAc (250 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートした。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 100 / 0 ~ 20 / 1) を用いて精製して、イソプロピル L-フェニルアラニネート (10 g、48.2 mmol、収率 64.5%) を黄色の油状物として得た。LCMS ($M+H$) = 208.0 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.169 分。

30

【0454】

工程 3：イソプロピル ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L-フェニルアラニネート

イソプロピル L-フェニルアラニネート (10 g、48.2 mmol) の無水 DCM (100 mL) 溶液に、トリエチルアミン (7.38 mL、53.1 mmol) を -70°C で 15 分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリド (10.08 g、47.8 mmol) の無水 DCM (50 mL) 溶液を 1 時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0°C まで昇温させ、さらに 1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペントフルオロフェノール (8.79 g、47.8 mmol) 及びトリエチルアミン (7.38 mL、53.1 mmol) の DCM (30 mL) 溶液を 20 分間かけて加えた。粗混合物を 0°C で 4 時間攪拌

40

50

した。LCMSは反応が完了したことを示した。白色固体（トリエチルアミン塩酸塩）を濾別し、ジクロロメタン（ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をTBME（ 200 mL ）でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。フィルターケーキをTBME（ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、 16 g の粗生成物をジアステレオマーの混合物として得た。混合物を、 20% EtOAcのヘキサン（ 100 mL ）溶液でトリチュレートし、濾過により回収して、イソプロピル（（S）-（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-フェニルアラニネート（ 6.0 g 、 11.33 mmol 、収率 23.49% ）を白色固体として得た（ ^{31}P -NMRによる測定で $>98\%$ de）。 ^1H NMR（ 400 MHz , CDCl_3 ） δ 7.35 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 6H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 4.96 (dt, $J = 12.5, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.39 (ddd, $J = 15.8, 10.0, 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.79 (t, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.14 (dd, $J = 13.7, 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.7, 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.16 (dd, $J = 16.8, 6.3 \text{ Hz}$, 6H). ^{31}P NMR（ 162 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ -1.54.

10

【0455】

工程4：イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3-オール（ 0.25 g 、 0.852 mmol ）のTHF（ 40 mL ）及びピリジン（ 2.0 mL ）の溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド（ 1.79 mL 、 1.79 mmol ）を 0°C で滴下した。次いで、反応物を 25°C で30分間攪拌した。イソプロピル（（S）-（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-フェニルアラニネート（ 0.587 g 、 1.108 mmol ）のTHF（ 20 mL ）溶液を、上記溶液に 0°C で滴下し、 0°C で4時間攪拌した。TLCは反応の完了を示した。反応物を 2M HCl（ 20 mL ）で希釈し、EtOAc（ $50 \text{ mL} \times 3$ ）で抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 溶液（ 20 mL ）で洗浄し、ブライン（ 50 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH= $100/0 \sim 10/1$ ）を用いて精製して、イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（ 133 mg 、 0.204 mmol 、収率 23.94% ）を白色固体として得た。LCMS（M+H）= 639 ；保持時間（ 0.1% TFA）= 1.577 分。

20

30

【0456】

工程5：（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（（（S）-（（（S）-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ノナノエート

イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（ 150 mg 、 0.235 mmol ）のDCM（ 10 mL ）混合物を、EDC（ 90 mg 、 0.470 mmol ）、DMAP（ 28.7 mg 、 0.235 mmol ）、次いで、ノナン酸（ 44.6 mg 、 0.282 mmol ）で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、 40 g 、 $0 \sim 100\%$ $\text{CH}_3\text{CN}/10 \text{ mM}$ NH_4HCO_3 水溶液）を用いて精製して、（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニ

40

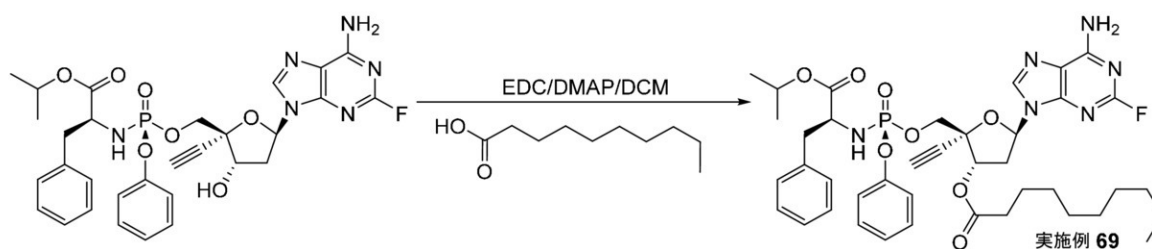
50

ル-2-(((S)-(((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ノナノエート (115 mg、0.148 mmol、収率62.9%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 778.7; 保持時間 (0.1% 10 mM NH₄HCO₃) = 2.126 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.57 (dd, J = 6.7, 4.2 Hz, 1H), 4.94 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.52 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.28 (s, 10H), 1.14 (dd, J = 7.5, 6.4 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
【0457】

実施例 69

【0458】

【化77】



【0459】

(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート

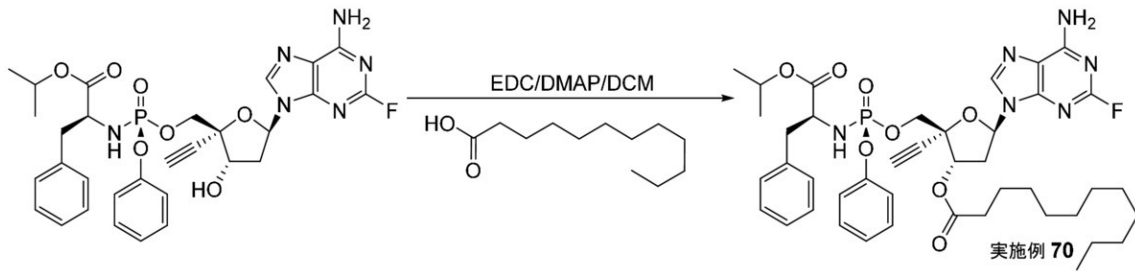
イソプロピル ((S)-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (150 mg、0.235 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、EDC (90 mg、0.470 mmol)、DMAP (28.7 mg、0.235 mmol)、次いで、デカン酸 (48.6 mg、0.282 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-(((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 デカノエート (150 mg、0.186 mmol、収率79%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 792.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.089 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.58 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 4.94 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.29 (ddd, J = 18.5, 17.0, 13.0 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 2.73 - 2.53 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 2H), 1.30 (d, J = 18.5 Hz, 12H), 1.14 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0460】

実施例 70

【0461】

【化78】



10

【0462】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - (((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 ドデカノエート

イソプロピル (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.235 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、EDC (90 mg、0.470 mmol)、DMAP (28.7 mg、0.235 mmol)、次いで、ドデカン酸 (56.5 mg、0.282 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - (((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 ドデカノエート (105.2 mg、0.128 mmol、収率 54.6%) を白色固体として得た。

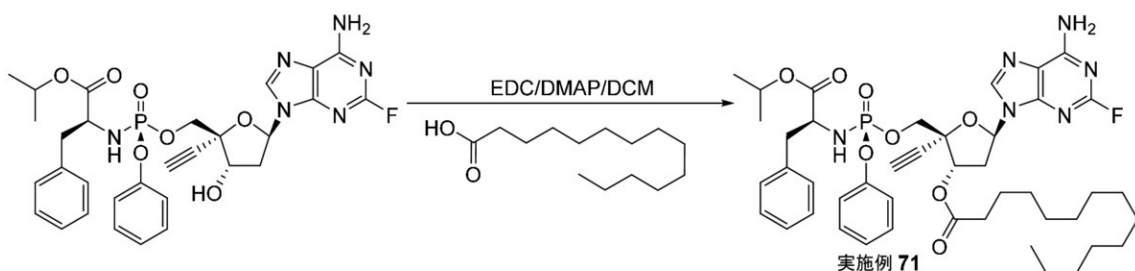
LCMS (M+H) = 821.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.253 分。¹H NMR: N78514-83-A1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.26 - 7.08 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.57 (dd, J = 6.7, 4.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.78 (m, 1H), 4.28 (ddd, J = 21.0, 10.7, 6.4 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 20.6, 9.9 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 22.9 Hz, 16H), 1.14 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0463】

実施例 71

【0464】

【化79】



40

50

【0465】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 テトラデカノエート

イソプロピル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.235 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、EDC (90 mg、0.470 mmol)、DMAP (28.7 mg、0.235 mmol)、次いで、テトラデカン酸 (64.4 mg、0.282 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 テトラデカノエート (110 mg、0.130 mmol、収率 55.2%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 848.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.452 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.26 - 7.08 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.57 (dd, J = 6.7, 4.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.78 (m, 1H), 4.28 (ddd, J = 21.0, 10.7, 6.4 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 20.6, 9.9 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 22.9 Hz, 20H), 1.14 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

20

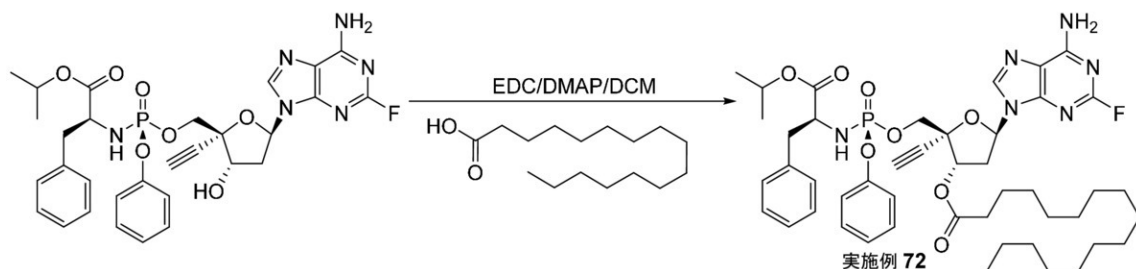
【0466】

実施例 72

【0467】

【化80】

30



40

【0468】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 パルミテート

イソプロピル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.235 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、EDC (90 mg、0.470 mmol)、DMAP (28.7 mg、0.235 mmol)、次いで、パルミチン酸 (72.3 mg、0.282 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLC

50

Cは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、40g、0～100% CH₃CN／10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（（（S）-（（S）-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 パルミテート（110.2mg、0.126mmol、収率53.5%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=876.7；保持時間（0.1% TFA）=2.72分。純度（254nm）=100%。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.01（s, 1H）, 7.26 - 7.07（m, 10H）, 6.40（t, J = 6.2 Hz, 1H）, 6.31（s, 2H）, 5.57（dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H）, 4.93（dq, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H）, 4.34 - 4.18（m, 2H）, 4.14（dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H）, 3.80（t, J = 10.8 Hz, 1H）, 3.09 - 2.91（m, 2H）, 2.67 - 2.53（m, 3H）, 2.40（t, J = 7.6 Hz, 2H）, 1.72 - 1.60（m, 2H）, 1.29（d, J = 24.7 Hz, 24H）, 1.14（dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 6H）, 0.88（t, J = 6.8 Hz, 3H）。

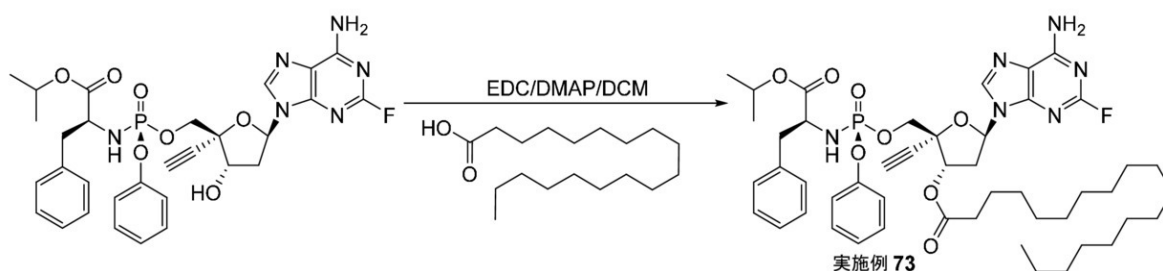
10

【0469】

実施例73

【0470】

【化81】



20

【0471】

（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（（（S）-（（S）-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ステアレート

30

イソプロピル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（150mg、0.235mmol）のDCM（10mL）混合物を、EDC（90mg、0.470mmol）、DMAP（28.7mg、0.235mmol）、次いで、ステアリン酸（66.8mg、0.235mmol）で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、40g、0～100% CH₃CN／10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（（（S）-（（S）-1-イソプロポキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-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 ステアレート（130.0mg、0.144mmol、収率61.2%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=904.7；保持時間（0.1% TFA）=3.65分。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.01（s, 1H）, 7.26 - 7.07（m, 10H）, 6.40（t, J = 6.2 Hz, 1H）, 6.31（s, 2H）, 5.57（dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H）, 4.93（dq, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H）, 4.34 - 4.18（m, 2H）, 4.14（dd,

40

50

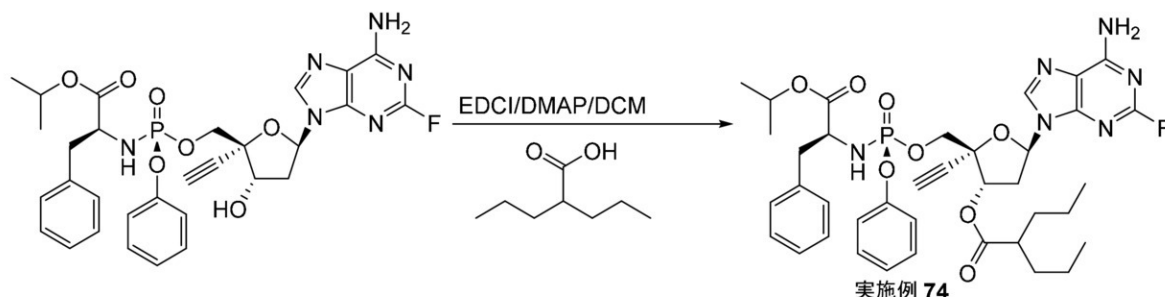
J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.29 (d, J = 24.7 Hz, 28H), 1.14 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0472】

実施例 74

【0473】

【化82】



10

【0474】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - (((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 2 - プロピルペンタノエート

20

2 - プロピルペンタン酸 (40.6 mg、0.282 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピジン - 4 - アミン (28.7 mg、0.235 mmol) 及び 3 - (((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (90 mg、0.470 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、イソプロピル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.235 mmol) を加え、得られた混合物を 20℃で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - (((S) - 1 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 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 2 - プロピルペンタノエート (114 mg、0.149 mmol、収率 63.3%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 765.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.94 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 10H), 6.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.94 (brs, 2H), 5.56 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.93 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.59 (dd, J = 13.2, 6.4, 4.8 Hz, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 4H), 1.14 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 6H), 0.92 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 6H).

30

40

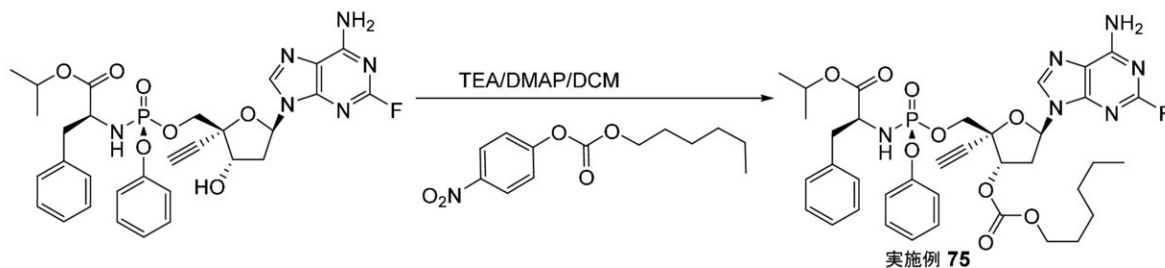
【0475】

実施例 75

【0476】

50

【化 8 3】



10

【0477】

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (150 mg、0.235 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.098 mL、0.705 mmol) で処理し、DMAP (28.7 mg、0.235 mmol)、次いで、ヘキシル (4-ニトロフェニル) カーボネート (251 mg、0.940 mmol) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (100 mg、0.127 mmol、収率 54.0%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 766.7; 保持時間 (0.1% NH₄HCO₃) = 2.007 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.48 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 15.8, 9.8, 5.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 3.66 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.59 (m, 3H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.45 - 1.22 (m, 6H), 1.14 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

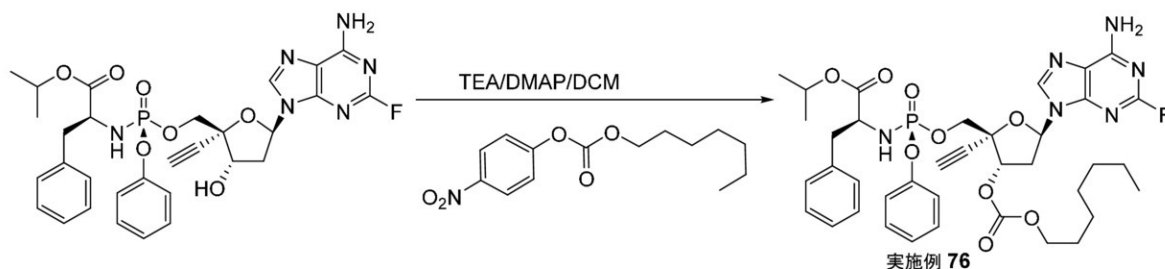
30

【0478】

実施例 76

【0479】

【化 8 4】



40

【0480】

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ

50

－9 H－プリン－9－イル）－2－エチニル－3－（（（ヘプチルオキシ）カルボニル）オキシ）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－フェニルアラニネート

イソプロピル（（S）－（（（2 R，3 S，5 R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9 H－プリン－9－イル）－2－エチニル－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－フェニルアラニネート（200 mg、0.313 mmol）のDCM（10 mL）混合物を、トリエチルアミン（0.131 mL、0.940 mmol）、DMAP（38.3 mg、0.313 mmol）、次いで、ヘプチル（4－ニトロフェニル）カーボネート（352 mg、1.253 mmol）で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、40 g、0～100% CH₃CN／10 mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製して、イソプロピル（（S）－（（（2 R，3 S，5 R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9 H－プリン－9－イル）－2－エチニル－3－（（（ヘプチルオキシ）カルボニル）オキシ）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－フェニルアラニネート（90 mg、0.115 mmol、収率36.8%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=780.7；保持時間（0.1% TFA）=1.947分。純度（254 nm）=100%。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.96 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.48 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 5.03 - 4.82 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 3.64 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.59 (m, 3H), 1.72 (s, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 8H), 1.14 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

