

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-507235

(P2006-507235A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07H 19/23 (2006.01)</b>	C07H 19/23	4 C050
<b>A61K 31/551 (2006.01)</b>	A61K 31/551	4 C057
<b>A61K 31/706 (2006.01)</b>	A61K 31/706	4 C084
<b>A61K 31/7064 (2006.01)</b>	A61K 31/7064	4 C086
<b>A61K 31/7072 (2006.01)</b>	A61K 31/7072	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 173 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-526388 (P2004-526388)	(71) 出願人	505038368 ファーマセット・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、ジョージア・30084 、タツカ、モントリオール・ロード・1 860
(86) (22) 出願日	平成15年8月1日 (2003.8.1)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月28日 (2005.3.28)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/024324	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 國際公開番号	W02004/013300	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(87) 國際公開日	平成16年2月12日 (2004.2.12)		
(31) 優先権主張番号	60/453,716		
(32) 優先日	平成14年8月1日 (2002.8.1)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フラビウイルス科ウイルス感染治療のためのビシクロ [4. 2. 1] ノナン系を有する化合物

## (57) 【要約】

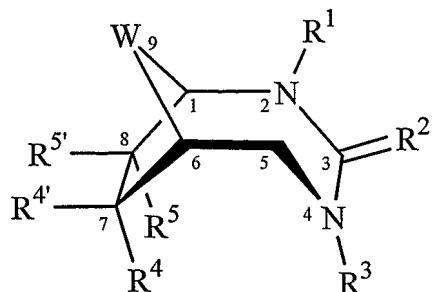
開示発明は、動物、特にヒトを含む宿主のフラビウイルス科ウイルス（ヘパシウイルス、フラビウイルスおよびペストチウイルス）感染を治療するためのビシクロ [4. 2. 1] ノナンおよびその医薬適合性の塩またはプロドラッグ、ならびにその組成物および使用方法である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

治療有効量の式(Ⅰ)：

## 【化 1】



(I)

(式中、

(j) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(k) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(l) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(m) R<sup>1</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシリルであり；

(n) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(o) R<sup>3</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>)のアミノアシリルであり；

(p) あるいは、R<sup>2</sup> が -NR' である場合、R<sup>1</sup> または R<sup>3</sup> は、-NR' と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(q) R<sup>2</sup> が -CR'<sub>2</sub> である場合、R<sup>1</sup> または R<sup>3</sup> は、-CR'<sub>2</sub> と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(r) R<sup>2</sup> が -CR'<sub>2</sub> である場合、R<sup>1</sup> または R<sup>3</sup> は、-CR'<sub>2</sub> と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができる。)の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によってその医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

## 【請求項 2】

R<sup>5</sup> および / または R<sup>5'</sup> が、OHである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

R<sup>5</sup> または R<sup>5'</sup> が、アミノ酸残基である、請求項1に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 4】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項 3 に記載の方法。

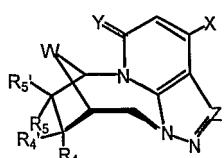
## 【請求項 5】

前記アミノ酸残基が、L-バリンである、請求項 3 に記載の方法。

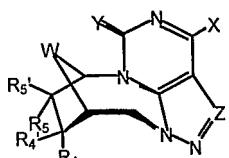
## 【請求項 6】

有効量の一般式 1 (A - D)、2 (A - D)、3 (A - B)、4 (A - B)、5 (A - B)、6 (A - B)、7 (A - C) または 8 (A) :

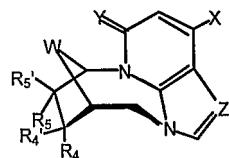
## 【化 2】



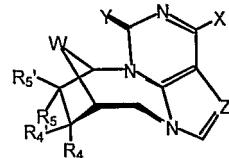
1 (A)



1 (B)

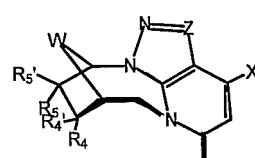


1 (C)

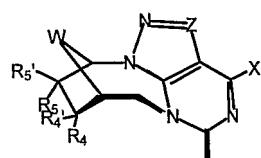


1 (D)

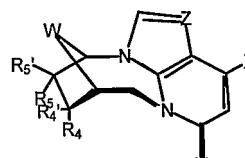
10



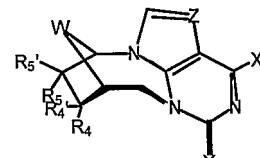
2 (A)



2 (B)

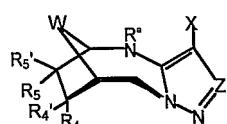


2 (C)

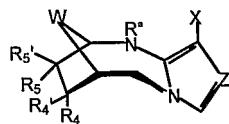


2 (D)

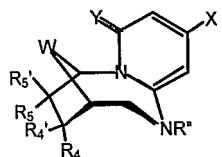
20



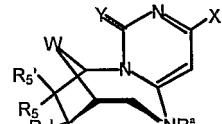
3 (A)



3 (B)

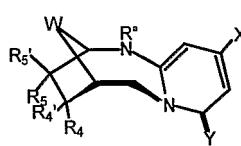


4 (A)

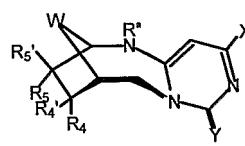


4 (B)

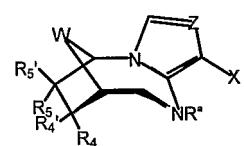
30



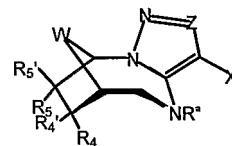
5 (A)



5 (B)

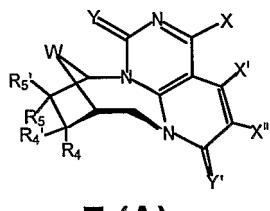


6 (A)

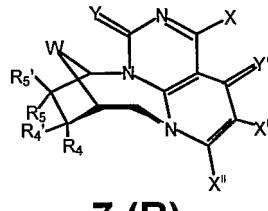


6 (B)

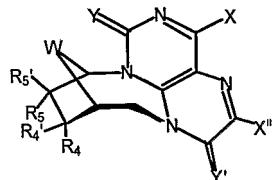
40



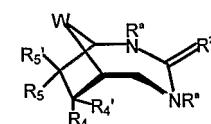
7 (A)



7 (B)



7 (C)



8 (A)

(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

50

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン (F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(g) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシリルであり；および

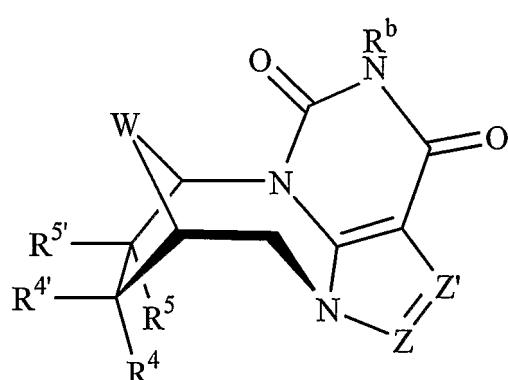
(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

#### 【請求項 7】

有効量の下記一般式：

#### 【化 3】



(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水

10

20

30

40

50

素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(e) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(f) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(h) 各R<sup>a</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(i) R<sup>b</sup>は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>またはNR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>であり；および

(j) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>''は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

10

20

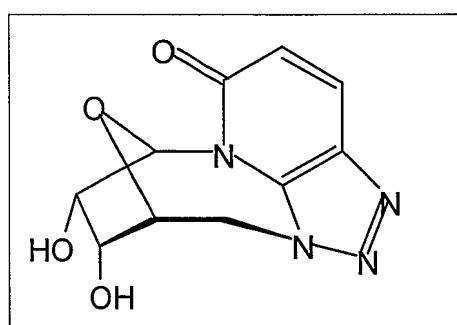
30

40

### 【請求項8】

有効量の下記一般式：

### 【化4】

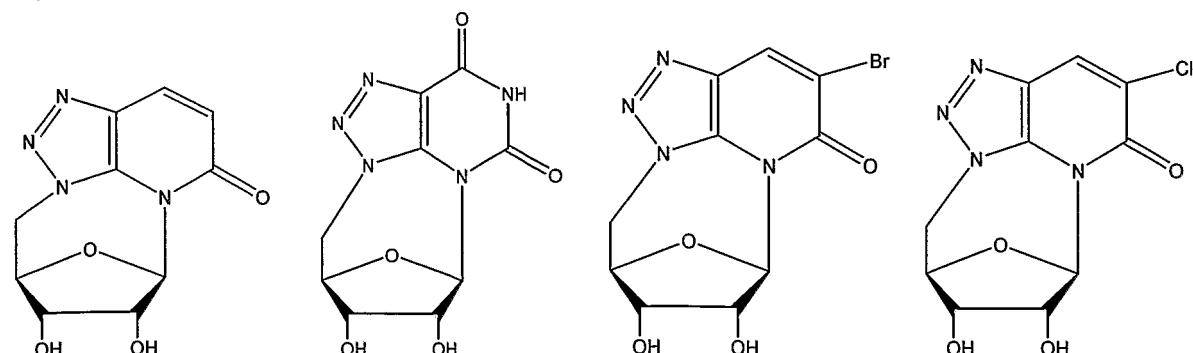


の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

### 【請求項9】

有効量の下記一般式：

### 【化5】

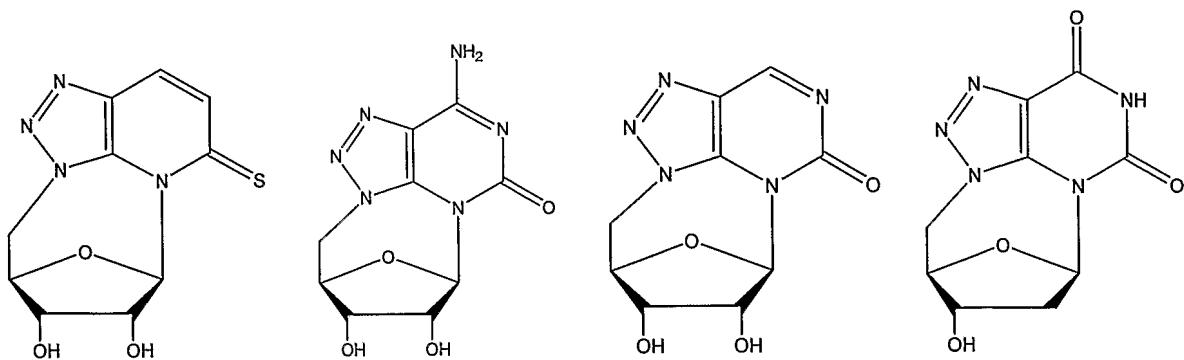


1 (J)

1 (K)

1 (L)

1 (M)



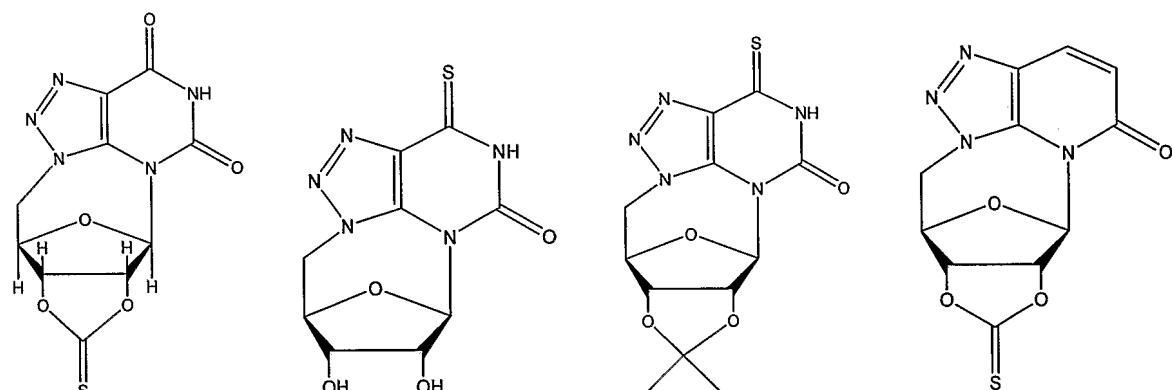
1 (N)

1 (O)

1 (P)

1 (Q)

10



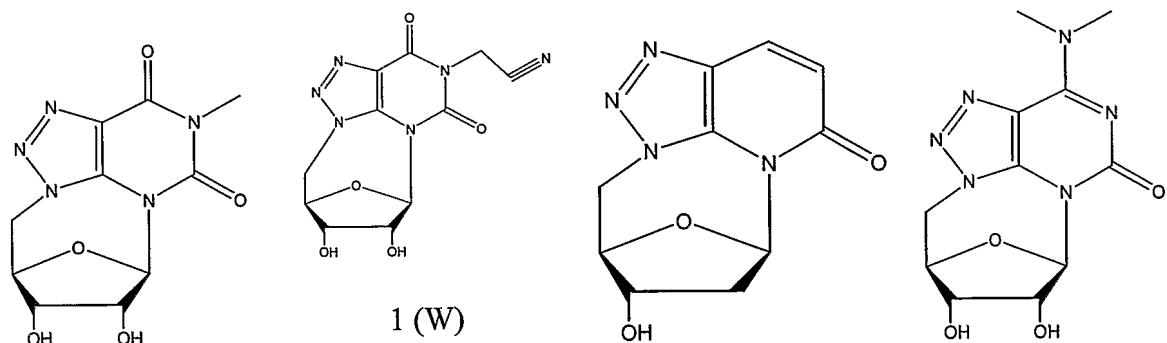
1 (R)

1 (S)

1 (T)

1 (U)

20



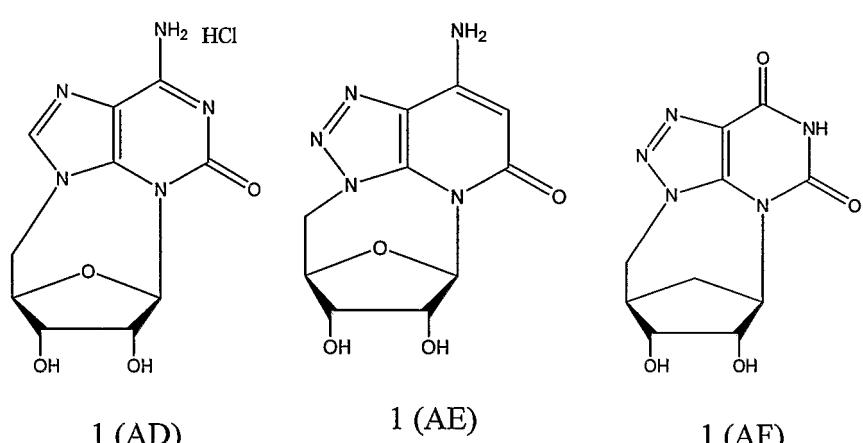
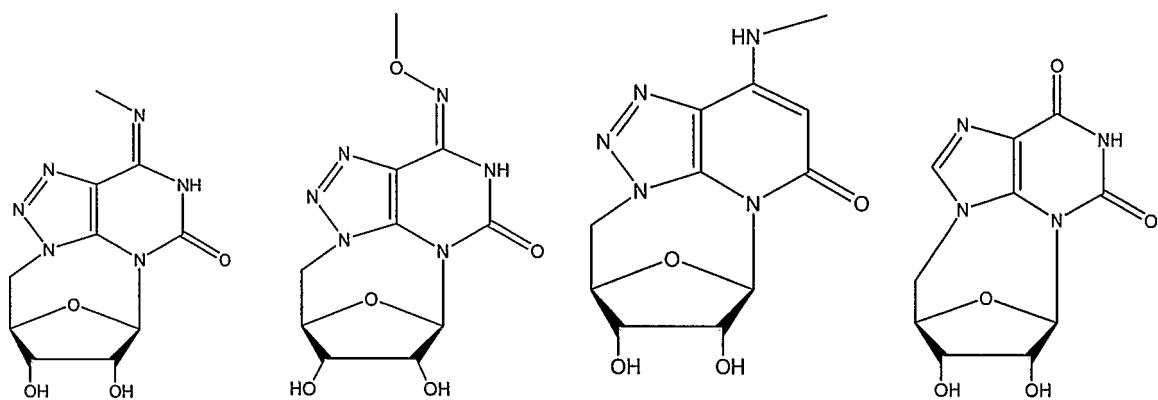
1 (V)

1 (W)

1 (X)

1 (Y)

30



の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

**【請求項 10】**

一つまたはそれ以上の抗ウイルス薬と組み合せておよび／または交互に、場合によって医薬適合性担体と共に宿主に投与することをさらに含む、請求項1、6、7、8または9のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS（ペグ修飾インターフェロンアルファ-2a）、INFERGEN（インターフェロンアルファコン-1）、OMNIFERON（天然インターフェロン）、ALBUFERON、REBIF（インターフェロンベータ-1a）、オメガインターフェロン、経口インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ-1b、インターロイキン-10、IP-501、メリメボディブVX-497、AMANTADINE（Symmetrel）、HEPTAZYME、IDN-6556.、XTL-002、HCV/MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN（サイモシンアルファ-1）、CEPLENE（二塩酸ヒスタミン）、VX 950/LY 570310、ISIS 14803、IDN-6556およびJTK 003から成る群より選択される、請求項10に記載の方法。

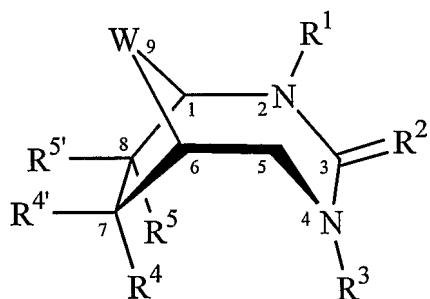
**【請求項 12】**

前記宿主がヒトである、請求項1、6、7、8または9のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 13】**

一般式(I)：

## 【化6】



(I)

10

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>1</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシリルであり；

(e) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'、または-CR'、<sub>2</sub>であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f) R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシリルであり；

(g) あるいは、R<sup>2</sup>が-NR'である場合、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-NR'と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(h) R<sup>2</sup>が-CR'、<sub>2</sub>である場合、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-CR'、<sub>2</sub>と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(i) R<sup>2</sup>が-CR'、<sub>2</sub>である場合、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-CR'、<sub>2</sub>と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができる。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

## 【請求項14】

R<sup>5</sup>および/またはR<sup>5'</sup>が、OHである、請求項13に記載の化合物。

## 【請求項15】

R<sup>5</sup>またはR<sup>5'</sup>が、アミノ酸残基である、請求項13に記載の化合物。

## 【請求項16】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項17】

前記アミノ酸残基が、L-バリンである、請求項15に記載の化合物。

20

30

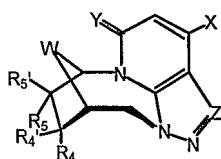
40

50

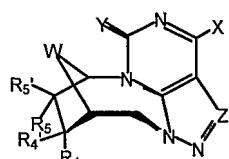
## 【請求項 1 8】

一般式 1 (A - D)、2 (A - D)、3 (A - B)、4 (A - B)、5 (A - B)、6 (A - B)、7 (A - C) または 8 (A) :

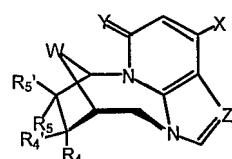
## 【化 7】



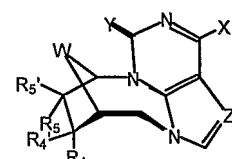
1 (A)



1 (B)

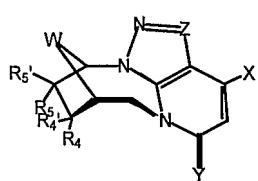


1 (C)

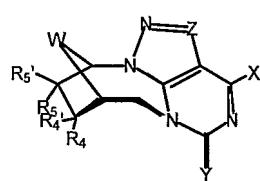


1 (D)

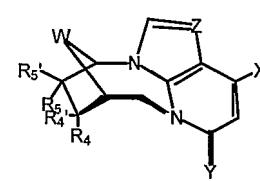
10



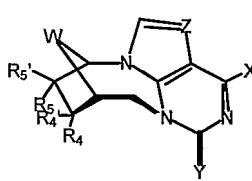
2 (A)



2 (B)

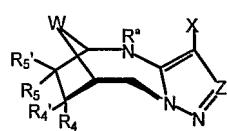


2 (C)

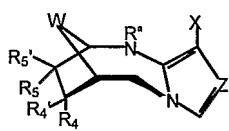


2 (D)

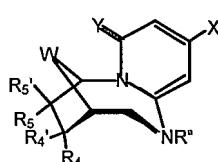
20



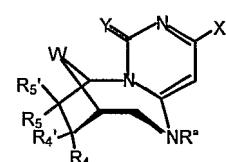
3 (A)



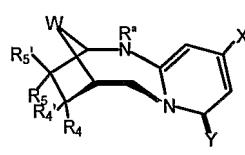
3 (B)



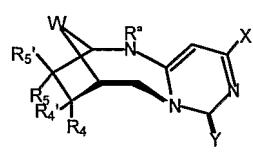
4 (A)



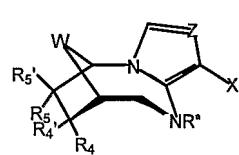
4 (B)



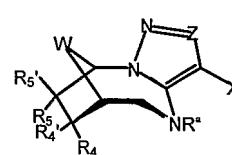
5 (A)



5 (B)

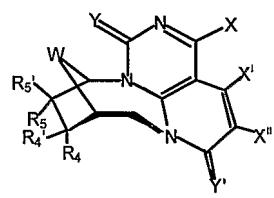


6 (A)

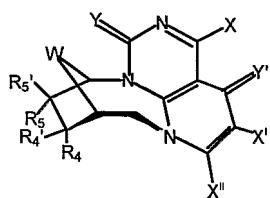


6 (B)

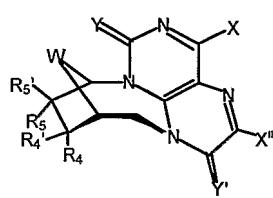
30



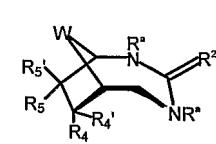
7 (A)



7 (B)



7 (C)



8 (A)

40

(式中、

(a) 各  $R^4$  および  $R^{4'}$  は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各  $R^5$  および  $R^{5'}$  は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

50

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z" は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各 X、X' および X" は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

10

(g) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>' および R<sup>c</sup>" は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

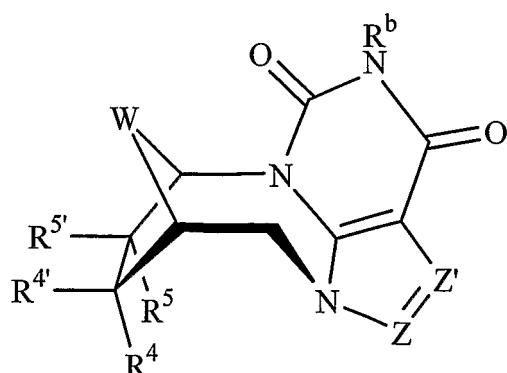
の化合物またはその医薬適合性の塩。

20

### 【請求項 19】

下記一般式：

### 【化 8】



30

(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

40

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z" は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各 X、X' および X" は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup> であり；

50

、 $\text{SH}$ または $\text{SR}^c$ であり；

(g) 各 $\text{Y}$ および $\text{Y}'$ は、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{NR}^c$ 、 $\text{NOR}^c$ または $\text{Se}$ であり；

(h) 各 $\text{R}^a$ は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアミノアシルであり；

(i)  $\text{R}^b$ は、 $\text{R}^c$ 、 $\text{OR}^c$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^c$ または $\text{NRC}_6\text{H}_4\text{R}^c$ であり；および

(j) 各 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^c'$ および $\text{R}^c''$ は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

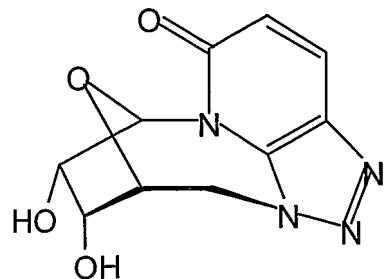
の化合物またはその医薬適合性の塩。

10

**【請求項 20】**

下記一般式：

**【化 9】**



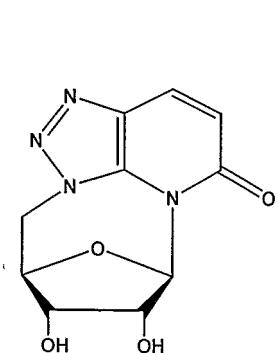
20

の化合物またはその医薬適合性の塩。

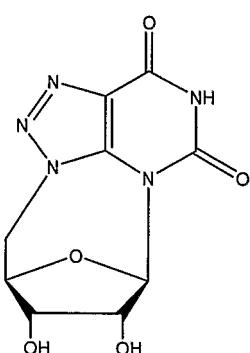
**【請求項 21】**

下記一般式：

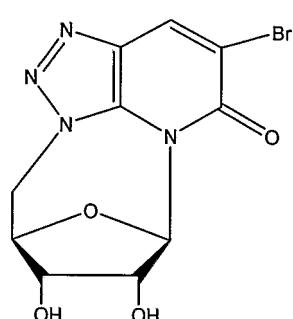
【化 10】



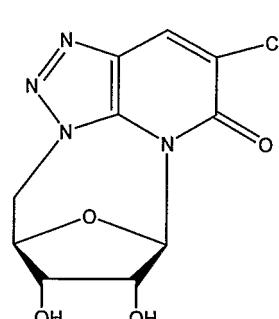
1 (J)



1 (K)

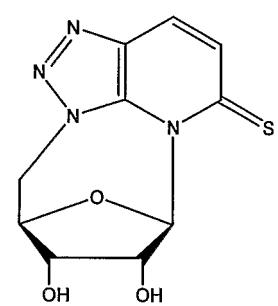


1 (L)

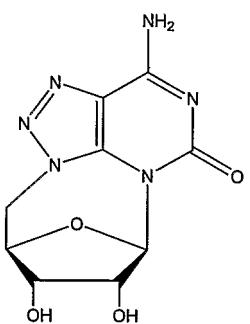


1 (M)

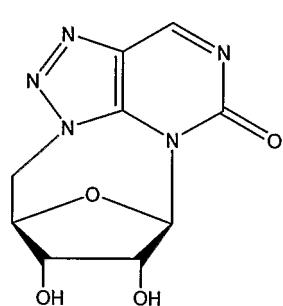
10



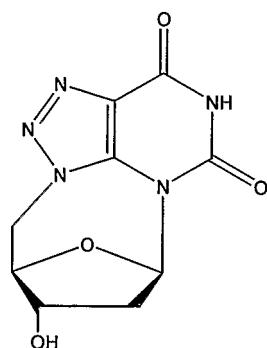
1 (N)



1 (O)

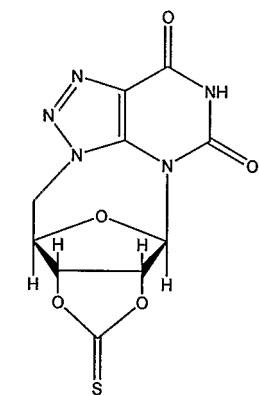


1 (P)

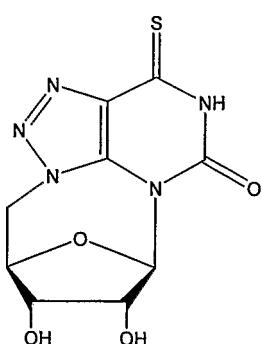


1 (Q)

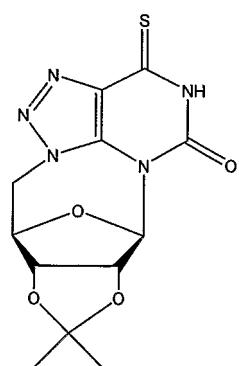
20



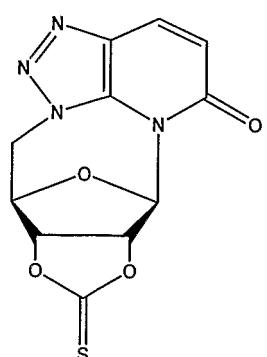
1 (R)



1 (S)

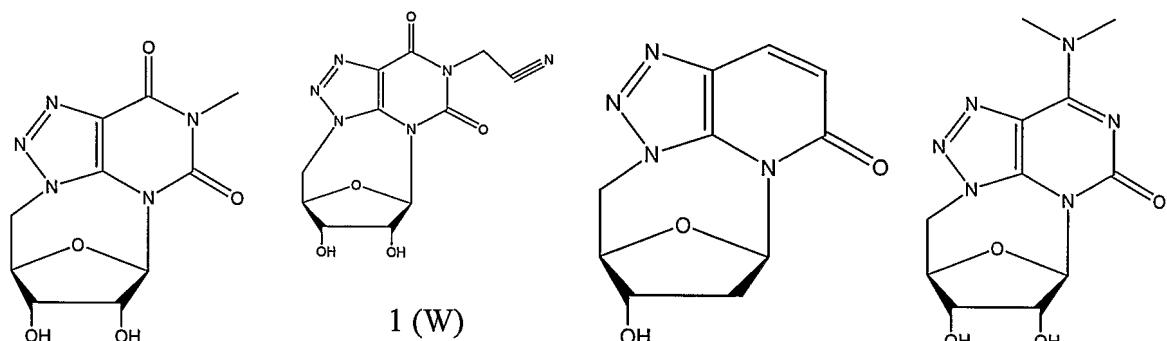


1 (T)



1 (U)

30



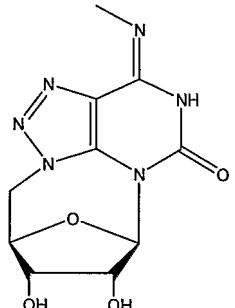
1 (V)

1 (W)

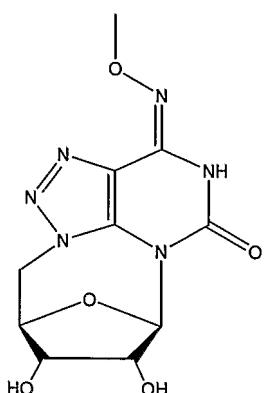
1 (X)

1 (Y)

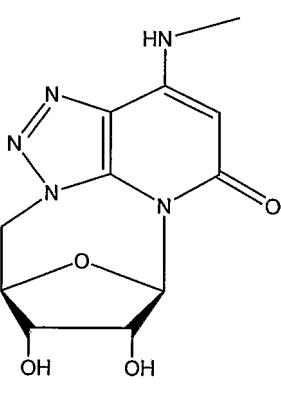
10



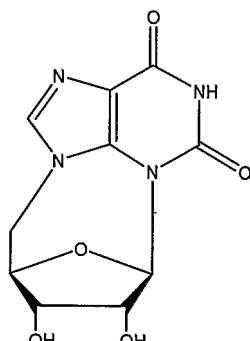
1 (Z)



1 (AA)

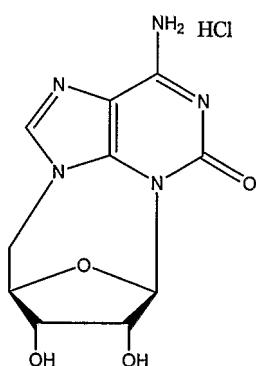


1 (AB)