10

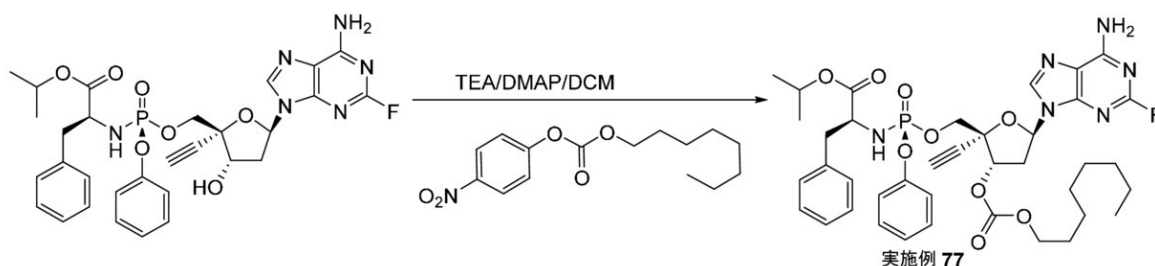
20

【0481】

実施例 77

【0482】

【化85】



30

【0483】

イソプロピル（（S）－（（（2 R，3 S，5 R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9 H－プリン－9－イル）－2－エチニル－3－（（（オクチルオキシ）カルボニル）オキシ）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－フェニルアラニネート

40

イソプロピル（（S）－（（（2 R，3 S，5 R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9 H－プリン－9－イル）－2－エチニル－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－フェニルアラニネート（200 mg、0.313 mmol）のDCM（10 mL）混合物を、トリエチルアミン（0.131 mL、0.940 mmol）、DMAP（38.3 mg、0.313 mmol）、次いで、4－ニトロフェニルオクチルカーボネート（370 mg、1.253 mmol）で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。水（20 mL）を加え、次いで、混合物をDCM（20 L×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（80 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝100：0～20：1）を用い

50

て精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (87mg、0.109mmol、収率34.9%)を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 794.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.000分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.48 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 15.8, 9.8, 5.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 3.66 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.59 (m, 3H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.45 - 1.22 (m, 10H), 1.14 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

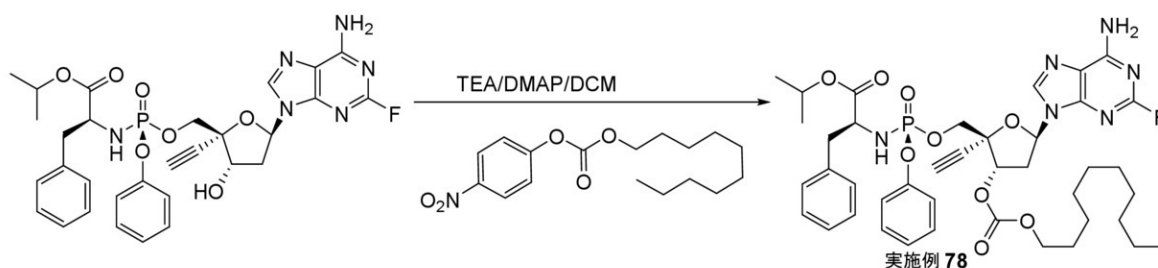
10

【0484】

実施例 78

【0485】

【化86】



20

【0486】

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-L-フェニルアラニネート

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (150mg、0.235mmol) の DCM (10mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.098mL、0.705mmol)、DMAP (28.7mg、0.235mmol)、次いで、デシル (4-ニトロフェニル) カーボネート (304mg、0.940mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18カラム、BOSTON、40g、0~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-L-フェニルアラニネート (102.1mg、0.121mmol、収率51.3%)を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 822.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.118分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.48 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 1H), 4.29 (ddd, J = 12.8, 8.0, 5.2 Hz, 2H), 4.17 (dt, J = 11.1, 6.2 Hz, 3H), 3.61 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.59 (m, 3H), 1.69 (dd, J = 14.6, 7.0 Hz, 2H), 1.44 - 1.22 (m, 14H), 1.14 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

40

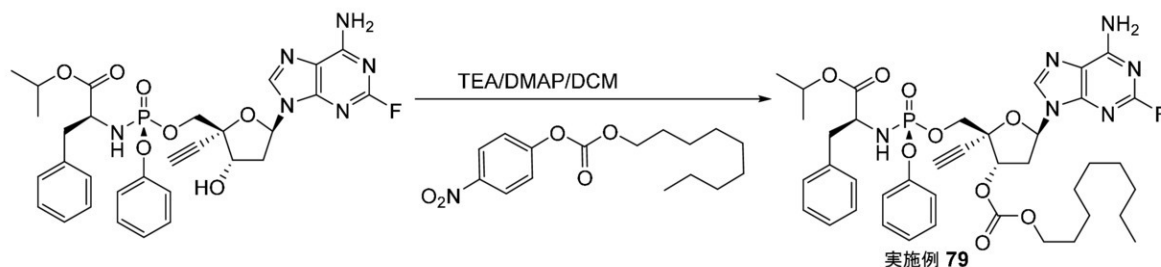
【0487】

50

実施例 79

【0488】

【化87】



10

【0489】

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (150 mg、0.235 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.098 mL、0.705 mmol)、DMAP (28.7 mg、0.235 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルノニルカーボネート (291 mg、0.940 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (100 mg、0.122 mmol、収率 51.8%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 808.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.507 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 10H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.35 - 6.02 (m, 2H), 5.58 - 5.35 (m, 1H), 5.04 - 4.83 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 4.18 (dt, J = 17.4, 6.4 Hz, 3H), 3.71 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.10 - 2.87 (m, 2H), 2.83 - 2.59 (m, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.31 (dd, J = 24.9, 10.4 Hz, 12H), 1.15 (dd, J = 7.3, 6.5 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

【0490】

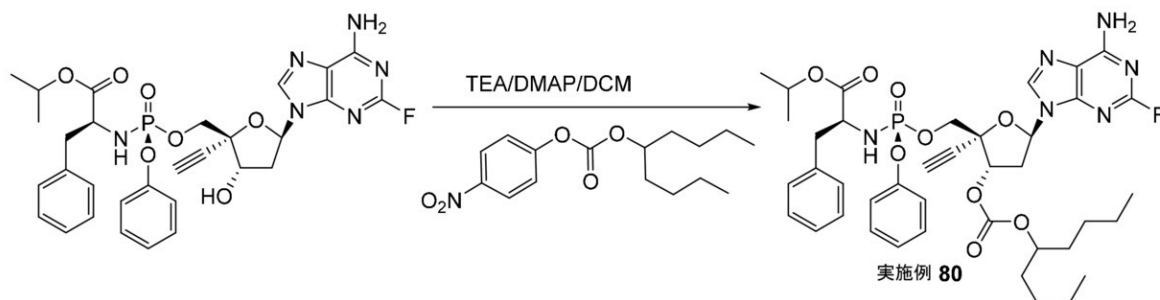
実施例 80

【0491】

40

50

【化 8 8】



10

【0492】

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (200 mg、0.313 mmol) 及び DMAP (38.3 mg、0.313 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.131 mL、0.940 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルノナン-5-イルカーボネート (388 mg、1.253 mmol) で処理し、混合物を 20℃ で 3 日間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (116 mg、0.142 mmol、収率 45.4%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 809.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.02 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 4H), 7.19-7.08 (m, 6H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.94 (brs, 2H), 5.45 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.94 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 14.0, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 1.67-1.55 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 8H), 1.14 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 6H), 0.91 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 6H).

20

30

【0493】

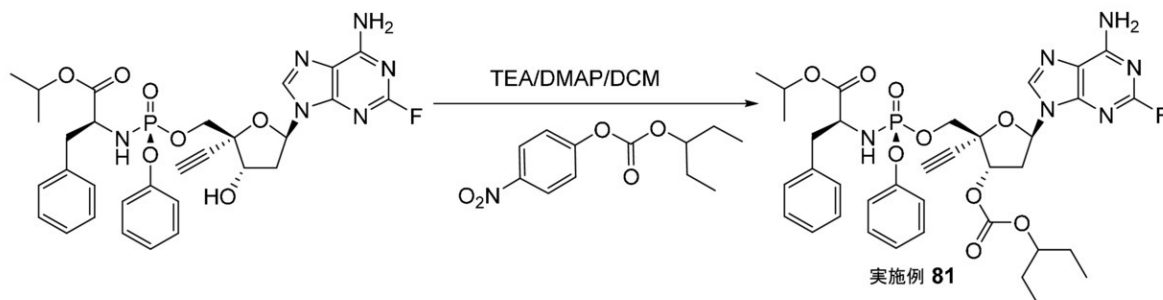
実施例 81

40

【0494】

50

【化 8 9】



10

【0 4 9 5】

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (200 mg、0.313 mmol) 及び DMAP (38.3 mg、0.313 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.131 mL、0.940 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルペンタン-3-イルカーボネート (317 mg、1.253 mmol) で処理し、混合物を 20℃ で 2 日間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (130 mg、0.169 mmol、収率 54.1%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 753.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.84 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.25-7.08 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.82 (brs, 2H), 5.47 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.94 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.14 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 6H), 0.95 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 6H).

20

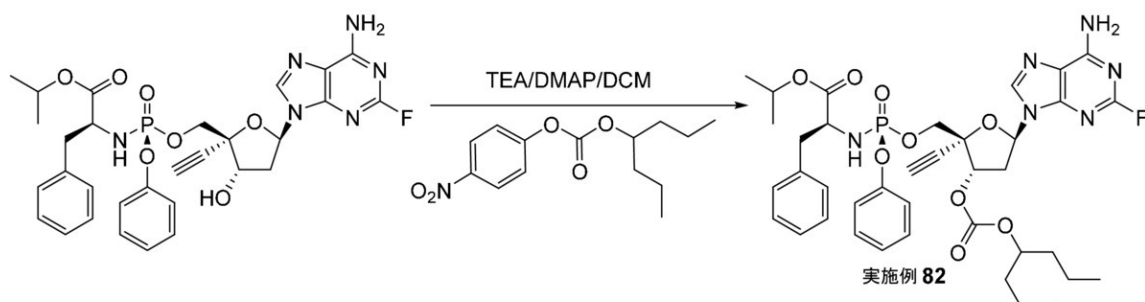
30

【0 4 9 6】

実施例 8 2

【0 4 9 7】

【化 9 0】



40

50

【0498】

イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

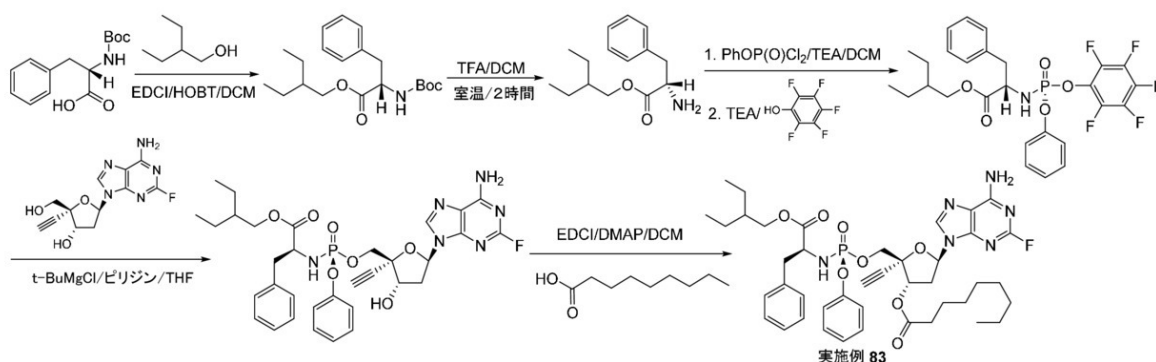
イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (200 mg、0.313 mmol) 及び DMAP (38.3 mg、0.313 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.131 mL、0.940 mmol)、次いで、ヘプタン-4-イル (4-ニトロフェニル) カーボネート (352 mg、1.253 mmol) で処理し、混合物を 20℃ で 2 日間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、イソプロピル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (123 mg、0.155 mmol、収率 49.5%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 781.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.93 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.26-7.08 (m, 10H), 6.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.94 (brs, 2H), 5.45 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.94 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.75 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 14.0, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.48-1.30 (m, 4H), 1.14 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 6H), 0.93 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 6H).

【0499】

実施例 83

【0500】

【化91】



【0501】

工程 1: 2-エチルブチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート

2-エチルブタン-1-オール (5.08 g、49.8 mmol)、HOBT (3.81 g、24.88 mmol)、EDC (14.31 g、74.6 mmol) の DCM (100 mL) 混合物に、DIEA (26.1 mL、149 mmol) を -10℃ で加えた。30 分間攪拌した後、(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (13.2 g、49.8 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を加え、25℃ で 2 時間攪拌し

た。TLC及びLCMSは、新しい生成物の存在を示した。反応物を水（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。それをフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝100／0～20／1）を用いて精製して、2-エチルブチル（tert-ブトキシカルボニル）-L-フェニルアラニネート（12.5 g、35.8 mmol、収率71.9%）を無色油状物として得た。LCMS（M-Boc+H）＝250.0；保持時間（0.05% TFA）＝2.589分。

【0502】

工程2：2-エチルブチル L-フェニルアラニネート

2-エチルブチル（tert-ブトキシカルボニル）-L-フェニルアラニネート（12.5 g、35.8 mmol）のDCM（200 mL）溶液に、N₂下でTFA（27.6 mL、358 mmol）を加えた。反応物をN₂下、25℃で2時間撹拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を水（50 mL）で希釈した。NaHCO₃溶液でpHを7に調整し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートした。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝100／0～20／1）を用いて精製して、2-エチルブチル L-フェニルアラニネート（8.5 g、34.1 mmol、収率95%）を淡黄色の油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.25 (ddd, J = 25.3, 16.4, 7.2 Hz, 5H), 4.38 (s, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 1.46 (dq, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)

【0503】

工程3：2-エチルブチル（（S）-（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-フェニルアラニネート

2-エチルブチル L-フェニルアラニネート（8.5 g、34.1 mmol）の無水DCM（35 mL）溶液に、トリエチルアミン（9.95 mL、71.6 mmol）を-70℃で15分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリデート（7.12 g、33.7 mmol）の無水DCM（35 mL）溶液を、1時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに30分間撹拌し、次いで、2時間かけて0℃まで昇温させ、さらに1時間撹拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール（6.21 g、33.7 mmol）及びトリエチルアミン（5.21 mL、37.5 mmol）のDCM（30 mL）溶液を20分間かけて加え、0℃で4時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。白色固体（トリエチルアミン塩酸塩）を濾別し、DCM（25 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をTBME（150 mL）でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキをTBME（2×25 mL）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、20% EtOAcのヘキサン（100 mL）溶液でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、2-エチルブチル（（S）-（パーフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-フェニルアラニネート（4.2 g、7.35 mmol、収率21.56%）を白色固体として得た。（³¹P-NMRによる測定で>98% de）。LCMS（M+H）＝571；保持時間（0.05% TFA）＝2.384分。³¹P NMR（162 MHz, DM SO-d₆）δ -1.54.

【0504】

工程4：2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3-オール（0.3 g

、1.023 mmol) の THF (60 mL) 及びピリジン (15.0 mL) の溶液に、0℃で tert-ブチルマグネシウムクロリド (2.148 mL、2.148 mmol) を滴下した。次いで、反応物を 25℃で 30 分間攪拌した。2-エチルブチル ((S)- (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-フェニルアラニネート (0.877 g、1.534 mmol) の THF (20 mL) 溶液を、-15℃で上記溶液に滴下し、-15℃で 4 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を 2 M HCl (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ 溶液 (50 mL) で洗浄し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (塩基性) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)- ((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (200 mg、0.294 mmol、収率 28.7%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 681; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.76 0 分。

10

【0505】

工程 5: ((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート

20

ノナン酸 (45.3 mg、0.286 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (26.9 mg、0.220 mmol) 及び 3-((エチルイミノ) メチレン) アミノ)-N, N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (84 mg、0.441 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2-エチルブチル ((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-フェニルアラニネート (150 mg、0.220 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-1-(2-エチルブトキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート (131 mg、0.156 mmol、収率 71.0%) を白色固体として得た。LCMS: LCMS (M+H) = 821.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.157 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 10H), 6.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.37 - 5.90 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.34 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 1.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.50 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.59 (m, 2H), 1.49 - 1.14 (m, 15H), 0.86 (dt, J = 14.9, 7.0 Hz, 9H).

30

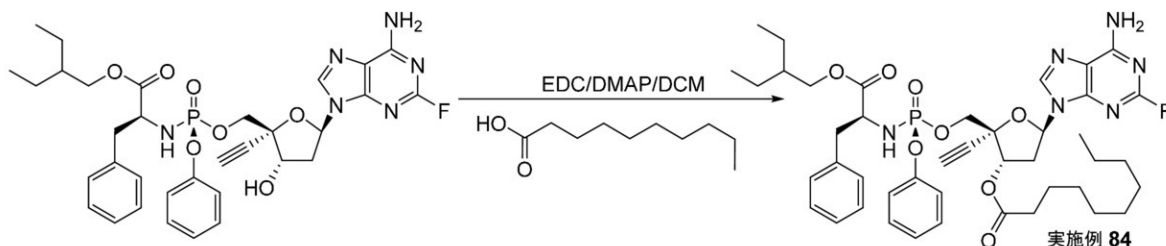
40

【0506】

実施例 84

【0507】

【化 9 2】



【0508】

10

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート

デカン酸 (49.4 mg、0.286 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (26.9 mg、0.220 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (84 mg、0.441 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.220 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート (133 mg、0.159 mmol、収率 72.3 %) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 835.3 ; 保持時間 (0.05 % TFA) = 2.235 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 10H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.41 (dd, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.37 - 1.14 (m, 16H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

20

30

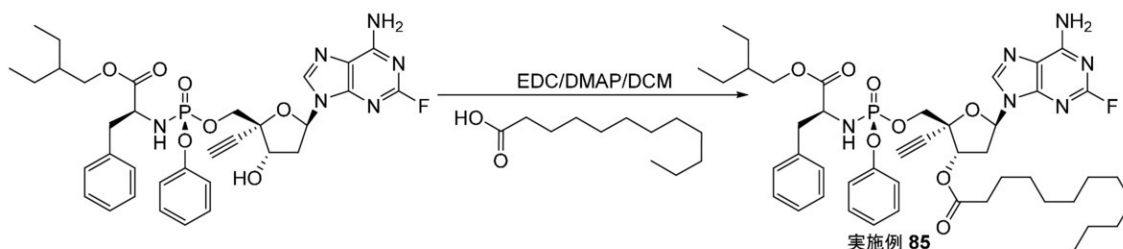
【0509】

実施例 85

【0510】

40

【化 9 3】



50

【0511】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ドデカノエート

ドデカン酸 (57.4 mg、0.286 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (26.9 mg、0.220 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (84 mg、0.441 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間撹拌した。次いで、2 - エチルブチル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.220 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 4 時間撹拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ドデカノエート (147 mg、0.165 mmol、収率 75.0 %) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 863.4 ; 保持時間 (0.05 % TFA) = 2.419 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 41.8, 19.0 Hz, 10H), 6.92 - 6.50 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.28 (s, 21H), 0.97 - 0.73 (m, 9H).