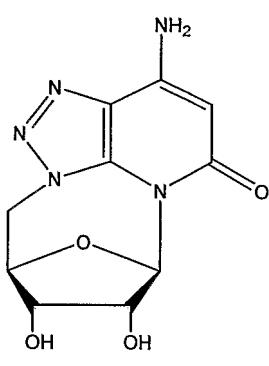


1 (AC)

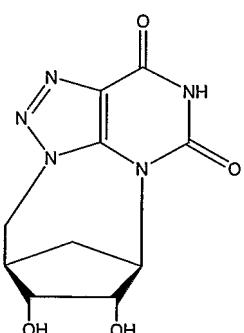
20



1 (AD)



1 (AE)



1 (AF)

30

の化合物またはその医薬適合性の塩。

**【請求項 2 2】**

有効量の請求項 1 3、1 8、1 9、2 0 または 2 1 に記載の化合物のいずれか一つを医  
薬適合性担体と共に含む医薬組成物。 40

**【請求項 2 3】**

有効量の請求項 1 3、1 8、1 9、2 0 または 2 1 に記載の化合物のいずれか一つと一  
緒に一つ以上の有効な抗ウイルス薬とを、場合によって医薬適合性担体と共に含む医薬組  
成物。

**【請求項 2 4】**

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS (ペグ修飾イン  
ターフェロンアルファ - 2a )、INFERGEN (インターフェロンアルファコン - 1  
)、OMNIFERON (天然インターフェロン)、ALBUFERON、REBIF  
(インターフェロンベータ - 1a )、オメガインターフェロン、経口インターフェロンア 50

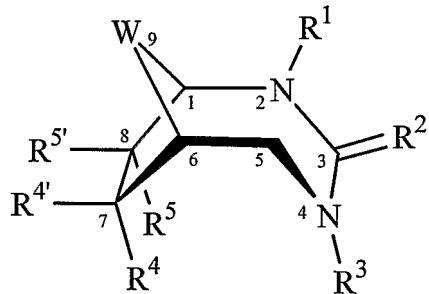
ルファ、インターフェロンガンマ - 1 b、インターロイキン - 10、IP - 501、メリメボディブVX - 497、AMANTADINE (Symmetrel)、HEPTAZYME、IDN - 6556.、XTL - 002、HCV/MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN (サイモシンアルファ - 1)、CEPLENE (二塩酸ヒスタミン)、VX 950/LY 570310、ISIS 14803、IDN - 6556およびJTK 003から成る群より選択される、請求項23に記載の医薬組成物。

## 【請求項25】

宿主におけるHCV感染の治療方法における薬物を製造するための、一般式(I)：

## 【化11】

10



(I)

20

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) R<sup>1</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(e) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'2であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f) R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(g) あるいは、R<sup>2</sup>が-NR'である場合、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-NR'と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(h) R<sup>2</sup>が-CR'2である場合、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-CR'2と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(i) R<sup>2</sup>が-CR'2である場合、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-CR'2と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができる。)

40

50

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

【請求項 26】

R<sup>5</sup> および / または R<sup>5'</sup> が、OH である、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 27】

R<sup>5</sup> または R<sup>5'</sup> が、アミノ酸残基である、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 28】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項 27 に記載の使用。

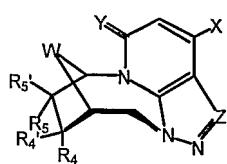
【請求項 29】

前記アミノ酸残基が、L - バリンである、請求項 27 に記載の使用。

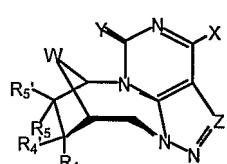
【請求項 30】

宿主における HCV 感染の治療薬を製造するための、一般式 1 (A - D)、2 (A - D)  
、3 (A - B)、4 (A - B)、5 (A - B)、6 (A - B)、7 (A - C) または 8  
(A) :

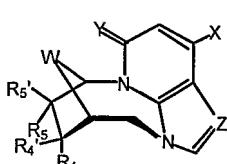
【化12】



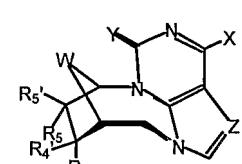
1 (A)



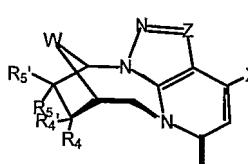
1 (B)



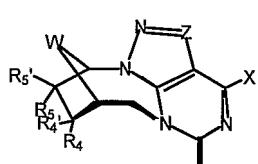
1 (C)



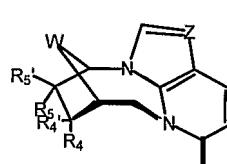
1 (D)



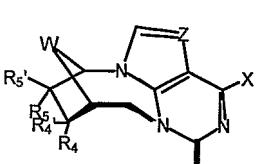
2 (A)



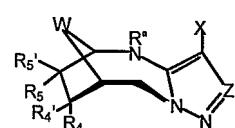
2 (B)



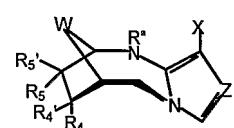
2 (C)



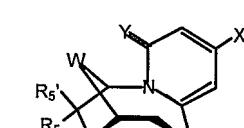
2 (D)



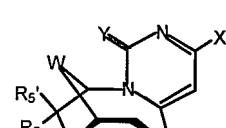
3 (A)



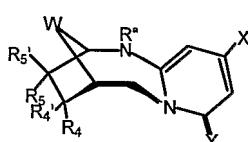
3 (B)



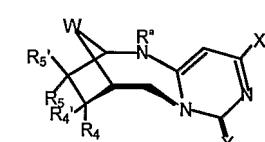
4 (A)



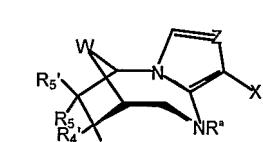
4 (B)



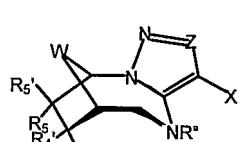
5 (A)



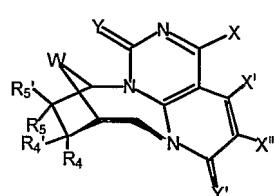
5 (B)



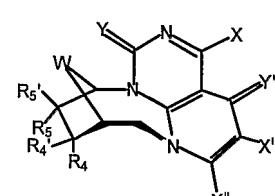
6 (A)



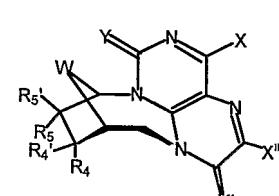
6 (B)



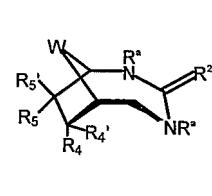
7 (A)



7 (B)



7 (C)



8 (A)

(式中、

(a) 各  $R^4$  および  $R^{4'}$  は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各  $R^5$  および  $R^{5'}$  は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各  $R^6$  および  $R^7$  は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

10

20

30

40

50

(d)  $R^2$  は、酸素、硫黄、 $-NR'$  または $-CR'_{2}$  であり、各  $R'$  は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは  $C_1 \sim C_6$  のアラルキルであり；

(e) 各  $Z$ 、 $Z'$  および  $Z''$  は、独立に、 $CH$ 、 $CX$  または  $N$  であり；

(f) 各  $X$ 、 $X'$  および  $X''$  は、独立に、水素、ハロゲン ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$  または  $I$ )、 $NH_2$ 、 $NHR^c$ 、 $NR^cR^{c'}$ 、 $NHOR^c$ 、 $NR^cNR^{c'}R^{c''}$ 、 $OH$ 、 $OR^c$ 、 $SH$  または  $SR^c$  であり；

(g) 各  $Y$  および  $Y'$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $NR^c$ 、 $NOR^c$  または  $Se$  であり；

(h) 各  $R^a$  は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは  $C_1 \sim C_6$  のアミノアシルであり；および

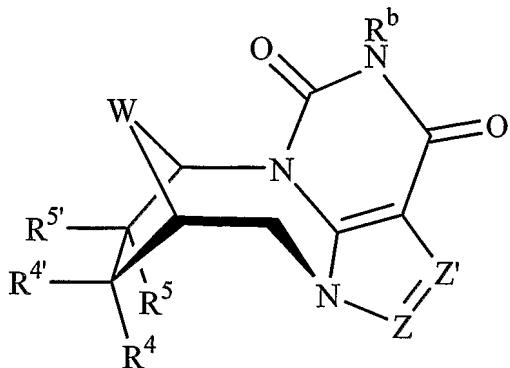
(i) 各  $R^c$ 、 $R^{c'}$  および  $R^{c''}$  は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

### 【請求項 31】

HCV 感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

### 【化 13】



(式中、

(a) 各  $R^4$  および  $R^{4'}$  は、独立に、水素、ハロゲン ( $F$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $I$ )、擬似ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OR^6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^6R^7$  またはアミノ酸残基であり、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各  $R^5$  および  $R^{5'}$  は、独立に、水素、ハロゲン ( $F$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $I$ )、擬似ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OR^6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^6R^7$  またはアミノ酸残基であり、 $R^5$  および  $R^{5'}$  の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各  $R^6$  および  $R^7$  は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d)  $R^2$  は、酸素、硫黄、 $-NR'$  または $-CR'_{2}$  であり、各  $R'$  は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは  $C_1 \sim C_6$  のアラルキルであり；

(e) 各  $Z$ 、 $Z'$  および  $Z''$  は、独立に、 $CH$ 、 $CX$  または  $N$  であり；

(f) 各  $X$ 、 $X'$  および  $X''$  は、独立に、水素、ハロゲン ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$  または  $I$ )、 $NH_2$ 、 $NHR^c$ 、 $NR^cR^{c'}$ 、 $NHOR^c$ 、 $NR^cNR^{c'}R^{c''}$ 、 $OH$ 、 $OR^c$ 、 $SH$  または  $SR^c$  であり；

(g) 各  $Y$  および  $Y'$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $NR^c$ 、 $NOR^c$  または  $Se$  であり；

(h) 各  $R^a$  は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、

20

30

40

50

複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(i) R<sup>b</sup>は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>またはNR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>であり；および

(j) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>"は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

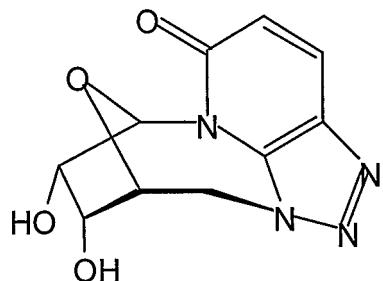
の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

【請求項32】

宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

【化14】

10



の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

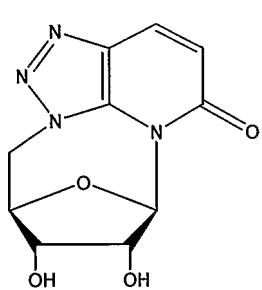
20

【請求項33】

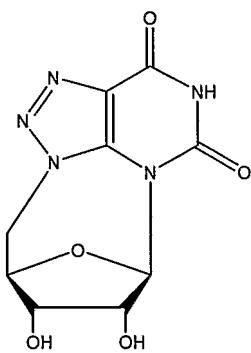
宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

【化15】

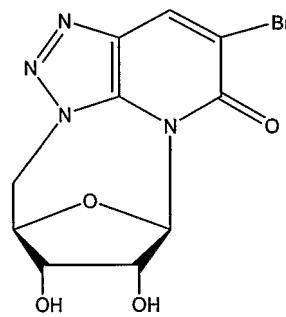
30



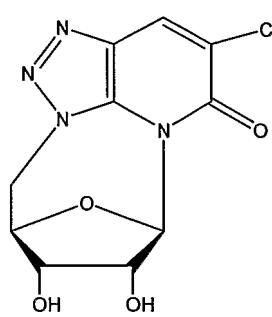
1 (J)



1 (K)

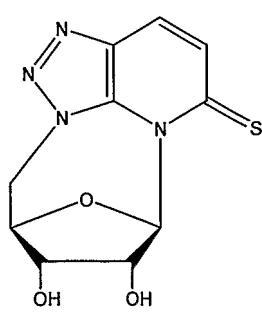


1 (L)

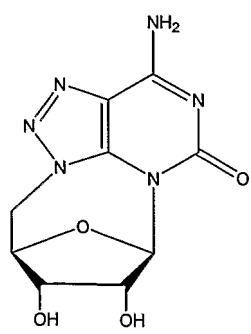


1 (M)

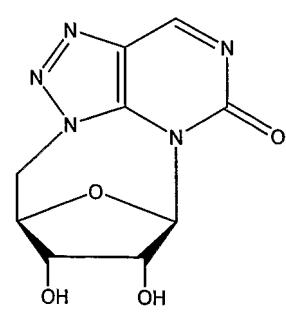
40



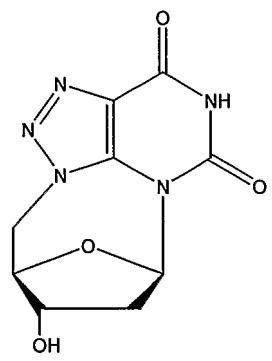
1 (N)



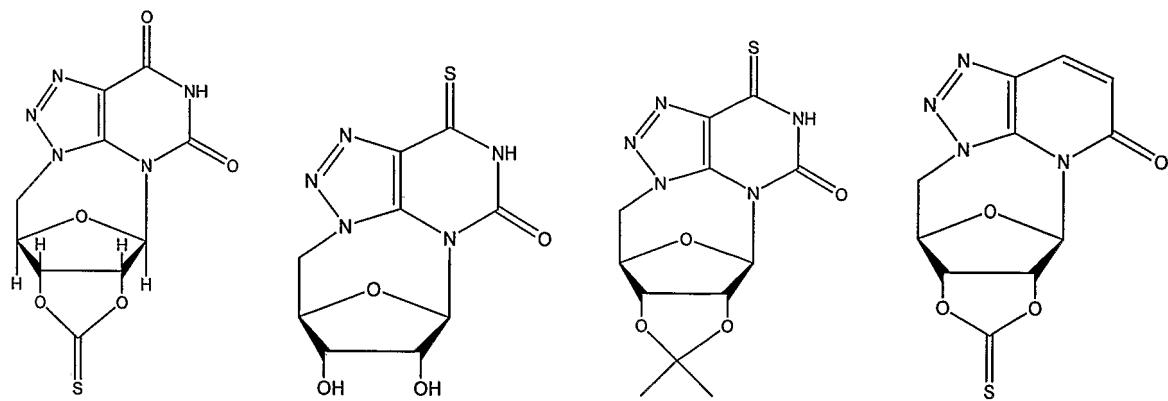
1 (O)



1 (P)



1 (Q)



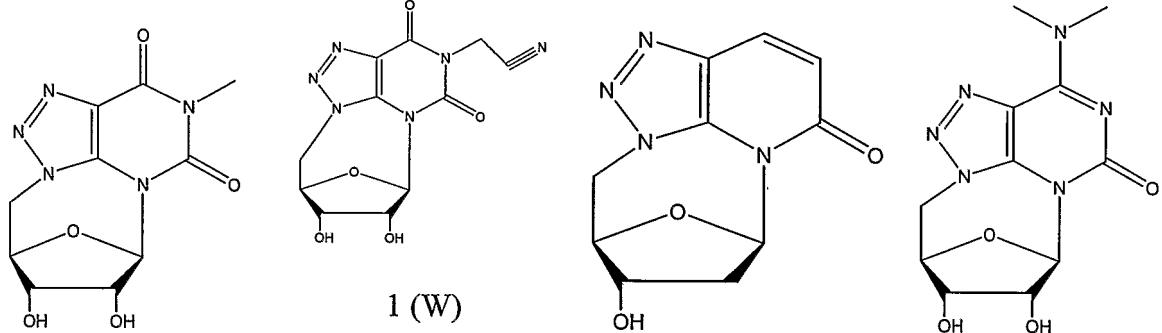
1 (R)

1 (S)

1 (T)

1 (U)

10



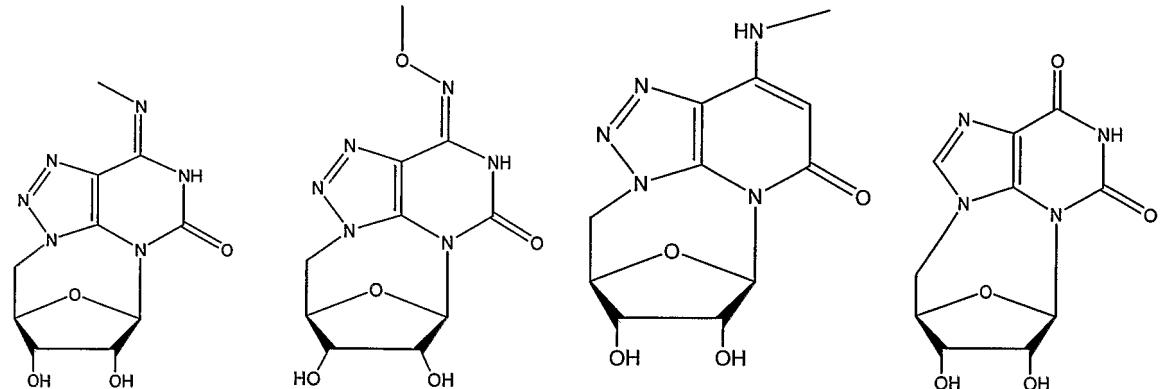
1 (V)

1 (W)

1 (X)

1 (Y)

20



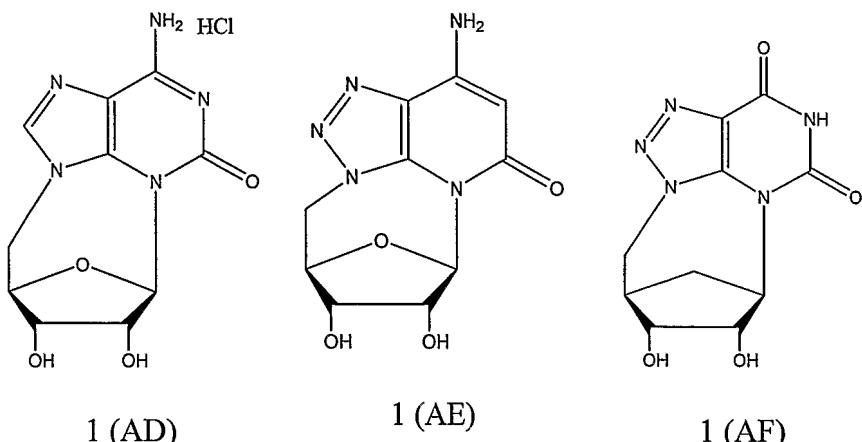
1 (Z)

1 (AA)

1 (AB)

1 (AC)

30



10

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

【請求項 3 4】

一つ以上の有効な抗ウイルス薬と組み合せておよび／または交互に、場合によっては医薬適合性担体と共に、宿主に投与することをさらに含む、請求項 2 5、3 0、3 1、3 2 または 3 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS (ペグ修飾インターフェロンアルファ - 2a)、INFERGEN (インターフェロンアルファコン - 1)、OMNIFERON (天然インターフェロン)、ALBUFERON、REBIF (インターフェロンベータ - 1a)、オメガインターフェロン、経口インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ - 1b、インターロイキン - 10、IP - 501、メリメボディブVX - 497、AMANTADINE (Symmetrel)、HEPTAZyme、IDN - 6556.、XTL - 002、HCV / MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN (サイモシンアルファ - 1)、CEPLENE (二塩酸ヒスタミン)、VX 950 / LY 570310、ISIS 14803、IDN - 6556 および JTK 003 から成る群より選択される、請求項 3 4 に記載の使用。

20

30

【請求項 3 6】

前記宿主がヒトである、請求項 2 5、3 0、3 1、3 2 または 3 3 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効量のビシクロ [4.2.1] ノナンを投与することを含む、フラビウイルス科ウイルス感染を治療するための化合物および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

フラビウイルス科 (Flaviviridae) は、ゲノムサイズ 9 から 15 kb のプラス鎖 1 本鎖 RNA ウィルスの一群である。これらは、約 40 から 50 nm の包膜ウイルスである。フラビウイルス科分類学の概要は、the International Committee for Taxonomy of Viruses から入手できる。フラビウイルス科は、三つの属から成る。

40

【0003】

1. フラビウイルス属。この属は、デングウイルス群 (デングウイルス、1型デングウイルス、2型デングウイルス、3型デングウイルス、4型デングウイルス)、日本脳炎ウイルス群 (アルフィ (Alfuy) ウィルス、日本脳炎ウィルス、クーカブラ (Kookaburra) ウィルス、コウタンゴ (Koutango) ウィルス、クンジン (Kunjin)

50

in) ウイルス、マリーバレー (Murray Valley) 脳炎ウイルス、セントルイス (St. Louis) 脳炎ウイルス、ストラトフォード (Stratford) ウイルス、ウスツ (Usutu) ウイルス、西ナイル (West Nile) ウイルス)、モドック (Modoc) ウイルス群、リオブラボー (Rio Bravo) ウイルス群 (アポイ (Apoi) ウイルス、リオブラボーウイルス、サボヤ (Saboya) ウイルス)、ウンタヤ (Ntaya) ウイルス群、ダニ媒介性脳炎ウイルス群 (ダニ媒介性脳炎ウイルス)、チュレニー (Tuleniy) ウイルス群、ウガンダ (Uganda) S ウィルス群および黄熱病ウイルス群を包含する。これらの主群に加えて、未分類のさらなるフラビウイルス属が多少ある。

## 【0004】

10

2. ヘパシウイルス属。この属は、多数の分岐群、類型、亜型から成る一つの種、C型肝炎ウイルス (HCV) のみを含む。

## 【0005】

3. ペスチウイルス属。この属は、ウシウイルス性下痢ウイルス-2 (BVDV-2)、1型ペスチウイルス (BVDVを含む)、2型ペスチウイルス (豚コレラウイルスを含む) および3型ペスチウイルス (ボーダー病ウイルスを含む) を包含する。

## 【0006】

ヒトにおける最も重要なフラビウイルス科ウイルス感染の一つは、C型肝炎ウイルス (HCV) によって引き起こされる。これは、ウイルス性肝炎の二番目に多い原因であり、世界的には推定一億七千万人のキャリアがあり (World Health Organization; Hepatitis C: global prevalence, Weekly Epidemiological Record, 1997, 72, 341)、三百九十万人のキャリアが米国在住である (Centers for Disease Control; 未発表データ, <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/heptab3.htm>)。

## 【0007】

フラビウイルス科ウイルスのゲノム構成は、共通の特徴を多数共有している。多くの場合、モデルとしてHCVゲノムが用いられる。HCVは、ヌクレオカプシドの中に~9.6 kbのプラス鎖一本鎖RNAゲノムを有する小型包膜ウイルスである。そのゲノムは、分解して成熟構造および非構造ウイルス蛋白質を生成するアミノ酸数3,000強のポリ蛋白質をコードしている単一のオープンリーディングフレーム (ORF) を有する。そのORFは、長さ数百ヌクレオチドの5'および3'非翻訳領域 (NTR) に隣接している。翻訳されたポリ蛋白質は、N末端に構造核 (C) および外皮蛋白質 (E1、E2、p7) を、それに続いて非構造蛋白質 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B) を有する。成熟構造蛋白質は、宿主シグナルペプチダーゼによる分解によって生成される (Hi jikata, M.ら, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1991, 88, 5547; Hussy, P.ら, Virology, 1996, 224, 93; Lin, C.ら, J. Virol., 1994, 68, 5063; Mizushima, H.ら, J. Virol., 1994, 68, 2731; Mizushima, H.ら, J. Virol., 1994, 68, 6215; Santolini, E.ら, J. Virol., 1994, 68, 3631; Selby, M. J.ら, Virology 1994, 204, 114; および Grakoui, A.ら, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1993, 90, 10538 参照)。NS2とNS3の間の連結は、NS2/NS3プロテアーゼによって自己触媒的に分解される (Hi jikata, M.ら, J. Virol., 1993, 67, 4665、および Bartenschlager, R.ら, J. Virol., 1994, 68, 5045 参照) が、残りの四つの連結は、NS4Aと複合したNS3のN末端セリンプロテアーゼドメインによって分解される (Failla, C.ら, J. Virol., 1994, 68, 3753; Lin, C.ら, J. Virol., 1994, 68, 8147; Tanji, Y.ら, J. Virol., 1995, 69, 1575、および Tai, C. L.ら, J. Virol.

20

30

40

50

o l . , 1 9 9 6 , 7 0 , 8 4 7 7 参照)。N S 3 蛋白質は、複製の間に二本鎖 R N A を巻き戻すヌクレオシド三リン酸( N T P )依存性ヘリカーゼ活性も有する。N S 5 B 蛋白質は、R N A 依存性 R N A ポリメラーゼ( R D R P )活性を有し( Behrens , S . E . ら , EMBO J . , 1 9 9 6 , 1 5 , 1 2 ; Lohmann , V . ら , J . Virology , 1 9 9 7 , 7 1 , 8 4 1 6 - 8 4 2 8 、および Lohmann , V . ら , Virology , 1 9 9 8 , 2 4 9 , 1 0 8 参照)、これは、ウイルス複製に必須である( Ferrari , E . ら , Virology , 1 9 9 9 , 7 3 , 1 6 4 9 )。H B V および H I V とは異なり、D N A は、H C V の複製に関与しない。

#### 【 0 0 0 8 】

##### リバビリンでのH C V 感染の治療

リバビリン( 1 - - D - リボフラノシリ - 1 - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド )は、商品名 V i r a z o l e で販売されている合成、非インターフェロン誘導性、広域スペクトルの抗ウイルスヌクレオシド類似体である( Merck Index , 第 1 1 版 , 編者 : Budavari , S . , Merck & Co . , Inc . , Rahway , N J , p 1 3 0 4 , 1 9 8 9 )。米国特許第 3 , 7 9 8 , 2 0 9 号および米国再発行特許明細書第 2 9 , 8 3 5 号は、リバビリンを開示し、特許請求の範囲に記載している。リバビリンは、構造的にはグアノシンに類似しており、フラビウイルス科ウイルスを含む幾つかのD N A およびR N A ウイルスに対してインピトロ活性を有する( Gary L . Davis . Gastroenterology 1 1 8 : S 1 0 4 - S 1 1 4 , 2 0 0 0 )。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 0 9 】

リバビリンは、患者の 4 0 % において血清中アミノトランスフェラーゼレベルを正常レベルに低下させるが、血清中H C V - R N A レベルは、低下させない( Gary L . Davis . Gastroenterology 1 1 8 : S 1 0 4 - S 1 1 4 , 2 0 0 0 )。従って、リバビリン単独では、ウイルス R N A レベルの低下に有効でない。加えて、リバビリンは、有意な毒性を有し、貧血を誘発することが知られている。

#### 【 0 0 1 0 】

リバビリンは、H C V に対する単独治療については承認されていない。H C V の治療用にはインターフェロンアルファ - 2 a またはインターフェロンアルファ - 2 b との併用で承認されている。

#### 【 0 0 1 1 】

##### インターフェロンでのH C V 感染の治療

インターフェロン( I F N )は、ほぼ十年にわたって慢性肝炎の治療用に市販されてきた。I F N は、ウイルス感染に反応して免疫細胞が生産する糖蛋白である。I F N は、H C V を含む多数のウイルスの複製を阻害する。C 型肝炎感染のための単独治療として用いると、I F N は、一定の場合、血清中H C V - R N A レベルを検出不能なレベルに抑制することができる。加えて、I F N は、血清中アミノトランスフェラーゼレベルを正常にすることができる。残念なことに、I F N の作用は一時的なものであり、H C V に慢性感染している患者の 8 % から 9 % にしか持続的反応は生じない( Gary L . Davis . Gastroenterology 1 1 8 : S 1 0 4 - S 1 1 4 , 2 0 0 0 )。とはいえ、大多数の患者は、インフルエンザ様症状、体重減少ならびにエネルギーおよびスタミナ不足をもたらすインターフェロン治療に耐え難い。

#### 【 0 0 1 2 】

多数の特許が、H C V を含むフラビウイルス科ウイルス、治療、インターフェロン利用療法の使用を開示している。例えば、B l a t t らの米国特許第 5 , 9 8 0 , 8 8 4 号は、コンセンサスインターフェロンを用いるH C V 罹患者の治療方法を開示している。B a z e r らの米国特許第 5 , 9 4 2 , 2 2 3 号は、ヒツジまたはウシインターフェロン - タウを用いる抗H C V 療法を開示している。A l b e r らの米国特許第 5 , 9 2 8 , 6 3 6 号は、H C V を含む感染症の治療のためのインターロイキン - 1 2 とインターフェロンアルファの併用療法を開示している。C h r e t i e n らの米国特許第 5 , 8 4 9 , 6 9

6号は、HCVを治療するためのサイモシン単独使用またはサイモシンとインターフェロンの併用を開示している。Valtuenalaの米国特許第5,830,455号は、インターフェロンおよび遊離ラジカルスカベンジャーを利用する併用HCV療法を開示している。Imakawaの米国特許第5,738,845号は、HCVを治療するためのヒトインターフェロンタウ蛋白質の使用を開示している。HCVについての他のインターフェロン利用治療は、Testaらの米国特許第5,676,942号、Blattらの米国特許第5,372,808号、および米国特許第5,849,696号に開示されている。Hoffmann-La Roche Inc.の米国特許第5,747,646号、同第5,792,834号および同第5,834,594号；EnzonのPCT国際公開公報第99/32139号および同第WO 99/32140号；Scherlingの国際公開公報第95/13090号ならびに米国特許第5,738,846号および同第5,711,944号；ならびにGlueの米国特許第5,908,621号などの多数の特許が、インターフェロンのペグ修飾形も開示している。10

#### 【0013】

インターフェロンアルファ-2aおよびインターフェロンアルファ-2bは、HCVを治療するための単独療法として現在承認されている。ROFERON(登録商標)-A(Roche)は、インターフェロンアルファ-2aの組換え形である。PEGASYS(登録商標)(Roche)は、インターフェロンアルファ-2aのペグ修飾(すなわち、ポリエチレングリコール変性)形である。INTRON(登録商標)A(Schering Corporation)は、インターフェロンアルファ-2bの組換え形であり、PEG-INTRON(登録商標)(Schering Corporation)は、インターフェロンアルファ-2bのペグ修飾形である。20

#### 【0014】

インターフェロンアルファの他の形ならびにインターフェロンベータ、ガンマ、タウおよびオメガは、HCVの治療のために、現在、臨床開発中である。例えば、InterMuneによってINFERGEN(インターフェロンアルファコン-1)が、VirageneによってOMNIFERON(天然インターフェロン)が、Human Genome SciencesによってALBUFeronが、Ares-SeronoによってREBIF(インターフェロンベータ-1a)が、BioMedicineによってOmega Interferonが、Amarillo BiosciencesによってOral Interferon Alphaが、ならびにInterMuneによってインターフェロンガンマ、インターフェロンタウおよびインターフェロンガンマ-1bが、開発中である。30

#### 【0015】

##### インターフェロンとリバビリンの併用

慢性C型肝炎の現在の標準的な治療は、アルファインターフェロンとリバビリンの併用療法である。HCV感染を治療するためのインターフェロンとリバビリンの併用は、インターフェロン未経験患者の治療(Battaglia, A.M.ら, Ann. Pharmacother. 34:487-494, 2000)、ならびに組織学的疾患が存在する時の患者の治療(Berenguer, M.ら, Antivir. Ther. 3(Suppl. 3):125-136, 1998)に有効であると報告されている。研究によって、より多くのC型肝炎患者が、非ペグ修飾インターフェロンとの併用療法よりペグ修飾インターフェロン/リバビリン併用療法に反応することが証明された。しかし、単独療法と同様、溶血、インフルエンザ様症状、貧血および疲労を含む有意な副作用が、併用療法中に発現する(Gary L. Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。40