10

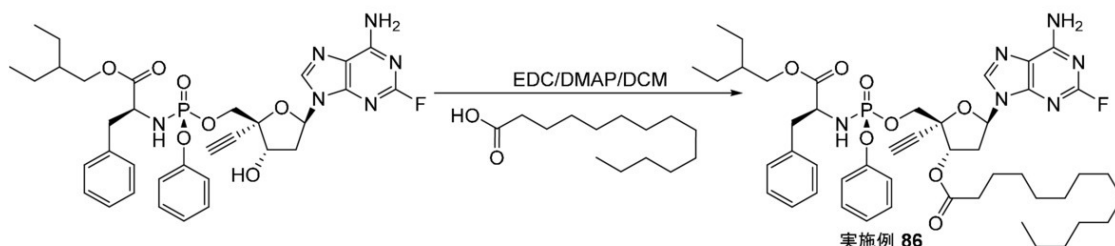
20

【0512】

実施例 86

【0513】

【化94】



30

【0514】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル テトラデカノエート

テトラデカン酸 (65.4 mg、0.286 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (26.9 mg、0.220 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (84 mg、0.441 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間撹拌した。次いで、2 - エチルブチル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート

40

50

ト (150 mg、0.220 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル テトラデカノエート (117 mg、0.127 mmol、収率 57.8%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 891.5 ; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.678 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.18 (dt, J = 22.0, 12.8 Hz, 10H), 6.91 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.25 (t, J = 34.3 Hz, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.60 (d, J = 18.0 Hz, 3H), 2.40 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.26 (s, 25H), 0.85 (d, J = 26.3 Hz, 9H).

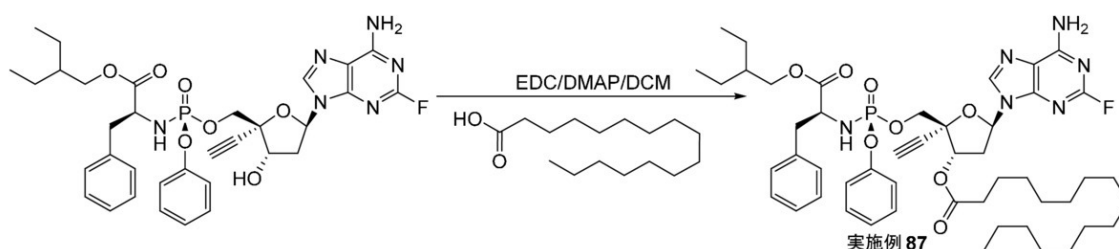
10

【0515】

実施例 87

【0516】

【化95】



20

【0517】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル パルミテート

30

パルミチン酸 (73.5 mg、0.286 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (26.9 mg、0.220 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (84 mg、0.441 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.220 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル パルミテート (124 mg、0.132 mmol、収率 60.0%) を白色固体として得た。LCMS : 保持時間 (0.05% TFA) = 3.309 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.26 - 7.05 (m, 10H), 6.67 (s, 2H), 6.39 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.67 - 5.44 (m, 1H), 4.34 (

40

50

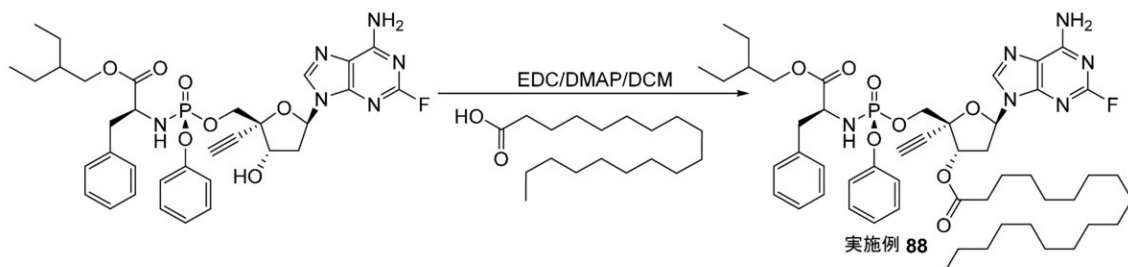
s, 1H), 4.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.76 - 2.49 (m, 3H), 2.39 (dd, J = 16.0, 8.4 Hz, 3H), 1.79 - 1.53 (m, 2H), 1.45 - 1.16 (m, 29H), 0.85 (dt, J = 14.8, 6.9 Hz, 9H).

【0518】

実施例 88

【0519】

【化96】



10

【0520】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((((S) - (((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ステアレート

20

ステアリン酸 (217 mg、0.764 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (71.8 mg、0.588 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (225 mg、1.175 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (400 mg、0.588 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((((S) - (((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ステアレート (200 mg、0.205 mmol、収率 34.9%) を淡黄色の半固体として得た。LCMS: 保持時間 (0.05% TFA) = 4.355 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.65 - 5.53 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.00 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.47 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48 - 1.16 (m, 33H), 0.85 (dt, J = 14.9, 7.0 Hz, 9H).

30

40

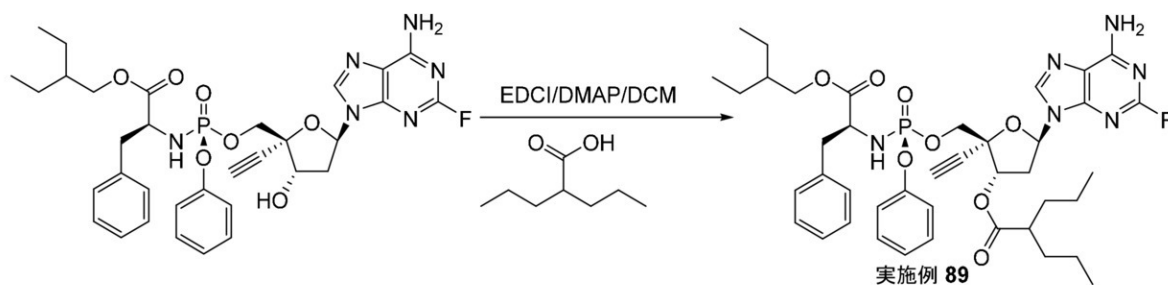
【0521】

実施例 89

【0522】

50

【化 9 7】



10

【0523】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - プロピルペンタノエート

2 - プロピルペンタン酸 (49.6 mg、0.344 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (32.3 mg、0.264 mmol) 及び 3 - (((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (101 mg、0.529 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間撹拌した。次いで、2 - エチルブチル (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (180 mg、0.264 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 4 時間撹拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - プロピルペンタノエート (140 mg、0.168 mmol、収率 63.4%) を白色固体として得た。LCMS (M + H) = 807.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.096 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 5H), 7.17 - 7.07 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 6.32 - 5.74 (m, 2H), 5.54 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 2.65 (d, J = 16.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.55 - 1.15 (m, 11H), 0.92 (td, J = 7.2, 1.8 Hz, 6H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

20

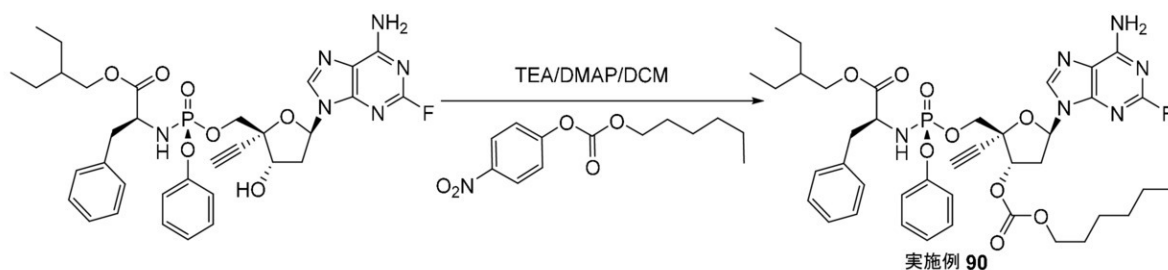
30

【0524】

実施例 90

【0525】

【化 9 8】



50

【0526】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (180 mg、0.264 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.111 mL、0.793 mmol)、DMAP (32.3 mg、0.264 mmol)、
 次いで、ヘキシル (4-ニトロフェニル) カーボネート (283 mg、1.058 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。
 反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (101 mg、0.121 mmol、収率 45.8%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 809; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.022 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 5H), 7.13 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 5H), 6.38 (s, 1H), 5.99 - 5.64 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.19 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 3H), 3.95 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.71 (d, J = 35.7 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.31 (dd, J = 40.4, 19.2 Hz, 11H), 0.96 - 0.74 (m, 9H).

10

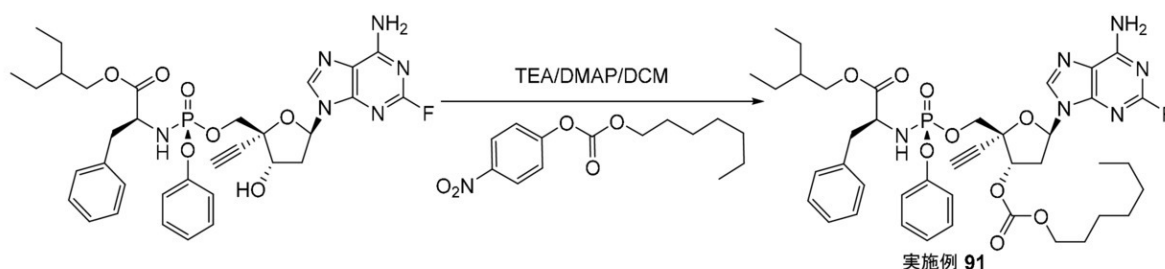
20

【0527】

実施例 91

【0528】

【化99】



30

【0529】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (180 mg、0.264 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.111 mL、0.793 mmol)、DMAP (32.3 mg、0.264 mmol)、
 次いで、ヘプチル (4-ニトロフェニル) カーボネート (298 mg、1.058 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した

40

50

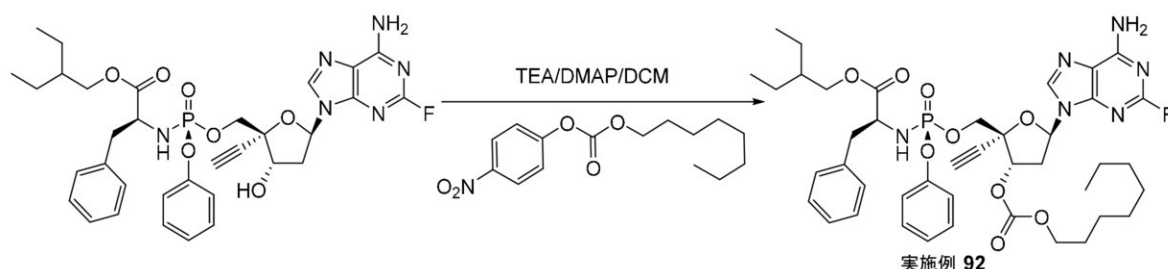
。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、40g、0～100% CH₃CN／10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製した。¹H NMR：N78913-50-A 1。2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（（ヘプチルオキシ）カルボニル）オキシ）テトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）-L-フェニルアラニネート（95mg、0.113mmol、収率42.8%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=823.3；保持時間（0.05% TFA）=2.076分。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.94（s, 1H），7.22（dd, J = 12.5, 7.0 Hz, 5H），7.13（dd, J = 15.4, 7.5 Hz, 5H），6.38（t, J = 6.7 Hz, 1H），6.06 - 5.66（m, 2H），5.54 - 5.40（m, 1H），4.43 - 4.26（m, 2H），4.17（dt, J = 11.0, 6.2 Hz, 3H），3.95（dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 2H），3.61（s, 1H），3.00（d, J = 6.4 Hz, 2H），2.84 - 2.60（m, 3H），1.77 - 1.66（m, 2H），1.51 - 1.15（m, 13H），1.00 - 0.75（m, 9H）。

【0530】

実施例92

【0531】

【化100】



【0532】

2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（（オクチルオキシ）カルボニル）オキシ）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-フェニルアラニネート

2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-フェニルアラニネート（180mg、0.264mmol）のDCM（10mL）混合物を、トリエチルアミン（0.111mL、0.793mmol）、DMAP（32.3mg、0.264mmol）、次いで、4-ニトロフェニルオクチルカーボネート（312mg、1.058mmol）で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、BOSTON、40g、0～100% CH₃CN／10mM NH₄HCO₃水溶液）を用いて精製した。¹H NMR：N78913-51-A 1。2-エチルブチル（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-（（（オクチルオキシ）カルボニル）オキシ）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-フェニルアラニネート（127mg、0.150mmol、収率56.8%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=837.2；保持時間（0.05% TFA）=2.133分。純度（254nm）=99%。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.24 - 8.05（m, 1H），7.22（dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 5H），7.12（dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 5H），6.38（s, 1H），6.31 - 5.60（m, 2H），5.46（s, 1H），4.44 - 4.09（m, 5H），3.96（dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 2H），3.62（s, 1H），3.01（d, J = 6.5 Hz, 2

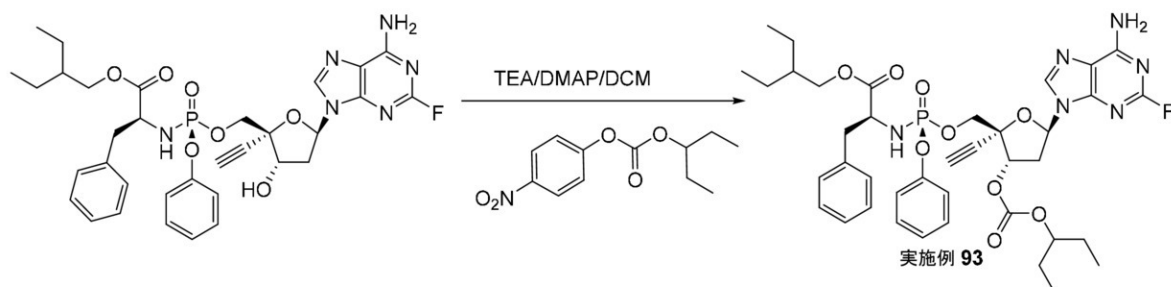
H), 2.79 - 2.59 (m, 3H), 1.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 15H), 0.99 - 0.73 (m, 9H).

【0533】

実施例 93

【0534】

【化101】



10

【0535】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

20

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (200 mg、0.294 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.123 mL、0.881 mmol)、DMAP (35.9 mg、0.294 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルペンタン-3-イルカーボネート (298 mg、1.175 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (Sepa Flash (登録商標) C18カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃水溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (110 mg、0.138 mmol、収率47.1%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 795.3; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.958分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 5H), 7.14 (dd, J = 14.1, 8.3 Hz, 5H), 6.40 (s, 1H), 6.11 - 5.61 (m, 2H), 5.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 29.4, 6.0 Hz, 3H), 3.95 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.01 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 33.6 Hz, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.15 (m, 4H), 0.95 (ddd, J = 9.8, 5.6, 1.9 Hz, 6H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

30

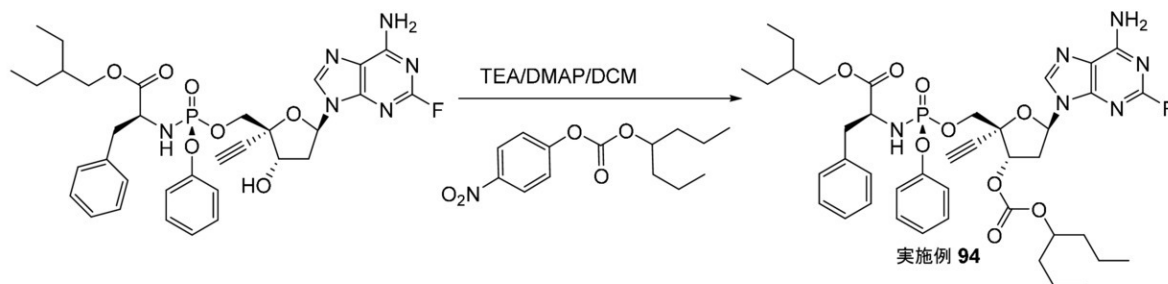
40

【0536】

実施例 94

【0537】

【化 1 0 2】



10

【0 5 3 8】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (200 mg、0.294 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.123 mL、0.881 mmol)、DMAP (35.9 mg、0.294 mmol)、次いで、ヘプタン-4-イル (4-ニトロフェニル) カーボネート (331 mg、1.175 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (99 mg、0.118 mmol、収率 40.1%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 823.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.056 分。純度 (254 nm) = 98%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.31 - 6.99 (m, 11H), 6.59 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.95 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 30.9 Hz, 3H), 1.72 - 1.51 (m, 4H), 1.33 (ddd, J = 21.0, 13.5, 6.8 Hz, 9H), 1.04 - 0.71 (m, 12H).

20

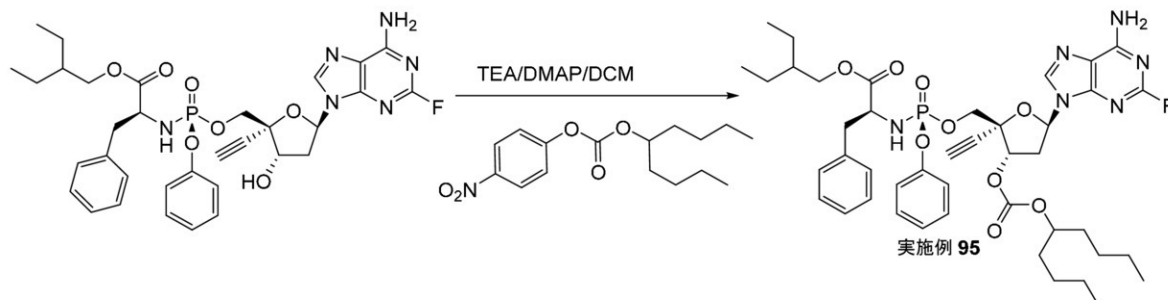
30

【0 5 3 9】

実施例 95

【0 5 4 0】

【化 1 0 3】



40

50

【0541】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (200 mg、0.294 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.123 mL、0.881 mmol)、DMAP (35.9 mg、0.294 mmol)、
 次いで、4-ニトロフェニルノナン-5-イルカーボネート (364 mg、1.175 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、BOSTON、40 g、0~100% CH₃CN/10 mM NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (119 mg、0.140 mmol、収率 47.6%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 851.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.178 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 5H), 7.17 - 7.06 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.44-4.14 (m, 3H), 4.10-3.85 (m, 3H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.76 - 1.51 (m, 4H), 1.48-1.13 (m, 13H), 1.04 - 0.69 (m, 12H).

10

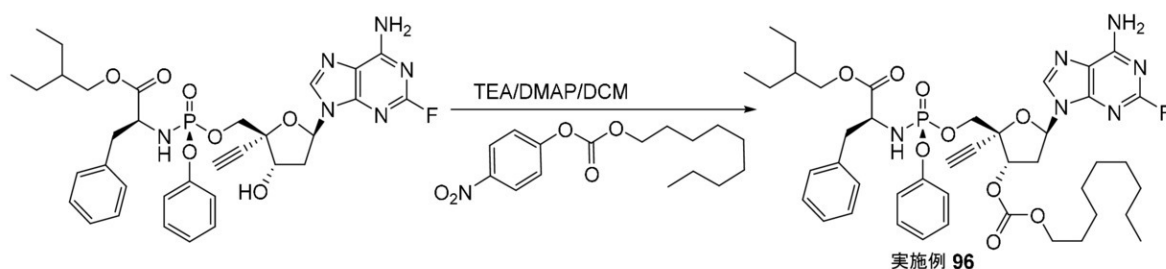
20

【0542】

実施例 96

【0543】

【化104】



実施例 96

30

【0544】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (200 mg、0.294 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.123 mL、0.881 mmol)、DMAP (35.9 mg、0.294 mmol)、
 次いで、4-ニトロフェニルノニルカーボネート (364 mg、1.175 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録

40

50

商標) C18カラム、BOSTON、40g、0~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃水溶液)を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート(148mg、0.172mmol、収率58.6%)を白色固体として得た。LCMS(M+H)=851.4; 保持時間(0.05% TFA)=2.229分。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.94(s, 1H), 7.26-7.18(m, 5H), 7.17-7.03(m, 5H), 6.38(s, 1H), 5.96(s, 2H), 5.48(d, J=2.5 Hz, 1H), 4.27(d, J=6.3 Hz, 2H), 4.25-4.07(m, 3H), 3.95(dd, J=5.8, 2.4 Hz, 2H), 3.67(s, 1H), 3.09-2.92(m, 2H), 2.71(d, J=34.1 Hz, 3H), 1.69(s, 1H), 1.53-1.07(m, 18H), 0.86(dt, J=14.9, 7.1 Hz, 9H).

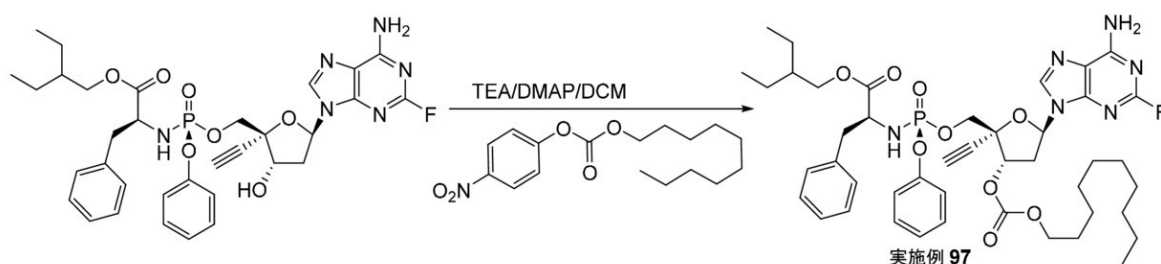
10

【0545】

実施例97

【0546】

【化105】



20

【0547】

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-L-フェニルアラニネート

30

2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(200mg、0.294mmol)のDCM(10mL)混合物を、トリエチルアミン(0.123mL、0.881mmol)、DMAP(35.9mg、0.294mmol)、次いで、デシル(4-ニトロフェニル)カーボネート(380mg、1.175mmol)で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー(SepaFlash(登録商標)C18カラム、BOSTON、40g、0~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃水溶液)を用いて精製して、2-エチルブチル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-L-フェニルアラニネート(152mg、0.174mmol、収率59.2%)を白色固体として得た。LCMS(M+H)=865.4; 保持時間(0.05% TFA)=2.327分。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.95(s, 1H), 7.22(dd, J=12.7, 7.1 Hz, 5H), 7.13(dd, J=14.8, 7.6 Hz, 5H), 6.38(t, J=6.7 Hz, 1H), 5.94-5.67(m, 2H), 5.47(d, J=7.0 Hz, 1H), 4.43-4.23(m, 2H), 4.17(dt, J=11.1, 6.1 Hz, 3H), 3.95(dd, J=5.8, 2.8 Hz, 2H), 3.59(s, 1H), 3.01(s, 2H), 2.86-2.54(m, 3H), 1.70(s, 1H), 1.34(d, J=52.8 Hz, 20H), 0.86(dt, J=14.9, 7.1 Hz, 9H).

40

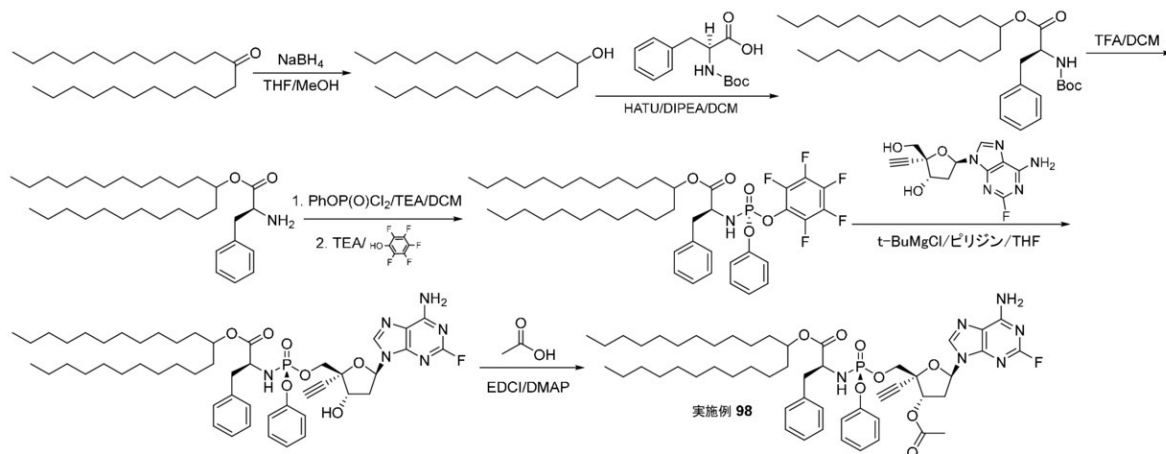
50

【 0 5 4 8 】

実施例 9 8

【 0 5 4 9 】

【 化 1 0 6 】



【 0 5 5 0 】

工程 1：トリコサン-12-オール

トリコサン-12-オン（100 g、295 mmol）の THF（600 mL）及びメタノール（100 mL）の溶液に、NaBH₄（16.76 g、443 mmol）を 15℃で加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を NH₄Cl 水溶液でクエンチし、濃縮して有機溶媒を除去した。水（1500 mL）を加え、形成された固体を濾過し、水（800 mL）で洗浄した。ケーキを減圧下で乾燥させて、トリコサン-12-オール（95 g、279 mmol、収率 94%）を白色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。¹H NMR（400 MHz, MeOD）δ 3.50（s, 1H），1.42（s, 4H），1.30（s, 36H），0.90（s, 6H）。

【 0 5 5 1 】

工程 2：トリコサン-12-イル（tert-ブトキシカルボニル）-L-フェニルアラニネート

（tert-ブトキシカルボニル）-L-フェニルアラニン（24.53 g、92 mmol）、1H-イミダゾール（17.99 g、264 mmol）及び HATU（50.2 g、132 mmol）の DCM（500 mL）混合物に、DIPEA（46.1 mL、264 mmol）を加えた。30 分間攪拌した後、トリコサン-12-オール（30 g、88 mmol）を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC（石油エーテル：EtOAc = 40：1、R_f = 0.4）は、反応が完了したことを示した。混合物を水で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を DCM に溶解させ、シリカカラム（SanTai、330 g）に注入し、石油エーテル（100 mL／分）でフラッシュクロマトグラフィー（Biotage）を用いて精製して、トリコサン-12-イル（tert-ブトキシカルボニル）-L-フェニルアラニネート（43 g、73.1 mmol、収率 83%）を黄色の油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.29（d, J = 6.8 Hz, 1H），7.26 - 7.19（m, 2H），7.18 - 7.14（m, 2H），4.96（d, J = 8.2 Hz, 1H），4.89 - 4.82（m, 1H），4.55（dd, J = 14.1, 6.4 Hz, 1H），3.13（dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H），3.01（dd, J = 13.8, 6.4 Hz, 1H），1.47（d, J = 17.4 Hz, 4H），1.41（s, 9H），1.25（s, 36H），0.88（t, J = 6.7 Hz, 6H）。

【 0 5 5 2 】

工程 3：トリコサン-12-イル L-フェニルアラニネート

トリコサン-12-イル（tert-ブトキシカルボニル）-L-フェニルアラニネ

10

20

30

40

50

ート (50 g、85 mmol) の DCM (100 mL) 溶液に、TFA (45.9 mL、595 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：EtOAc = 5 : 1、Rf = 0.4) は、反応が完了したことを示した。反応物を濃縮し、飽和 NaHCO₃ を用いて pH を pH = 8 ~ 9 に調整した。混合物を DCM (250 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を DCM に溶解させ、シリカカラム (Santai、330 g) に注入し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage) (0 ~ 7% MeOH / DCM、100 mL / 分) を用いて精製して、トリコサン-12-イル L-フェニルアラニネート (38 g、78 mmol、収率 92%) を黄色の油状物として得た。LCMS (M+H)⁺ = 488.5 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.907 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 3H), 4.89 (quint, J = 6.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.5, 8.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 1.31-1.29 (m, 36H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 6H). [0553]

工程 4 : トリコサン-12-イル ((S)- (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-フェニルアラニネート

トリコサン-12-イル L-フェニルアラニネート (35 g、71.7 mmol) の無水 DCM (550 mL) 溶液に、-70℃ で 20 分間かけてトリエチルアミン (10.47 mL、75 mmol) を滴下した。この混合物に、フェニル ホスホロジクロリデート (14.99 g、71.0 mmol) の無水 DCM (50 mL) 溶液を、1 時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、2 時間かけて 0℃ まで昇温させ、さらに 1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (13.07 g、71.0 mmol) 及びトリエチルアミン (10.97 mL、79 mmol) のジクロロメタン (70 mL) 溶液を 20 分間かけて加え、0℃ で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：EtOAc = 5 : 1、Rf = 0.5) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を TBME (700 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。濾過ケーキを TBME (2 × 100 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物をジアステレオマーの混合物として得た。混合物を石油エーテル (150 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、トリコサン-12-イル ((S)- (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-フェニルアラニネート (17 g、20.99 mmol、収率 29.3%) (³¹P-NMR による測定で > 98% de) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.10 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 4.84 (quint, J = 6.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.33 - 1.28 (m, 4H), 1.23 (d, J = 14.9 Hz, 32H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -1.54 (s). [0554]

工程 5 : トリコサン-12-イル ((S)- ((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート

((2R, 3S, 5R) -5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-オール (0.6 g、2.4 mmol) の THF (120 mL) 及びピリジン (30 mL) の溶液に、-15℃ で tert-ブチルマグネシウムクロリド (4.3 mL、4.3 mmol) を滴下した。30 分間攪拌した後、トリコサン-12-イル ((S)- (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-フェニルアラニネート (2.16 g、2.66 mmol) の THF (15 mL) 溶液を、-15℃ で上記溶液に滴下し、反応物を -15℃ で

10

20

30

40

50

4時間撹拌した。この反応を5バッチ行った(600mg規模、合計3gの(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オールを使用)。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を飽和NH₄Cl(20mL)でクエンチし、濃縮した。粗生成物をEtOAc(80mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をTHFに溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー(Biotage、勾配:70~100% CAN/10mM NH₄HCO₃水溶液、流量:60mL/分、カラム:Boston C18、80g)を用いて精製して、トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(0.45g、0.490mmol、収率23.93%)(総量:2.7g)を淡黄色の固体として得た。LCMS(M+H)⁺=919.5;保持時間(0.1%TFA)=4.371分。

10

【0555】

工程6:トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-3-アセトキシ-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニ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)-L-フェニルアラニネート

酢酸(19.60mg、0.326mmol)のDCM(6mL)溶液に、DMAP(26.6mg、0.218mmol)及びEDC(83mg、0.435mmol)を加え、得られた混合物を氷水浴温度で0.5時間撹拌した。次いで、トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(200mg、0.218mmol)を加え、得られた混合物を25℃で16時間撹拌した。LCMS及びTLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をDCM(2mL)に溶解させた。次いで、溶液をシリカゲルカラム(Santaï、25g)に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage)(0~5% MeOHのDCM溶液;流量:30mL/分)を用いて精製して、トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-3-アセトキシ-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニ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)-L-フェニルアラニネート(141mg、0.147mmol、収率67.4%)を無色油状物として得た。LCMS(M+H)=961.4;保持時間(0.05%TFA)=2.66分。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.11(s, 1H), 7.23(d, J=7.2 Hz, 3H), 7.21-7.12(m, 5H), 7.09(t, J=7.2 Hz, 1H), 6.39(t, J=6.8 Hz, 1H), 6.26(brs, 2H), 5.54(dd, J=6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.82(quint, J=6.0 Hz, 1H), 4.39-4.29(m, 1H), 4.17(dd, J=11.2, 6.8 Hz, 1H), 4.04(dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 3.68(t, J=10.4 Hz, 1H), 3.09(dd, J=13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.95(dd, J=13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.65(s, 1H), 2.61-2.48(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.05(s, 1H), 1.50-1.41(m, 4H), 1.29-1.14(m, 36H), 0.87(dd, J=7.2, 6.0 Hz, 6H)。

20

30

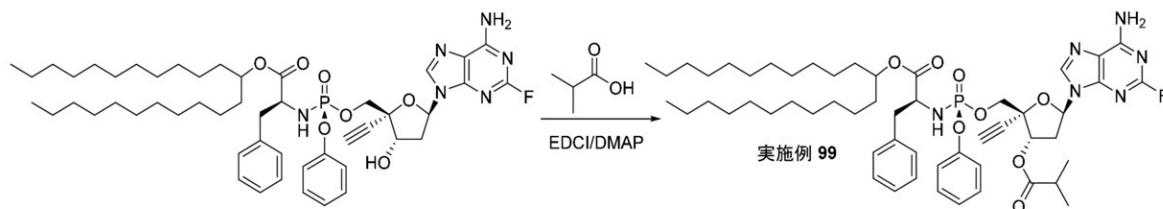
40

【0556】

実施例99

【0557】

【化107】



【0558】

トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(イソブチリルオキシ)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-フェニルアラニネート

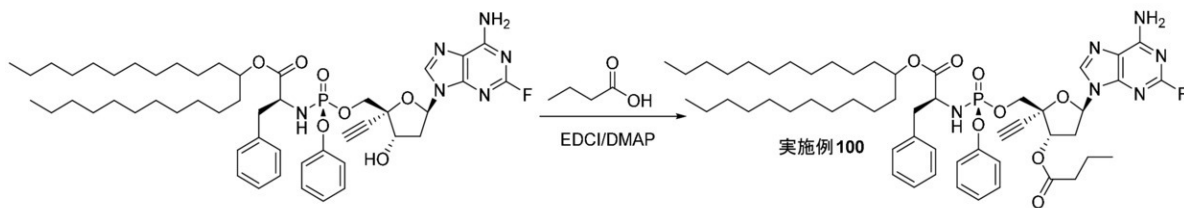
イソ酪酸(18.69mg、0.212mmol)及びDMAP(19.94mg、0.163mmol)のDCM(5mL)混合物を、EDC(62.6mg、0.326mmol)で処理した。0.5時間攪拌した後、トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート(150mg、0.163mmol)を加え、混合物を25℃で16時間攪拌した。TLCは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をDCM(2mL)に溶解させ、シリカカラム(Santa i、12g)に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage)(0~3% MeOH/DCM、30mL/分)を用いて精製して、トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-(イソブチリルオキシ)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-フェニルアラニネート(147mg、0.145mmol、収率89%)を淡黄色の油状物として得た。HPLC保持時間(10mM NH₄HCO₃)=18.222分、純度:97.30%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.07(s, 1H), 7.23(d, J = 7.7 Hz, 4H), 7.16(dd, J = 17.2, 7.1 Hz, 5H), 7.09(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.38(t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.3-6.1(m, 1H), 5.51(dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 4.81(p, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39-4.28(m, 1H), 4.17(dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 4.05(dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 3.66(t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.09(dd, J = 14.2, 5.6 Hz, 1H), 2.94(dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.69-2.60(m, 2H), 2.59-2.49(m, 2H), 1.44(s, 4H), 1.28-1.16(m, 42H), 0.87(dt, J = 7.0, 3.3 Hz, 6H).

【0559】

実施例100

【0560】

【化108】



【0561】

((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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 ブチレート

酪酸(18.69mg、0.212mmol)及びDMAP(19.94mg、0.163mmol)のDCM(5mL)混合物を、EDC(62.6mg、0.326mmol)で処理した。0.5時間攪拌した後、トリコサン-12-イル((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(150mg、0.163mmol)を加え、混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をDCM(2mL)に溶解させ、シリカカラム(SanTai、12g)に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage)(0~3% MeOH/DCM、30mL/分)を用いて精製して、(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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 ブチレート(101mg、0.098mmol、収率60.3%)を淡黄色の油状物として得た。HPLC保持時間(10mM NH₄HCO₃)=18.423分、純度:96.39%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.09(s, 1H), 7.26-7.21(m, 4H), 7.20-7.12(m, 5H), 7.09(t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40-6.10(m, 2H), 5.54(dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 1H), 4.81(dd, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 4.38-4.27(m, 1H), 4.17(dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 4.05(dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 3.65(t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.09(dd, J = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 2.94(dd, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 2.63-2.61(m, 1H), 2.60-2.46(m, 2H), 2.39(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75-1.67(m, 2H), 1.44(s, 4H), 1.26(d, J = 17.2 Hz, 36H), 1.02-0.97(m, 3H), 0.87(dd, J = 6.9, 5.6 Hz, 6H).

10

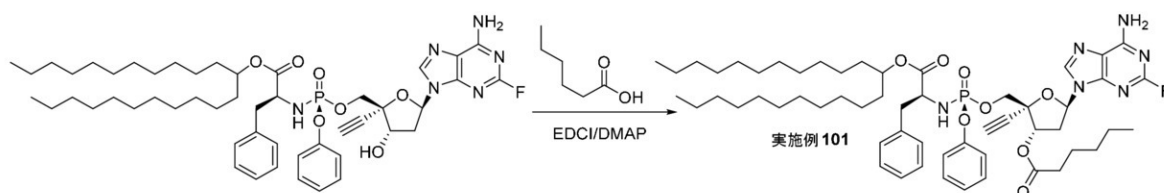
20

【0562】

実施例101

【0563】

【化109】



30

【0564】

(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(((S)-((S)-1-オキソ-3-フェニル-1-(トリコサン-12-イルオキシ)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 ヘキサノエート

40

ヘキサン酸(24.64mg、0.212mmol)のDCM(6mL)溶液に、DMAP(19.94mg、0.163mmol)及びEDC(62.6mg、0.326mmol)を加え、得られた混合物を氷水浴温度で0.5時間攪拌した。次いで、トリコサン-12-イル((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(150mg、0.163mmol)を加え、得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMS及びTLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をDCM(2mL)に溶解させた。次いで、混合物をシリカゲルカラム(SanTai、25g)に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage)(0~5% M

50

e OHのDCM溶液、流量：30 mL／分）を用いて精製して、（2R，3S，5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－2－（（（S）－（（S）－1－オキソ－3－フェニル－1－（トリコサン－12－イルオキシ）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 ヘキサノエート（127 mg、0.125 mmol、収率76%）を無色油状物として得た。HPLC：保持時間（10 mM NH₄HCO₃）＝23.78分、純度：100%。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.02 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.82 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.49 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 4H), 1.28-1.16 (m, 40H), 0.94-0.90 (m, 3H), 0.87 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 6H).