#### 【0016】

PEG-INTRON(登録商標)(ペグインターフェロンアルファ-2b)およびREBETOL(登録商標)(Ribavirin, USP)カプセルを用いる併用療法は、Scherling Corporationから入手できる。REBETOL(登録商50

標) (Scherling Corporation) も、INTRON(登録商標) A (インターフェロンアルファ-2b、組換え型、Scherling Corporation)との併用で承認されている。RocheのPEGASYS(登録商標)(ペグ修飾インターフェロンアルファ-2a)およびCOPEGUS(登録商標)(リバビリン)もHCVの治療用に承認されている。

#### 【0017】

Scherling CorporationによるPCT国際公開公報第99/59621号、同第00/37110号、同第01/81359号、同第02/32414号および同第03/024461号は、HCVの治療のためのペグ修飾インターフェロンアルファとリバビリンの併用療法の使用を開示している。Hoffmann-La Roche IncによるPCT国際公開公報第99/15194号、同第99/64016号および同第00/24355号も、HCVの治療のためのペグ修飾インターフェロンアルファとリバビリンの併用療法の使用を開示している。10

#### 【0018】

HCV感染の治療方法を開示しているさらなる参考文献

多数のHCV治療が、Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000)においてBymockらにより論評されている。

#### 【0019】

切断される基質の切れやすいアミド結合が触媒性セリンと相互作用する求電子試薬によって置換されている、幾つかの基質に基づくNS3プロテアーゼ阻害剤が、文献中で特定されている。Attwoodら(1998)Antiviral peptide derivatives, 98/22496; Attwoodら(1999)Antiviral Chemistry and Chemotherapy 10.259-273; Attwoodら(1999) 抗ウイルス薬としてのアミノ酸誘導体の調製および使用(Preparation and use of amino acid derivatives as antiviral agents)、ドイツ特許公開第19914474号; Tungら(1998) セリンプロテアーゼ、特に、C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの阻害剤(Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease)、国際公開公報第98/17679号。報告されている阻害剤は、ボロン酸またはリン酸塩などの求電子試薬で終止している。Llinas-Brune特許(1999) C型肝炎抑制ペプチド類似体(Hepatitis C inhibitor peptide analogues), 国際公開公報第99/07734号。二種類の求電子試薬系阻害剤(アルファケトアミドおよびヒドラジノ尿素)が、記載されている。2030

#### 【0020】

多数の基質に基づかない阻害剤も文献に記載されている。例えば、HCVプロテアーゼおよび他のセリンプロテアーゼに対する2,4,6-トリヒドロキシ-3-ニトロ-ベンズアミド誘導体の阻害効果についての評価が報告されている。Sudo, K.ら(1997) Biochemical and Biophysical Research Communications, 238:643-647; Sudo, K.ら(1998) Antiviral Chemistry and Chemotherapy 9:186。逆相HPLCアッセイを用いて特定された二つの最も効力のある化合物は、RD3-4082およびRD3-4078(前者は、14炭素鎖でアミドが置換されており、後者は、p-フェノキシフェニル基を有する)であった。40

#### 【0021】

NS3/4A融合蛋白質およびNS5A/5B基質での逆相HPLCアッセイを用いて、チアゾリジン誘導体が、μM阻害剤として特定された。Sudo, K.ら(1996) Antiviral Research 32:9-18。長いアルキル鎖で置換された50

融合シンナモイル部分を有する化合物 RD - 1 - 6250 は、単離酵素に対して最も効力があった。二つの他の有効な例は、RD 4 - 6205 および RD 4 - 6193 であった。

### 【0022】

他の文献は、ELISA アッセイを用いる比較的小さなライプラリのスクリーニング、および効力ある阻害剤としての三つの化合物（チアゾリジンおよび二つのベンズアニリド）の特定を報告している。Kakiuchi N. ら, J. EBS Letters 421: 217 - 220; Takeshita N. ら, Analytical Biochemistry 247: 242 - 246, 1997。幾つかの米国特許が、HCV を治療するためのプロテアーゼ阻害剤を開示している。例えば、Spruce らの米国特許第 6,004,933 号は、HCV エンドペプチダーゼ 2 を阻害するためのシステインプロテアーゼ阻害剤の一類を開示している。Zhang らの米国特許第 5,990,276 号は、C 型肝炎ウイルス NS3 プロテアーゼの合成阻害剤を開示している。その阻害剤は、NS3 プロテアーゼの基質または NS4A 補因子の基質の副配列である。HCV を治療するための制限酵素の使用は、Reyes らの米国特許第 5,538,865 号に開示されている。

### 【0023】

ストレプトミセス属 (Streptomyces) 種の発酵培養プロセスから単離された Sch 68631、フェナン - トレンキノンは、SDS-PAGE およびオートラジオグラフィー アッセイにおいて HCV プロテアーゼに対して μM 活性を有した。Chu M. ら, Tetrahedron Letters 37: 7229 - 7232, 1996。同著者によるもう一つの例では、真菌ペニシリウム・グリセオフルバム (Penicillium griseofuluum) から単離された Sch 351633 が、シンチレーション近接アッセイにおいて μM 活性を示した。Chu M. ら, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9: 1949 - 1952。HCV NS3 プロテアーゼ酵素に対する nM 効力が、高分子エグリン c に基づく選択的阻害剤の設計によって達成された。ヒルから単離されたエグリン c は、S. griseus (S. griseus) プロテアーゼ A および B、-キモトリプシン、チマーゼおよびサブチリシンなどの幾つかのセリンプロテアーゼについての効力ある阻害剤である。Qasim M. A. ら, Biochemistry 36: 1598 - 1607, 1997。

### 【0024】

HCV ヘリカーゼ阻害剤も報告されている。Diana G. D. らの米国特許第 5,633,358 号; Diana G. D. らの PCT 国際公開公報第 97/36554 号。HCV ポリメラーゼ阻害剤（幾つかのヌクレオチド類似体、グリオトキシンおよび天然物セルレニン）についての報告が、少しある。Ferrari R. ら, Journal of Virology 73: 1649 - 1654, 1999; Lohmann V. ら, Virology 249: 108 - 118, 1998。

### 【0025】

HCV の 5' 非コドン領域における配列伸長に相補的なアンチセンスチオリン酸オリゴデオキシリボヌクレオチドが、インビトロ翻訳および HepG2 HCV - ルシフェラーゼ細胞培養系での HCV 遺伝子発現の有効な阻害剤として報告されている。Alt M. ら, Hepatology 22: 707 - 717, 1995。最近の研究によって、NCR の 3' 末端を含むヌクレオチド 326 ~ 348 および HCV RNA の中心コドン領域に位置するヌクレオチド 371 ~ 388 は、ウイルス翻訳のアンチセンス媒介阻害の有効なターゲットであることが立証された。Alt M. ら, Archives of Virology 142: 589 - 599, 1997。Wands らの米国特許第 6,001,990 号は、HCV の複製を阻害するためのオリゴヌクレオチドを開示している。PCT 国際公開公報第 99/29350 号は、C 型肝炎感染を治療するための組成物、および HCV RNA に相補的でハイブリダイズ可能なアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む C 型肝炎感染の治療方法を開示している。Han らの米国特許第 5,

10

20

30

40

50

922, 857号は、HCVの翻訳を制御するための、ペスチウイルス相同ポックスIV領域の配列に対応する核酸を開示している。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、治療薬として、最近再考された (G a l d e r i s i U. ら, J o u r n a l o f C e l l u l a r P h y s i o l o g y 181: 251 - 257, 1999)。

## 【0026】

他の化合物が、HCVのIRES依存性翻訳の阻害剤として報告されている。Ikeda Nらの特開平第8-268890号; Kai, Y. らの特開平第10-101591号。ヌクレアーゼ耐性リボザイムは、IRESでのターゲットになっており、HCV-ポリオウイルスキメラブラークアッセイにおいて阻害剤として最近報告された。Maccjak D. J. ら, Hepatology 30 abstract 995, 1999。HCVを治療するためのリボザイムの使用も、Barberらの米国特許第6,043,077号ならびにDraperらの米国特許第5,869,253号および同第5,610,054号に開示されている。

## 【0027】

他の特許は、HCVを治療するための免疫系強化化合物の使用を開示している。例えば、Chretienらの米国特許第6,001,799号は、免疫系強化量のサイモシンまたはサイモシンフラグメントを投与することによる、インターフェロン治療に対して反応しない患者におけるHCVの治療方法を開示している。Ederらの米国特許第5,972,347号およびBonaiの米国特許第5,969,109号は、HCV感染に対する抗体利用治療を開示している。

## 【0028】

Goldらの米国特許第6,034,134号は、免疫修飾活性、抗マラリア活性、抗ボルナ病ウイルス活性および抗HCV活性を有する一定のNMDA受容体作動薬を開示している。開示されているNMDA受容体作動薬は、1-アミノ-アルキルシクロヘキサンのーファミリーに属する。Morris-Natschkeらの米国特許第6,030,960号は、HCVによって生産されたものを含む、肝炎誘発抗原の生産を阻害する一定のアルキル脂質の使用を開示している。Chojkierらの米国特許第5,922,757号は、HCVを含む肝臓疾患を治療するためのビタミンEおよび他の酸化防止剤の使用を開示している。Elsherbibiらの米国特許第5,858,389号は、HCV感染を治療するためのスクアレンの使用を開示している。Smithらの米国特許第5,849,800号は、HCV感染を治療するためのアマンタジンの使用を開示している。Ozekiらの米国特許第5,846,964号は、HCV感染を治療するための胆汁酸の使用を開示している。Bloughらの米国特許第5,491,135号は、HCV感染などのフラビウイルス感染を治療するためのN-(ホスホニアセチル)-L-アスパラギン酸の使用を開示している。

## 【0029】

HCV感染の治療用に提案されている他の化合物には、植物エキス(Tsaiらの米国特許第5,837,257号、Omerらの米国特許第5,725,859号、および米国特許第6,056,961号)、ピペリジン(Dianaらの米国特許第5,830,905号)、ベンゼンジカルボキサミド(Dianaらの米国特許第5,633,388号)、ポリアデニル酸誘導体(Wangらの米国特許第5,496,546号)、2',3'-ジデオキシノシン(Yarchoanらの米国特許第5,026,687号)、ベンズイミダゾール(Colacinoらの米国特許第5,891,874号)が挙げられる。

## 【0030】

HCV感染を治療するための他の薬剤には、RocheによるPEGASYS(ペグ修飾インターフェロンアルファ-2a)、InterMuneによるINFERGEN(インターフェロンアルファコン-1)、ViragenによるOMNIFERON(天然インターフェロン)、Human Genome SciencesによるALBUFERON、Ares-SeronoによるREBIF(インターフェロンベータ-1a)、

BioMedicineによるオメガインターフェロン、Amarillo Biosciencesによる経口インターフェロンアルファ、InterMuneによるインターフェロンガンマ-1b、Schering-Ploughによるインターロイキン-10、InterneuronによるIP-501、Vertexによるメリメボディブ(Merimebodib) VX-497、Endo Labs SolvayによるAMANTADINE(Symmetrel)、RPIによるHEPTAZYME、Idun Pharma.によるIDN-6556、XTL.によるXTL-002、ChironによるHCV/MF59、NABIによるCIVACIR、ICNによるLEVOVIRIN、ICNによるVIRAMIDINE、SciCloneによるZADAXIN(サイモシンアルファ-1)、MaximによるCEPLENE(二塩酸ヒスタミン)、Vertex/Eli LillyによるVX 950/LY 570310、Isis Pharmaceutical/ElanによるISIS 14803、Idun PharmaceuticalsによるIDN-6556、およびAKROS PharmaによるJTK 003が挙げられる。

#### 【0031】

BioChem Pharma Inc.は、国際公開公報第01/32153号においてラビウイルス科ウイルス感染を治療するための様々な1',3'-ジオキソランヌクレオシドの使用を開示している。

#### 【0032】

BioChem Pharma Inc.は、国際公開公報第01/60315号において、ラビウイルス科ウイルス感染を治療するための様々な他の2'-ハロ、2'-ヒドロキシおよび2'-アルコキシヌクレオシドも開示している。

#### 【0033】

Idenix Pharmaceuticals, Ltd.は、国際公開公報第01/90121号および同第01/92282号それぞれ、ならびに米国特許公開第2003/0050229 A1号および同第2003/0060400 A1号において、分枝鎖ヌクレオシド、HCVおよびラビウイルスおよびペストウイルスの治療におけるそれらの使用を開示している。場合によっては医薬適合性担体中の、有効量の生物活性1'、2'、および3' - 分枝鎖-Dもしくは-Lヌクレオシドまたはその医薬適合性の塩を単独でまたは併用で投与することを含む、ヒトおよび他の宿主動物におけるHCVおよびラビウイルスおよびペストウイルス感染の治療方法が、開示されている。

#### 【0034】

F. Hoffmann-La Roche AGの国際公開公報第02/18404号および同第02/100415号は、HCV RNA複製を処置するための様々なヌクレオシド類似体を開示している。

#### 【0035】

Pharmasset Limitedは、国際公開公報第02/32920号において、ラビウイルス科ウイルス、特にHCVを含む多様なウイルスを処置するための様々なヌクレオシドを開示している。

#### 【0036】

Merck & Co., Inc.およびIsis Pharmaceuticalsは、国際公開公報第02/057287号および同第02/057425号ならびに公開米国特許第2002/0147160 A1号において、ラビウイルス科ウイルス、特にHCVを含む、その複製がRNA依存性RNAポリメラーゼに依存するウイルスを処置するための様々なヌクレオシド、詳細には、幾つかのピロロピリミジンヌクレオシドを開示している。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0037】

ペストウイルスおよびラビウイルスに関連した疾病の重症度ならびにヒトを含む動物

10

20

30

40

50

におけるそれらの普及にかんがみて、本発明の目的は、フラビウイルスまたはペストチウイルスに感染した動物、特にヒトを含む宿主を治療するための化合物、方法および組成物を提供することである。

【0038】

ヘパシウイルスに感染した動物、特にヒトを含む宿主を治療するための化合物、方法および組成物を提供することが、本発明のさらなる目的である。

【課題を解決するための手段】

【0039】

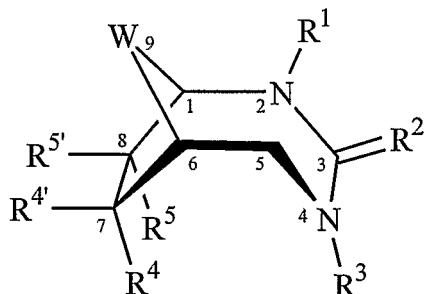
遊離ヒドロキシル基を欠くためにC-5'位でのリン酸化が不能な一定のヌクレオシド誘導体は、HCVの効力ある阻害剤であることが判明した。さらに、ヌクレオシド由来のビシクロ「4.2.1」ノナン環は、フラビウイルス科ウイルス感染、特にHCVに対して効力ある選択的な活性を示すことを発見した。  
10

【0040】

一つの実施態様において、本発明は、一般式(I)：

【0041】

【化16】



(I)

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；  
30

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；  
40

(d) R<sup>1</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアミノアシリルであり；

(e) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR<sup>1</sup>または-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>であり、各R<sup>1</sup>は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f) R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアミノアシリルであり；

(g) あるいは、R<sup>2</sup>が-NR<sup>1</sup>である場合、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-NR<sup>1</sup>と一緒ににな  
50

つて、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(h)  $R^2$  が $-CR'_{\text{2}}$ である場合、 $R^1$  または $R^3$  は、 $-CR'_{\text{2}}$ と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(i)  $R^2$  が $-CR'_{\text{2}}$ である場合、 $R^1$  または $R^3$  は、 $-CR'_{\text{2}}$ と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができる。)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを提供する。

#### 【0042】

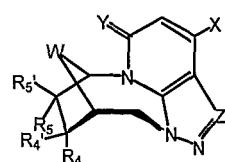
一つの好ましい実施態様において、前記ビシクロ[4.2.1]ノナンの $R^5$  または $R^{5'}$  は、アミノ酸残基であり、すなわち、 $R^5$  または $R^{5'}$  がOHである活性ビシクロ[4.2.1]ノナンの2' - プロドラッグである。一つの実施態様において、前記アミノ酸は、バリンである。特定の副次的実施態様において、前記アミノ酸は、L-バリンである。

#### 【0043】

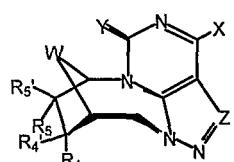
もう一つの実施態様において、本発明は、一般式1(A-D)、2(A-D)、3(A-B)、4(A-B)、5(A-B)、6(A-B)、7(A-C)または8(A)：

#### 【0044】

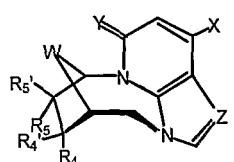
【化17】



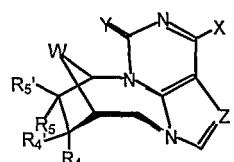
1 (A)



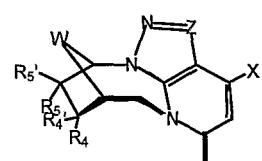
1 (B)



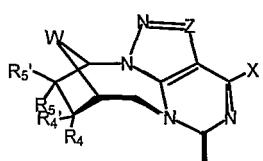
1 (C)



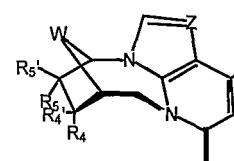
1 (D)



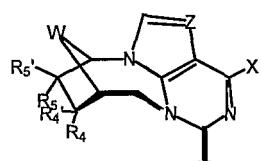
2 (A)



2 (B)

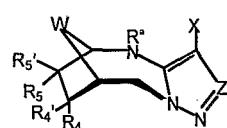


2 (C)

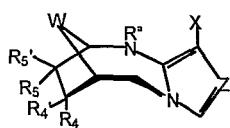


2 (D)

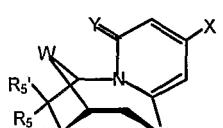
10



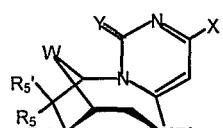
3 (A)



3 (B)

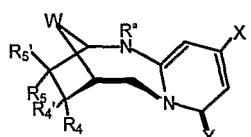


4 (A)

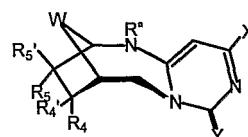


4 (B)

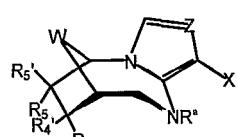
20



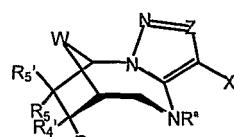
5 (A)



5 (B)

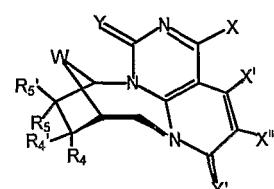


6 (A)

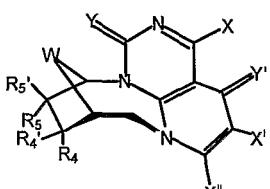


6 (B)

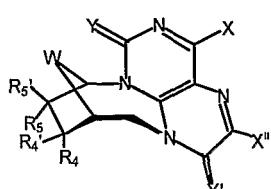
30



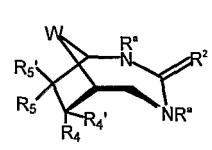
7 (A)



7 (B)



7 (C)



8 (A)

40

(式中、

各Z、Z'およびZ"は、独立に、CH、CXまたはNであり；

各X、X'およびX"は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>'R<sup>c</sup>"、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；各R<sup>a</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；および各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>"は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

50

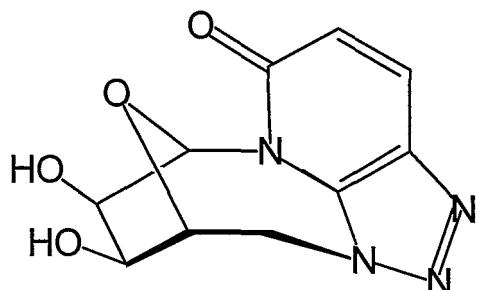
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0045】

ヌクレオシド誘導体の一つの特定の例は、下記式：

【0046】

【化18】



10

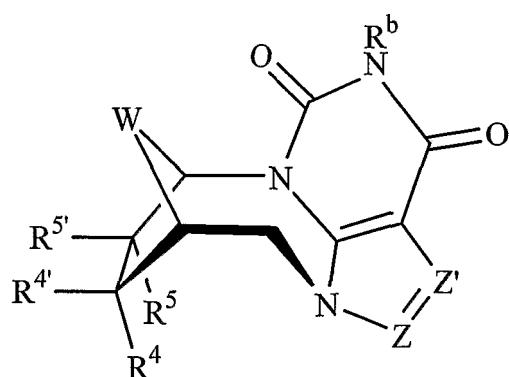
の下記ビシクロ[4.2.1]ノナンである。

【0047】

もう一つの実施態様において、本発明は、下記一般式：

【0048】

【化19】



20

30

(式中、

$W$ 、 $Z$ 、 $Z'$ 、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$  および  $R^{5'}$  は、上で定義したとおりであり；ならびに

$R^b$  は、 $R^c$ 、 $OR^c$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^c$  または  $NR^cR^c$  である。)

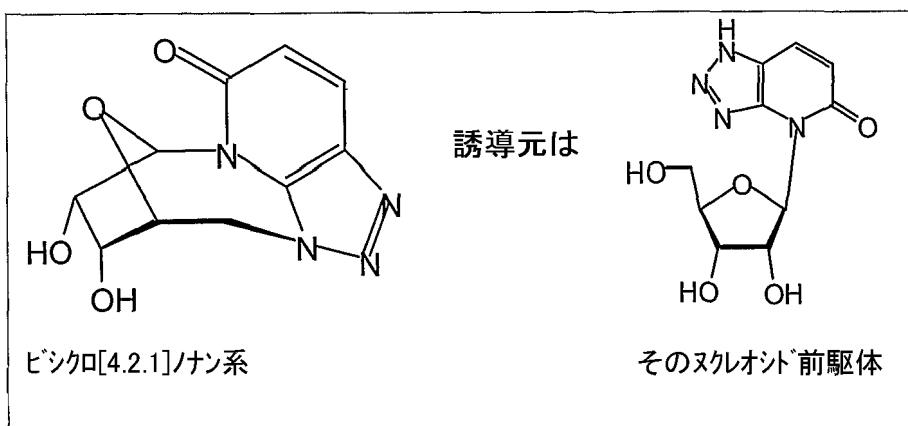
の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0049】

特定の実施態様において、前記ビシクロ[4.2.1]ノナンは、下記式：

【0050】

## 【化20】



10

のものまたはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグである。

## 【0051】

従って、一つの実施態様において、本発明は、ラビウイルス科ウイルス感染、特にHCV感染のヒトなどの宿主を治療および／または予防するための式(I)のビシクロ[4.2.1]ノナン環または医薬適合性の塩および／もしくはプロドラッグを提供する。

## 【0052】

本発明のもう一つの実施態様において、式(I)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを医薬適合性担体または希釈剤と共に含む医薬組成物を提供する。 20

## 【0053】

本発明のさらにもう一つの実施態様において、一つ以上の他の抗ウイルス薬と組み合せて、式(I)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグと、場合によって医薬適合性担体または希釈剤とを含む医薬組成物を提供する。

## 【0054】

本発明は、抗ウイルス有効量の式(I)のビシクロ[4.2.1]ノナン環またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを、場合によって医薬適合性担体または希釈剤と共に投与することを含む、HCV感染を含むラビウイルス科ウイルス感染を治療および／または予防するための方法も包含する。 30

## 【0055】

本発明は、一つ以上の他の抗ウイルス有効薬と組み合せておよび／または交互に、抗ウイルス有効量の式(I)のビシクロ[4.2.1]ノナン環またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグと、場合によって医薬適合性担体または希釈剤を投与することを含む、HCV感染を含むラビウイルス科ウイルス感染を治療および／または予防するための方法をさらに包含する。

## 【0056】

さらにもう一つの実施態様において、式(I)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを、場合によって医薬適合性担体または希釈剤と共に使用する、ラビウイルス科ウイルス感染の治療薬の製造方法を提供する。 40

## 【0057】

さらなる実施態様において、医薬有効量の式(I)の化合物または医薬適合性のその塩もしくはプロドラッグを哺乳動物に投与することを含む、ウイルス関連疾患に罹患している哺乳動物の治疗方法を提供する。

## 【0058】

本発明は、本明細書に記載されている式(I)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグと場合によって医薬適合性担体または希釈剤との、(例えば、HCV感染を含むラビウイルス科ウイルス感染を治療または予防するための)薬物療法における、すなわち抗ウイルス薬または抗腫瘍／抗癌薬としての、使用も包含する。

## 【0059】

40

50

本発明は、一つ以上の他の治療薬と組み合せてまたは交互に本明細書に記載されている式(Ⅰ)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグと場合によって医薬適合性担体または希釈剤との、(例えば、HCV感染を含む)ラビウイルス科ウイルス感染を治療または予防するための)薬物療法における、すなわち抗ウイルス薬または抗腫瘍/抗癌薬としての、使用も包含する。

## 【0060】

本発明は、ラビウイルス科ウイルス感染の治療薬の製造における、本明細書に記載されている式(Ⅰ)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグの使用をさらに包含する。

## 【0061】

本発明は、本明細書に記載されている式(Ⅰ)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグの調製方法も包含する。

## 【0062】

驚くべきことに、一定のビシクロ[4.2.1]ノナン環は、ラビウイルス科ウイルス感染、特にHCVに対して効力ある選択的活性を示すことを発見した。

## 【0063】

本発明は、少なくとも次の特徴を含む：

(a) ラビウイルス科ウイルス感染、特にHCV感染の治療または予防に有用な化合物およびそれらの医薬適合性の塩またはプロドラッグ；

(b) 本発明に従って、抗ウイルス有効量の、本明細書に記載されている式(Ⅰ)の化合物もしくは他のあらゆる化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを医薬適合性担体または希釈剤と共に含む、医薬組成物；

(c) 本明細書に記載されている式(Ⅰ)の化合物もしくは他のあらゆる化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを一つ以上の他の抗ウイルス有効薬と組み合せて含む、医薬組成物；

(d) 場合によって医薬適合性担体または希釈剤中の、有効量の式(Ⅰ)の化合物もしくは本明細書に記載されている他のいずれかの化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを投与することを含む、宿主におけるC型肝炎感染を含むラビウイルス科ウイルス感染の治療または予防方法；

(e) 一つ以上の他の抗ウイルス有効薬と組み合せてまたは交互に、場合によって医薬適合性担体または希釈剤中の、有効量の式(Ⅰ)の化合物もしくは本明細書に記載されている他のいずれかの化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを投与することを含む、宿主におけるC型肝炎感染を含むラビウイルス科ウイルス感染の治療または予防方法；

(f) ラビウイルス科ウイルス感染、特にHCV感染を治療または予防するための、場合によって医薬適合性担体または希釈剤中の、式(Ⅰ)の化合物もしくは本明細書に記載されている他のいずれかの化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグの使用；

(g) ラビウイルス科ウイルス感染、特にHCV感染を治療または予防するための、一つ以上の他の抗ウイルス有効薬と組み合せてまたは交互に、場合によって医薬適合性担体または希釈剤中の、式(Ⅰ)の化合物もしくは本明細書に記載されている他のいずれかの化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグの使用；

(h) ラビウイルス科ウイルス感染の治療薬の製造における、式(Ⅰ)の化合物もしくは本明細書に記載されている他のいずれかの化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグの使用；

(i) (例えば、HCV感染を含む)ラビウイルス科ウイルス感染を治療するための)薬物療法における、すなわち抗ウイルス薬または抗腫瘍/抗癌薬としての、場合によって医薬適合性担体または希釈剤中の、式(Ⅰ)の化合物もしくは本明細書に記載されている他のいずれかの化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグの使用；

(j) 式(Ⅰ)の化合物もしくは本明細書に記載されている他のいずれかの化合物また

10

20

30

40

50

はそれらの医薬適合性の塩もしくはプロドラッグの調製方法。

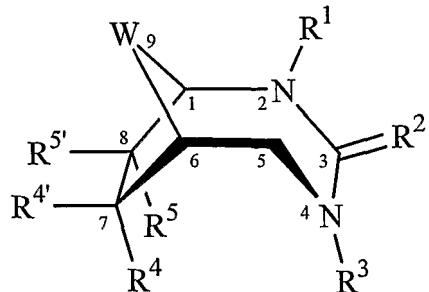
【0064】

活性化合物

本発明の一つの実施態様において、本発明は、一般式(I)：

【0065】

【化21】



(I)

(式中、

(a) 各R⁴およびR⁴'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁～C₆の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH₂OH、CH₂OR⁶、-NH₂、-NR⁶R⁷またはアミノ酸残基であり、R⁴およびR⁴'の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R⁵およびR⁵'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁～C₆の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH₂OH、CH₂OR⁶、-NH₂、-NR⁶R⁷またはアミノ酸残基であり、R⁵およびR⁵'の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R⁶およびR⁷は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R¹は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはアミノアシリルであり；

(e) R²は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'₂であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはアラルキルであり；

(f) R³は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはアミノアシリルであり；

(g) あるいは、R²が-NR'である場合、R¹またはR³は、-NR'と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(h) R²が-CR'₂である場合、R¹またはR³は、-CR'₂と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

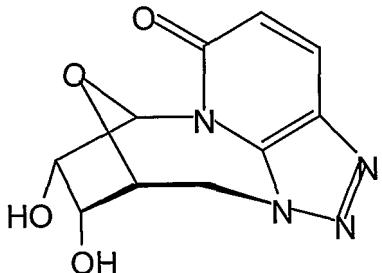
(i) R²が-CR'₂である場合、R¹またはR³は、-CR'₂と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができる。)の化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0066】

特定の実施態様において、前記ビシクロ[4.2.1]ノナンは、下記式：

【0067】

## 【化22】



10

のものまたはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグである。

## 【0068】

一つの好ましい実施態様において、前記ビシクロ[4.2.1]ノナンのR<sup>5</sup>またはR<sup>5'</sup>は、アミノ酸残基であり、すなわち、R<sup>5</sup>またはR<sup>5'</sup>がOHである活性ビシクロ[4.2.1]ノナンの2'-プロドラッグである。一つの実施態様において、前記アミノ酸は、バリンである。特定の副次的実施態様において、前記アミノ酸は、L-バリンである。

## 【0069】

本発明の第一の主要な副次的実施態様において、R<sup>2</sup>が、-CR'<sub>2</sub>であり、(5-6融合二環式環構造を形成するように)R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、6員環を形成しており、および、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、5員環を形成している、式(I)の化合物を提供する。  
20

## 【0070】

本発明の第二の主要な副次的実施態様において、R<sup>2</sup>が、-CR'<sub>2</sub>であり、(5-6融合二環式環構造を形成するように)R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、5員環を形成しており、および、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、6員環を形成している、式(I)の化合物を提供する。

## 【0071】

本発明の第三の主要な副次的実施態様において、R<sup>2</sup>が、-CR'<sub>2</sub>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、5員環を形成している、式(I)の化合物を提供する。一つの実施態様において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、環を形成することはない。  
30