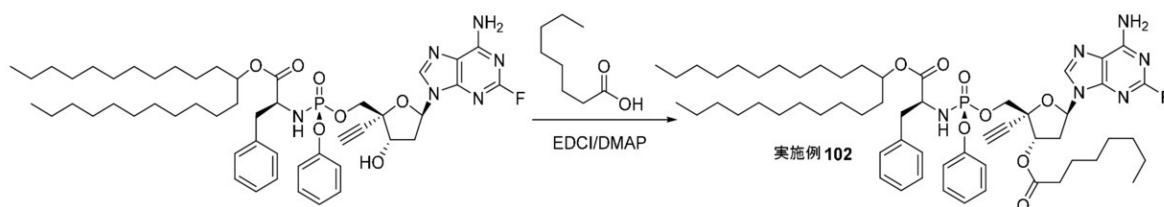
10

【0565】

実施例102

【0566】

【化110】



20

【0567】

（2R，3S，5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－2－（（（S）－（（S）－1－オキソ－3－フェニル－1－（トリコサン－12－イルオキシ）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 オクタノエート

30

オクタン酸（30.6 mg、0.212 mmol）及びDMAP（19.94 mg、0.163 mmol）のDCM（5 mL）混合物を、EDC（62.6 mg、0.326 mmol）で処理した。0.5時間攪拌した後、トリコサン－12－イル（（S）－（（2R，3S，5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－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－フェニルアラニネート（150 mg、0.163 mmol）を加え、混合物を25℃で16時間攪拌した。TLCは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をDCM（2 mL）に溶解させ、シリカカラム（SanTai、12 g）に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（Biota）（0～3% MeOH／DCM、30 mL／分）を用いて精製して、（2R，3S，5R）－5－（6－アミノ－2－フルオロ－9H－プリン－9－イル）－2－エチニル－2－（（（S）－（（S）－1－オキソ－3－フェニル－1－（トリコサン－12－イルオキシ）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 オクタノエート（160 mg、0.150 mmol、収率92%）を淡黄色の油状物として得た。HPLC保持時間（10 mM NH₄HCO₃）＝30.92分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.13 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 4.82 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (dq, J = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 4.0

40

50

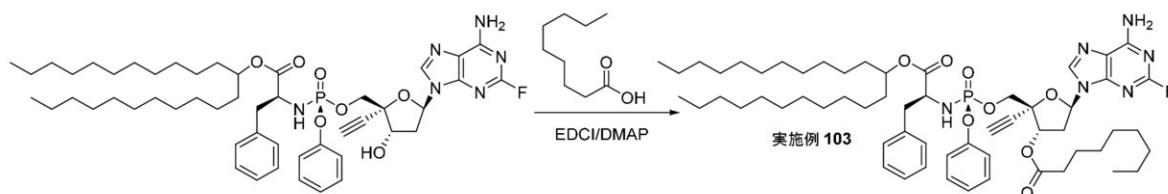
5 (dd, $J = 11.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 13.3, 5.6$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.34-1.27 (m, 14H), 1.26-1.19 (m, 30H), 0.89 (s, 3H), 0.88-0.87 (m, 4H), 0.86 (s, 2H).

【0568】

実施例103

【0569】

【化111】



10

【0570】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 - (トリコサン - 12 - イルオキシ) 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 ノナノエート

20

ノナン酸 (33.6 mg、0.212 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、DMAP (19.94 mg、0.163 mmol) 及び EDC (62.6 mg、0.326 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、トリコサン - 12 - イル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.163 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。LCMS 及び TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を DCM (2 mL) に溶解させた。次いで、混合物をシリカゲルカラム (Santai、25 g) に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage) (0 ~ 5 % MeOH の DCM 溶液; 流量: 30 mL / 分) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - (((S) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 - (トリコサン - 12 - イルオキシ) 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 ノナノエート (136 mg、0.128 mmol、収率 79 %) を無色油状物として得た。HPLC: 保持時間 (10 mM NH_4HCO_3) = 38.32 分、純度: 100 %。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 7.21-7.10 (m, 5H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.82 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 14.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.58 (ddd, $J = 14.0, 6.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.50 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.34-1.18 (m, 46H), 0.90-0.85 (m, 9H).

30

40

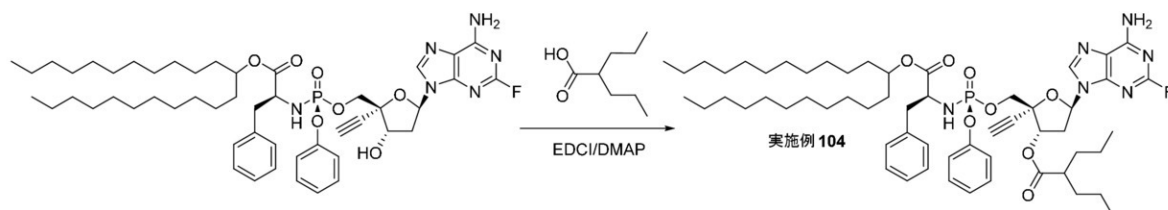
【0571】

実施例104

【0572】

50

【化 1 1 2】



【0 5 7 3】

10

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 - (トリコサン - 12 - イルオキシ) 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 2 - プロピルペンタノエート

2 - プロピルペンタノ酸 (30.6 mg、0.212 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、DMAP (19.94 mg、0.163 mmol) 及び EDC (62.6 mg、0.326 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、トリコサン - 12 - イル ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - フェニルアラニネート (150 mg、0.163 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS 及び TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を DCM (2 mL) に溶解させた。次いで、混合物をシリカゲルカラム (Santai、25 g) に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage) (0 ~ 5% MeOH の DCM 溶液; 流量: 30 mL / 分) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - ((S) - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 1 - (トリコサン - 12 - イルオキシ) 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 2 - プロピルペンタノエート (121 mg、0.116 mmol、収率 70.9%) を無色油状物として得た。HPLC: 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 29.72 分、純度: 100%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.20-7.13 (m, 5H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 4.81 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.68-2.55 (m, 3H), 2.51-2.43 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.27-1.17 (m, 34H), 0.92 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 6H), 0.87 (dd, J = 6.8, 6.0 Hz, 6H).

20

30

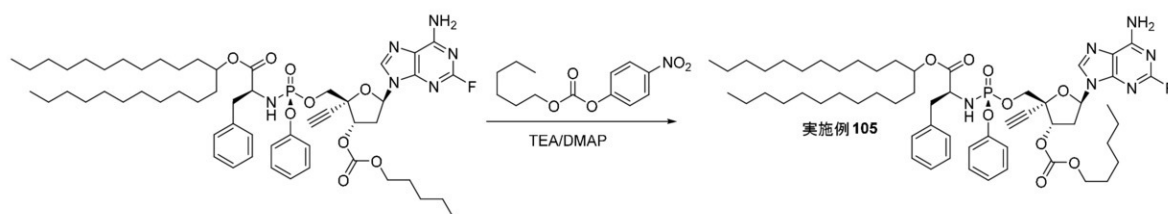
【0 5 7 4】

40

実施例 105

【0 5 7 5】

【化 1 1 3】



50

【0576】

トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

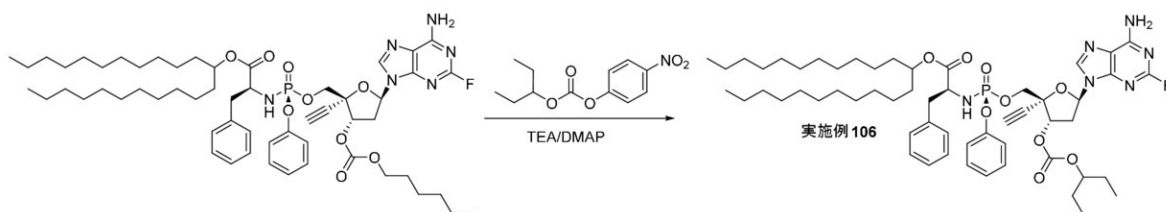
トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-フェニルアラニネート (250mg、0.272mmol) 及び DMAP (33.2mg、0.272mmol) の DCM (6mL) の混合物を、トリエチルアミン (0.114mL、0.816mmol)、次いで、ヘキシル(4-ニトロフェニル)カーボネート (436mg、1.632mmol) で処理し、混合物を 25℃ で 24 時間攪拌した。LCMS 及び TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を DCM (2mL) に溶解させた。次いで、混合物をシリカゲルカラム (Santai、25g) に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage) (0~5% MeOH の DCM 溶液; 流量: 30mL/分) を用いて精製して、トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート (148mg、0.141mmol、収率 52.0%) を白色固体として得た。HPLC: 保持時間 (10mM NH₄HCO₃) = 25.27 分、純度: 100%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.21-7.12 (m, 5H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.99 (brs, 2H), 5.44 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.81 (quint, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 3H), 4.08 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.74-2.60 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 4H), 1.42-1.18 (m, 44H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 6H).

【0577】

実施例 106

【0578】

【化114】



【0579】

トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート

トリコサン-12-イル ((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート (250mg、0.272mmol) 及び DMAP (33.2mg、0.272mmol) の DCM (6mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.114mL、0.816mmol)

l)、次いで、4-ニトロフェニルペンタン-3-イルカーボネート(276mg、1.088mmol)で処理し、混合物を25℃で2日間撹拌した。LCMS及びTLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をDCM(2mL)に溶解させた。次いで、混合物をシリカゲルカラム(Santa i、25g)に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage)(0~5% MeOHのDCM溶液; 流量: 30mL/分)を用いて精製して、トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-フェニルアラニネート(133mg、0.129mmol、収率47.3%)を無色油状物として得た。HPLC: 保持時間(10mM NH₄HCO₃) = 21.24分、純度: 100%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.30(s, 1H), 7.25-7.17(m, 6H), 7.12(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38(t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.41(dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.83(quint, J = 6.0 Hz, 1H), 4.64(quint, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38-4.29(m, 1H), 4.19(dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 4.12(dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 3.67(t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.10(dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.95(dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.69(ddd, J = 14.4, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 2.66(s, 1H), 2.59-2.50(m, 1H), 1.72-1.63(m, 4H), 1.50-1.42(m, 4H), 1.28-1.14(m, 36H), 0.95(dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 6H), 0.87(dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 6H).

10

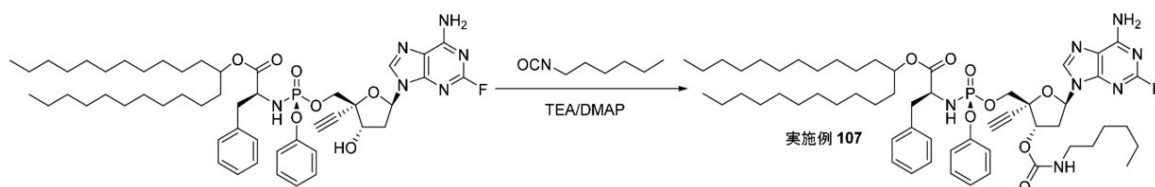
20

【0580】

実施例107

【0581】

【化115】



30

【0582】

トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-フェニルアラニネート

トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-フェニルアラニネート(300mg、0.326mmol)及びDMAP(39.9mg、0.326mmol)のDCM(6mL)混合物を、TEA(0.136mL、0.979mmol)、次いで、1-イソシアナトヘキサン(0.713mL、4.90mmol)で処理し、混合物を40℃で7時間撹拌した。LCMS及びTLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をDCM(2mL)に溶解させた。次いで、混合物をシリカゲルカラム(Santa i、25g)に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage)(0~5% MeOHのDCM溶液; 流量: 30mL/分)を用いて精製して、トリコサン-12-イル((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-フェニルアラニネート(105mg、0.100mmol、収率30.7

40

50

%) を無色油状物として得た。HPLC：保持時間 (10 mM NH_4HCO_3) = 23.51 分、純度：100%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.21-7.12 (m, 5H), 7.08 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.89-4.79 (m, 2H), 4.28-4.29 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.41 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.33-1.15 (m, 42H), 0.92-0.85 (m, 9H)。

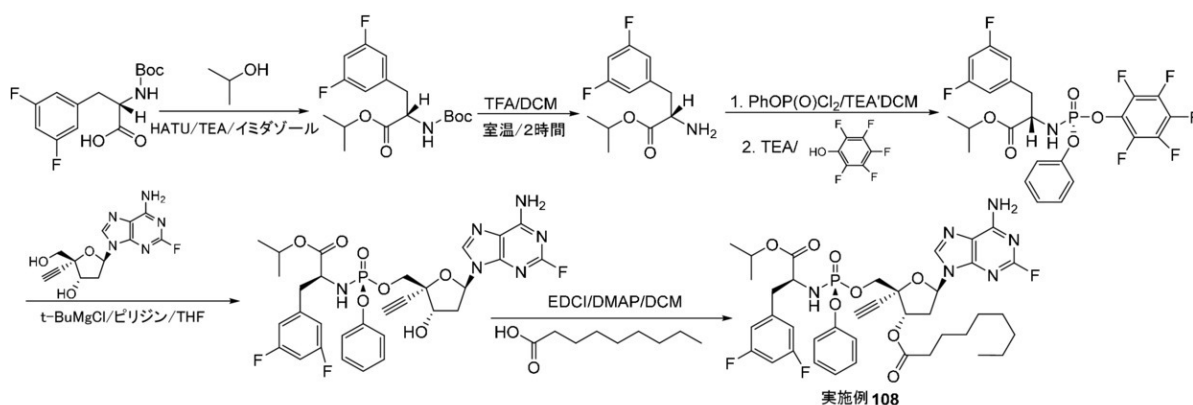
【0583】

10

実施例 108

【0584】

【化 116】



20

【0585】

工程 1：イソプロピル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

プロパン-2-オール (2.63 g、43.8 mmol)、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (12 g、39.8 mmol) 及び HATU (18.17 g、47.8 mmol) の DCM (150 mL) 混合物に、1H-イミダゾール (8.13 g、119 mmol) 及び トリエチルアミン (16.61 mL、119 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で一晩攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を水 (60 mL) 及び DCM (100 mL) で希釈し、次いで、有機層を分離した。水層を DCM (2×200 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Santa i、120 g、ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) を用いて精製した。生成物を含む適切な画分を合わせ、溶媒を真空中で除去して、イソプロピル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (8 g、23.30 mmol、収率 58.5%) を黄色の油状物として得た。LCMS ($M + \text{Na}$) = 366.1 ; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.146 分。

30

40

【0586】

工程 2：イソプロピル (S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

イソプロピル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (22 g、64.1 mmol) の DCM (100 mL) 混合物に、TFA (34.6 mL、448 mmol) を 0℃で加え、得られた反応混合物を 5℃で一晩攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を濃縮し、飽和 NaHCO_3 で pH を 8~9 に調整した。混合物を分配し、水相を DCM (1

50

20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO₃ (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を DCM に溶解させ、シリカカラム (San Tai、120 g) に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage) (0 ~ 10% MeOH / DCM、80 mL / 分) を用いて精製して、イソプロピル (S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (12.5 g、49.9 mmol、収率 78%) を黄色の油状物として得た。LCMS (M+H) = 244.0; 保持時間 (10 mmol NH₄CO₃) = 1.65 分。

【0587】

工程 3: イソプロピル (S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート

イソプロピル (S) - 2 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (12.3 g、50.6 mmol) の無水 DCM (200 mL) 溶液に、トリエチルアミン (7.38 mL、53.1 mmol) を -70 °C で 10 分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホジクロリド (10.56 g、50.1 mmol) の無水 DCM (50 mL) 溶液を、1 時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに 30 分間攪拌し、次いで、2 時間かけて 0 °C まで昇温させ、さらに 1 時間攪拌した。この混合物に、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノール (9.21 g、50.1 mmol) 及びトリエチルアミン (7.73 mL、55.6 mmol) の DCM (60 mL) 溶液を 20 分間かけて加え、混合物を 0 °C で 3 時間攪拌した。LCMS は新しいスポットが存在することを示した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを DCM ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を TBME (500 mL) でトリチュレートした。固体のトリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキを TBME (2 × 60 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を石油エーテル (80 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、イソプロピル (S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート (5.7 g、10.08 mmol、収率 19.94%) (³¹P-NMR による測定で > 98% de) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 566.0; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.264 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.67 (tt, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.97 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.63 - 2.74 (m, 6H), 1.29 (d, J = 26.7 Hz, 2H), 1.20 (dd, J = 11.6, 6.3 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -1.51 (s).

【0588】

工程 4: イソプロピル (S) - 2 - ((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート

((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (0.25 g、0.852 mmol) の THF (40 mL) 及びピリジン (2 mL) の溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (1.705 mL、1.705 mmol) を -15 °C で滴下し、反応混合物を -15 °C で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物にイソプロピル (S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((S) - (パーフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート (0.578 g、1.023 mmol) の THF (15 mL) 溶液を加え、-15 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl (4 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を DCM に溶解させ、シリカゲルカラム (San Tai、80 g) に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage) (6% MeOH

のDCM溶液；流量：50 mL／分）を用いて精製して、イソプロピル（S）-2-（（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-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-（3, 5-ジフルオロフェニル）プロパノエート（227 mg、0.337 mmol、収率39.5%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=675.2；保持時間（0.05% TFA）=1.60分。

【0589】

工程5：（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-（（（（S）-（（（S）-3-（3, 5-ジフルオロフェニル）-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）ホスホリル）オキシ）メチル）-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート

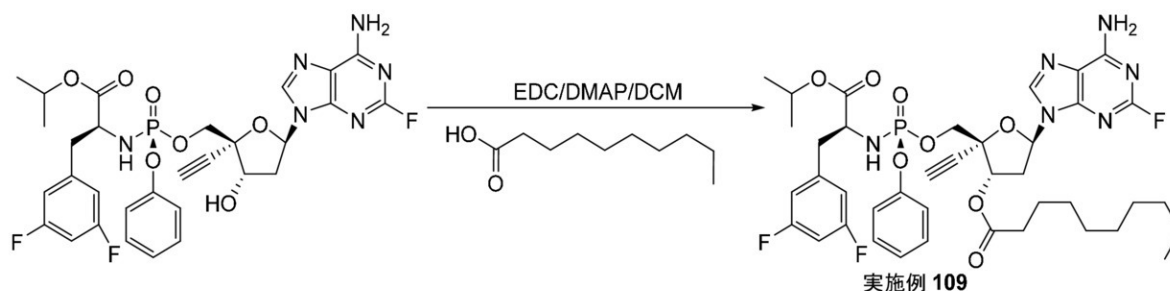
ノナン酸（42.2 mg、0.267 mmol）のDCM（6 mL）溶液に、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン（27.2 mg、0.222 mmol）及び3-（（（エチルイミノ）メチレン）アミノ）-N, N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩（85 mg、0.445 mmol）を加え、得られた混合物を氷水浴温度で0.5時間撹拌した。次いで、イソプロピル（S）-2-（（（（S）-（（（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）-3-（3, 5-ジフルオロフェニル）プロパノエート（150 mg、0.222 mmol）を加え、得られた混合物を25℃で16時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物をMeOH（5 mL）に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（SepaFlash（登録商標）C18カラム、Biotage；0~100% CH₃CN／10 mM NH₄HCO₃水溶液；流量：40 mL／分；カラム：Boston；40 g）を用いて精製して、（2R, 3S, 5R）-5-（6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル）-2-（（（（S）-（（（S）-3-（3, 5-ジフルオロフェニル）-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）ホスホリル）オキシ）メチル）-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ノナノエート（116 mg、0.136 mmol、収率61.3%）を白色固体として得た。LCMS（M+H）=815.3；保持時間（0.05% TFA）=2.02分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.99 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 6.63 (tt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.98 (brs, 2H), 5.63 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.96 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.81 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.78 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35-1.25 (m, 10H), 1.16 (dd, J = 6.0, 4.0 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0590】