## 【0072】

本発明の第四の主要な副次的実施態様において、R<sup>2</sup>が、-CR'<sub>2</sub>であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、6員環を形成している、式(I)の化合物を提供する。一つの実施態様において、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、環を形成することはない。

## 【0073】

本発明の第五の主要な副次的実施態様において、R<sup>2</sup>が、-CR'<sub>2</sub>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、6員環を形成している、式(I)の化合物を提供する。一つの実施態様において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、環を形成することはない。

## 【0074】

本発明の第六の主要な副次的実施態様において、R<sup>2</sup>が、-CR'<sub>2</sub>であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、5員環を形成している、式(I)の化合物を提供する。一つの実施態様において、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、環を形成することはない。  
40

## 【0075】

本発明の第七の主要な副次的実施態様において、R<sup>2</sup>が、-CR'<sub>2</sub>であり、(6-6融合二環式環構造を形成するように)R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、6員環を形成しており、および、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって、6員環を形成している、式(I)の化合物を提供する。

## 【0076】

本発明の第八の主要な副次的実施態様において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>も、R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>も  
50

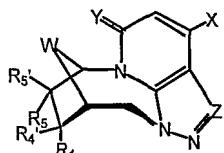
、一緒にあって環を形成することはない、式(1)の化合物を提供する。

## 【0077】

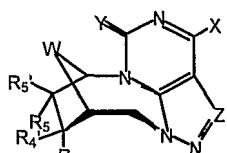
もう一つの特定の実施態様において、前記ビシクロ[4.2.1]ノナンは、下記式：

## 【0078】

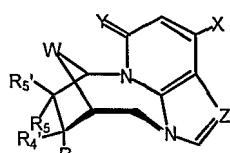
## 【化23】



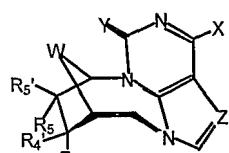
1 (A)



1 (B)

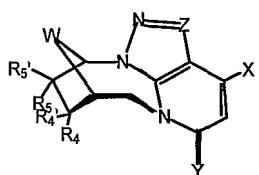


1 (C)

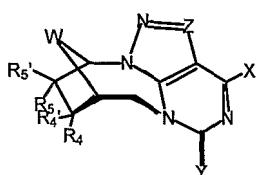


1 (D)

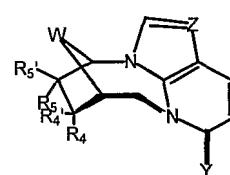
10



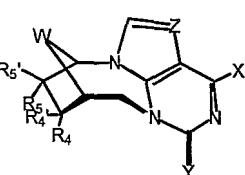
2 (A)



2 (B)

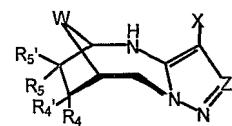


2 (C)

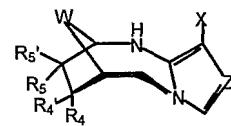


2 (D)

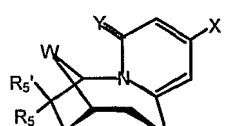
20



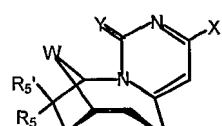
3 (A)



3 (B)

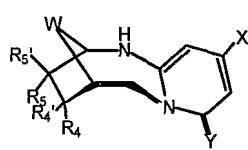


4 (C)

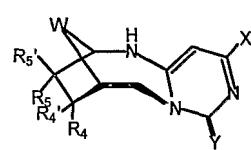


4 (D)

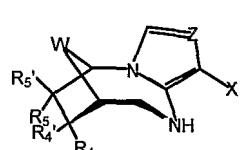
30



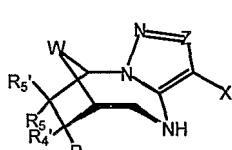
5 (A)



5 (B)

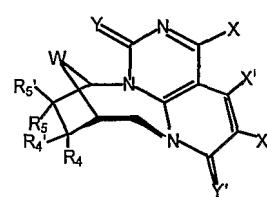


6 (A)

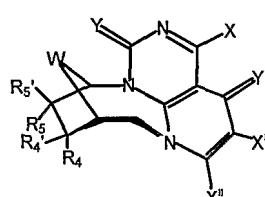


6 (B)

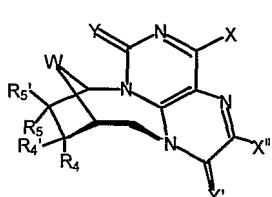
40



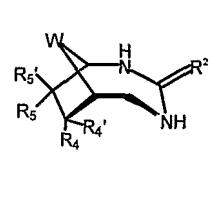
7 (A)



7 (B)



7 (C)



8 (H)

(式中、W、Z、Z'、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、上で定義したとおりである。)

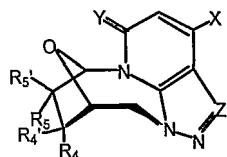
のものまたはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグである。

## 【0079】

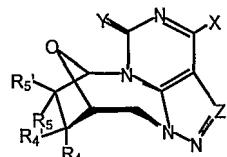
もう一つの特定の実施態様において、前記ビシクロ[4.2.1]ノナンは、下記式：

## 【0080】

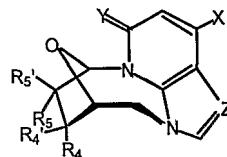
【化24】



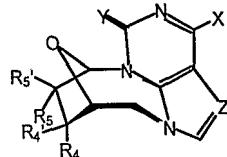
1 (E)



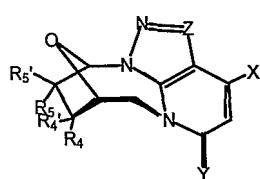
1 (F)



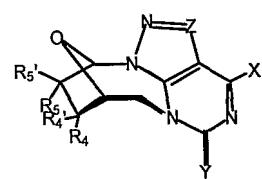
1 (G)



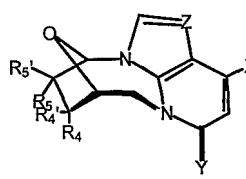
1 (H)



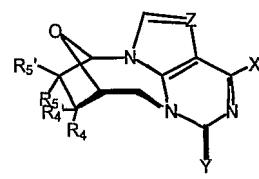
2 (E)



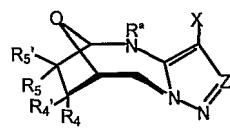
2 (F)



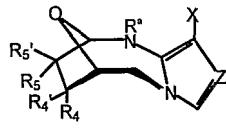
2 (G)



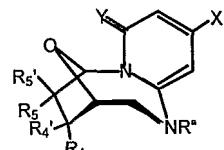
2 (H)



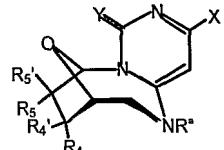
3 (C)



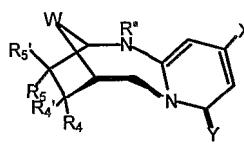
3 (D)



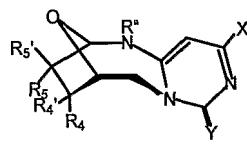
4 (C)



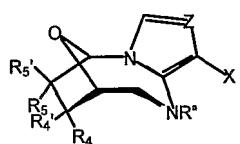
4 (D)



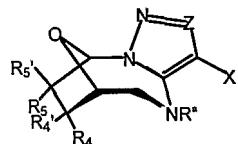
5 (C)



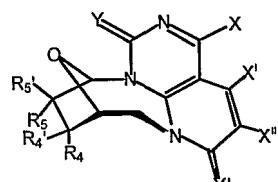
5 (D)



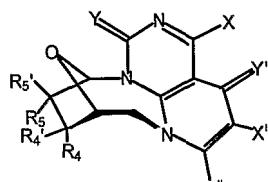
6 (C)



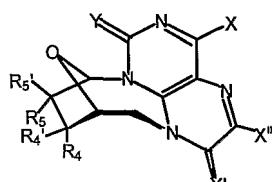
6 (D)



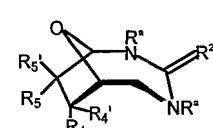
7 (D)



7 (E)



7 (F)

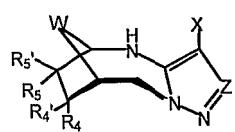


8 (B)

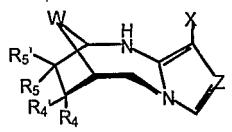
10

20

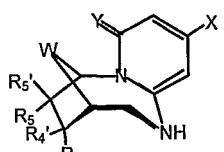
30



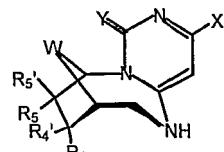
3 (E)



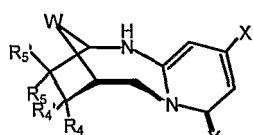
3 (F)



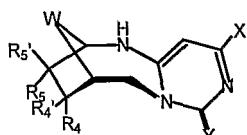
4 (E)



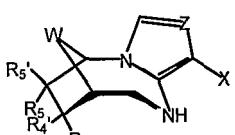
4 (F)



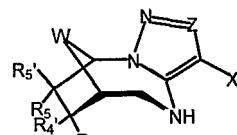
5 (E)



5 (F)

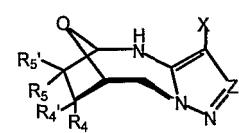


6 (E)

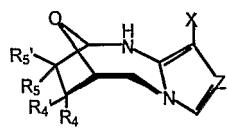


6 (F)

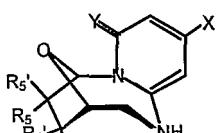
10



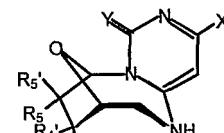
3 (G)



3 (H)

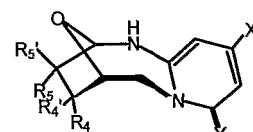


4 (G)

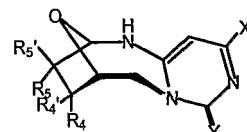


4 (H)

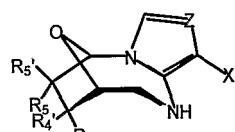
20



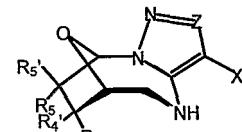
5 (G)



5 (H)

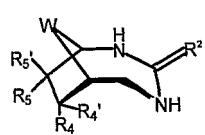


6 (G)

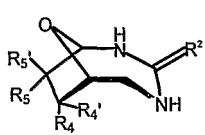


6 (H)

30



8 (C)



8 (D)

40

(式中、W、Z、Z'、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、上で定義したとおりである。)

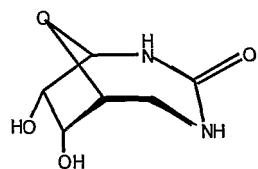
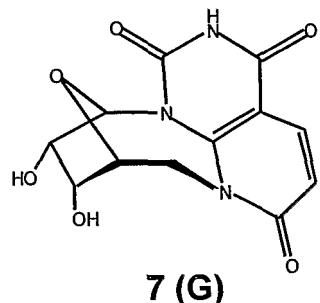
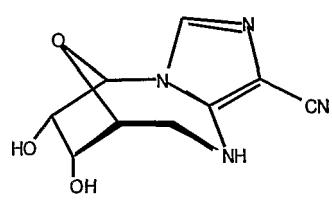
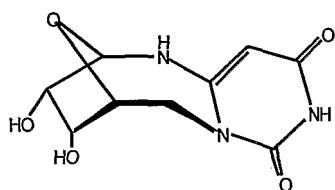
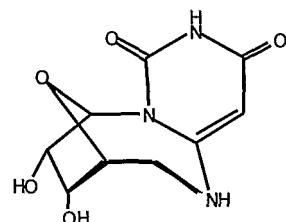
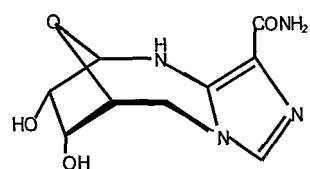
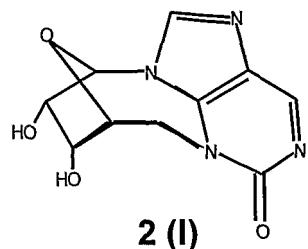
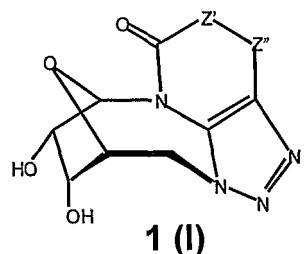
のものまたはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグである。

【0081】

さらにもう一つの特定の実施態様において、前記ビシクロ[4.2.1]ノナンは、下記式：

【0082】

## 【化25】



10

20

30

(式中、W、Z、Z'、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、上で定義したとおりである。)

のものまたはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグである。

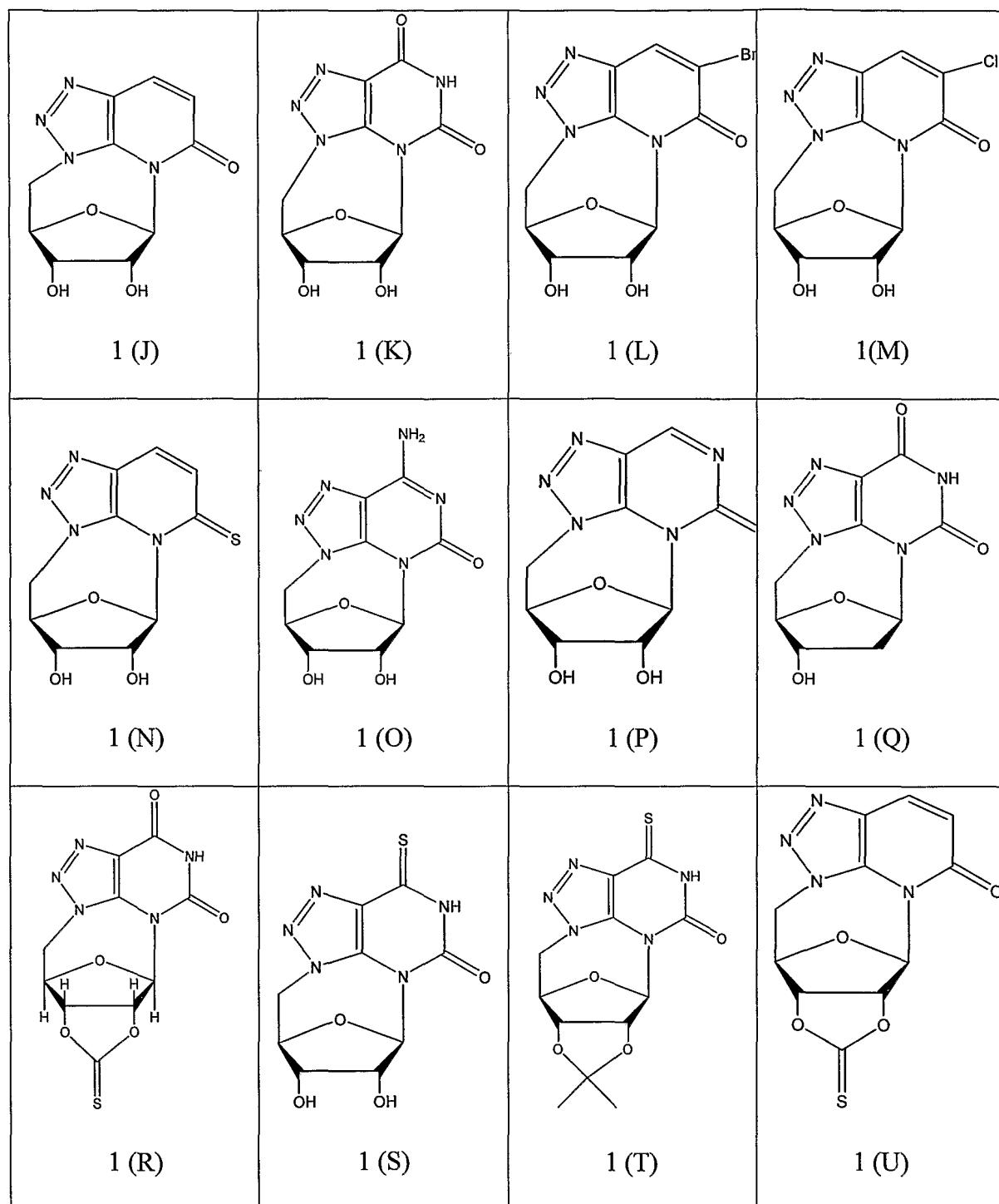
40

## 【0083】

本発明の特定の実施態様において、以下の化合物：

## 【0084】

【化26】

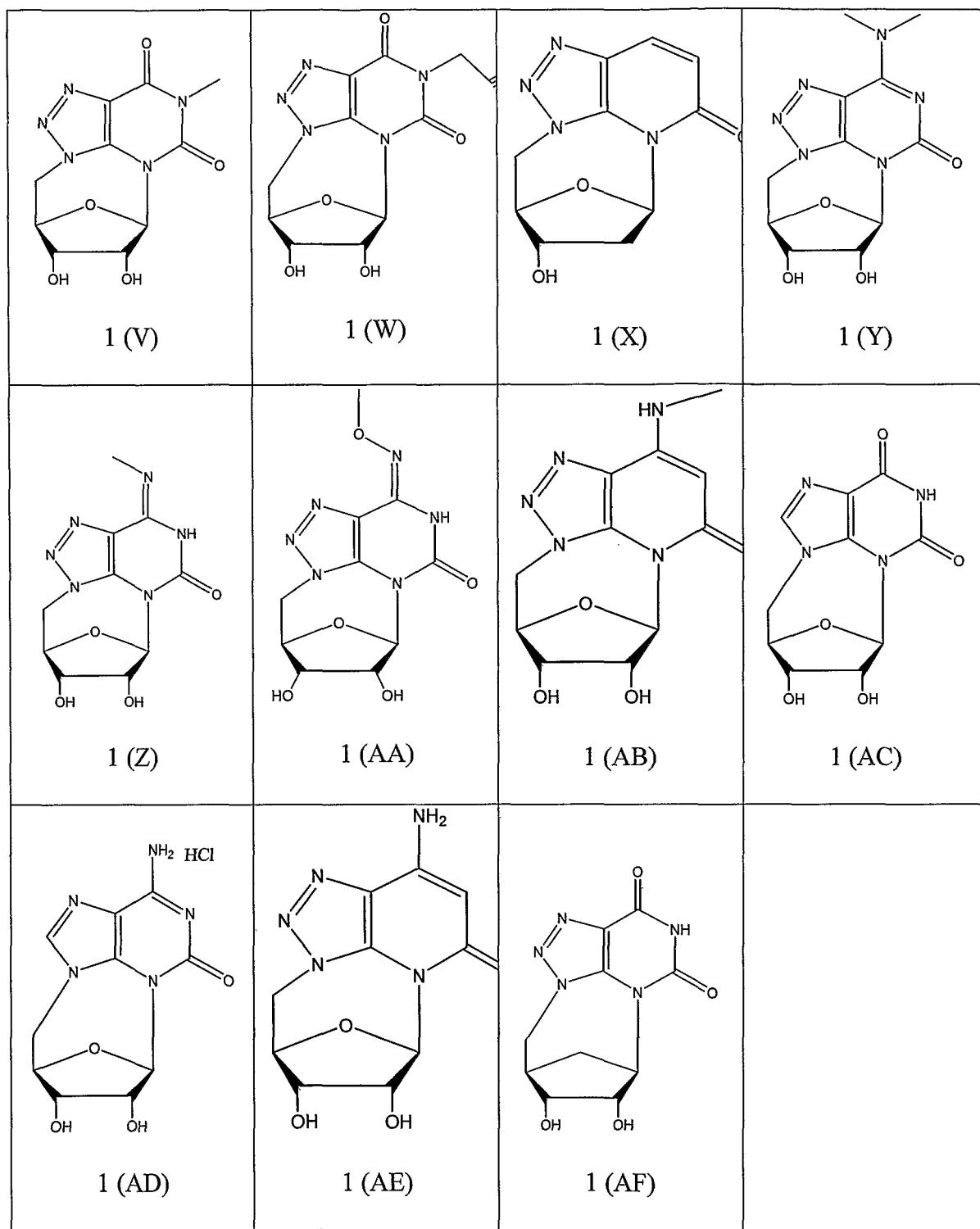


10

20

30

40



40

またはそれらの医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを提供する。

### 【 0 0 8 5 】

#### 立体化学

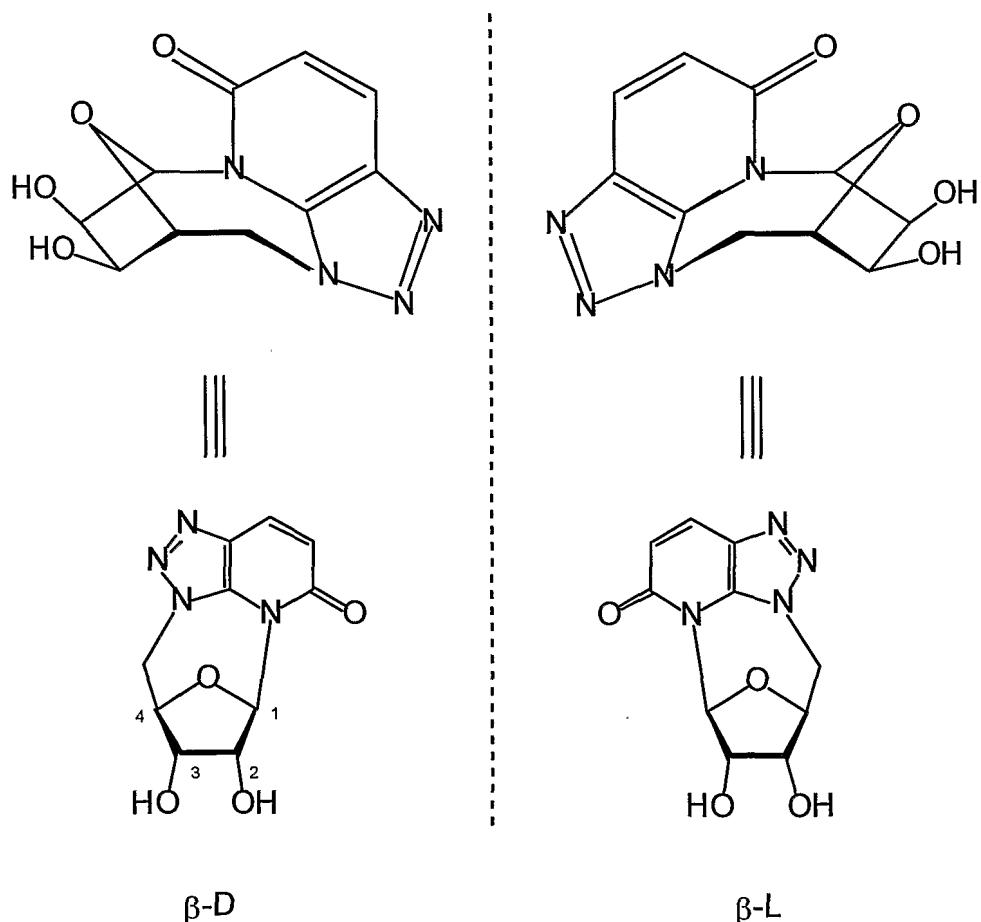
下に示すように、構造(I)の化合物は、C1位とC5位がN-C-Nフラグメントによって架橋されているリボフラノースの誘導体と見ることができる。本発明者らが得た第一の化合物(図1、上記参照)は、少なくとも二つの重要なキラル炭素原子：指定の塩基(糖環番号付使用の際には、C1置換基と呼ばれる)および-CH<sub>2</sub>- (C4置換基と呼ばれる)を含有する9,5'-シクロ-3-(D-リボフラノシリル)-1-デアザ-8-アザプリン-2-オンと見ることができる。C1およびC4置換基がシスである時、そのスクレオシドは、と呼ばれ、トランスである時には、アルファである。環内の -

50

O - が後ろにあり、C 4 - C H<sub>2</sub> - 置換基が「上向き」で左端にあるように、水平面の糖環部分が配向されている時、その立体配座は、D であり、鏡像は L である。従って、D 糖上の C 1 および C 4 置換基が、シスである時、そのヌクレオシドは、- D と呼ばれ、その鏡像は、- L である。本発明において、ヌクレオシドは、- 配置を有さなければならぬ。

【0086】

【化27】



【0087】

これらのカップリング反応から生成されたヌクレオシドは、不斉中心を有し得、ラセミ体、ラセミ混合物、個々のジアステレオマーまたはエナンチオマーとして発生し得、すべての異性形が、本発明に包含される。キラル中心を有するヌクレオシドは、光学活性およびラセミ形で存在し、単離することができる。幾つかの多形を示すことができる。このカップリング反応から生成されたヌクレオシドは、本明細書に記載されている有用な特性を有するラセミ形、光学活性形、多形もしくは立体異性形またはそれらの混合物を包含し得る。光学活性形は、例えば、再結晶法によるラセミ形の分割、光学活性出発原料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフ分離、または酵素的分割によって、調製することができる。

【0088】

本化合物の光学活性形は、再結晶法によるラセミ形の分割、光学活性出発原料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフ分離を含む当該技術分野において公知のあらゆる方法を使用して調製することができる。

【0089】

光学活性材料を得るための方法の例には、少なくとも以下のものが挙げられる：

i ) 結晶の物理的選別 - 個々のエナンチオマーの顕微鏡的結晶を手作業で選別する

技法。異なるエナンチオマーの結晶が存在する、すなわち、その材料が集合体であり、それらの結晶が、視覚的に明瞭である場合に、この技法を用いることができる；

i i ) 同時晶出 - 個々のエナンチオマーをラセミ体の溶液から別々に晶出させる、後者が固体状態の集合体である場合に可能な技法；

i i i ) 酵素的分割 - エナンチオマーと酵素の反応速度の違いによりラセミ体を不完全または完全に分離する技法；

i v ) 酵素的不斉合成 - 合成の少なくとも一つの段階に酵素反応を用いて、所望のエナンチオマーのエナンチオマー的に純粋なまたは強化された合成前駆体を得る合成技術；

v ) 化学不斉合成 - キラル触媒またはキラル助剤の使用を達成することができる、生成物に不斉（すなわち、キラリティー）を生じる条件下で、非キラル前駆体から所望のエナンチオマーを合成する合成技術；

v i ) ジアステレオマー分離 - 個々のエナンチオマーをジアステレオマーに転化させるエナンチオマー的に純粋な試薬（キラル助剤）とラセミ化合物を反応させる技法。得られたジアステレオマーを、その後、それらのその時にはさらに明瞭な構造の違いおよび後に除去されるキラル助剤によってクロマトグラフィーまたは結晶化により分離して、所望のエナンチオマーを得る；

v i i ) 一次および二次不斉変換 - ラセミ体からのジアステレオマーが平衡して、所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの溶液が優勢になる、すなわち、所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの優先的結晶化によって、最後には基本的にはすべての材料を所望のエナンチオマーから結晶質ジアステレオマーに転化させるように平衡が乱される技法。その後、所望のエナンチオマーをそのジアステレオマーから放出させる；

v i i i ) 反応速度分割 - この技法は、動力学的条件下でのキラル非ラセミ試薬または触媒とエナンチオマーの反応速度が等しくないことにより、ラセミ体の不完全または完全分割（または不完全分割化合物のさらなる分割）を達成することを指す；

i x ) 非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成 - 所望のエナンチオマーを非キラル出発原料から得る合成技法であって、この場合、立体化学的完全性は、合成の過程で損なわれないか、最小限にしか損なわれない。

#### 【0090】

x ) キラル液体クロマトグラフィー - ラセミ体のエナンチオマーを固定相との相互作用の違いによって液体移動相中で分離する技法（キラルHPLCによるものを含む）。固定相が、キラル材料で作られていてもよいし、または移動相が、追加のキラル材料を含有して、異なる相互作用を誘発してもよい；

x i ) キラルガスクロマトグラフィー - ラセミ体を揮発させ、そのガス移動相において、固定非ラセミキラル吸着相を収容しているカラムとの相互作用の違いにより、エナンチオマーを分離する技法；

x i i ) キラル溶媒での抽出 - 特定のキラル溶媒への一方のエナンチオマーの優先溶解の効力によってエナンチオマーを分離する技法；

X i i i ) キラル膜横断輸送 - ラセミ体を薄膜障壁に接触した状態に置く技法。典型的には、前記障壁は、一方がラセミ体を含有する二つの混和性液体を隔てるものであり、濃度差または圧力差などの駆動力によって、その膜障壁を横断する優先輸送を生じる。分離は、ラセミ体の一方のエナンチオマーのみを通過させる、膜の非ラセミキラル特性の結果として生ずる。

#### 【0091】

一つの実施態様では、擬似移動床式クロマトグラフィーを含むキラルクロマトグラフィーが用いられる。多種多様なキラル固定相が市販されている。

#### 【0092】

##### 定義

特にそれ以外の指定がない限り、本明細書で用いられる場合の用語「アルキル」は、C<sub>1</sub>からC<sub>16</sub>のものを含む（しかし、これらに限定されない）、飽和直鎖、分枝鎖または

10

20

30

40

50

環状第一級、第二級または第三級炭化水素を指し、とりわけ、メチル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CCl}_3$ 、 $\text{CFC}\text{Cl}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{Cl}$ 、エチル、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシリメチル、3-メチルベンチル、2,2-ジメチルブチルおよび2,3-ジメチルブチルを包含する。用語 $\text{C}_{1-\text{N}}$ (アルキル、アルケニル、アルキニルなど)またはその種の他のものが本文において用いられている時、それは、参照されている類に入る各化合物を具体的に指すためのものである。実例として、 $\text{C}_{1-\text{N}}$ アルキルには、このアルキルの定義の中で述べられているものを含む炭素原子数1からNのあらゆるアルキル部分が個々に含まれる。アルキル基は、アルキル、ハロ(F、 $\text{Cl}$ 、Br、I)、ハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、アジド、チオール、イミン、スルホン酸、スルフェート、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモイル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホネート、または当業者に知られているような、例えば、Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 第二版, 1991(本明細書に参照して組み込まれる)に教示されているような、保護されていない、または必要な場合には保護されている本化合物の薬理学的活性を阻害しない他のあらゆる実行可能な官能基から成る群より選択された一つ以上の部分で場合によっては置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0093】

特にそれ以外の指定がない限り、本明細書で用いられる場合の用語「低級アルキル」は、置換形と非置換形の両方を含む $\text{C}_1$ から $\text{C}_4$ の飽和直鎖、分枝鎖、または適切な場合には環状(例えば、シクロプロピル)アルキル基を指す。

## 【0094】

用語「アルキレン」または「アルケニル」は、炭素原子数1から10のものを含むが、これらに限定されない、直鎖または分枝鎖構造の飽和ヒドロカルビルジイルラジカルを指す。メチレン、1,2-エタン-ジイル、1,1-エタン-ジイル、1,3-プロパン-ジイル、1,2-プロパン-ジイル、1,3-ブタン-ジイル、1,4-ブタン-ジイルおよびこれらに類するものが、この用語の範囲に包含される。本明細書に開示されているアルキレン基または他の二価部分は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、アジド、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスホネート、または当業者に知られているような、例えば、Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 第二版, 1991(本明細書に参照して組み込まれる)に教示されているような、保護されていない、または必要な場合には保護されている本化合物の薬理学的活性を阻害しない他のあらゆる実行可能な官能基から成る群より選択された一つ以上の部分で場合によっては置換されていてもよい。

## 【0095】

単独での、または複合語の中での用語「アリール」は、1、2または3個の環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、この場合、そうした環は、ペンダント方式で互いに結合していてもよいし、または融合していてもよい。

## 【0096】

「アリール」基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、複素環、炭素環、アルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、シクロアルキル、テトラゾリル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、炭水化物、アミノ酸、アミノ酸エステル、アミノ酸アミド、アルジトール、ハロゲン、ハロアルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミノアルキル、アミノアシル、アミド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、イミド、スルホン酸、スルフェート、スルホネート、スルホニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモイル、カルボン酸エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、スルホニアミド、カルボキサミド、ヒドロキサム酸、スルホニルイミド、または当業者に知られているような、例えば、Greeneら、「有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」，John Wiley & Sons，第二版，1991に教示されているような、保護されていない、または必要な場合には保護されている本化合物の薬理学的活性を阻害しない他のあらゆる望ましい官能基から成る群より選択された一つ以上の部分で場合によっては置換されていてもよい。加えて、「アリール」環上の隣接する基が併さって、5から7員飽和または不完全不飽和の炭素環、アリール環、ヘテロアリール環または複素環を形成していてもよく、また、これらは、上記のように置換されていてもよい。10  
20

#### 【0097】

ヘテロアリール環は、アリールについての任意の置換基として挙げた置換基一つ以上によって場合によっては置換されていてもよい。加えて、ヘテロアリール環または複素環上の隣接する基が併さって、5から7員の炭素環、アリール環、ヘテロアリール環または複素環を形成していてもよく、また、これらは、上記のように置換されていてもよい。複素環およびヘテロ芳香族環の非限定的な例は、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、ブリニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、ピロリニル、ピラゾリニル、インドリニル、ジオキソラニルまたは1,4-ジオキサン二ル、アジリジニル、フリル、フラニル、ビリジル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾール、インダゾリル、トリアジナイル、1,3,5-チアジニル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、ブリニル、カルバゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、ピラゾール、イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、チアジン、ピリダジン、トリアゾロピリジニルまたはブテリジニルであり、この場合、前記ヘテロアリールまたは複素環基は、アリール基について上に記載したものと同じ置換基から選択された置換基一つ以上で場合によっては置換されていてもよい。ヘテロアリール基上の酸素および窒素官能基は、必要な場合または所望される場合には保護されていてもよい。適する保護基には、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリルおよびt-ブチルジフェニルシリル、トリチルまたは置換トリチル、アルキル基、アシル基（アセチルおよびプロピオニルなど）、メタンスルホニルならびにp-トルエンスルホニルを挙げることができる。30  
40

#### 【0098】

特にそれ以外の指定がない限り、本明細書で用いられる場合の用語「アラルキル」は、上で定義したようなアルキル基によって分子に連結している、上で定義したようなアリール基を指す。特にそれ以外の指定がない限り、本明細書で用いられる場合の用語「アルカリール」または「アルキルアリール」は、上で定義したようなアリール基によって分子に連結している、上で定義したようなアルキル基を指す。これらの基の各々において、アルキル基は、上に記載したように場合によっては置換されていてもよく、また、アリール基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシリ、カルボキシリ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、アジド、カルボキシリ誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモイル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスホネート、または当業者に知られているような、例えば、Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Second Edition, 1991(本明細書に参照して組み込まれる)に教示されているような、保護されていない、または必要な場合には保護されている本化合物の薬理学的活性を阻害しない他のあらゆる実現可能な官能基から成る群より選択された一つ以上の部分で場合によっては置換されていてもよい。とりわけ、フェニル、ナフチル、フェニルメチル、フェニルエチル、3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリエトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3, 5-ジ-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロ-1-ナフチル、2-メチル-1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、4-クロロフェニルメチル、4-t-ブチルフェニル、4-t-ブチルフェニルメチルおよびこれらに類するものが、用語アリールの範囲に包含される。  
10  
20

## 【0099】

用語「アルキルアミノ」または「アリールアミノ」は、それぞれ、1または2個のアルキルまたはアリール置換基を有するアミノ基を指す。

## 【0100】

本明細書で用いられる場合、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。  
30

## 【0101】

本明細書で用いられる場合、用語「擬似ハロゲン」は、アジド、シアニド、イソシアネートおよびイソチオシアネートを包含する。

## 【0102】

用語「アミノ酸」は、天然および合成、またはアミノ酸を包含し、蛋白質に見られるアミノ酸、すなわち、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、プロリン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパルテート、グルタメート、リシン、アルギニンおよびヒスチジンが含まれるが、これらに限定されない。好ましい実施態様において、アミノ酸は、L配置である。あるいは、アミノ酸は、アラニル、バリニル、ロイシニル、イソロイシニル、プロリニル、フェニルアラニル、トリプトファニル、メチオニニル、グリシニル、セリニル、トレオニニル、システイニル、チロシニル、アスパラギニル、グルタミニル、アスパルトイル、グルタロイル、リシニル、アルギニニル、ヒスチジニル、-アラニル、-バリニル、-ロイシニル、-イソロイシニル、-プロリニル、-フェニルアラニニル、-トリプトファニル、-メチオニニル、-グリシニル、-セリニル、-トレオニニル、-システイニル、-チロシニル、-アスパラギニル、-グルタミニル、-アスパルトイル、-グルタロイル、-リシニル、-アルギニニルまたは-ヒスチジニルの誘導体であってもよい。  
40  
50

## 【0103】

本明細書で用いられる場合、用語「宿主」は、細胞系統および動物、好ましくはヒトを含む、ウイルスが複製できる単細胞または多細胞生物を指す。あるいは、宿主は、その複製または機能を本発明の化合物によって修飾することができるファラビウイルス科ウイルスゲノムの一部を保持しているはずである。とりわけ、用語「宿主」は、感染細胞、フラビウイルス科ウイルスゲノムのすべてまたは一部でトランスクレプトされた細胞、ならびに動物、特に靈長類（チンパンジーを含む）およびヒトを指す。本発明の殆どの動物適用における宿主は、ヒトの患者である。しかし、一定の適応症における獣医学的適用は、明らかに本発明により予想される（チンパンジーなど）。

## 【0104】

## 医薬適合性の塩およびプロドラッグ

10

用語「医薬適合性の塩またはプロドラッグ」は、患者に投与するとそのヌクレオシド化合物を生じる、ヌクレオシド化合物のあらゆる医薬適合性の形態（エステル、リン酸エステル、エステルもしくは関連する基の塩など）を描写するために、本明細書全体を通して用いられる。医薬適合性の塩には、医薬適合性の無機または有機塩基および酸から誘導されたものが挙げられる。適する塩には、当該技術分野においてよく知られている非常に多数の他の酸の中でも、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属から誘導されたものが挙げられる。医薬適合性のプロドラッグは、宿主体内で代謝、例えば加水分解または酸化されて、本発明の化合物を生成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例には、活性化合物の官能部分上に生体不安定性の保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグには、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシリ化、脱ヒドロキシリ化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシリル化、脱アシリル化、リン酸化、脱リン酸化されて、活性化合物を生ずる化合物が挙げられる。本発明の化合物は、フラビウイルス科ウイルスに対して抗ウイルス活性を有するか、そうした活性を示す化合物へと代謝される。

20

## 【0105】

化合物が、安定な非毒性の酸性または塩基性の塩を生成するために充分塩基性または酸性である場合に、医薬適合性の塩としてのその化合物の投与が適切になり得る。医薬適合性の塩の例は、生理学的に許容されるアニオンを生成する酸とで生成された有機酸付加塩、例えば、トシリ酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、-ケトグルタル酸塩および-グリセロリン酸塩である。硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩および炭酸塩を含む適する無機塩を生成することもできる。

30

## 【0106】

医薬適合性の塩は、当該技術分野においてよく知られている標準的な手順を用いて、例えば、アミンなどの充分に塩基性の化合物と適する酸を反応させて生理学的に許容されるアニオンを生成することによって得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩を作ることもできる。

## 【0107】

本明細書に記載されている化合物のいずれかをプロドラッグとして投与して、化合物の活性、生物学的利用能、安定性を増大させるか、化合物の特性を別様に変化させることができる。多数のプロドラッグリガンドが知かれている。一般に、本化合物の遊離ヒドロキシリまたはアミンのアルキル化、アシリル化または他の親油性修飾によって、本化合物の安定性を増大させることができる。そのヒドロキシリまたはアミン部分上の一つ以上の水素を置換することができる置換基の例は、アルキル、アリール、ステロイド、炭水化物（糖を含む）、1,2-ジアシリルグリセロールおよびアルコールである。R. Jones and N. Bischoffberger, Antiviral Research, 27 (1995) 1-17に多数記載されている。これらのいずれかを本開示化合物と併用して、所望の効果を達成することができる。

40

## 【0108】

50

本活性化合物は、C(7)もしくはC(8)-ホスホエーテル脂質またはC(7)もしくはC(8)-エーテル脂質として提供することもできる。本化合物または親油性薬剤に共有結合で組み込むことができる適する親油性置換基を開示している米国特許の非限定的な例には、米国特許第5,149,794号(1992年9月22日、Yatvinら)；同第5,194,654号(1993年3月16日、Hostettlerら)；同第5,223,263号(1993年6月29日、Hostettlerら)；同第5,256,641号(1993年10月26日、Yatvinら)；同第5,411,947号(1995年5月2日、Hostettlerら)；同第5,463,092号(1995年10月31日、Hostettlerら)；同第5,543,389号(1996年8月6日、Yatvinら)；同第5,543,390号(1996年8月6日、Yatvinら)；同第5,543,391号(1996年8月6日、Yatvinら)；および同第5,554,728号(1996年9月10日；Basavaら)が挙げられ、これらはすべて本明細書に参照して組み込まれる。本発明のスクレオシドまたは親油性薬剤に結合させることができる親油性置換基を開示している外国特許出願には、国際公開公報第89/02733号、同第90/00555号、同第91/16920号、同第91/18914号、同第93/00910号、同第94/26273号、同第96/15132号、欧洲特許第0350287号、同第93917054.4号および国際公開公報第91/19721号が挙げられる。本化合物は、「SATE」誘導体として提供することもできる。

## 【0109】

あるいは、本ビシクロ[4.2.1]ノナンは、C(7)(でなければ、3'位と呼ばれる)および/またはC(8)(でなければ、2'位と呼ばれる)に生体分解性部分を有するC(7)またはC(8)-アルキルエステルまたはアミノ酸エステルとして提供することもできる。好ましい部分は、バリルを含むアミノ酸エステル、およびアセチルを含むアルキルエステルである。従って、本発明は、親薬物が、2.2.15細胞中15μM未満、好ましくは10μM未満のEC<sub>50</sub>値を有するビシクロ[4.2.1]ノナンの2'-L-アミノ酸エステル、3'-L-アミノ酸エステルおよび2',3'-L-アミノ酸エステル；親薬物が、2.2.15細胞中10または15μM未満のEC<sub>50</sub>値を有する2'-(アルキルもしくはアリールエステル)-、3'-(アルキルもしくはアリールエステル)-または2',3'-L-ジ(アルキルもしくはアリールエステル)-ビシクロ[4.2.1]ノナン；ならびに親薬物が、2.2.15細胞中10または15μM未満のEC<sub>50</sub>値を有する、(i)2'エステルが、アミノ酸エステルであり、3'-エステルが、アルキルまたはアリールエステルである、(ii)両方のエステルが、アミノ酸エステルである、(iii)両方のエステルが、独立にアルキルまたはアリールエステルである、および(iv)2'-エステルが、独立にアルキルまたはアリールエステルであり、3'-エステルが、アミノ酸エステルであるビシクロ[4.2.1]ノナンのプロドラングを特に含む。

## 【0110】

ラビウイルス科ウイルス感染を治療するための組み合せおよび交互の療法

ラビウイルス科ウイルスの薬物耐性変異体が、抗ウイルス薬での長期治療後に出現することは、認知されている。最も典型的には、薬物耐性は、ウイルスの複製に用いられる酵素をコードしている遺伝子の突然変異によって発生する。ラビウイルス科ウイルス感染に対する薬物の効力は、主薬によって生じるものとは異なる突然変異を誘発する第二、およびことによると第三の抗ウイルス化合物と併用または交代で本化合物を投与することによって、持続、増大または回復させることができる。あるいは、薬物の薬物動態、生体内分布または他のパラメータを、そうした併用または交代療法によって変化させることができる。一般に、併用療法は、ウイルスに対して多重同時的ストレスを誘導するため、典型的には交代療法より好ましい。

## 【0111】

本明細書に開示されている化合物と併用および/または交代で使用することができる抗

10

20

30

40

50

ウイルス薬の非限定的な例には、以下のものが挙げられる：

### ( 1 ) プロテアーゼ阻害剤

非限定的な例には、アルファケトアミドおよびヒドラジノ尿素を含む基質利用 NS 3 プロテアーゼ阻害剤 (Attwoodら, Antiviral peptide derivatives), PCT国際公開公報第98/22496号, 1998; Attwoodら, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwoodら, 抗ウイルス薬としてのアミノ酸誘導体の調製および使用 (Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents), ドイツ特許公開第19914474号; Tungら, セリンプロテアーゼ、特にC型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの阻害剤 (Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease), PCT国際公開公報第98/17679号)、およびボロン酸またはホスフェートなどの求電子試薬で終わる阻害剤 (Llinas-Brunetら, C型肝炎抑制ペプチド類似体 (Hepatitis C inhibitor peptide analogues), PCT国際公開公報第99/07734号); RD3-4082およびRD3-4078(前者は、14炭素鎖でアミドが置換されており、後者は、p-フェノキシフェニル基を処理する)を含む2, 4, 6-トリヒドロキシ-3-ニトロ-ベンズアミド誘導体などの非基質利用 NS 3 プロテアーゼ阻害剤 (Sudo K.ら, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K.ら, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186); ならびにSch 68631、フェナントレンキノン、HCVプロテアーゼ阻害剤 (Chu M.ら, Tetrahedron Letters 37: 7229-7232, 1996) が挙げられる。

[ 0 1 1 2 ]

真菌ペニシリウム・グリセオフルバム (*Penicillium griseofulvum*) から単離された Sch 351633 は、プロテアーゼ阻害剤として特定された (Chu M.ら, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9: 1949-1952)。ヒルから単離されたエグリン c は、S. グリセウス (*S. griseus*) プロテアーゼ A および B、- キモトリプシン、チマーゼおよびサブチリシンなどの幾つかのセリンプロテアーゼの効力ある阻害剤である。Qasim M. A.ら, Biochemistry 36: 1598-1607, 1997。

[ 0 1 1 3 ]

HCVを治療するためのプロテアーゼ阻害剤を開示している米国特許には、例えば、HCVエンドペプチダーゼ2を阻害するためのシステインプロテアーゼ阻害剤の一類を開示しているSpruceらの米国特許第6,004,933号；C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの合成阻害剤を開示しているZhangらの米国特許第5,990,276号；Reyesらの米国特許第5,538,865号；Corvas International, Inc.の国際公開公報第02/008251号、ならびにScherering Corporationの国際公開公報第02/08187号および同第02/008256号が挙げられる。HCV阻害剤トリペプチドは、Boehringer Ingelheimの米国特許第6,534,523号、同第6,410,531号および同第6,420,380号、ならびにBristol Myers Squibbの国際公開公報第02/060926号に開示されている。HCVのNS3セリンプロテアーゼ阻害剤としてのジアリールペプチドは、Scherering Corporationの国際公開公報第02/48172号に開示されている。HCVのNS3セリンプロテアーゼ阻害剤としてのイミダゾリジンジオンは、Scherering Corporationの国際公開公報第02/08198号およびBristol Myers Squibbの国際公

開公報第02/48157号に開示されている。Vertex Pharmaceuticalsの国際公開公報第98/17679号およびBristol Myers Squibbの国際公開公報第02/48116号もHCVプロテアーゼ阻害剤を開示している。

#### 【0114】

(2)チアゾリジン誘導体(非限定的な例には、NS3/4A融合蛋白質およびNS5A/B基質での逆相HPLCアッセイ(Sudo K.ら, Antiviral Research, 1996, 32, 9-18)において当該阻害を示すもの、とりわけ化合物RD-1-6250(長いアルキル鎖で置換された融合シンナモイル部分を有する)、RD4 6205およびRD4 6193)。

10

#### 【0115】

(3)チアゾリジンおよびベンズアニリド(非限定的な例には、Kakiuchi N.ら, J. EBS Letters 421, 217-220; Takeshita N.ら, Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246において特定されたものが挙げられる)。

#### 【0116】

(4)フェナン-トレンキノリン(非限定的な例には、ストレプトミセス属(Streptomyces)種の発酵培養ブイヨンから単離された、SDS-PAGEおよびオートラジオグラフィーアッセイにおいてプロテアーゼに対して活性を有するもの、Sch 68631(Chu M.ら, Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232)、および真菌ペニシリウム・グリセオフルバム(Penicillium griseofulvum)から単離された、シンチレーション近接アッセイにおいて活性を示すSch 351633(Chu M.ら, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952)が挙げられる)。

20

#### 【0117】

(5)ヘリカーゼ阻害剤(非限定的な例には、Diana G.D.ら, C型肝炎を治療するための化合物、組成物および方法(Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C)、米国特許第5,633,358号; Diana G.D.ら, ピペリジン誘導体、それらの医薬組成物、およびC型肝炎の治療におけるそれらの使用(Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C)、国際公開公報第97/36554号において特定されたものが挙げられる)。

30

#### 【0118】

(6)ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤およびグリオトキシン(非限定的な例には、Ferrari R.ら, Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654において特定されたもの、および天然産物セルレニン(Lohmann V.ら, Virology, 1998, 249, 108-118)が挙げられる)。

40

#### 【0119】

(7)アンチセンスチオリン酸オリゴデオキシリボヌクレオチド(S-ODN)(非限定的な例には、そのウイルスの5'非コドン領域(NCR)における配列伸長に相補的なもの(Alt M.ら, Hepatology, 1995, 22, 707-717)、またはNCRの3'末端を含むヌクレオチド326~348およびHCV RNAの中心コドン領域に位置するヌクレオチド371~388(Alt M.ら, Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U.ら, Journal of Cellular Physiology, 1999, 181, 251-257)が挙げられる)。

#### 【0120】

50

(8) IRES 依存性翻訳の阻害剤（非限定的な例には、Ikeda N. ら、C型肝炎の予防薬および治療薬（Agent for the prevention and treatment of hepatitis C），特開平第08-268890号；Kai Y. ら、ウイルス性疾患の予防および治療（Prevention and treatment of viral diseases），特開平第10-101591号において特定されているものが挙げられる）。

## 【0121】

(9) リボザイム（非限定的な例には、ヌクレアーゼ耐性リボザイム（Maccjak, D. J. ら, Hepatology 1999, 30, abstract 995）、Barber らの米国特許第6,043,077号ならびにDraper らの米国特許第5,869,253号および同第5,610,054号に開示されているものが挙げられる）。

## 【0122】

(10) ヌクレオシド類似体。

## 【0123】

(11) Idenix Pharmaceuticals によって国際公開公報第01/90121号、同第01/92282号に記載されているいずれかの化合物。

## 【0124】

(12) C型肝炎ウイルスを治療するための一定のヌクレオシド類似体の使用を開示している他の特許出願には、BioChem Pharma, Inc.（現、Shire BioChem, Inc.）出願のPCT/CA00/01316（国際公開公報第01/32153号；2000年11月3日出願）およびPCT/CA01/00197（国際公開公報第01/60315；2001年2月19日出願）；Merck & Co., Inc. 出願のPCT/US02/01531（国際公開公報第02/057425；2002年1月18日出願）およびPCT/US02/03086（国際公開公報第02/057287；2002年1月18日出願）；Roche 出願のPCT/EPO1/09633（国際公開公報第02/18404；2001年8月21日発行）；ならびにPharmasset, Ltd. によるPCT国際公開公報第01/79246号（2001年4月13日出願）、同第02/32920号（2001年10月18日出願）および同第02/48165号が挙げられる。

## 【0125】

(13) 「2' - フルオロヌクレオシド（2' - Fluorouronucleosides）」と題するEmory University のPCT国際公開公報第99/43691号は、HCV を治療するための一定の2' - フルオロヌクレオシドの使用を開示している。

## 【0126】

(14) 他の種々雑多な化合物（1 - アミノ - アルキルシクロヘキサン（Gold らの米国特許第6,034,134号）、アルキル脂質（Chojkier らの米国特許第5,922,757号）、ビタミンE および他の酸化防止剤（Chojkier らの米国特許第5,922,757号）、スクアレン、アマンタジン、胆汁酸（Ozeki らの米国特許第5,846,964号）、N - (ホスホノアセチル) - L - アスパラギン酸（Diana らの米国特許第5,830,905号）、ベンゼンジカルボキサミド（Diana らの米国特許第5,633,388号）、ポリアデニル酸誘導体（Wang らの米国特許第5,496,546号）、2',3' - ジデオキシイノシン（Yarchoan らの米国特許第5,026,687号）、ベンズイミダゾール（Colacino らの米国特許第5,891,874号）、植物エキス（Tsai らの米国特許第5,837,257号、Omer らの米国特許第5,725,859号、および米国特許第6,056,961号）、およびピペラジン（Diana らの米国特許第5,830,905号）が挙げられる）。

## 【0127】

10

20

30

40

50

Schering - Ploughによるインターロイキン-10、InterneuronによるIP-501、Vertexによるメリメボディブ(VX-497)、Endo Labs SolvayによるAMANTADINE(登録商標)(Symmetrel)、RPIによるHEPTAZYME(登録商標)、Idun Pharma.によるIDN-6556、XTLによるXTL-002、ChironによるHCV/MF59、NABIによるCIVACIR(Hepatitis C Immune Globulin)、ICN/RibapharmによるLEVOVIRIN(登録商標)、ICN/RibapharmによるVIRAMIDINE(登録商標)、Sci CloneによるZADAXIN(登録商標)(サイモシンアルファ-1)、Sci Cloneによるサイモシンプラスベグ修飾インターフェロン、MaximによるCEPENE(登録商標)(二塩酸ヒスタミン)、Vertex/Eli LillyによるVX 950/LY 570310、Isis Pharmaceutical/ElanによるIS IS 14803、Idun Pharmaceuticals, Inc.によるIDN-6556、AKROS PharmaによるJTK 003、Boehringer IngelheimによるBILN-2061、RocheによるCellCept(ミコフェノール酸モフェチル)、TularikによるT67、-チューブリン阻害剤、InnogeneticsによるE2向けの治療用ワクチン、Fujisawa Health care, Inc. (藤沢薬品工業株式会社の在米法人)によるFK788、IDB 1016(Siliphos, 経口シリビン-ホスファチジルコリンフィトサム)、Viropharma/WyethによるRNA複製阻害剤(VP50406)、Intercellによる治療用ワクチン、Epimmune/Genencorによる治療用ワクチン、AnadysによるIRES阻害剤、AnadysによるANA 245およびANA 246、Avantによる免疫療法(Therapore)、Corvas/Scheringによるプロテアーゼ阻害剤、Vertexによるヘリカーゼ阻害剤、Trimerisによる融合阻害剤、CellExSysによるT細胞療法、Biocrystによるポリメラーゼ阻害剤、PTC TherapeuticsによるRNAをターゲットにした化学、Immtech, Int.によるDication、Agouronによるプロテアーゼ阻害剤、Chiron/Medivirによるプロテアーゼ阻害剤、AVI Biopharmaによるアンチセンス療法、Hybridonによるアンチセンス療法、Aethlon Medicalによる血液浄化物質、Merixによる治療用ワクチン、Bristol-Myers Squibb/Axysによるプロテアーゼ阻害剤、TripepによるChron-Vacc、治療用ワクチン、United TherapeuticsによるUT 231B、Genelabs Technologiesによるプロテアーゼ、ヘリカーゼおよびポリメラーゼ阻害剤、ImmusolによるIRES阻害剤、Rigglel PharmaceuticalsによるR803、InterMuneによるINFERGEN(登録商標)(インターフェロンアルファコン-1)、ViragenによるOMNIFERON(登録商標)(天然インターフェロン)、Human Genome SciencesによるALBUFERON(登録商標)、Ares-SeronoによるREBIF(インターフェロンベータ-1a)、BioMedicineによるオメガインターフェロン、Amarillo Biosciencesによる経口インターフェロンアルファ、InterMuneによるインターフェロンガンマ、インターフェロンタウおよびインターフェロンガンマ-1bを含む、D型肝炎ウイルスを治療するために、現在、前臨床または臨床開発中の他のらゆる化合物。

## 【0128】

一つの実施態様において、本発明の化合物は、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤およびヘリカーゼ阻害剤から選択された少なくとも一つの他の抗ウイルス薬と併用することができる。

## 【0129】

加えて、本発明の化合物は、本発明の他の化合物を含む一つ以上の抗レトロウイルス、抗HBV、抗HCVもしくは抗ヘルペス薬またはインターフェロン、抗癌もしくは抗菌薬

10

20

30

40

50

と組み合せてまたは交互に投与することができる。本発明の一定の化合物は、他の化合物の代謝、異化または不活性化を低減させることによる本発明の一定の薬剤の生物活性の強化に有用であり得、また、それ故、この所期の効果のために共同投与される。

### 【0130】

#### 医薬組成物

フラビウイルス科ウイルス感染を治療するための治療有効量で上記化合物またはその塩もしくはプロドラッグを場合によっては医薬適合性添加剤、担体または賦形剤と併せて含む、式(I)の-D化合物またはその-L対応物をベースにした医薬組成物を、調製することができる。フラビウイルス科ウイルスまたはその遺伝子フラグメントに感染している宿主(ヒトを含む)は、医薬適合性担体または希釈剤が存在する状態での治療有効量の本活性化合物またはその医薬適合性の塩もしくはプロドラッグを患者に投与することによって治療することができる。治療有効量は、治療する感染または状態、その重症度、利用する治療方式、用いる薬剤の薬物動態、ならびに治療する患者によって変化し得る。活性材料は、あらゆる適切な経路によって投与することができる。

### 【0131】

調合物は、数ある投与経路の中でも、非経口、静脈内、筋肉内、経皮、口腔内、皮下、坐剤または局所投与によって投与することができるが、一般には経口投与できる形態で本医薬組成物を投与することが好ましい。腸溶被覆された経口用の錠剤を用いて、経口投与経路からの化合物の生物学的利用能および安定性を強化することもできる。静脈内および筋肉内用調合物は、好ましくは滅菌食塩水中のものを投与する。当業者は、本発明の組成物を不安定にすることなく、また、その治療活性を損なうことなく、本明細書の教示内の調合物を変性して、特定の投与経路用に非常に多数の調合物を生じることができる。特に、例えば、水または他のビヒクルに、より溶解可能にする所望の化合物の変性は、常用の変性(塩の生成、エステル化など)によって容易に達成することができる。活性化合物の投与は、持続投与(点滴静注)から一日数回の経口投与(例えば、1日4回、1日2回など)に及び得る。

### 【0132】

薬物組成物における活性化合物濃度は、その薬物の吸収率、不活性化率および排泄率ならびに当業者に知られている他の因子に依存する。投薬量の値は、緩和する状態の重症度によっても変化するであろうということをご留意すべきである。さらに、個々の被験者いずれについても、具体的な薬剤投与計画は、個々の必要性および組成物を投与する人または組成物の投与を管理する人の専門的な判断に従って経時的に調整されるべきであること、ならびに本明細書に記載の濃度範囲は、具体例に過ぎず、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲または実施を制限するためのものではないことは、理解できよう。活性成分は、一回で投与してもよいし、または多数のより少ない用量に分割して、可変的な時間間隔で投与してもよい。

### 【0133】

フラビウイルス科ウイルス感染のための本化合物の好ましい用量は、使用する化合物、治療する状態または感染および投与経路に依存して、一日あたり患者の体重のキログラムにつき約1から50mgまで、好ましくは1から20mgまで、さらに一般的には0.1から約100mg以上までの範囲である。医薬適合性の塩およびプロドラッグの有効な投薬範囲は、送達すべき親化合物の重量を基に計算することができる。その塩またはプロドラッグが本質的に活性を示す場合、有効投薬量は、その塩またはプロドラッグの重量を用いて上記のように概算してもよいし、または当業者に知られている他の手段によって概算してもよい。本発明のために、本発明の組成物の予防有効量は、治療有効量について上に記載したものと同じ濃度範囲に入り、通常、治療有効量と同じである。

### 【0134】

本化合物は、単位剤形あたり7から3000mg、好ましくは70から1400mgの活性成分を含有するものを含む(しかし、これに限定されない)あらゆる適する剤形単位で適便に投与される。50、100、200、250、300、400、500、600

10

20

30

40

50

、700、800、900または1000mgの一つまたは複数の剤形でのものを含む、50から1000mgの経口投薬量が、通常、適便である。より低い用量、例えば、10から100mg、1から50mg、0.1から50mg、0.1から20mgまたは0.1から10.0mgを用いてもよい。

#### 【0135】

理想的には、本活性成分は、約0.2から70μM、好ましくは約1.0から10μMの活性化合物のピーク血症中濃度を達成するように投与すべきである。これは、例えば、場合によっては食塩水中、0.1から5%の活性成分の溶液の静脈内注射によって、または活性成分のボーラスとしての投与によって達成することができる。

#### 【0136】

本発明の特に好ましい実施態様では、本化合物および組成物を用いて、フラビウイルス科ウイルス感染を治療する、予防する、またはその発症を遅らせる。好ましくは、感染を治療する、予防するまたはその発症を遅らせるために、本組成物は、一日少なくとも一回、好ましくは一日四回以下、約250マイクログラムから約1グラム以上までの範囲の量で、経口剤形で投与される。本化合物は、好ましくは経口投与されるが、非経口投与、局所投与または坐剤形で投与してもよい。

#### 【0137】

本活性化合物の好ましい投与方式は、経口投与である。経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または可食担体を含む。それらは、ゼラチンカプセルに封入してもよいし、または錠剤に圧縮してもよい。治療的経口投与のために、本活性化合物は、賦形剤と配合することができ、錠剤、トローチまたはカプセルの形態で使用することができる。製薬適合性の結合剤および／またはアジュバント材料を組成物の一部として含むことができる。

#### 【0138】

錠剤、ピル、カプセル、トローチおよびこれらに類するものは、次のいずれかの成分、または同様の性質の化合物を含有することができる：微結晶性セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、Primogelもしくはコーンスタークなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動性促進剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジ着香剤などの着香剤。投薬単位形がカプセルであるとき、上のタイプの材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有することができる。加えて、投薬単位形は、その投薬単位の物理的な形を変更する様々な他の材料、例えば、糖衣、シェラックまたは他の腸溶物質を含むことができる。

#### 【0139】

本化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、オブラーート、チューリングガムまたはその種の他のものの成分として投与することができる。シロップは、本活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロースならびに一定の保存薬、色素、着色剤および着香剤を含有することができる。

#### 【0140】

本化合物またはその医薬適合性のプロドラッグもしくは塩は、所望の作用を害さない他の活性材料と、または抗生物質、抗真菌薬、抗炎症薬または他の抗ウイルス薬（他のヌクレオシド化合物を含む）などの、所望の作用を捕捉する材料と混合することもできる。非経口適用、皮内適用、皮下適用または局所適用に用いられる溶液または懸濁液は、次の成分を含むことができる：注射用蒸留水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などのバッファ；および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度を調節するための物質。非経口製剤は、硝子またはプラスチック製のアンプル、ディスポーザブル注射筒または複数回用バイアルに封入することができる。