実施例109

【0591】

【化117】



10

20

30

40

50

【0592】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 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) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート

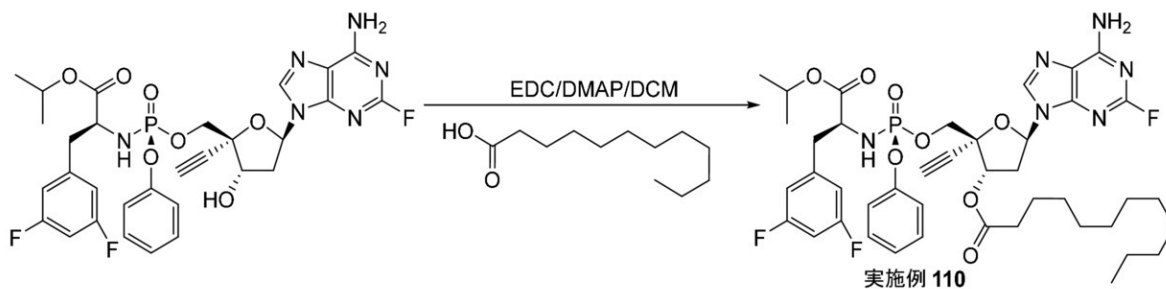
デカン酸 (46.0 mg、0.267 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (27.2 mg、0.222 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (85 mg、0.445 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、イソプロピル (S) - 2 - (((S) - ((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (150 mg、0.222 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を MeOH (5 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、Biotage; 0 ~ 100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 40 mL / 分; カラム: Boston; 40 g) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 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) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート (125 mg、0.145 mmol、収率 65.2%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 829.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.08 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 6.63 (tt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.07 (brs, 2H), 5.63 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.96 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.87 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.78 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35-1.25 (m, 12H), 1.16 (dd, J = 6.0, 4.4 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0593】

実施例 110

【0594】

【化 118】



【0595】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 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) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ドデカノエート

ドデカン酸 (53.5 mg、0.267 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N, N

20

【化 1 1 9】



40

50

20

【化 1 2 0】



50

2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート (139 mg、0.152 mmol、収率68.3%)を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 914.4; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.64分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 6.63 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.24 (brs, 2H), 5.61 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.96 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.89 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.72 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (quint, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38-1.22 (m, 24H), 1.17 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

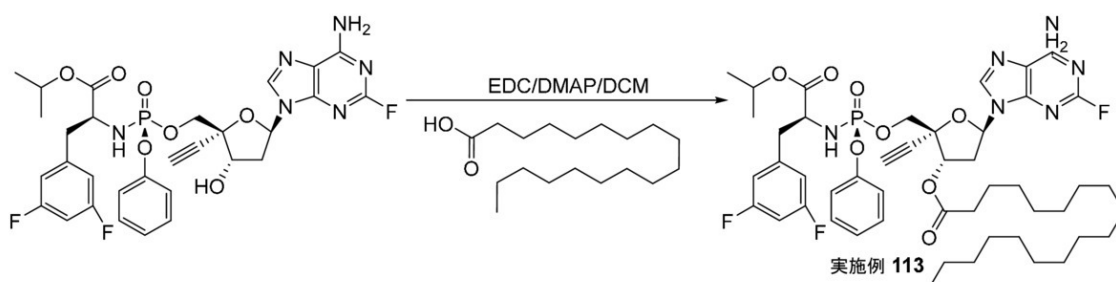
10

【0602】

実施例113

【0603】

【化121】



20

【0604】

(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ステアレート

30

ステアリン酸 (127 mg、0.445 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (54.3 mg、0.445 mmol) 及び 3-(((エチルイミノ)メチレン)アミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (171 mg、0.889 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で0.5時間攪拌した。次いで、イソプロピル ((S)-2-(((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (300 mg、0.445 mmol) を加え、得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物をMeOH (5 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18カラム、Biotage; 0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 40 mL / 分; カラム: Boston; 40 g) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル ステアレート (127 mg、0.135 mmol、収率30.3%)を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 941.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 3.55分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7

40

50

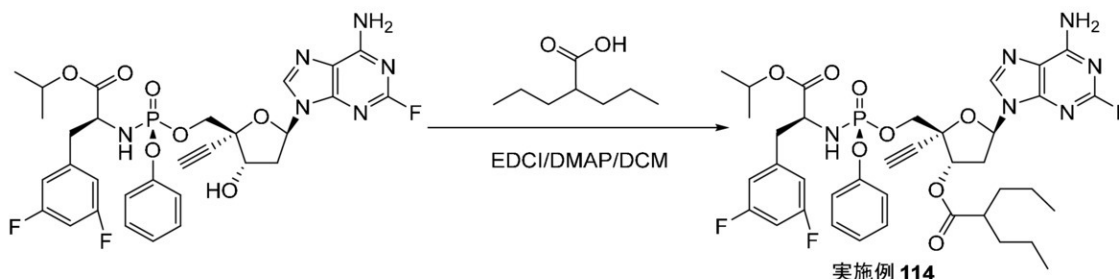
1.18 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 6.65 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.14 (brs, 2H), 5.65 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.98 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.91 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.39-1.25 (m, 28H), 1.18 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【 0 6 0 5 】

实施例 114

【 0 6 0 6 】

【化 1 2 2】



10

20

【 0 6 0 7 】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 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) ホスホリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - プロピルペンタノエート

2-プロピルペンタン酸 (32.1 mg、0.222 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (27.2 mg、0.222 mmol) 及び 3-((エチルイミノ)メチレン)アミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (85 mg、0.445 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、イソプロピル (S)-2-(((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (150 mg、0.222 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物を MeOH (5 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、Biotage; 0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 40 mL / 分; カラム: Boston; 40 g) を用いて精製して、(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((S)-((S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)ホスホリル)オキシ)メチル)-2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル 2-プロピルペンタノエート (100 mg、0.125 mmol、収率 56.2%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 801.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.95 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 3H), 6.68 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.39 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.87 (brs, 2H), 5.62 (dd, J = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 4.95 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.77 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 4H), 1.16 (dd, J =

30

40

50

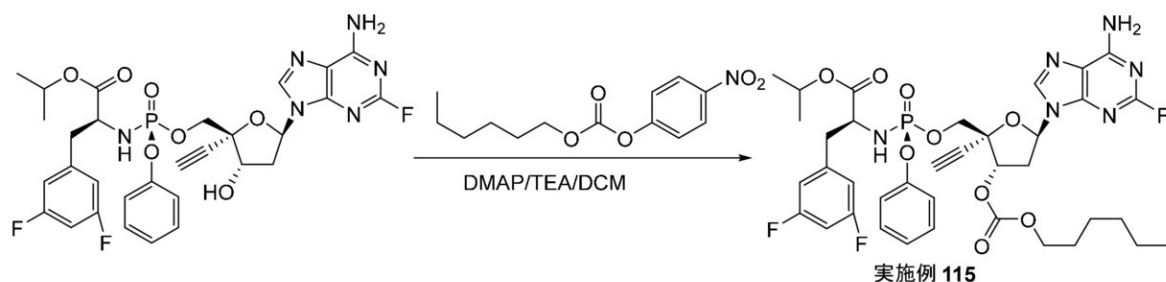
6.4, 4.8 Hz, 6H), 0.91 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 6H).

【0608】

実施例 115

【0609】

【化123】



10

【0610】

イソプロピル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

イソプロピル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (150 mg、0.222 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、ヘキシル (4-ニトロフェニル) カーボネート (238 mg、0.889 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (27.2 mg、0.222 mmol)、次いで、トリエチルアミン (45.0 mg、0.445 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。油状残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (Biotage; 0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 50 mL / 分; カラム: Boston C18、40 g) を用いて精製して、イソプロピル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (105 mg、0.131 mmol、収率 58.8%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 802.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.909 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.75 - 6.55 (m, 3H), 6.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.54 (dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H), 5.06 - 4.82 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 11.0, 6.3$ Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 3H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.42 - 1.26 (m, 6H), 1.21 - 1.11 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

20

30

40

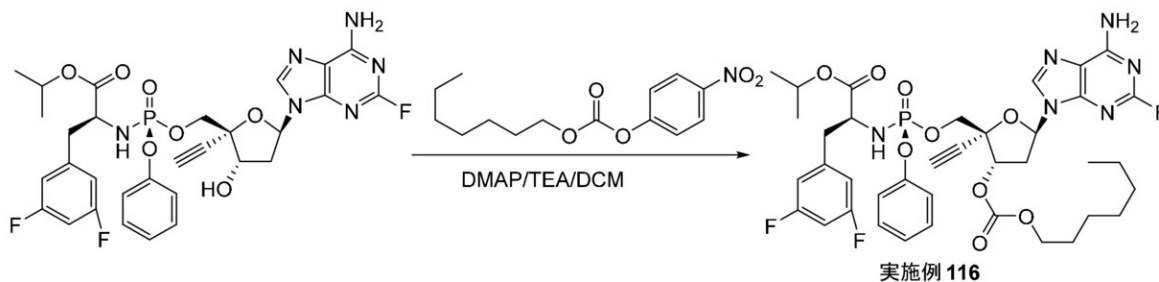
【0611】

実施例 116

【0612】

50

【化 1 2 4】



10

【0613】

イソプロピル (S) - 2 - ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-3 - ((ヘプチルオキシ) カルボニル) オキシ) 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 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート

イソプロピル (S) - 2 - ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート (150mg、0.222mmol) の DCM (10mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.062mL、0.445mmol)、DMAP (27.2mg、0.222mmol)、次いで、ヘプチル (4-ニトロフェニル) カーボネート (250mg、0.889mmol) で処理し、混合物を室温で2日間撹拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。油状残留物を MeOH (3mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (Biota ge; 70~100% CH₃CN / 10mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 50mL / 分; カラム: Boston C18、40g) を用いて精製して、イソプロピル (S) - 2 - ((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-3 - ((ヘプチルオキシ) カルボニル) オキシ) 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 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート (100mg、0.119mmol、収率53.5%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 816.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.956分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.71 - 6.60 (m, 3H), 6.38 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.54 (dt, J = 16.4, 8.2 Hz, 1H), 5.14 - 4.86 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 4H), 3.79 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 1.70 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.22 (m, 8H), 1.19 - 1.07 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

【0614】

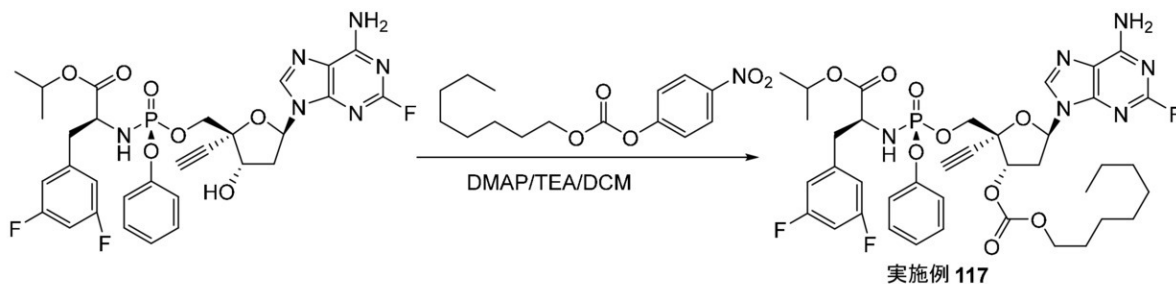
実施例 117

40

【0615】

50

【化 1 2 5】



10

【0 6 1 6】

イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-3 - (((オクチルオキシ) カルボニル) オキシ) 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 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート

イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-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 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート (150 mg、0.222 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、4-ニトロフェニルオクチルカーボネート (263 mg、0.889 mmol)、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (27.2 mg、0.222 mmol)、次いで、トリエチルアミン (45.0 mg、0.445 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。油状残留物をMeOH (3 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (Biotage、勾配：70~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液；流量：50 mL / 分；カラム：Boston C18、40 g) を用いて精製して、イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2-エチニル-3 - (((オクチルオキシ) カルボニル) オキシ) 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 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート (100 mg、0.117 mmol、収率52.6%) を白色固体として得た。LCMS (M + H) = 830.7；保持時間 (0.1% TFA) = 2.003分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.71 - 6.60 (m, 3H), 6.38 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.54 (dt, J = 16.4, 8.2 Hz, 1H), 5.14 - 4.86 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 4H), 3.79 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 1.70 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.22 (m, 10H), 1.19 - 1.07 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

20

30

【0 6 1 7】

実施例 118

40

【0 6 1 8】

50

实施例 118

实施例 119

50

【0622】

イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - (((デシルオキシ) カルボニル) オキシ) - 2 - エチニ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) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート

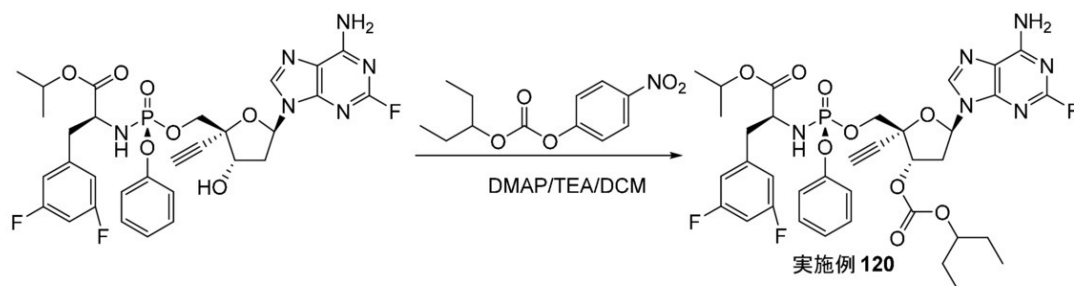
イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (200mg、0.296mmol) のDCM (10mL) 混合物を、デシル (4 - ニトロフェニル) カーボネート (384mg、1.186mmol)、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (36.2mg、0.296mmol)、次いで、トリエチルアミン (60.0mg、0.593mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。粗生成物をDCM (3mL) に溶解させ、シリカカラム (Santai、40g) に注入し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage) (0 ~ 5% MeOH / DCM、50mL / 分) を用いて精製して、イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - (((デシルオキシ) カルボニル) オキシ) - 2 - エチニ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) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (110mg、0.128mmol、収率43.2%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 858.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.715分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.77 - 6.54 (m, 3H), 6.37 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.35 - 5.95 (m, 2H), 5.54 (dd, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 5.01 - 4.88 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 4H), 3.96 (s, 1H), 3.03 - 2.84 (m, 3H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.39 - 1.20 (m, 14H), 1.16 (dd, J = 6.2, 4.8 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0623】

実施例120

【0624】

【化128】



【0625】

イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - (((ペンタン - 3 - イルオキシ) カルボニル) オキシ) 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (GSK4422353A)

イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - (3, 5

ージフルオロフェニル) プロパノエート (200 mg、0.296 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (60.0 mg、0.593 mmol)、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (36.2 mg、0.296 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルペンタン-3-イルカーボネート (300 mg、1.186 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。粗生成物をDCM (3 mL) に溶解させ、シリカカラム (San Tai、40 g) に注入し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage) (0~5% MeOH/DCM、50 mL/分) を用いて精製して、イソプロピル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ペンタン-3-イルオキシ) カルボニル) オキシ) 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-(3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート (90 mg、0.114 mmol、収率38.5%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 788.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.339分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.76 - 6.55 (m, 3H), 6.39 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.36 - 5.88 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 1H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.05 - 2.83 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.66 (td, J = 7.4, 3.9 Hz, 4H), 1.20 - 1.09 (m, 6H), 0.95 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 6H).

10

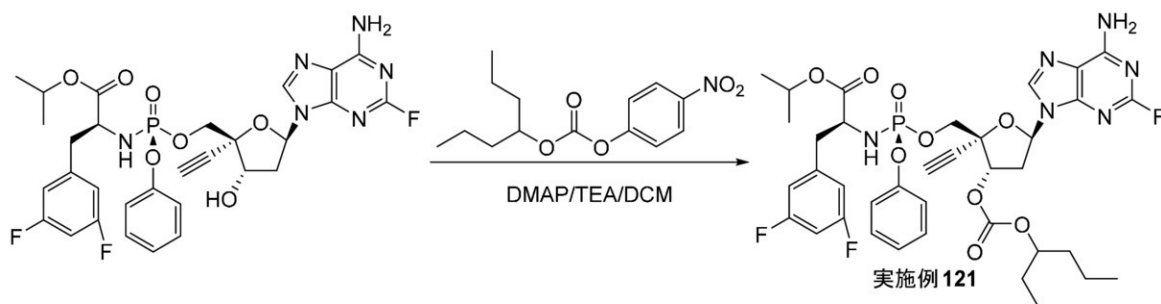
20

【0626】

実施例121

【0627】

【化129】



30

【0628】

イソプロピル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ) カルボニル) オキシ) 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-(3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート

イソプロピル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート (200 mg、0.296 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.082 mL、0.593 mmol)、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (36.2 mg、0.296 mmol)、次いで、ヘプタン-4-イル (4-ニトロフェニル) カーボネート (334 mg、1.186 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。粗生成物をDCM (3 mL) に溶解させ、シリカカラム (San Tai、40 g) に注入し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage) (0~5% MeOH/DCM、50 mL/分) を用いて精製して、イソプ

40

50

ロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - (((ヘプタン - 4 - イル オキシ) カルボニル) オキシ) 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (90 mg、0.110 mmol、収率 37.2%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 816.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.486 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.69 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.29 - 5.77 (m, 2H), 5.59 - 5.42 (m, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 1H), 4.84 - 4.68 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.66 (s, 2H), 1.55 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.38 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 4H), 1.16 (t, J = 5.7 Hz, 6H), 0.93 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, 6H).