10

20

30

40

50

**【 0 1 4 1 】**

静脈内投与される場合、好ましい担体は、生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水（PBS）である。

**【 0 1 4 2 】**

好ましい実施態様において、本活性化合物は、移植片およびマイクロカプセル封入送達系を含む制御放出用調合物などの、化合物が体から急速に排除されることを防ぐこととなる担体を用いて調製される。エチレン・酢酸ビニル、ポリアンヒドリド、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生体分解性、生体適合性ポリマーを用いることができる。そうした調合物の調製方法は、当業者には明らかである。A 1 z a C o r p o r a t i o n から材料を購入することもできる。

10

**【 0 1 4 3 】**

一定の医薬剤形では、特に、アシル化（アセチル化またはその他）およびエーテル誘導体、リン酸エステルを含む本化合物のプロドラッグ形態、ならびに本発明の化合物の様々な塩形態が好ましい。宿主生物または患者体内のターゲット部位への活性化合物の送達を促進するプロドラッグ形態に本発明の化合物を容易に変更する方法は、当業者には、容易にわかる。熟練者は、宿主生物または患者体内のターゲット部位に所望の化合物を送達する際、適用可能ならばそのプロドラッグ形態の好適な薬物動態パラメータも利用して、フライウイルス科ウイルス感染（HCV 感染を含む）の治療における本化合物の所期の効果を最大にすることである。

20

**【 0 1 4 4 】**

本発明の医薬組成物を調製するために、通常の医薬配合法に従って治療有効量の本発明の化合物一つ以上を好ましくは医薬適合性担体と混合して、一用量を調製する。担体は、投与、例えば、経口投与または非経口投与に望ましい製剤の形態に依存して、多種多様な形態をとることができる。経口剤形の医薬組成物を調製する際、いずれの常用製薬媒体を用いてもよい。従って、懸濁液、エリキシルおよび溶液などの液体経口製剤には、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、保存薬、着色剤およびこれらに類するものを含む適する担体および添加剤を用いることができる。粉末、錠剤、カプセルなどの固体経口製剤および坐剤などの固体製剤については、デンプン、糖担体（デキストロース、マンニトール、ラクトースおよびその関連の担体など）、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤およびこれらに類するものを含む適する担体および添加剤を用いることができる。所望される場合には、標準的な技法により、錠剤またはカプセルに持続放出のための腸溶コーティングを施すことができる。これらの剤形の使用は、患者における本化合物の生物学的利用能に有意な影響を与える。

30

**【 0 1 4 5 】**

非経口調合物については、担体は、通常、滅菌水または塩化ナトリウム水溶液を含むであろうが、分散を助けるものを含む他の成分も含むことができる。滅菌水を用い、無菌物として維持しなければならない場合、本組成物および担体も無菌でなければならない。注射用懸濁液を調製することもでき、この場合、適切な液体担体、懸濁化剤およびこれらに類するものを用いることができる。

40

**【 0 1 4 6 】**

リポソーム懸濁液（ウイルス抗原をターゲットにするリポソーム、またはウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染細胞をターゲットにするリポソームを含む）も、医薬適合性担体を調製する通常の方法によって調製することができる。これは、遊離ヌクレオシド、アシルヌクレオシド、または本発明のヌクレオシド化合物のリン酸エステルプロドラッグ形態の送達に適切であり得る。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号（その全文、本明細書に参照して組み込まれる）に記載されているような、当業者には公知の方法に従って調製することができる。例えば、リポソーム調合物は、適切な脂質（複数を含む）（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン、およびコレステロールなど）を無機溶媒に溶解し、その後、その溶媒を蒸発させて、あとに容器表面で乾燥した脂質の薄

50

膜を残すことによって、調製することができる。本活性化合物、その一リン酸、二リン酸、および／または三リン酸誘導体の水溶液を、その後、その容器に導入する。その後、その容器を手で旋回させて、容器の側面から脂質材料を除去し、脂質凝集物を分散させ、それによってリポソーム懸濁液を調製する。

【0147】

有利なことに、本発明の化合物は、一定の例では宿主細胞に対する毒性が低いため、フラビウイルス科ウイルス感染を予防するためにまたはそのウイルス感染に随伴する臨床症状の発生を防止するために、予防的に用いることができる。従って、本発明は、ウイルス感染、特にフラビウイルス科ウイルス感染の予防的治療方法も包含する。本発明のこの側面において、本組成物は、フラビウイルス科ウイルス感染（HCVを含む）の発症を防止するか、遅らせるために用いられる。本予防方法は、こうした治療が必要な患者またはHCV疾患を発現する危険性がある患者に、そのウイルス感染の緩和、治療またはその発症の遅延に有効な量の本発明の化合物を投与することを含む。本発明の予防的治療において用いられる抗ウイルス化合物は、患者に対して毒性が低いか、非毒性であることが、好ましい。用いられる化合物が、ウイルスに対して最大限有効であること、患者に対して最小の毒性を示すことは、本発明のこの側面において特に好ましい。HCV感染の場合、これらの疾病状態の治療に用いることができる本発明の化合物は、フラビウイルス科ウイルス感染の普及を防止する、あるいは臨床症状に現れるフラビウイルス科ウイルス感染の発症を延期する予防薬と同じ治療的治療投薬範囲内（すなわち、経口剤形で、1日あたり1から4回で、約250マクログラムから1グラム以上まで）で投与することができる。

10

20

30

【0148】

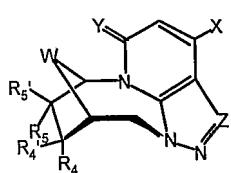
#### 合成プロトコル

本発明の式（I）の化合物は、おおまかに、8種類に分けることができる：（i）化合物1（A-D）などの、2位と4位の両方の窒素が、二環式環構造の一部であり、N<sup>2</sup>が、6員環の一部であり、N<sup>4</sup>が、5員環の一部である式（I）の化合物、（ii）化合物2（A-D）などの、2位と4位の両方の窒素が、二環式環構造の一部であり、N<sup>2</sup>が、5員環の一部であり、N<sup>4</sup>が、6員環の一部である式（I）の化合物、（iii）3（A-B）などの、6員環を欠くこと以外は種類（i）の化合物、（iv）4（A-B）などの、5員環を欠くこと以外は種類（i）の化合物、（v）5（A-B）などの、6員環を欠くこと以外は種類（i）の化合物、（vi）6（A-B）などの、5員環を欠くこと以外は種類（i）の化合物、および（vii）7（A-C）などの、2位の窒素と4位の窒素の両方が、他の二環式の環の一部である化合物。最後に、（viii）8（H）などの、2位の窒素と4位の窒素の両方が、別の環の一部でない化合物。

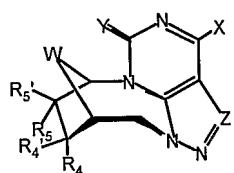
【0149】

【化28】

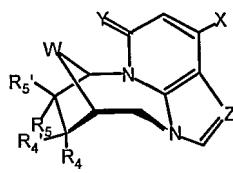
## ビシクロ[4.2.1]ノナン系



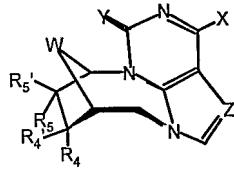
1 (A)



1 (B)

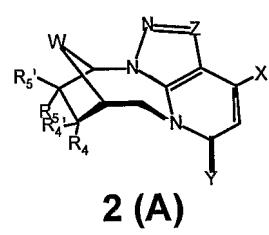


1 (C)

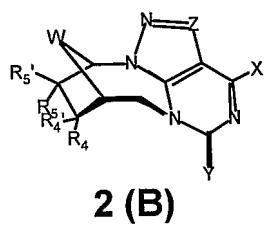


1 (D)

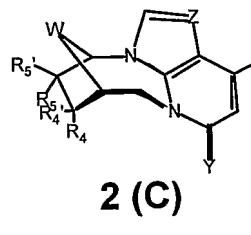
10



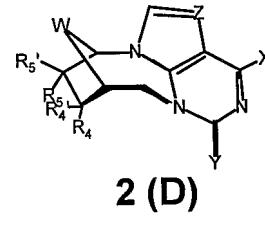
2 (A)



2 (B)

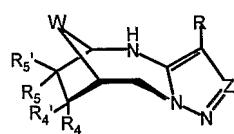


2 (C)

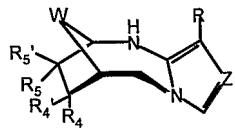


2 (D)

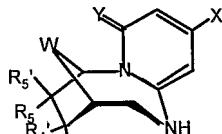
20



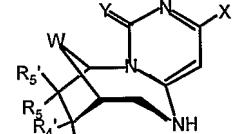
3 (A)



3 (B)

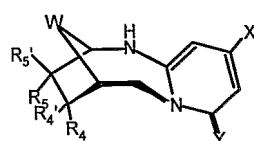


4 (C)

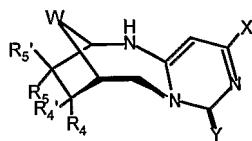


4 (D)

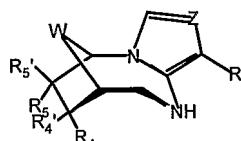
20



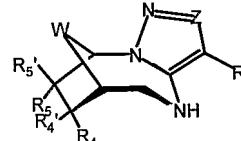
5 (A)



5 (B)

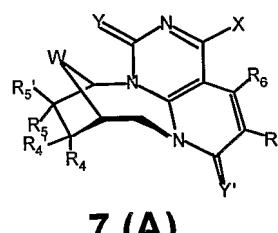


6 (A)

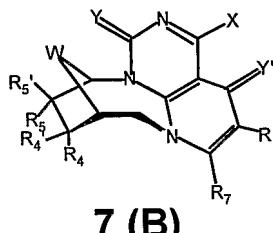


6 (B)

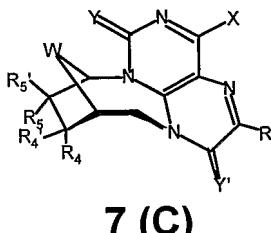
30



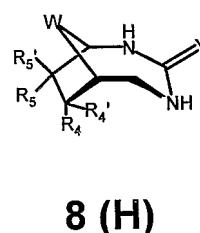
7 (A)



7 (B)



7 (C)



8 (H)

40

【0150】

## 種類 (A - B) の化合物の合成

二環式ヘテロ環の6員環部分が、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロチオフェンまたはシクロペンタン誘導体に直接連結しており、5員環が、窒素原子を3個含有し、そのうちの1個が、メチレン架橋によって前記テトラヒドロフランまたはテトラヒドロチオフェンまたはシクロペンタン誘導体に連結している種類1の化合物 [ 1 (A) および 1 (B) ] は、以下の方法によって合成することができる(図式1)。例えば、5-ニトロピリジン-2-オン (9、Y = H、Z = N) または5-ニトロピリジン (9、Y = H、Z = C H) を、V o r b r u g g e n 手順により、1-O-アセチル-2,3,5-トリ-O

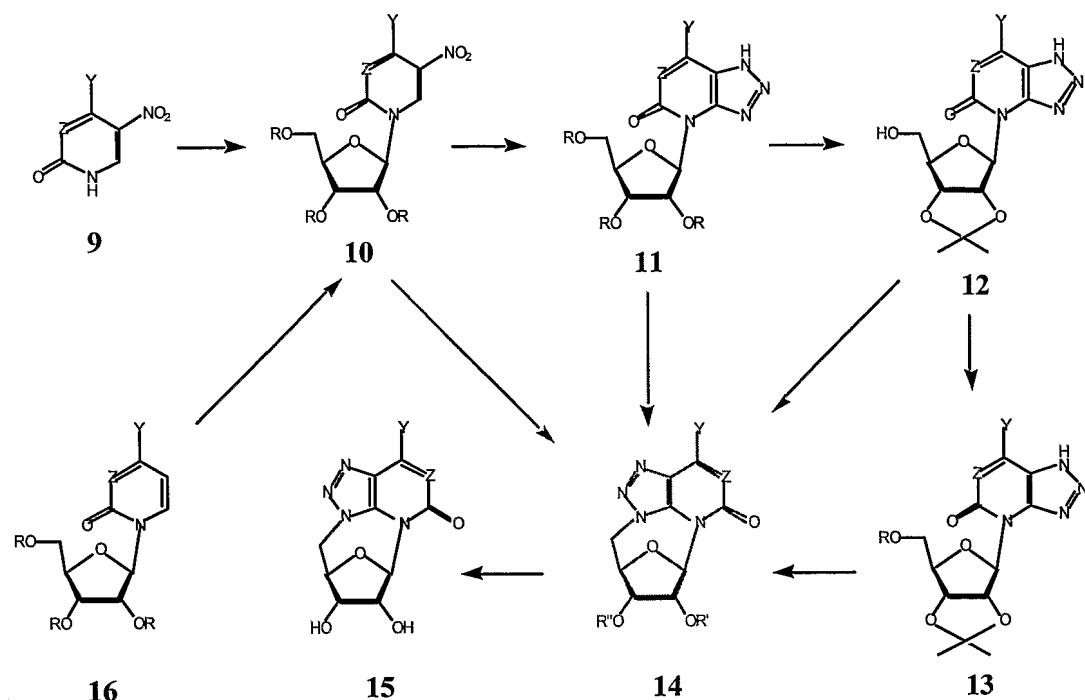
50

- ベンゾイル - D - リボフラノースと縮合させて、ヌクレオシド 10 (R = Bz, Ac, 置換 Bz、ベンジルまたはその種の他のもの)を得る。アルカノール、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはヘキサメチルホスホン酸トリアミド (HMPA) などの不活性溶媒中、アジ化ナトリウムまたはリチウムで 10 を処理することによって、対応する - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリミジン (11、Y = H, Z = N) または - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン生成物 (11、Y = H, Z = CH) を得る。脱保護後、アセトンおよび無機またはルイス酸 (例えば、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、CuSO<sub>4</sub> もしくは ZnCl<sub>2</sub> またはその種の他のもの) で、または HCl、TsoH もしくは MsOH などの酸が触媒量存在する状態のアセトン中の 2, 2 - ジメトキシプロパンで処理することによって、11 を 2', 3' - O - イソプロピリデン誘導体 12 に転化させる。13 へのトシリ化またはメシリ化、その後の加熱によって、シクロヌクレオシド 14 を生じる。化合物 11 中のベンゾイルオキシ基は、それ自体、脱離基として作用し得ることもわかった。とりわけ、p - フルオロベンゾイル、p - ニトロベンゾイルまたはその種の他のものなどの電子求引性の基を C - 5' 位に有するアシリオキシにより、良好な結果が得られる。希酢酸、トリフルオロ酢酸、希無機酸または酸性樹脂中の脱アセトン化によって、所望の化合物 15 が得られる。化合物 14 および 15 を還元して、対応する標準生成物 (X および Y が、独立に、CH<sub>2</sub>、CH - ハロゲン、CH - アルキル、NH、N - アルキルであり得る) にすることができる。あるいは、12 にミツノブ反応を適用することによって、直接 14 が得られる。また、シチジンまたはウリジンなどの被保護天然ヌクレオシド (Z = N、Y = NH<sub>2</sub> または OH、R = Ac、Bz、置換 Bz、ベンジルもしくはその種の他のもの、または R'、R'' = イソ - プロピリデン) をニトロ化して 10 にし、その後の一連の反応によって 15 を生じる。同じ化学法によって L - リボシル誘導体から 15 の L - エナンチオマーを合成することができる。

【0151】

【化29】

図式1



【0152】

中間体 11 は、2 - オキソ融合を有するプリン (キサンチンなど) または C 6 に強い電子放出基を有するプリン (6 - ジメチルアミノプリンなど) と保護リボフラノースの Vorbruggen 緩合 (Rizkalla, B. H.; Broom, A. D. J. Org 50

. Chem., 1972, 37, 3980.) によって、調製することもできる。本発明は、一定の保護中間体(10および11、R = Bz)を所望のシクロヌクレオシド15に直接転化させることができるという本発明者らの発見も含む。この新規方法は、目標化合物15をたった3段階で得ることができるので、伝統的な合成に比べて大いに有利である(実施例7参照)。

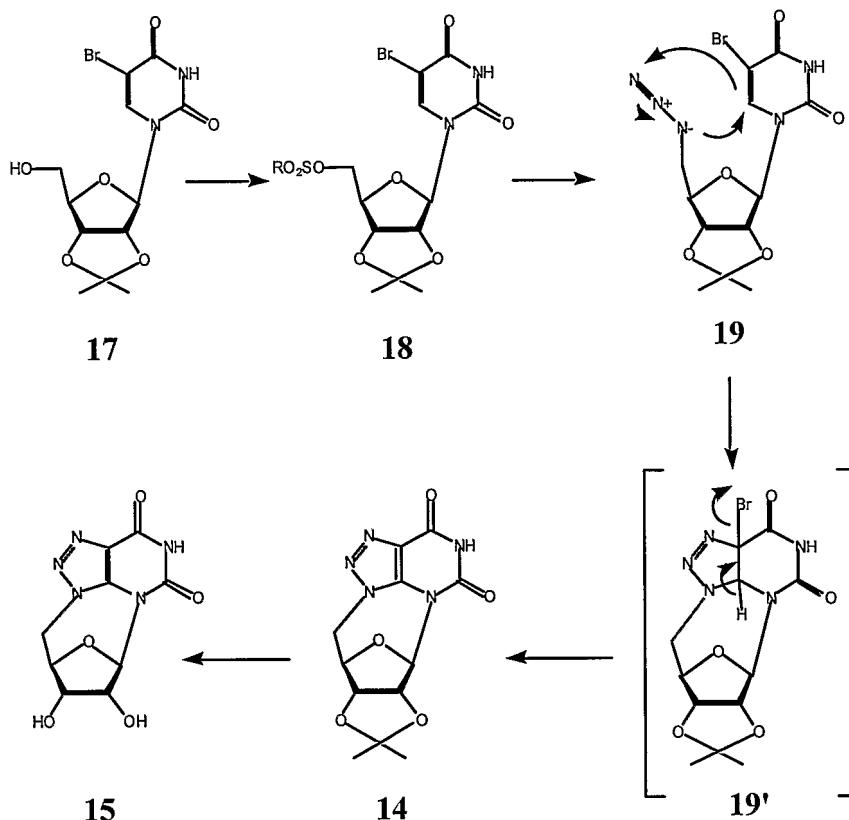
### 【0153】

種類1(A)の化合物は、C-5位に良好な脱離基を有するピリミジンヌクレオシドから合成することもできる(図式2)。5-Bromo-2',3'-ジ-O-イソプロピリデンウリジン(17)を、ピリジン、トリエチルアミン、DBU、DBN、4-ジメチルアミノピリジンまたはルチジンなどの塩基が存在するまたは不在の状態で、塩化トシリル、塩化メシリル、塩化トリフリルまたはトリフリン酸無水物でスルホニル化して、18を得る。DMF、DMSO、HMPAまたはその種の他のものなどの不活性溶媒中、NaN<sub>3</sub>、LiN<sub>3</sub>またはKN<sub>3</sub>で18を処理することによって、その5アジド誘導体19が得られる。不活性溶媒中で19を加熱すると、化合物14が高収率で生成される。

### 【0154】

#### 【化30】

図式2



### 【0155】

14から19の生成の尤もらしいメカニズムは、5',6'-二重結合への5'-アジドメチル部分の[2,3]-双極付加、それに伴うその付加体からのHBrの脱離によるものである。酸性条件下での14の脱アセトン化によって、対応する遊離化合物15が生じる。

### 【0156】

#### 種類1(C-D)化合物の合成

Vorbruggen条件下での20(図式3)などのテトラ-O-保護リボフラノースと6-アミノシトシンの縮合によって保護ヌクレオシド21が生じ、それをニトロ化すると、その5-ニトロソ生成物22が得られる。そのニトロソ基を還元することによってトリアミノピリミジンヌクレオシド23が得られる。23からプリン24への転化は、D

10

20

30

40

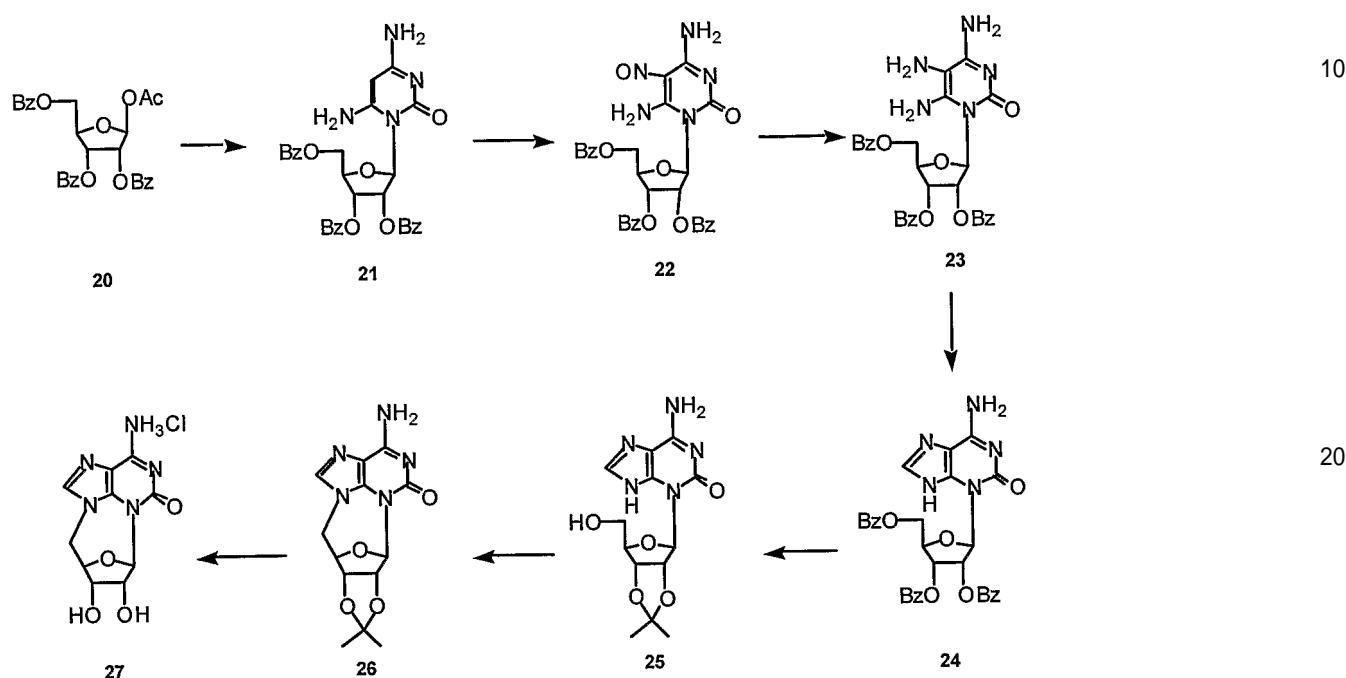
50

MFと塩化ホスホリルでの処理によって達成することができる。金属アルコキシドのアルコール溶液またはアンモニアのアルコール溶液などの塩基中での脱-O-ベンゾイル化、その後のイソプロピリデン化によって25が生じる。25の分子内ミツノブ反応によって環状生成物26が得られ、それを酸水解すると、所望の生成物27が生じる。

【0157】

【化31】

図式3



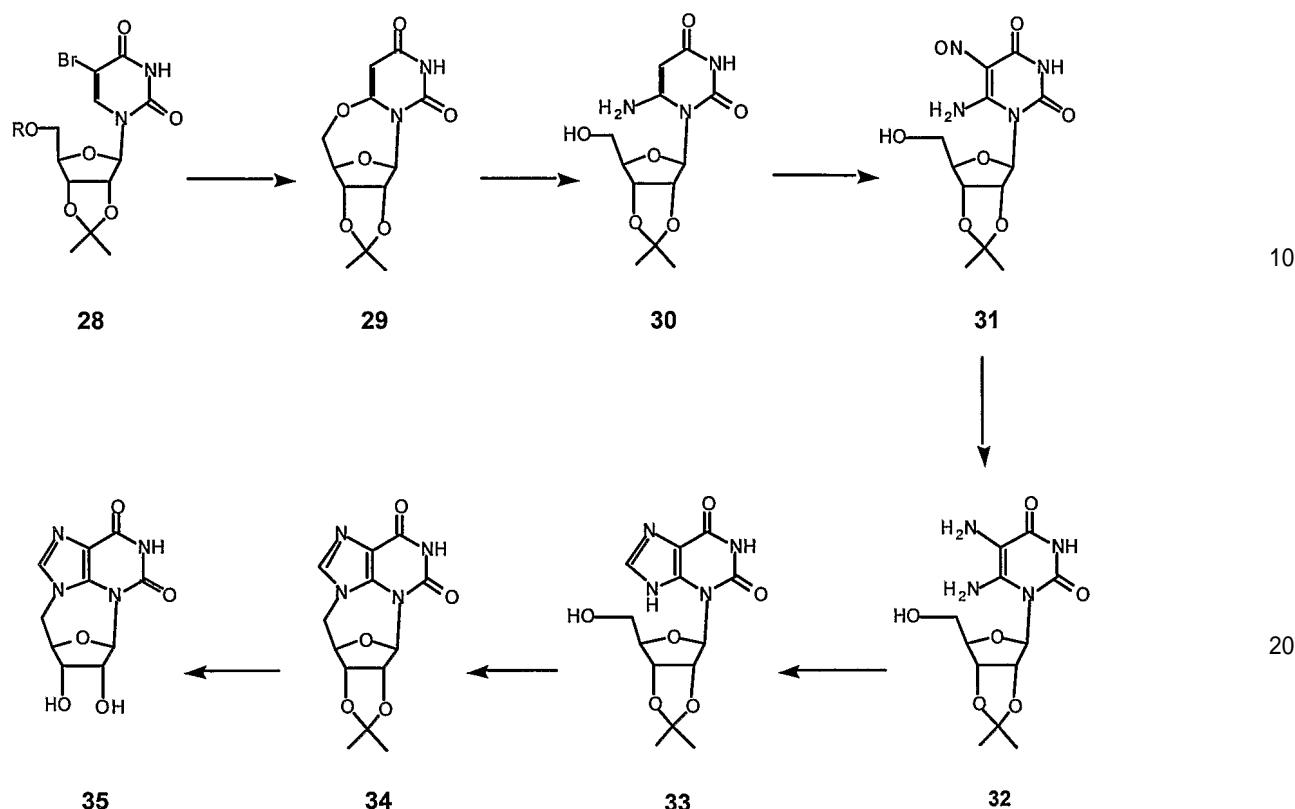
【0158】

あるいは、ウリジンを、5-ブロモ-2',3'-O-イソプロピリデン-5'-O-トリル誘導体(28、R=Ts、図式4)などの5-ハロ-5'-O-スルホニル-ウリジン-2',3'-O-アセチルまたはケタールに転化させることができる。28を塩基処理することによって、6,5'-アンヒドロ誘導体29が生じ、それをアミノ分解すると6-アミノ-2',3'-O-イソプロピリデンウリジン30が得られる。30のニトロ化によって31が生じ、その後の32への還元、それに続く環化によって33が生成する。それを、ミツノブ条件下で処理して34にし、続いて酸で脱-O-アセトン化することによって、9,5'-アンヒドロ誘導体35に転化させる。

【0159】

## 【化32】

図式4



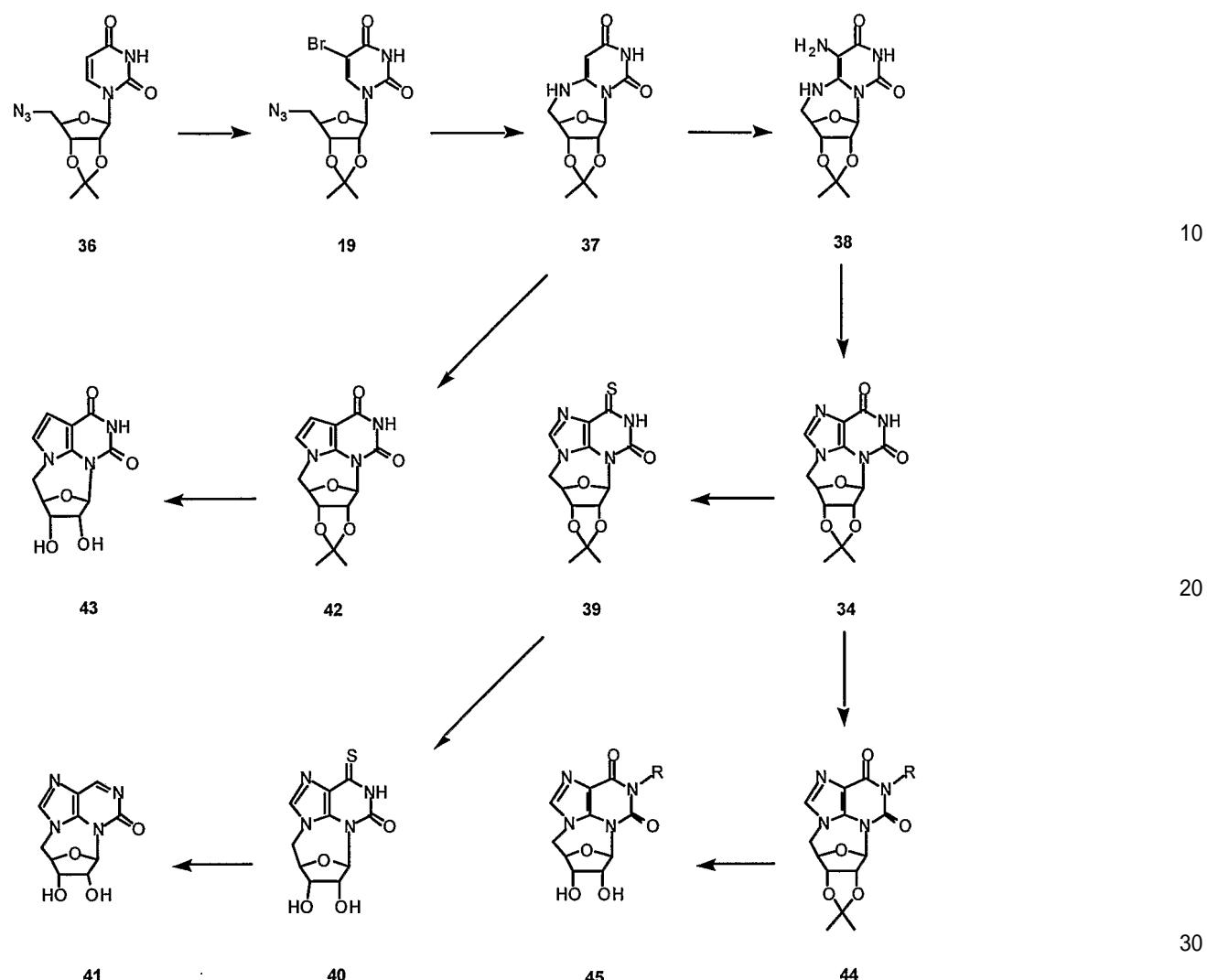
## 【0160】

化合物34は、5' - アジド - 5' - デオキシ - 2' , 3' - O - イソプロピリデンウリジン(36、図式5)から調製することができる。36から19への臭素化は、アセトニトリル中のLiBrおよび硝酸アンモニウムセリウムでの処理によってもたらすことができる。化合物19は、テトラヒドロフラン中のトリフェニルホスフィンおよび水酸化アンモニウムを用いて、高収率で、その6, 5' - イミノ誘導体37に直接転化させることができる。37のニトロ化、その後の還元によって38が得られ、これは、容易に34に転化する。化合物34をピリジン中の五硫化リンで、またはトルエンなどの不活性溶媒中のLawesson試薬でチオ化して、39を得ることができる。酸で39を脱-O-イソプロピリデン化することによって40が得られ、それを、ラネーニッケルで処理することによって脱硫酸化して41にすることができる。あるいは、ラネーニッケルで39を処理し、その後、酸水解することによって、41が得られる。クロロアセタルdehydで37を処理することによってピロロピリミジン42が得られる(図式6)。42の酸性脱-O-イソプロピリデン化によって43が生じる。また、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたはその種の他のものなどの不活性溶媒中、炭酸ナトリウムもしくはカリウムまたは水酸化ナトリウムもしくはカリウムなどの塩基の存在下、様々なハロゲン化アルキルでアルキル化することによって、対応する1 - アルキル誘導体44が生じ、それを加水分解すると45が得られる。