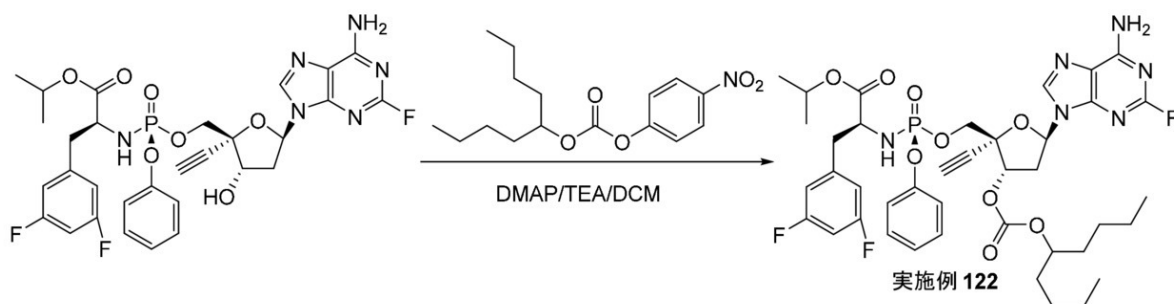
10

【0629】

実施例 122

【0630】

【化130】



20

【0631】

イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - (((ノナン - 5 - イル オキシ) カルボニル) オキシ) 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート

30

イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (200 mg、0.296 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.082 mL、0.593 mmol)、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (36.2 mg、0.296 mmol)、次いで、4 - ニトロフェニルノナン - 5 - イルカーボネート (367 mg、1.186 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。粗生成物をDCM (3 mL) に溶解させ、シリカカラム (San Tai、40 g) に注入し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage) (0~5% MeOH / DCM、50 mL / 分) を用いて精製して、イソプロピル (S) - 2 - (((S) - (((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - (((ノナン - 5 - イル オキシ) カルボニル) オキシ) 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (120 mg、0.142 mmol、収率 47.9%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 844.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.600 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 13.7, 11.8 Hz, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.23 - 5.86 (m, 2H), 5.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H

40

50

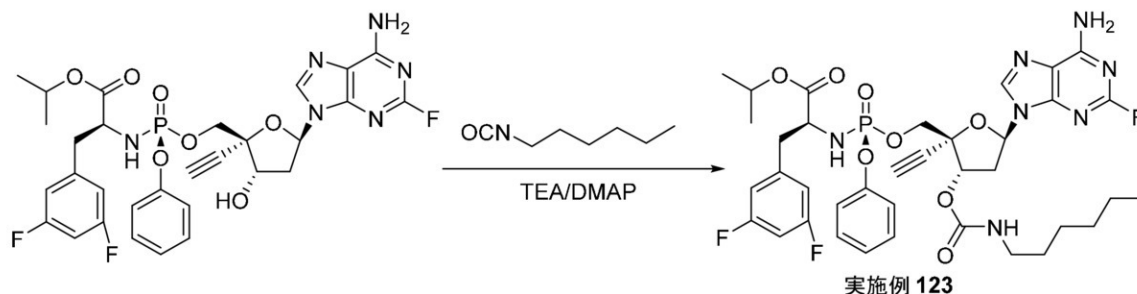
), 4.33 (s, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 2.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.66 (s, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 4H), 1.33 (dd, J = 7.1, 3.4 Hz, 8H), 1.19 - 1.10 (m, 6H), 0.90 (q, J = 6.9 Hz, 6H).

【0632】

実施例 123

【0633】

【化131】



10

【0634】

イソプロピル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

20

イソプロピル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (200 mg、0.296 mmol) 及び DMAP (72.4 mg、0.593 mmol) の DCM (5 mL) 混合物を、TEA (0.124 mL、0.889 mmol)、次いで、1-イソシアナトヘキサン (0.6 mL、4.12 mmol) で処理し、混合物を 35 °C で 6 時間攪拌した。LCMS は反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を DCM (2 mL) に溶解させ、シリカゲルカラム (San Tai、25 g) に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage) (0~3% MeOH の DCM 溶液; 流量: 30 mL/分) を用いて精製して、イソプロピル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (94 mg、0.112 mmol、収率 37.8%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 802.2; 保持時間 (0.1% TFA) = 1.90 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 6.63 (tt, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.12 (brs, 2H), 5.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.93 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70-2.64 (m, 3H), 1.53 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.35-1.27 (m, 6H), 1.16 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

30

40

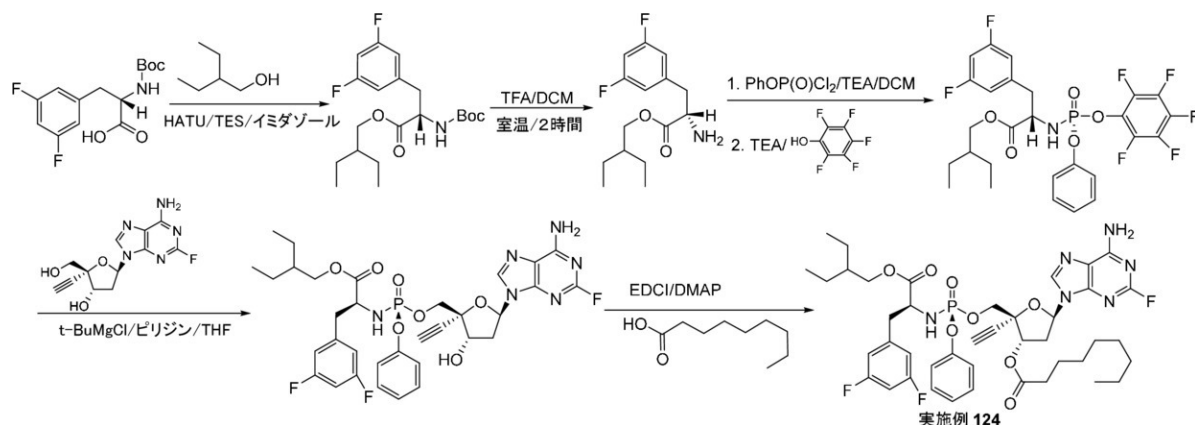
【0635】

実施例 124

【0636】

50

【化 1 3 2】



10

【0 6 3 7】

工程 1：2-エチルブチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

2-エチルブタン-1-オール (13.57 g、133 mmol)、EDC (19.09 g、100 mmol) の DCM (400 mL) 混合物に、DMAP (1.622 g、13.28 mmol) を 0℃ で加えた。30 分間攪拌した後、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸 (20 g、66.4 mmol) の DCM (20 mL) 混合物を加え、25℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は新しい化合物の存在を示した。反応物を水 (250 mL) で希釈し、有機層を分離し、水層を DCM (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残留物を得た。粗生成物を DCM (20 mL) に溶解させ、シリカカラム (Santa、330 g) に注入し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage) (0~5% EtOAc/石油エーテル、50 mL/分) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (18 g、46.7 mmol、収率 70.3%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 - 6.56 (m, 3H), 5.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 13.5, 6.2 Hz, 1H), 4.04 (ddd, J = 27.1, 10.9, 5.8 Hz, 2H), 3.07 (ddd, J = 34.2, 13.8, 6.0 Hz, 2H), 1.56 - 1.17 (m, 14H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

20

30

【0 6 3 8】

工程 2：2-エチルブチル (S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

2-エチルブチル (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (18 g、46.7 mmol) の DCM (200 mL) 溶液に、TFA (36.0 mL、467 mmol) を、N₂ 下、-10℃ で加えた。反応物を N₂ 下、25℃ で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮し、残留物を水 (500 mL) に取り、NaHCO₃ 水溶液で pH を 7 に調整し、EtOAc (250 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートし、2-エチルブチル (S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (13 g、45.6 mmol、収率 98%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 - 6.62 (m, 3H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 7.3, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 21.1, 13.7, 6.7 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.48 (dt, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.39 - 1.17 (m, 4H), 0.87 (td, J = 7.4, 0.7 Hz, 6H).

40

50

【0639】

工程3：2-エチルブチル (S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((S)-(パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート 2-エチルブチル (S)-2-アミノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (13 g、45.6 mmol) の無水DCM (200 mL) 溶液に、トリエチルアミン (6.97 mL、50.1 mmol) を-70℃で15分間かけて滴下した。この混合物に、フェニル ホスホジクロリデート (9.52 g、45.1 mmol) の無水DCM (35 mL) 溶液を1時間かけて加えた。反応混合物をこの温度でさらに30分間攪拌し、次いで、2時間かけて0℃まで昇温させ、さらに1時間攪拌した。この混合物に、2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノール (8.30 g、45.1 mmol) 及びトリエチルアミン (6.97 mL、50.1 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液を、20分間かけて加えた。粗混合物を0℃で4時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。白色固体 (トリエチルアミン塩酸塩) を濾別し、ジクロロメタン (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をTBME (250 mL) でトリチュレートし、トリエチルアミン塩酸塩を濾過により除去した。ケーキをTBME (2×50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、26 gの粗生成物ジアステレオマー混合物を得た。混合物を10% EtOAcのヘキサン溶液 (50 mL) でトリチュレートし、固体を濾過により回収して、2-エチルブチル (S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((S)-(パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (5 g、8.23 mmol、収率18.07%) を白色固体として得た。³¹P-NMRによる測定で>98% de。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 6.67 (tt, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 2H), 4.44 (tt, J = 9.9, 5.9 Hz, 1H), 4.17 - 3.91 (m, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 1.47 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 4H), 0.95 - 0.77 (m, 7H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -1.60 (s). LCMS (M+H) = 608.0。

10

20

【0640】

工程4：2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート ((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール (0.3 g、1.023 mmol) のTHF (50 mL) 及びピリジン (2.5 mL) の溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリド (2.046 mL、2.046 mmol) を-15℃で滴下し、反応混合物を-15℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物に、2-エチルブチル (S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-((S)-(パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (0.746 g、1.228 mmol) のTHF (15 mL) 溶液を加え、得られた反応混合物を-15℃で2時間攪拌した。反応をNH₄Cl水溶液 (4 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) 及び水 (30 mL) に分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をMeOHに溶解させ、逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18カラム、Biotage; 勾配: 0~60% ACN水溶液 (0.1% TFA); 流量: 50 mL/分; カラム: Boston; 80 g) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (300 mg、0.416 mmol、収率40.6%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 717.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 1.75分。

30

40

50

【0641】

工程5：(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ノナノエート

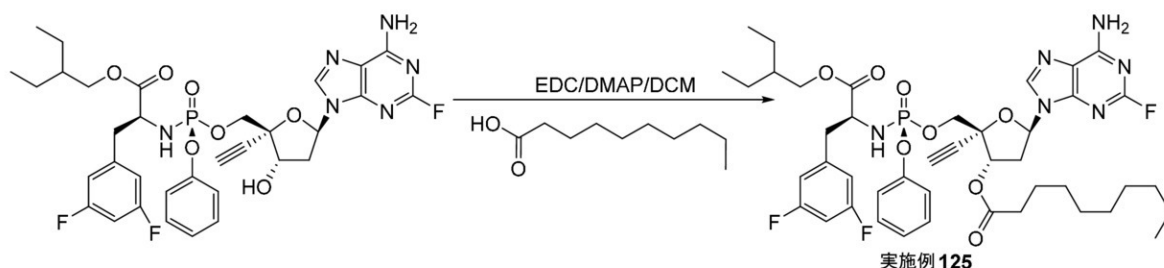
ノナン酸 (43.1 mg、0.272 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (25.6 mg、0.209 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (80 mg、0.419 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル (2S) - 2 - ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (150 mg、0.209 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮して残留物を得た。残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、勾配：70 ~ 100% ACN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液；流量：30 mL / 分、カラム：Boston C18、40 g) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ノナノエート (100 mg、0.117 mmol、収率 55.8%) を白色固体として得た。LCMS：LCMS (M+H) = 857.7；保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 2.62 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 16.7, 7.9 Hz, 3H), 6.72 - 6.57 (m, 3H), 6.40 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.63 (dd, J = 7.0, 4.6 Hz, 1H), 4.33 (ddd, J = 9.8, 8.6, 4.9 Hz, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (dt, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.42 (dt, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 14H), 0.86 (dt, J = 14.9, 6.9 Hz, 9H).

【0642】

実施例 125

【0643】

【化 133】



【0644】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル デカノエート

デカン酸 (46.9 mg、0.272 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (25.6 mg、0.209 mmol) 及び 3 - (((

20

【化 1 3 4】



40

50

を加え、得られた混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 30 mL / 分; カラム: Boston C18、40 g) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ドデカノエート (100 mg、0.108 mmol、収率 51.6%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 899.4; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.389 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 15.4, 7.9 Hz, 3H), 6.72 - 6.57 (m, 3H), 6.40 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.62 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 4.33 (td, J = 11.1, 4.9 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.77 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.77 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (dt, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 20H), 0.92 - 0.78 (m, 9H).

10

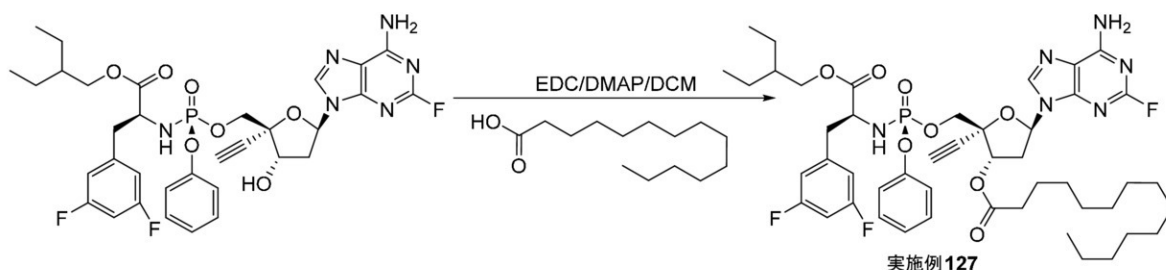
【0648】

実施例 127

20

【0649】

【化135】



30

【0650】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル テトラデカノエート

テトラデカン酸 (62.1 mg、0.272 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (25.6 mg、0.209 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (80 mg、0.419 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル (2S) - 2 - (((S) - (((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニル - 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (150 mg、0.209 mmol) を加え、得られた混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 30 mL / 分、カラム: Boston C18、40 g) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - (((S) - 3 - (3, 5 - ジフル

40

50

オロフェニル) - 1 - (2-エチルブトキシ) - 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) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル テトラデカノエート (110 mg、0.117 mmol、収率56.0%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 927.4; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.640分。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 3H), 6.76 - 6.56 (m, 3H), 6.40 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.63 (dd, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.80 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.77 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.43 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.37 - 1.19 (m, 24H), 0.91 - 0.79 (m, 9H).

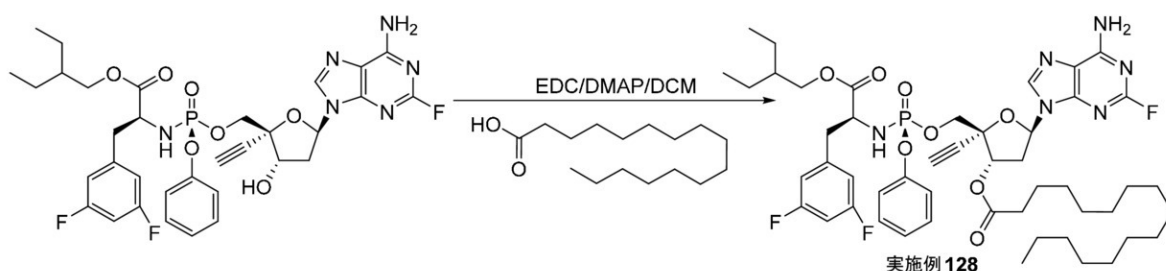
10

【0651】

実施例128

【0652】

【化136】



20

【0653】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - (((S) - (((S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - (2-エチルブトキシ) - 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) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート

パルミチン酸 (69.8 mg、0.272 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (25.6 mg、0.209 mmol) 及び3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (80 mg、0.419 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で0.5時間攪拌した。次いで、2-エチルブチル (2S) - 2 - (((S) - (((S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - (2-エチルブトキシ) - 1-オキソプロパン-2-イル) アミノ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) プロパノエート (150 mg、0.209 mmol) を加え、得られた混合物を25℃で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をMeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 30 mL / 分、カラム: Boston C18、40 g) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - (((S) - (((S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - (2-エチルブトキシ) - 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) - 2-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル パルミテート (105 mg、0.108 mmol、収率51.7%) を白色固体として得た。LCMS: 保持時間 (0.05% TFA) = 3.623分。HPLC: 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 12.630分、純度: 98.5%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 15.1, 7.8 Hz, 3H), 6.74 - 6.58 (m, 3H), 6.40 (t, J

30

40

50

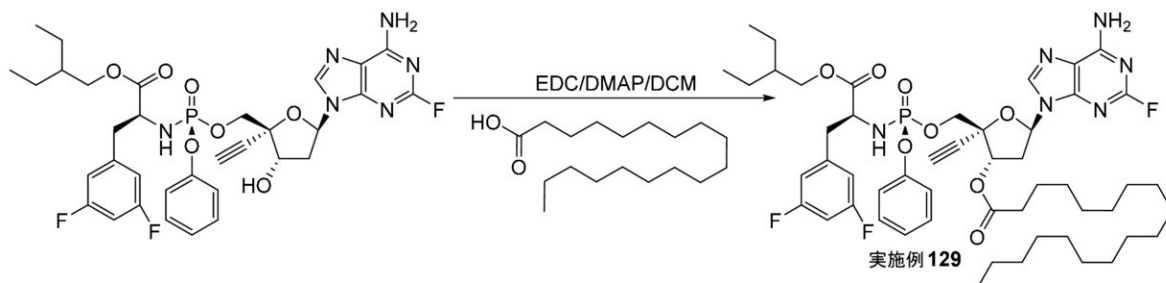
= 6.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.63 (dd, J = 7.0, 4.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.75 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.78 (dt, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (dt, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 28H), 0.86 (dt, J = 7.7, 6.8 Hz, 9H).

【0654】

実施例129

【0655】

【化137】



10

【0656】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ステアレート

ステアリン酸 (77 mg、0.272 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (25.6 mg、0.209 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (80 mg、0.419 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル (2S) - 2 - ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (150 mg、0.209 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 30 mL / 分、カラム: Boston C18、40 g) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル ステアレート (105 mg、0.103 mmol、収率 49.3%) を白色固体として得た。LCMS: 保持時間 (0.05 % TFA) = 3.999 分。HPLC: 保持時間 (10 mM NH₄HCO₃) = 7.697 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 3H), 6.77 - 6.53 (m, 3H), 6.40 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.63 (dd, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.81 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.43 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.05 (m, 32 H), 0.92 - 0.77 (m, 9H).