## 【0161】

【化33】

図式5



【0162】

$R = H, C_1 \sim _6$  の低級アルキル、-ヒドロキシ-、-スルフヒドリル-、-ハロ( F、C1、Br、I )-、-アジド-、-アミノ-、-シアノ-  $C_1 \sim _6$  の低級アルキル、またはベンジル。

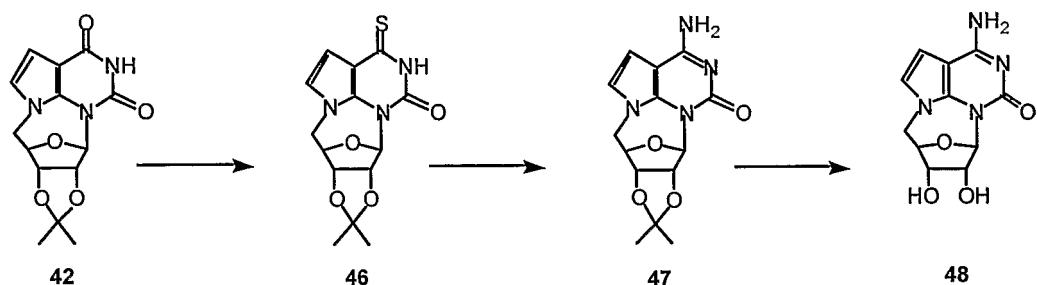
【0163】

アンモニアで39を処理することによって26が得られ、それを酸水解するとそのアデニン誘導体27が生じる。Lowesson試薬で42を処理することによってそのチオ誘導体46(図式6)が生じ、それを、アンモニアで処理することによって、その6-アミノ誘導体47に転化させることができる。脱-O-イソプロピリデン化によって、7-デアザアデニン誘導体48が得られる。

【0164】

【化34】

図式6



10

【0165】

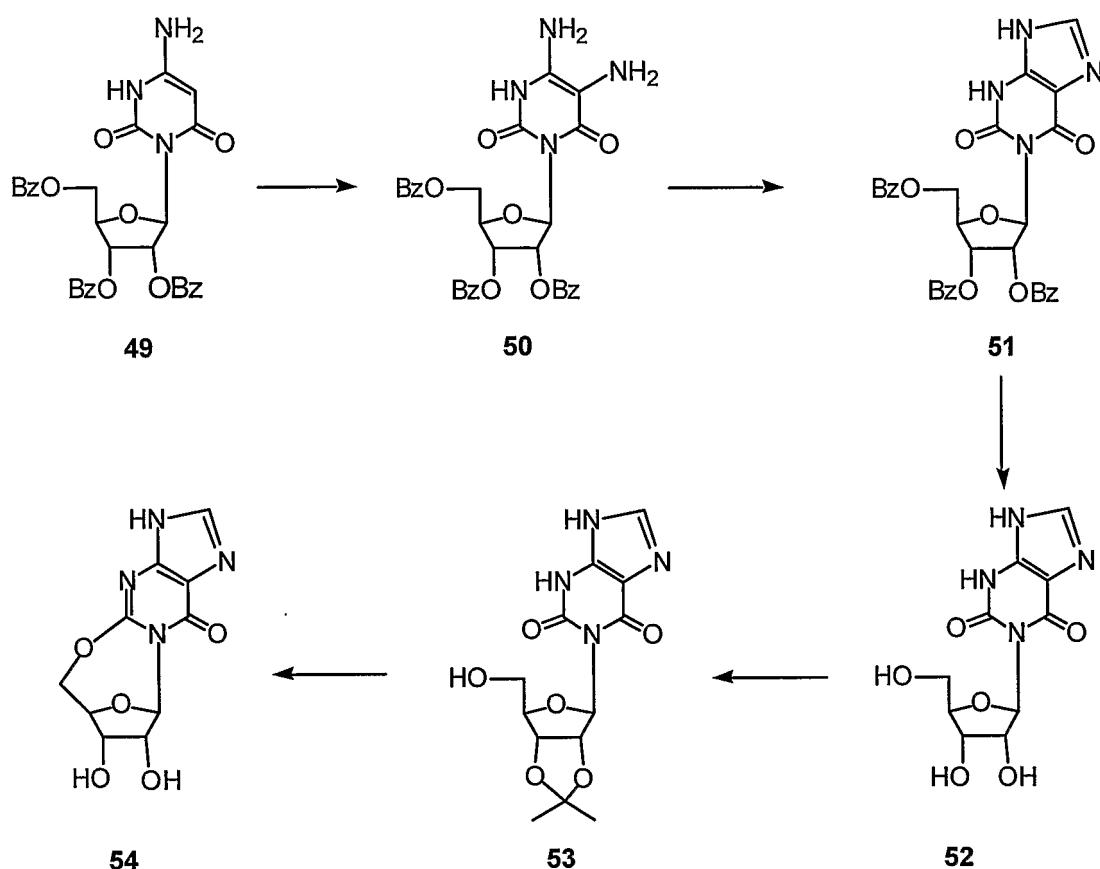
Vorbruggeん条件下での糖20と6-アミノウラシルの縮合によって、3-リボシリル-6-アミノウラシル誘導体(49、図式7)が排他的に生成される。49をニトロ化し、その後、還元することによって50が得られ、それを環化すると51が生じ、それを酸化によって遊離ヌクレオシド52に転化させる。少量のp-トルエンスルホン酸の存在下、アセトン中の2,2-ジメトキシプロパンで52をイソプロピリデン化することによって53が得られ、それを、ミツノブ条件下で処理すると54に転化する。

【0166】

20

【化35】

図式7



30

40

【0167】

糖変性ヌクレオシドから、変性フラン環含有化合物を作る。糖変性ヌクレオシドは、( 50

i) 変性糖と塩基の縮合によって、または(i i)既成ヌクレオシド中の糖部分の転化によって調製することができる。例えば、1,2-O-アセチル-5-O-メトキシカルボニル-3-デオキシ-D-グリセロペントフラノース(55、図式8)と5-ニトロピリミジン-2-オンの縮合によって56が生じる。C-5'のメトキシカルボニルオキシ基は、良好な充分に脱離性の基ではなく、塩基で処理するとようやく酸化されて、遊離ヌクレオシド57が生じる。その遊離ヌクレオシド57をベンゾイル化して58にし、それを、DMF中のアジ化ナトリウムで処理すると59が得られる。59の酸化によって60が生じる。2-デオキシ-D-リボフラノース、3-デオキシ-3-フルオロ-D-キシロフラノース、3-デオキシ-3-フルオロ-D-リボフラノース、2-デオキシ-2-フルオロ-D-リボース、2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノースおよびそれらのL-糖対応物などの異なる糖を用いることにより、60のそれらに対応する糖変性類似体が得られる。

10

20

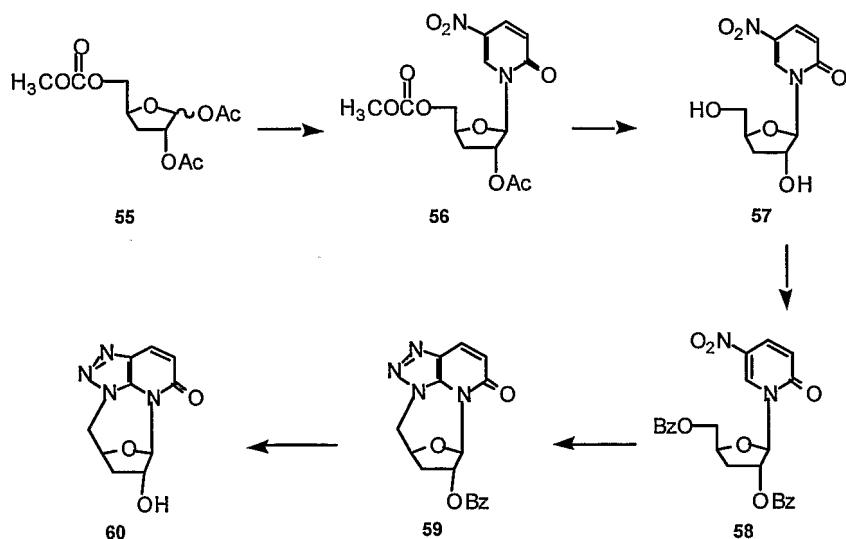
30

40

【0168】

【化36】

図式8



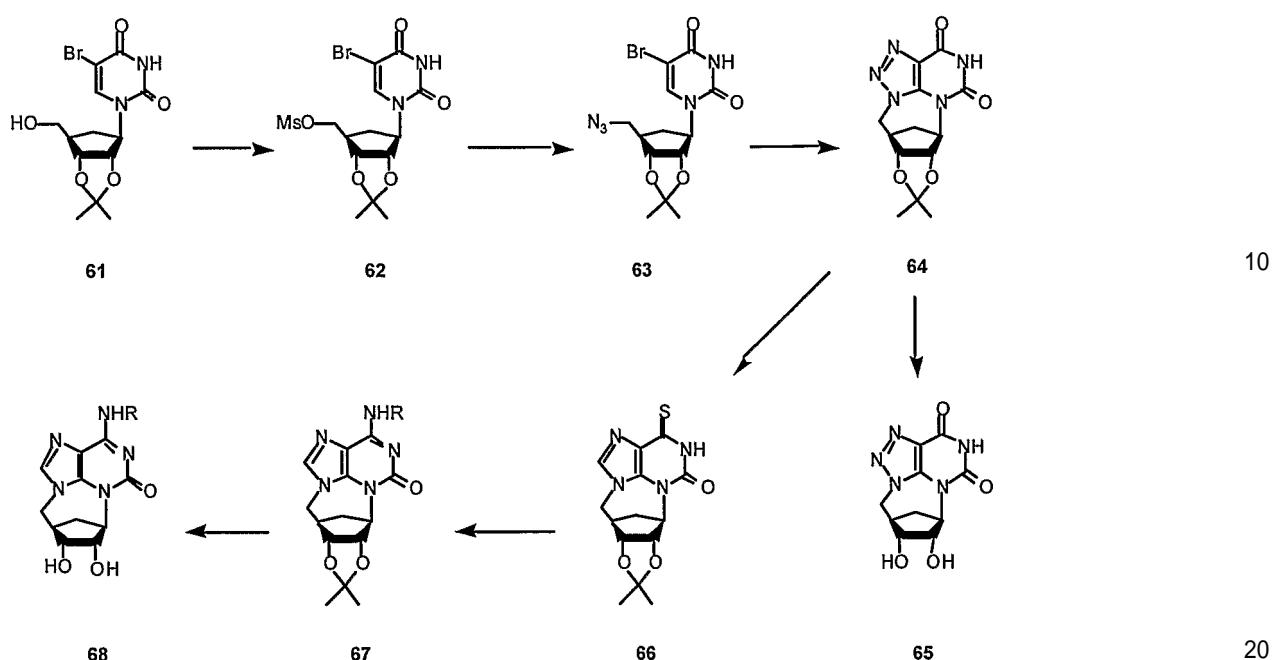
【0169】

本発明において用いることができる糖変性ヌクレオシドのもう一つのタイプは、炭素環式糖ヌクレオシドである。典型的な例を図式9に示す。化合物61をスルホニル化、典型的にはメシリ化して62にし、それを、単離せず、アルカリ金属アジ化物で処理して、63を得る。63を加熱することによって8-アザキサンチン誘導体64が生じる。64の酸水解によって65が得られる。Lowesson試薬で64を処理することによって66が得られ、それを、アンモニアで処理することによって、8-アザアデニン誘導体に転化させる。酸水解して、67からイソプロピリデン保護基を除去することによって、68が生じる。

【0170】

【化37】

図式9



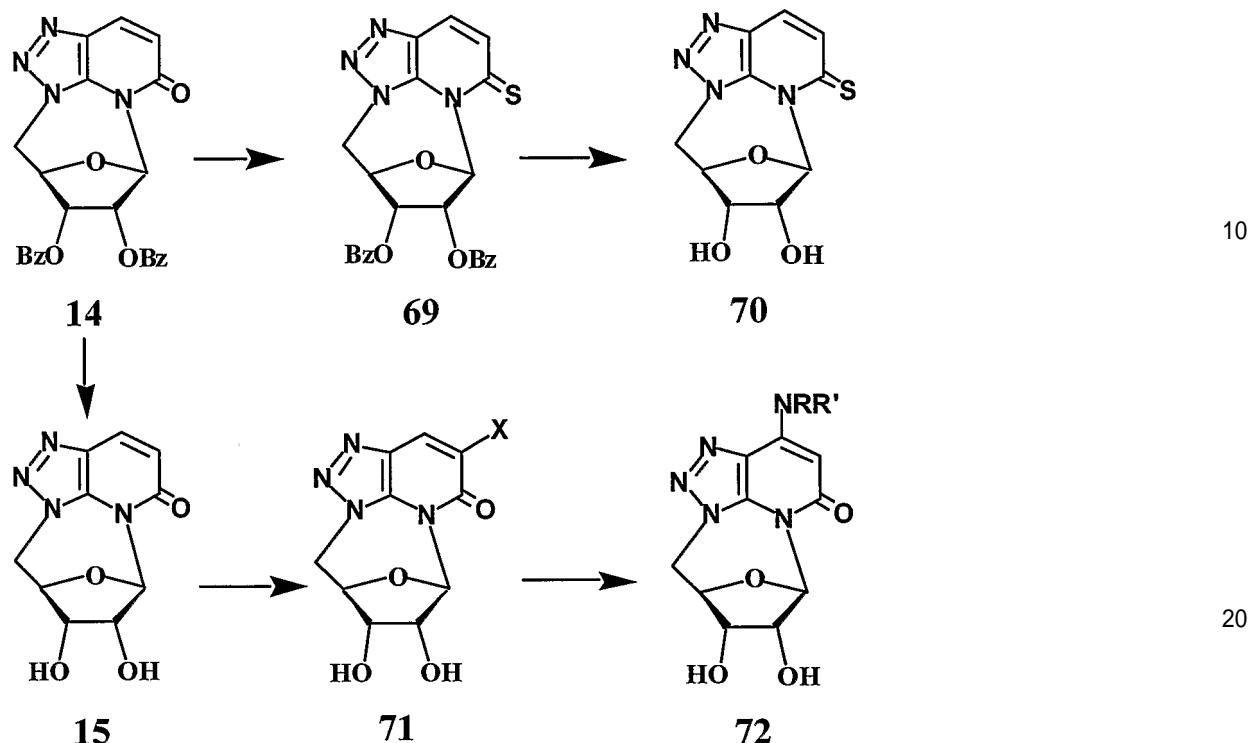
【0171】

合成後の変性。様々な新しい分子を種類1の化合物から作ることができる。トルエンなどの不活性溶媒中の Lawesson 試薬で、またはピリジンもしくはテトラリン中の五硫化リンで処理することによって、化合物 14 ( $Y = H$ 、 $Z = CH$ 、 $R' = R'' = Br$ ) を対応するチオン (69、図式10) に転化させる。ベンゾイル基の鹼化によって遊離化合物 70 が生じる。臭素水、または酢酸中の NBS で 15 ( $Y = H$ 、 $Z = CH$ ) を臭素化することによって 6 - 臭化物 71 ( $X = Br$ ) が得られ、一方、酢酸中の NCS で処理することによって 15 は塩化物 71 ( $X = Cl$ ) に転化する。様々なアミンなどの求核試薬での化合物 71 などの 6 - ハロゲン化物誘導体の処理、マイケル付加および脱離反応を進め、結果として 7 - 置換生成物 72 が生じる。

【0172】

【化38】

図式10



【0173】

8 - アザキサンチン誘導体を対応する 8 - アザイソグアニン誘導体に転化させる方法は、幾つかある。図式 11 では、ピリジン中の五硫化リンで、またはトルエンもしくは塩化メチレンもしくはその種の他のものなどの不活性溶媒中の Lawesson 試薬で、イミダゾリル、トリアゾリルもしくはテトラゾリル誘導体 (73、X = イミダゾリル、チアゾリル、テトラゾリルまたは O - スルホニル) を処理し、続いて、様々なアミンと反応させることによって、対応するアミノ誘導体 74 が生じ、糖保護基を除去すると、対応する遊離シクロヌクレオシド 75 が得られる。74 および 75 は、アミノ - イミノ互変異性体の平衡混合物であることにご留意いただきたい。また、14 のアルキル化によって N1 - 置換ヌクレオシド 76 が生じ、それを、脱 - O - イソプロピリデン化することによって遊離ヌクレオシド 77 に転化させる。

【0174】

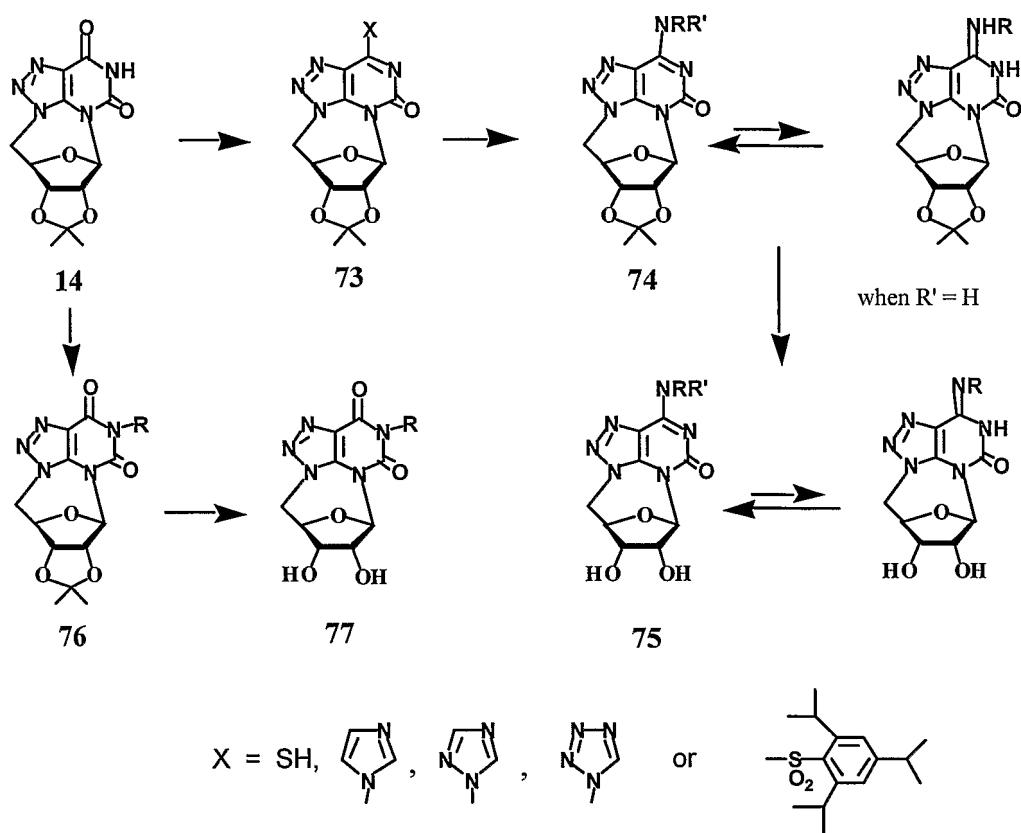
10

20

30

【化39】

図式11



【0175】

$\text{R} = \text{H}, \text{C}_1 \sim \text{C}_6$  の低級アルキル、-ヒドロキシ-、-スルフヒドリル-、-ハロ (F、Cl、Br、I) -、-アジド-、-アミノ-、-シアノ-  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  の低級アルキル、またはベンジル。

30

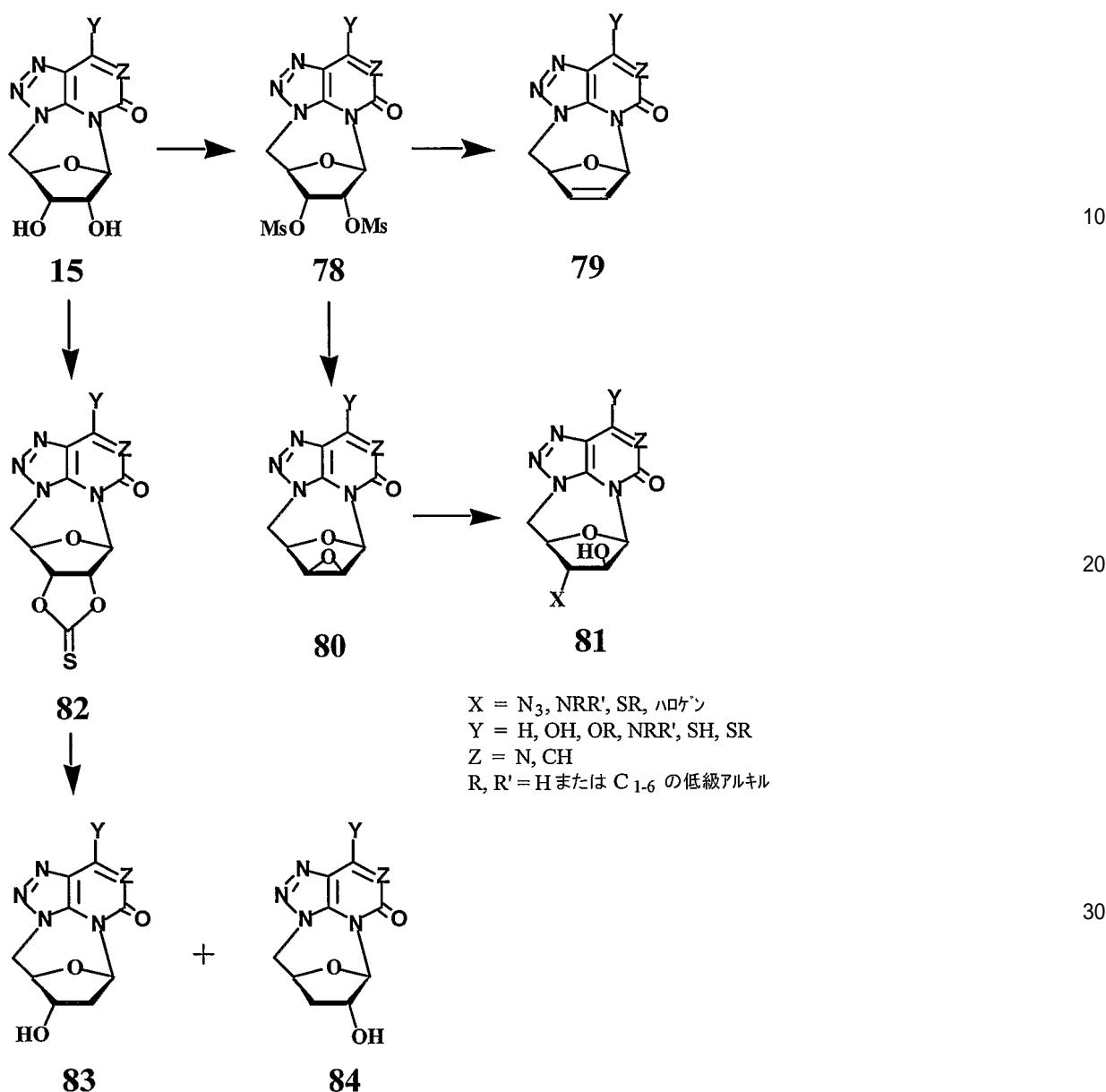
【0176】

15の糖部分を変性することもできる。15から78への鹼化 (図式12)、その後のNaIでの処理によって、オレフィン79が得られる。塩基水溶液での66の処理によってエポキシド80の生成が導かれる。その80は、求核攻撃を受けて、3-置換アラビノ誘導体81を生成しやすい。15から82への環状チオカルボニル化、その後の Bartoli観点によって、2'-デオキシ生成物83と3'-デオキシ生成物84の分離可能な混合物が生じる。

【0177】

## 【化40】

図式12



## 【0178】

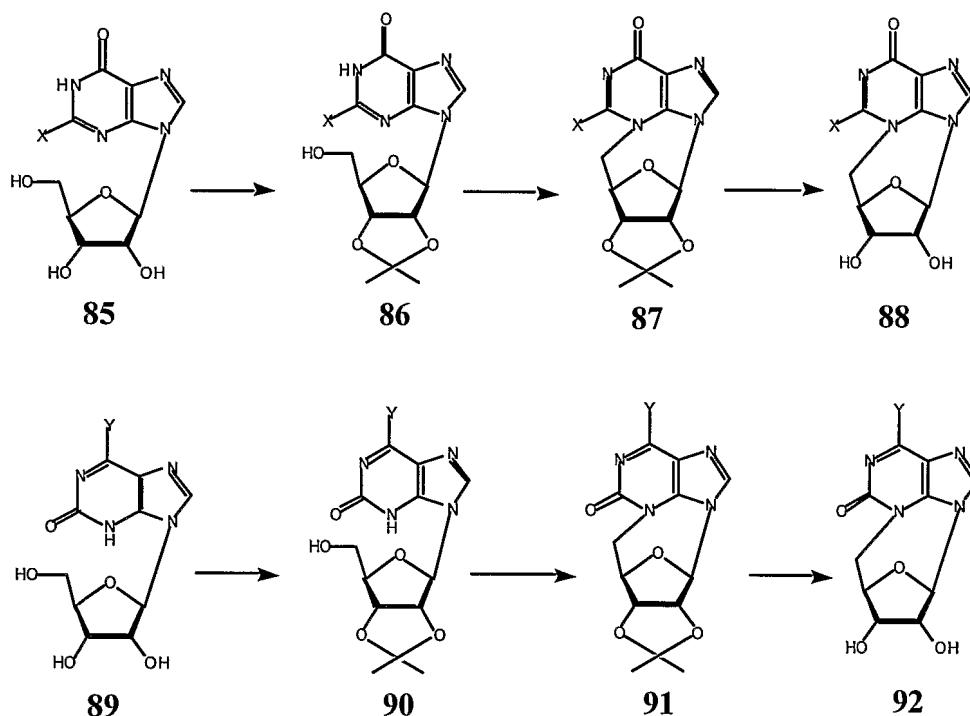
## 種類2の化合物の合成

この種類の化合物は、天然2-オキソまたは4-オキソまたは2,4-ジオキソプリンヌクレオシドから調製することができる。例えば、イソシン(85、 $\text{X} = \text{H}$ 、図式13)またはグアノシン(85、 $\text{X} = \text{NH}_2$ )をイソ-プロピリデン化して86にし、ミツノブ条件下で3',5'-シクロ-誘導体87を得る。87を脱アセトン化した後、化合物88などの所望の種類2を得る。同様に、キサノシン(89、 $\text{Y} = \text{OH}$ )またはイソグアノシン(89、 $\text{Y} = \text{NH}_2$ )を、触媒量の酸の存在下、アセトン中の2,2-ジメトキシプロパンで処理して、対応する2',3'-O-イソプロピリデン誘導体90にし、それをミツノブ条件下で3',5'-アンヒドロ-ヌクレオシド91に転化させる。酸での脱-O-イソプロピリデン化によって遊離シクロヌクレオシド92が生じる。

## 【0179】

## 【化41】

図式13



## 【0180】

## 種類3の化合物の合成

エチルN-カルバモイル-シアノメチルホルムイミデート(94)でメチル5-アミノ-5-デオキシ-リボシド(93、図式14)を処理することによって、1-メチルリボシド-5-イルイミダゾール(95)が生じる(Shaw, G.; Warrener, R.N.; Butler, D.N.; Ralph, R.K., J. Chem. Soc., 1959, 164). 酢化分解すると、95が所望の環状化合物96に転化される。鹹化後、目標生成物97が得られる。試薬94は、塩酸エチルホルムイミデート(Shaw, G.; Warrener, R.N.; Butler, D.N.; Ralph, R.K., J. Chem. Soc., 1959, 164)またはオルトギ酸トリエチル(Cusack, N.J.; Hildick, B.J.; Robinson, D.H.; Rugg, P.W.; Shaw, G., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 1720)でアミノシアノアセトアミドを処理することによって調製することができる。

30

## 【0181】

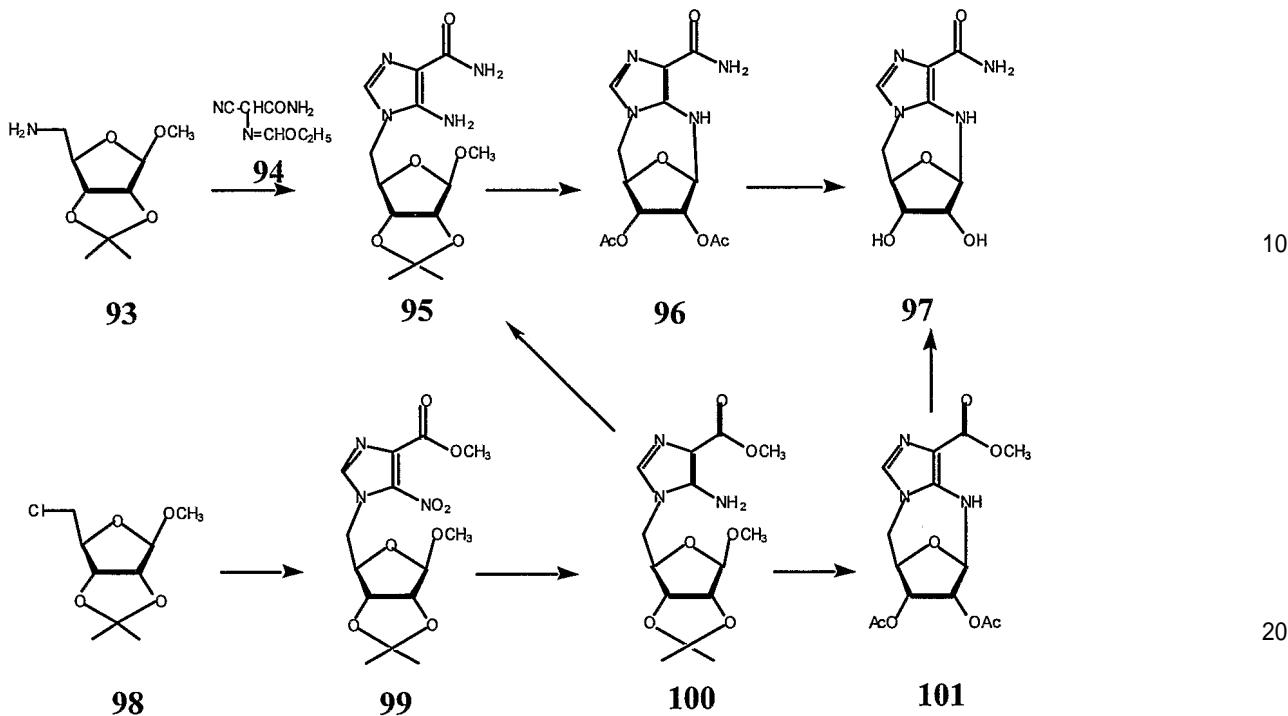
あるいは、次のようにして、中間体95を5-クロロ-5-デオキシ-リボシド(98、図式14)から調製する。5-ニトロイミダゾール-4-カルボン酸メチルで98を処理することによって99を生じ、それを還元して対応するアミン100にする。そのエステル100をアミノ分解することによって、95が得られる。また、100を、酢化分解条件下で環化して101にし、それをアンモニア分解すると97が生じる。