20

30

40

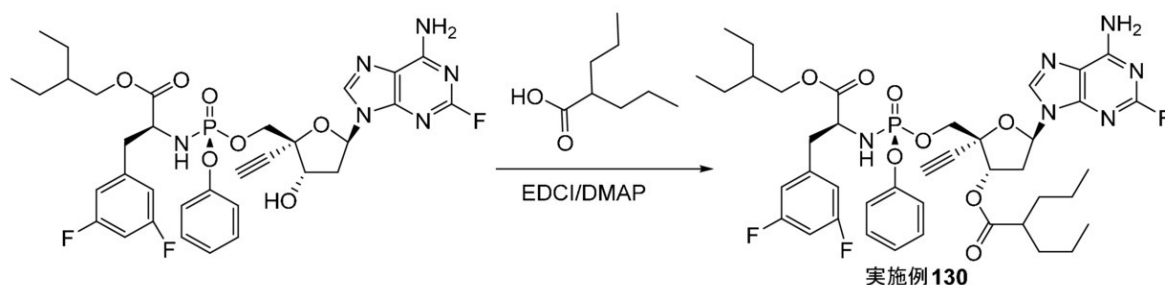
50

【0657】

実施例130

【0658】

【化138】



10

【0659】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - プロピルペンタノエート

2 - プロピルペンタン酸 (39.2 mg、0.272 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (25.6 mg、0.209 mmol) 及び 3 - ((エチルイミノ) メチレン) アミノ) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (80 mg、0.419 mmol) を加え、得られた混合物を氷水浴温度で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 - エチルブチル (2S) - 2 - ((((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 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 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) プロパノエート (150 mg、0.209 mmol) を加え、得られた混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、0 ~ 100 % CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 30 mL / 分; カラム: Boston C18、40 g) を用いて精製して、(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((S) - ((S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - エチルブトキシ) - 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) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - プロピルペンタノエート (90 mg、0.107 mmol、収率 51.0 %) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 843.3; 保持時間 (0.1 % TFA) = 2.395 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 15.4, 7.8 Hz, 3H), 6.64 (ddd, J = 11.2, 9.7, 4.1 Hz, 3H), 6.39 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.62 (dd, J = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 3H), 4.05 - 3.89 (m, 3H), 2.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.47 (ddd, J = 8.5, 5.4, 3.0 Hz, 1H), 1.66 (ddd, J = 20.6, 12.3, 7.1 Hz, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 3H), 1.37 - 1.20 (m, 8H), 0.91 (td, J = 7.1, 1.1 Hz, 6H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

20

30

40

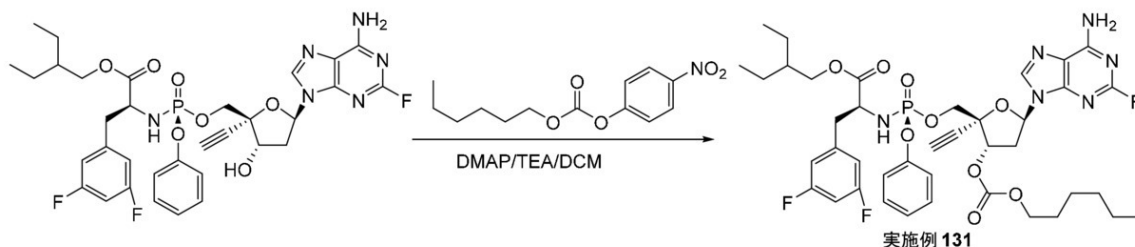
【0660】

実施例131

【0661】

50

【化 1 3 9】



【0 6 6 2】

10

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (150 mg、0.209 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.088 mL、0.628 mmol)、DMAP (25.6 mg、0.209 mmol)、次いで、ヘキシル(4-ニトロフェニル)カーボネート (224 mg、0.837 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、勾配：70~100% ACN/10 mM NH₄HCO₃、流量：30 mL/分、カラム：Boston C18、40 g) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (40 mg、0.047 mmol、収率 22.62%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 845.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.02 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 13.9, 7.4 Hz, 3H), 6.73 - 6.60 (m, 3H), 6.38 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.55 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 3H), 4.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.99 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.92 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.46 - 1.18 (m, 11H), 0.87 (dt, J = 14.8, 7.1 Hz, 9H).

20

30

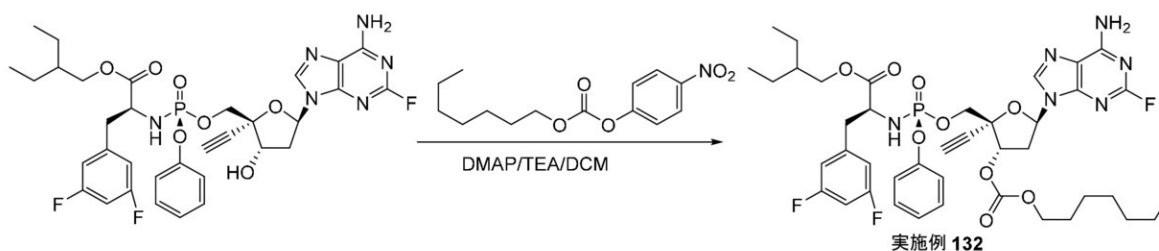
【0 6 6 3】

実施例 1 3 2

【0 6 6 4】

40

【化 1 4 0】



【0 6 6 5】

50

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

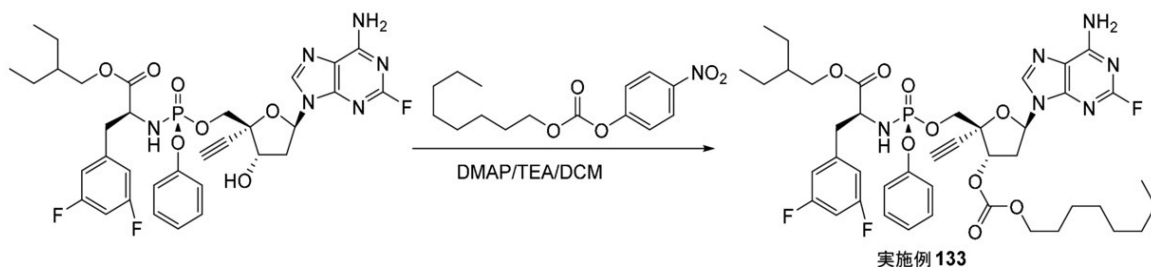
2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (150 mg、0.209 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.088 mL、0.628 mmol)、DMAP (25.6 mg、0.209 mmol)、次いで、ヘプチル (4-ニトロフェニル)カーボネート (236 mg、0.837 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、勾配：70~100% ACN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液；流量：30 mL / 分；カラム：Boston C18、40 g) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (90 mg、0.105 mmol、収率 50.1%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 859.3；保持時間 (0.05% TFA) = 2.079 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.28 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 14.6, 7.8 Hz, 3H), 6.73 - 6.59 (m, 3H), 6.38 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.55 (dd, J = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 15.4, 7.7 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.83 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.91 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.47 - 1.14 (m, 13H), 0.86 (dt, J = 14.8, 6.9 Hz, 9H).

【0666】

実施例 133

【0667】

【化141】



【0668】

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (150 mg、0.209 mmol) の DCM

M (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.088 mL、0.628 mmol)、DMAP (25.6 mg、0.209 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルオクチルカーボネート (247 mg、0.837 mmol) で処理し、混合物を室温で2日間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。残留物をMeOH (3 mL) に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage、勾配：70~100% ACN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液；流量：30 mL / 分；カラム：Boston C18、40 g) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((オクチルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (92 mg、0.105 mmol、収率50.4%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 873.3；保持時間 (0.05% TFA) = 2.125分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.77 - 6.54 (m, 3H), 6.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.31 - 5.89 (m, 2H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.34 (ddd, J = 19.3, 13.3, 6.5 Hz, 15H), 0.97 - 0.72 (m, 9H).

10

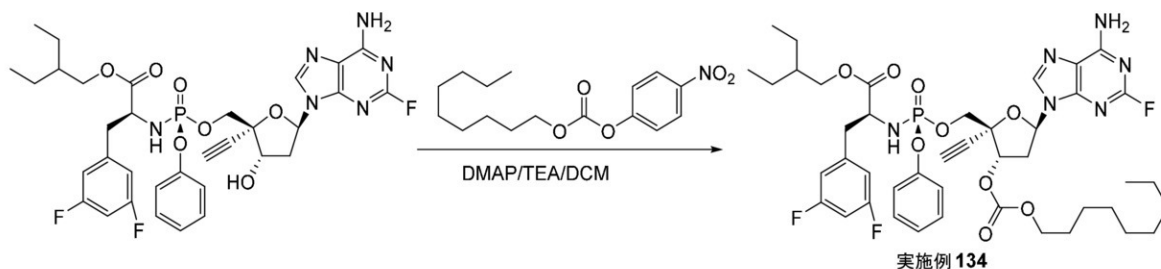
20

【0669】

実施例134

【0670】

【化142】



30

【0671】

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (200 mg、0.279 mmol) 及び DMAP (34.1 mg、0.279 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.117 mL、0.837 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルノニルカーボネート (259 mg、0.837 mmol) で処理し、混合物を 25℃ で2日間撹拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物をMeOH (5 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、Biotage；0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液；流量：40 mL / 分；カラム：Boston；40 g) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノニルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (20 mg、0.028 mmol、収率14%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 873.3；保持時間 (0.05% TFA) = 2.125分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.77 - 6.54 (m, 3H), 6.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.31 - 5.89 (m, 2H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.34 (ddd, J = 19.3, 13.3, 6.5 Hz, 15H), 0.97 - 0.72 (m, 9H).

40

50

ルボニル) オキシ) 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-(3,5-ジフルオロフェニル) プロパノエート (124 mg、0.139 mmol、収率49.6%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 887.3; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.19分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 3H), 6.70-6.60 (m, 3H), 6.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.94 (brs, 2H), 5.53 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.75 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (quint, J = 6.8 Hz, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.43 (quint, J = 6.0 Hz, 1H), 1.36-1.21 (m, 16H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

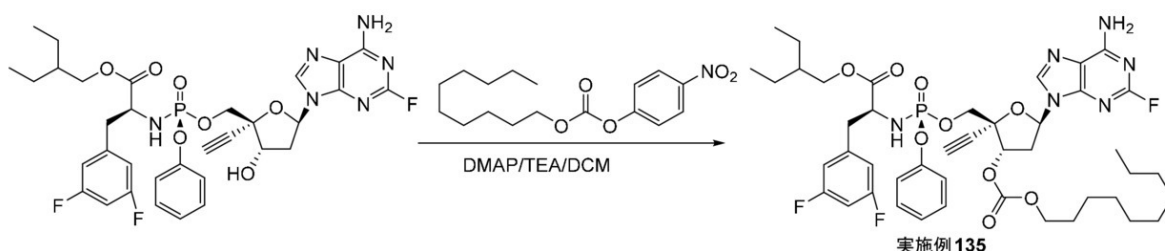
10

【0672】

実施例135

【0673】

【化143】



20

【0674】

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (GSK4425554A)

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (200 mg、0.279 mmol) 及び DMAP (34.1 mg、0.279 mmol) の DCM (6 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.117 mL、0.837 mmol)、次いで、デシル(4-ニトロフェニル)カーボネート (271 mg、0.837 mmol) で処理し、混合物を 25℃で2日間攪拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物を MeOH (5 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (SepaFlash (登録商標) C18 カラム、Biotage; 0~100% CH₃CN / 10 mM NH₄HCO₃ 水溶液; 流量: 4.0 mL / 分; カラム: Boston; 40 g) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-((デシルオキシ)カルボニル)オキシ)-2-エチニ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)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (162 mg、0.178 mmol、収率63.9%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 901.1; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.27分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 3H), 6.69-6.66 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 6.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.94 (brs, 2H), 5.53 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.76 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2

30

40

50

【化 1 4 4】



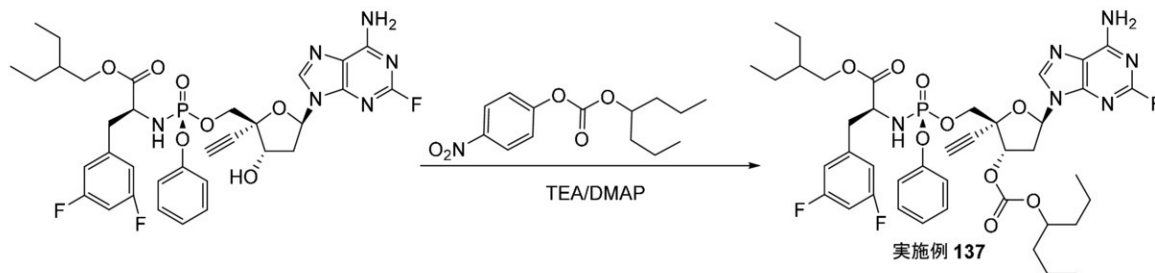
20

30

40

【 0 6 7 9 】

【化 1 4 5】



10

【0680】

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (GSK4422355A)

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (200mg、0.279mmol) の DCM (10mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.077mL、0.558mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (34.1mg、0.279mmol)、次いで、ヘプタン-4-イル (4-ニトロフェニル) カーボネート (314mg、1.116mmol) で処理し、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。粗生成物を DCM (3mL) に溶解させ、シリカカラム (SanTai、40g) に注入し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage) (0~5% MeOH/DCM、50mL/分) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘプタン-4-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (120mg、0.140mmol、収率50.1%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 858.7; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.635分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.75 - 6.56 (m, 3H), 6.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.27 - 5.88 (m, 2H), 5.52 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.44 - 4.25 (m, 3H), 3.97 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.48 - 1.32 (m, 5H), 1.30 - 1.18 (m, 4H), 0.93 (td, J = 7.3, 5.0 Hz, 6H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

20

30

【0681】

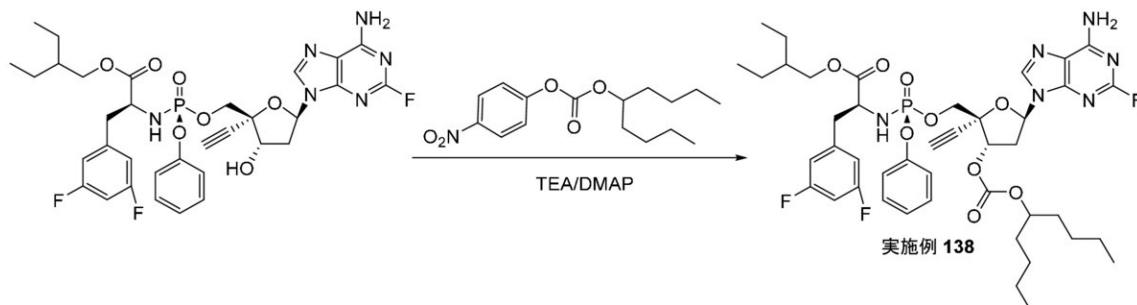
40

実施例 138

【0682】

50

【化 1 4 6】



10

【0683】

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (200 mg、0.279 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、トリエチルアミン (0.077 mL、0.558 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (34.1 mg、0.279 mmol)、次いで、4-ニトロフェニルノナン-5-イルカーボネート (345 mg、1.116 mmol) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して残留物を得た。粗生成物をDCM (3 mL) に溶解させ、シリカカラム (San Tai、40 g) に注入し、フラッシュクロマトグラフィー (Biotage) (0~5% MeOH/DCM、50 mL/分) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ノナン-5-イルオキシ)カルボニル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (100 mg、0.113 mmol、収率40.4%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 887.4; 保持時間 (0.1% TFA) = 2.731分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.23 - 5.76 (m, 2H), 5.60 - 5.46 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 3H), 4.05 - 3.77 (m, 3H), 2.99 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.40 - 1.16 (m, 13H), 0.90 (q, J = 6.9 Hz, 6H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 6H).

20

30

【0684】

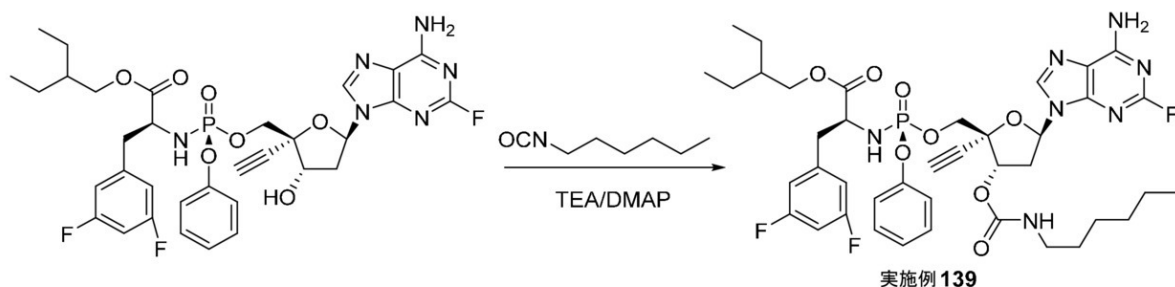
40

実施例 139

【0685】

50

【化 1 4 7】



10

【0686】

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート

2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (200 mg、0.279 mmol) 及び DMAP (68.2 mg、0.558 mmol) の DCM (5 mL) 混合物を、TEA (0.117 mL、0.837 mmol)、次いで、1-イソシアナトヘキサン (0.6 mL、4.12 mmol) で処理し、混合物を 35℃で7時間攪拌した。LCMSは反応が終了したことを示した。反応混合物を濃縮した。残留物を DCM (2 mL) に溶解させ、シリカゲルカラム (San Tai、25 g) に注入し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage) (0~3% MeOH/DCM; 流量: 30 mL/分) を用いて精製して、2-エチルブチル (S)-2-((S)-((2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-3-((ヘキシルカルバモイル)オキシ)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-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパノエート (96 mg、0.113 mmol、収率 40.4%) を白色固体として得た。LCMS (M+H) = 844.2; 保持時間 (0.05% TFA) = 2.01 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 6.63 (tt, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.14 (brs, 2H), 5.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 3H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 2H), 2.70-2.64 (m, 3H), 1.53 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.42 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 1.35-1.21 (m, 10H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/017134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H19/20 A61P31/18 A61K31/7076
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 589 026 A1 (YAMASA CORP [JP]) 26 October 2005 (2005-10-26) page 1, paragraph 1 page 17; compound 8 -----	1-41
Y	WO 2020/178767 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]; VIV HEALHCARE CO [US]) 10 September 2020 (2020-09-10) page 1, paragraph 2 claims 1,2,27 -----	1-41
Y	WO 2013/187978 A1 (NANJING MOLECULAR RES INC [CN]; LIU RUNCONG [US]) 19 December 2013 (2013-12-19) page 10, paragraph first claims 1,2,8 ----- --/--	1-41

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 2022

Date of mailing of the international search report

07/06/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/017134

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2021/188959 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 23 September 2021 (2021-09-23) page 288; compounds P-Sx5 -----	1-4, 7-12, 14, 15, 17, 20

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/017134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1589026	A1	26-10-2005	AT 388958 T 15-03-2008
		CA 2502109 A1	24-09-2005
		DE 602005005240 T2	12-03-2009
		EP 1589026 A1	26-10-2005
		ES 2300892 T3	16-06-2008
		JP 4253342 B2	08-04-2009
		JP 5213194 B2	19-06-2013
		JP 2011256173 A	22-12-2011
		JP WO2005090349 A1	31-01-2008
		US 2005215512 A1	29-09-2005
		US 2008153774 A1	26-06-2008
		US 2009234110 A1	17-09-2009
		WO 2005090349 A1	29-09-2005

WO 2020178767	A1	10-09-2020	AR 118240 A1 22-09-2021
		AU 2020231934 A1	23-09-2021
		CA 3132112 A1	10-09-2020
		CN 113811360 A	17-12-2021
		CO 2021012579 A2	20-10-2021
		CR 20210460 A	03-02-2022
		EA 202192433 A1	28-12-2021
		EP 3934760 A1	12-01-2022
		JP 2022525013 A	11-05-2022
		KR 20210136052 A	16-11-2021
		PE 20212089 A1	04-11-2021
		SG 112021092538 A	29-09-2021
		TW 202102233 A	16-01-2021
		WO 2020178767 A1	10-09-2020

WO 2013187978	A1	19-12-2013	CN 104640444 A 20-05-2015
		WO 2013187978 A1	19-12-2013

WO 2021188959	A1	23-09-2021	TW 202200161 A 01-01-2022
		WO 2021188959 A1	23-09-2021

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

フォード、イースト、インダストリアル、ロード、 3 6

F ターム (参考) 4C057 DD01 LL29 LL42 LL44

4C086 AA01 AA02 EA18 GA16 MA02 MA05 MA35 MA55 MA66 NA14
ZB33