40

## 【0182】

【化42】

図式14



【0183】

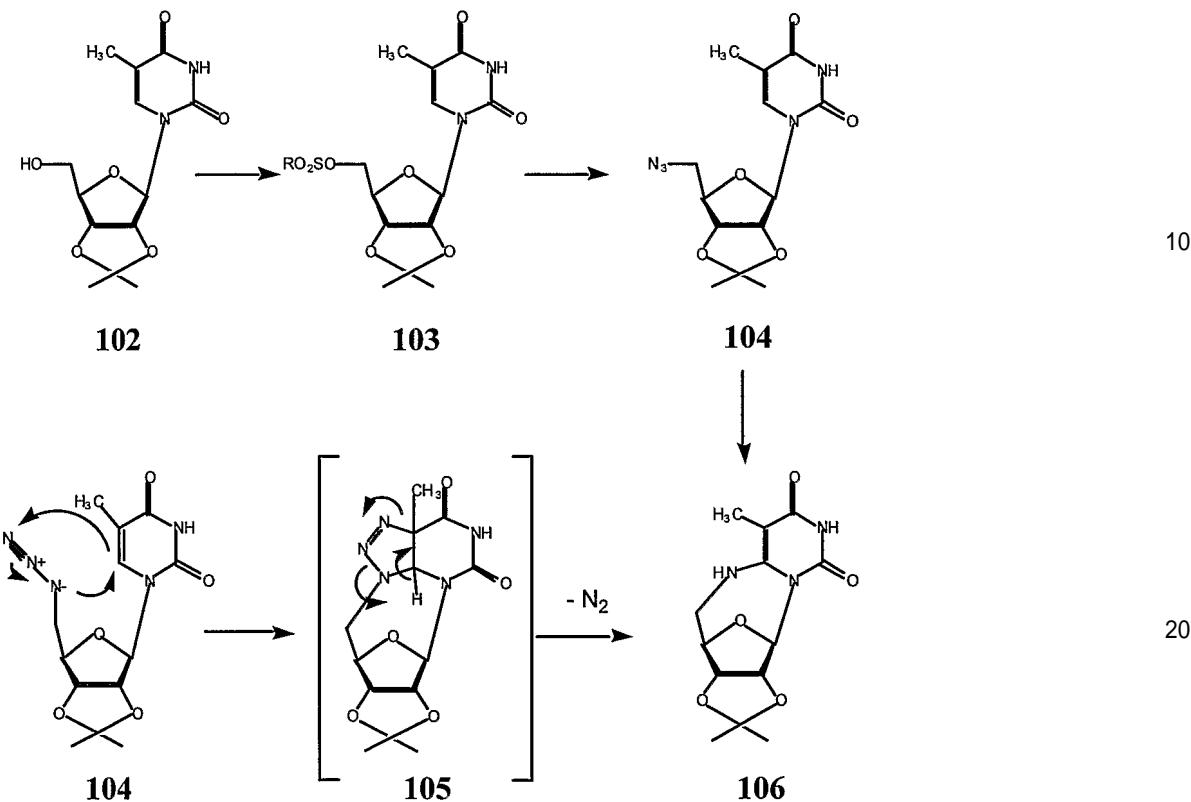
## 種類4の化合物の合成

種類4の化合物は、三つの異なる方法によって合成される。第一の方法は、2'，3'-O-イソプロピリデン-5-メチルウリジン(102、図式15)などのC-5に非脱離基を有するピリミジンヌクレオシドで出発するものである。102をスルホニル化した後、その生成物103を5-アジド-5-デオキシ誘導体104に転化させ、それを、DMFなどの不活性溶媒中で加熱すると、窒素ガスを放出しながら中間体105経由で環状生成物106が得られる。5,6-二重結合へのそのアジド部分の[2,3]-双極付加によってトリアゾロ中間体105が生成されることとなり、その6-プロトンを除去し、続いてN<sub>2</sub>を除去することによって、106が生成されることとなる。

【0184】

【化43】

図式15



【0185】

環状カーボネート、環状オルトエステル、ベンジリデンまたは他の環状の基は、保護基としての役割を果たすこともできる。

【0186】

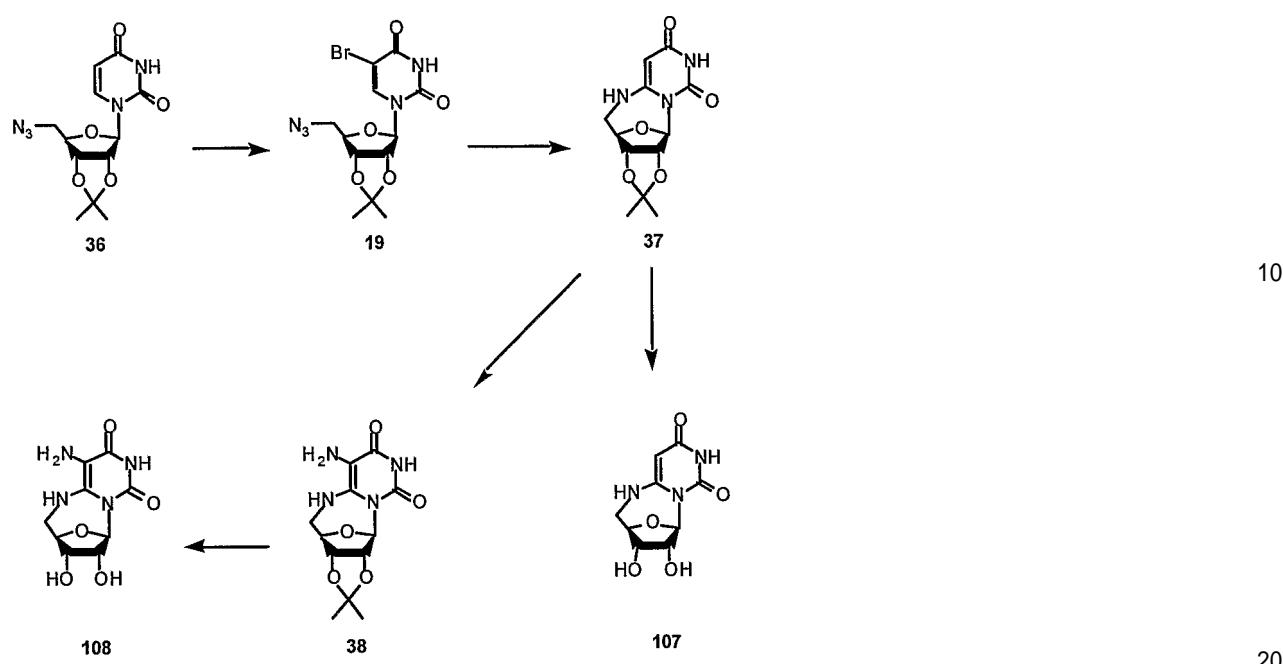
ウリジンからの化合物19(図式5)を37に転化させることができ、それを脱-O-イソプロピリデン化した後、107(図式16)が得られる。同様の方法で、38から108を得ることができる。

【0187】

30

【化44】

図式16



10

20

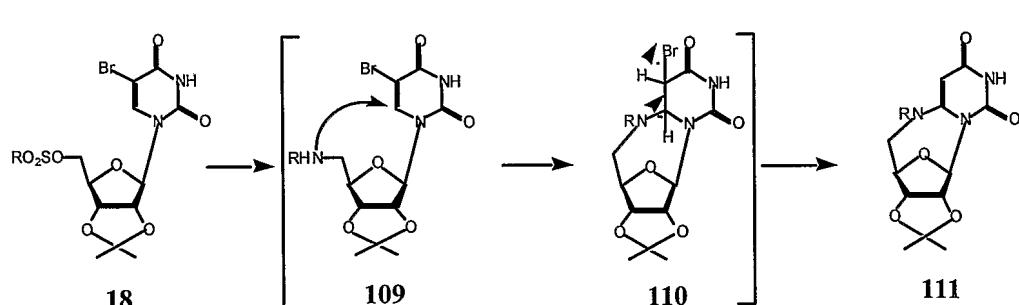
【0188】

5 - ブロモ - 2' , 3' - O - イソプロピリデン - 5' - O - スルホニルウリジン ( 18 ) をアンモニアまたはメチルアミンで処理すると、中間体 109 および 110 経由で、6 , 5' - シクロヌクレオシド 111 ( 図式 17 ) が得られる。

【0189】

【化45】

図式17



30

40

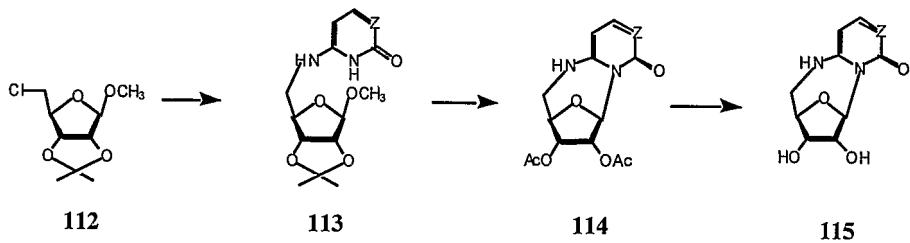
【0190】

第三の経路は、塩基中の 5 - ハロゲノ - 5 - デオキシ - 2 , 3 - O - イソプロピリデン - リボシド ( 112 、図式 18 ) で 6 - アミノ - ピリミジノン (  $Z = \text{N}$  ) または - ピリドン (  $Z = \text{C H}$  ) をアルキル化することで出発して、113を得るものである。113の酸化分解によって環化生成物 114 が生じ、鹼化によってそれをジヒドロキシ化合物 115 に転化させる。

【0191】

## 【化46】

図式18



10

## 【0192】

## 種類5の化合物の合成

$3',5'$ -シクロ- $2',3'$ -O-イソプロピリデン-グアノシン(88、 $X = NH_2$ )もしくは-イノシン(88、 $X = H$ )、または $X$ がハロゲン、小さなアルキル、S-アルキル、N-アルキルである別のヌクレオシドをヨウ化メチルで処理することによって、対応する7-メチル誘導体116(図式19)が得られる。その第四級塩を緩塩基で処理することによってイミダゾールを開環し、それによって所望の生成物117が得られる。

20

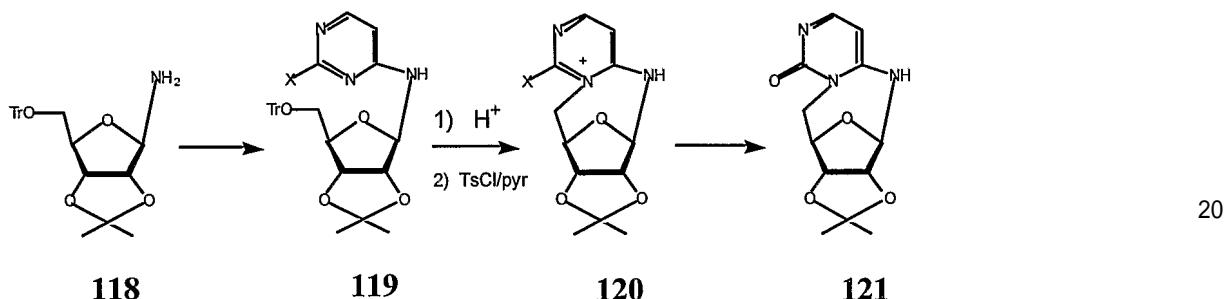
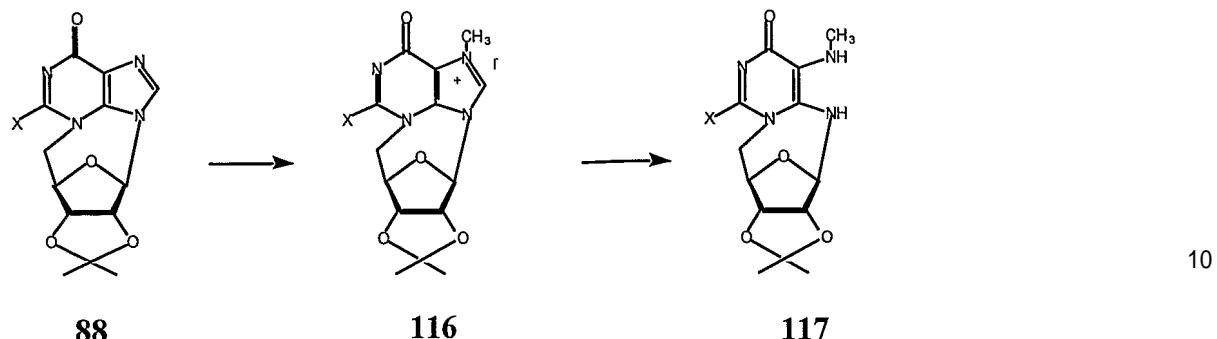
## 【0193】

あるいは、2,4-ジクロロピリミジンと2,3-O-イソプロピリデン-5-O-トリチル-リボシリルアミン(118)を反応させて119を得、それを二段階(選択的脱-O-トリチル化およびピリジン中の塩化トリルでのスルホニル化)でその第四級塩120に転化させる。水で120を処理し、その後、中和することによって、所望の環状化合物121が生じる。イソプロピリデン保護基の代わりに、環状カーボネート、環状オルトエステル、ベンジリデンまたは他の環状の基も、保護基としての役割を果たすことができる。

## 【0194】

【化47】

図式19



【0195】

## 種類6の化合物の合成

このタイプの化合物は、正規のプリンヌクレオシドから合成することができる。例えば、2',3'-O-イソプロピリデンアデノシン(122、X = H、図式20)をスルホニル化して123にし、それを加熱すると、環化して第四級塩124になる。124を塩基処理することによって125が生じ、その後、それを酸で処理して、所望の生成物126を得る。この反応の道筋は、他のプリンヌクレオシドおよびプリンヌクレオシド類似体(グアノシン、イソシン、トヨカマイシン、ツベルシジン、フォルマイシンなど)に適用することができる。

【0196】

天然イミダゾールヌクレオシド、AICAR(127)を2',3'-O-イソプロピリデン誘導体128に転化させることができ、それをスルホニル化して129にし、続いてDBUなどの強塩基の存在下、不活性溶媒中で加熱した後、環化して、環状生成物130を生じる。酸中での130の脱アセトン化によって、所望の化合物131が生じる。この反応の道筋は、他の5-アミノ-イミダゾール、-トリアゾールもしくは-トリアゾールまたは2-アミノ-ピロールヌクレオシドに適用することができる。イソプロピリデン保護基の代わりに、環状カーボネート、環状オルトエステル、ベンジリデンまたは他の環状の基も、保護基としての役割を果たすことができる。

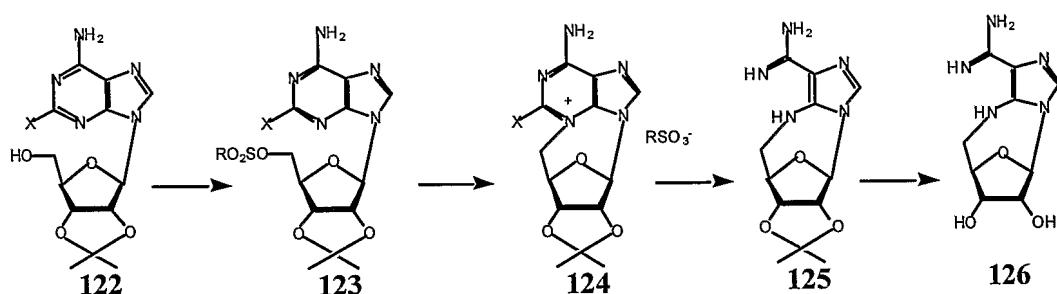
【0197】

30

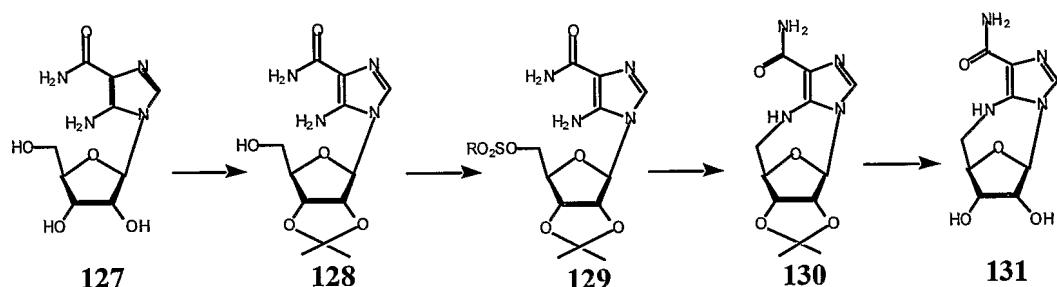
40

【化48】

図式20



10



20

【0198】

## 種類7の化合物の合成

この種類の化合物は、1-リボフラノシリルピリド[2,3-d]ピリミジン(Rizkalla, B. H.; Broom, A. D. J. Org. Chem., 1972, 37, 3980; Anderson, G. L.; Broom, A. D., J. Org. Chem., 1977, 42, 977)または8-リボノフラノシリル-ブテリジン(Pfleiderer, W.; Autenrieth, D.; Schranner, M., Chem. Ber., 1973, 106, 317)から合成することができる。しかし、最も簡単なアプローチは、2',3'-O-イソプロピリデン-5'-O-トリチル-5-ブロモウリジン(132)から二段階で調製することができる(Anderson, G. L.; Broom, A. D., J. Org. Chem., 1977, 42, 977)、5-シアノウリジン(134、図式21)で出発するアプローチである。DBUの存在下、DMF中の塩化ベンジルオキシメチルで132を処理することによって、高収率で保護ヌクレオシド(133)が生じる。高収率での133から134の転化は、InoueおよびUeda(Inoue, H.; Ueda, T., Chem. Pharm. Bull., 1978, 26, 2657)に従って、DMF中のシアノ化ナトリウムで133を処理することによって達成される。ナトリウムエトキシドのエタノール溶液などのナトリウムアルコキシドのアルコール溶液中、シアノ酢酸エチルで134を処理すると、カルボン酸7-アミノ-3-ベンジルオキシメチル-1-(2',3'-O-イソプロピリデン-5'-O-トリチル-D-リボフラノシリル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン-6-エチル(135)が良好な収率で得られる。Pd/Cを用いて135を還元することによってN1およびO5'の保護基が同時に除去され、それによって136が良好な収率で得られる。亜硝酸で脱アミノ化することによって136中の7-アミノ基をオキソ基に転化させて、137を得、それを、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルで処理すると、環化が生じて目標化合物138のうちの一つになる。アンモニア水またはアンモニアのエタノール溶液と139の反応によって対応するカルボキサミド140が得られ、それを、ジオキサンとピリジンの混合物中の無水トリフルオロ酢酸で処理することにより、6-シアノ誘導体141へとさらに転化させる。

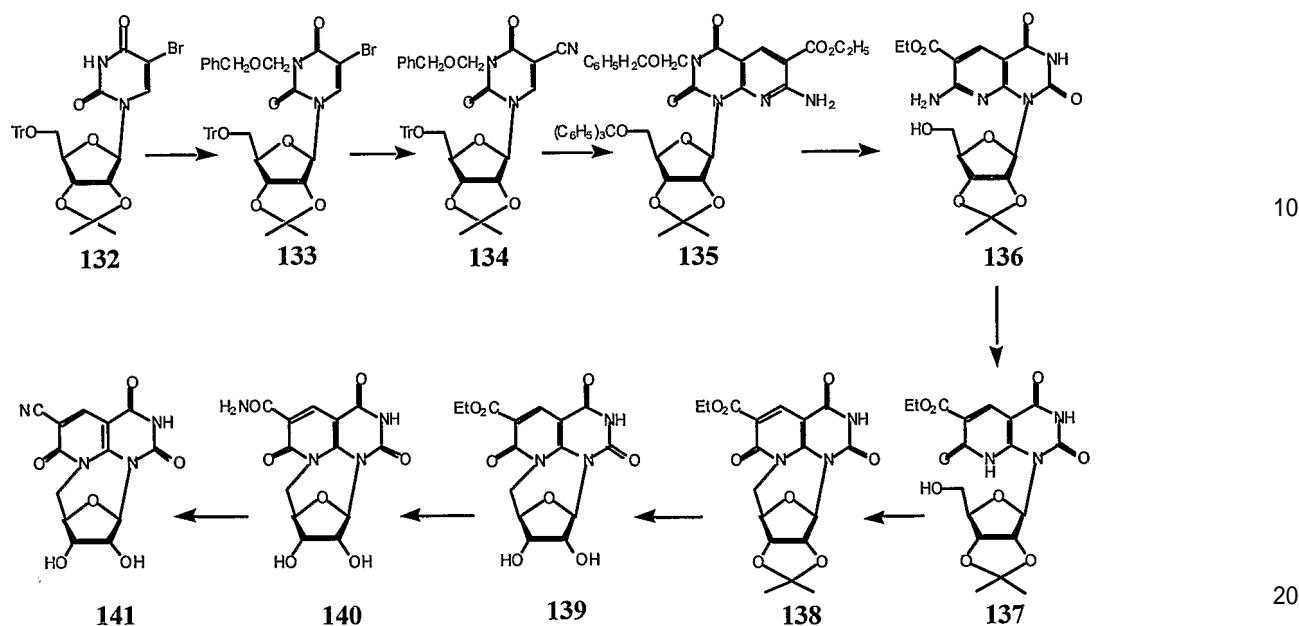
30

40

50

【0199】  
【化49】

図式21



【0200】  
種類8の化合物の合成

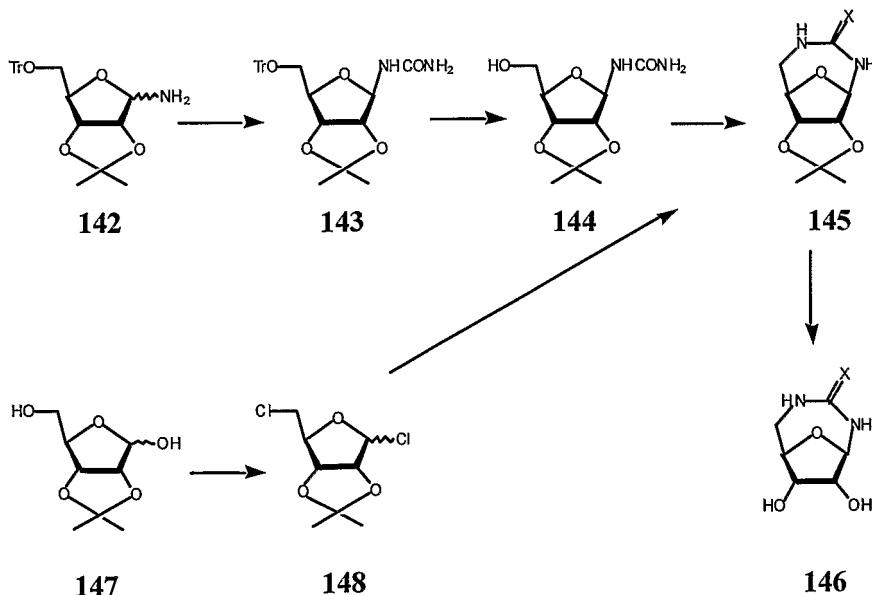
1-クロロ-1-デオキシ-2,3-O-イソプロピリデン-5-O-トリチル-D-リボフラノース(142、図式22)をカルバミン酸エチルで処理することによって、(2,3-O-イソプロピリデン-5-O-トリチル-D-リボフラノシリル)ウレタン(143)が得られる。80%酢酸水溶液中での143の選択的脱-O-トリチル化、それに続くアンモニア処理によって、イソプロピリデンリボシリル尿素(144)が生じる。トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルを用いて144にミツノブ反応を適用することによって、所望の環状尿素145(X=O)が得られる。145を脱アセトン化することによって、目標化合物146が生じる。

あるいは、2,3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノース(147)を無水エーテルまたはテトラヒドロフラン中の塩化チオニルで塩素化して、1,5-ジクロロ-1,5-ジデオキシ誘導体148を得る。尿素またはグアニジンで148を環化することによって所望の環状尿素145(X=O)または環状グアニジン(145、X=NH)が生じる。145の脱アセトン化によって146が生じる。

【0201】

## 【化50】

図式22



## 【0202】

後続の実験の詳細セクションで本発明をさらに説明する。本明細書に含まれている実験の詳細セクションおよび実施例は、本発明の理解を助けるために記載されている。このセクションは、その後に続く特許請求の範囲に記載の本発明のいかなる点においても制限するためのものではなく、制限するものと解釈しないでいただきたい。

## 【0203】

## (実施例)

融点は、Electrothermalディジット融点装置を用いて開放毛管で測定したものであり、未修正である。UV吸収スペクトルは、エタノール中でUvikon 931 (KONTRON) 分光光度計を用いて記録した。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、Varian Unity Plus 400 分光計を用いて室温でランした。化学シフトは、対照としての内部テトラメチルシランから下方領域のppmで得られる。重水素交換、デカップリング実験または<sup>2</sup>D-COSYを行って、プロトン割当を確認した。シグナルの多重度は、s (一重線)、d (二重線)、dd (二重線の二重の線)、t (三重線)、q (四重線)、br (ブロード)、m (多重線)によって表される。すべてのJ値は、単位: Hzである。FAB質量スペクトルは、JEOL DX 300 質量分析器を用いて陽イオンモード (FAB > 0) または陰イオンモード (FAB < 0) で記録した。マトリックスは、3-ニトロベンジルアルコール (NBA) またはグリセロールとチオグリセロール (GT) の混合物 (50:50, v/v) であった。比旋光度は、Perkin-Elemer 241 分光偏光計 (光路長1cm) を用いて測定したものであり、単位: 10° cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> で与えられる。元素分析は、Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA) によって行われた。元素または官能基の記号によって示される分析は、理論値の±0.4%の範囲内であった。薄層クロマトグラフィーは、Whatman PK5 Fシリカゲルプレートを用いて行ったものであり、生成物の視覚化は、UV吸光度、その後の硫酸の10%エタノール溶液を用いる炭化および加熱によって達成される。カラムクロマトグラフィーは、大気圧でSilica Gel (Fisher, S733-1) を用いて行った。

## 【実施例1】

## 【0204】

1-(2,3,5-トリ-O-ベンゾイル- -D-リボフラノシリル)-5-ニトロピ

10

20

30

40

50

リジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 、 R = B z 、 Y = H 、 Z = C H ) 。

【 0 2 0 5 】

ヘキサメチルジシラザン ( 8 0 m L ) 中の 5 - ニトロ - 2 - ピリドン ( 5 . 6 g 、 4 0 mmol ) をアルゴン雰囲気下で 6 時間、触媒量の硫酸アンモニウムと共に還流させた。真空下で過剰の溶媒を除去し、残留物を 1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 0 0 m L ) に溶解した。この溶液に、無水 1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 0 0 m L ) 中の 1 - アセチル 1 - 2 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - - D - リボフラノース ( 1 9 g 、 3 7 . 6 mmol ) と塩化メチレン中の塩化錫 ( I V ) の 1 N 溶液 ( 7 . 6 8 m L ) を添加し、その混合物を 8 時間還流させながら加熱した。一晩室温に保った後、その反応混合物を塩化メチレンで希釈して、炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄し、 Celite のパッドに通して濾過した。有機層を分離して、水で洗浄し、乾燥させて、濾過し、濃縮して、残留物を得、それをエタノールから晶出させた。生成物 1 0 ( 1 5 . 5 3 g 、 7 0 % ) を固体として得た。 D M S O - d <sub>6</sub> 中でのその <sup>1</sup> H N M R パラメータは、この構造について報告されているもの<sup>\*</sup> と非常に類似していた。10

【 実施例 2 】

【 0 2 0 6 】

1 - ( - D - リボフラノシリル ) - 5 - ニトロブリン - 2 ( 1 H ) - オン ( 1 0 、 R = Y = H 、 Z = C H ) 。

【 0 2 0 7 】

5 - ニトロ - 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - - D - リボフラノシリル ) - 2 - ピリドン ( 1 0 、 R = B z 、 Y = H 、 Z = C H ; 1 0 0 m g 、 0 . 1 7 mmol ) とアンモニア飽和メタノール溶液 ( 1 0 m L ) の混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固させ、残留物を E t O H と研和して、沈殿 ( 1 0 、 R = Y = H 、 Z = C H ) を生じ、それを回収し、白色の固体として水から再結晶させた ( 3 7 m g 、 8 1 % ) 。  
<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O ) 3 . 6 4 ( m , 1 H ) , 3 . 9 0 ( m , 1 H ) , 4 . 0 1 ( m , 3 H ) , 5 . 8 9 ( s , 1 H ) , 6 . 4 8 ( d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d d , J = 3 . 2 , 1 0 H z , 1 H ) , 9 . 6 5 ( d , J = 3 . 2 H z , 1 H ) 。20

【 実施例 3 】

【 0 2 0 8 】

3 - ( - D - リボフラノシリル ) - 1 - デアザ - 8 - アザブリン - 2 - オン ( 1 1 、 R = Y = H 、 Z = C H ) 。

【 0 2 0 9 】

D M F ( 2 0 m L ) 中の 1 0 ( R = Y = H 、 Z = C H 、 5 4 m g 、 0 . 2 mmol ) とアジ化ナトリウム ( 2 0 m g 、 0 . 3 mmol ) の混合物を 1 1 0 から 1 2 0 で 1 2 時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固させ、残留物を、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 1 5 % の M e O H でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して 1 1 ( R = Y = H 、 Z = C H ) ( 3 2 m g 、 6 0 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 3 . 5 3 ( m , 1 H ) , 3 . 6 6 ( m , 1 H ) , 3 . 8 8 ( m , 1 H ) , 4 . 1 6 ( d d , J = 5 . 2 , 9 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 7 9 ( m , 1 H ) , 5 . 0 4 ( d , J = 5 . 2 H z , 1 H ) , 5 . 1 7 ( d , J = 6 H z , 1 H ) , 6 . 3 3 ( d , J = 6 H z , 1 H ) , 6 . 4 6 ( d , J = 9 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 0 1 ( d , J = 9 . 6 H z , 1 H ) 。計算値 C <sub>1</sub> <sub>0</sub> H <sub>1</sub> <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> : C , 4 4 . 7 8 ; H , 4 . 5 1 ; N , 2 0 . 8 9 ; 実測値 : C , 4 4 . 6 0 ; H , 4 . 5 3 ; N , 2 0 . 6 0 。40

【 実施例 4 】

【 0 2 1 0 】

3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリル ) - 1 - デアザ - 8 - アザブリン - 2 - オン ( 1 2 、 Y = H 、 Z = C H ) 。

【 0 2 1 1 】

O でアセトン ( 2 5 m L ) と D M F ( 5 0 m L ) の混合物中の 1 1 ( R = Y = H 、 Z = C H ) を濃縮乾固させ、残留物を E t O H と研和して、沈殿 ( 1 0 、 R = Y = H 、 Z = C H ) を生じ、それを回収し、白色の固体として水から再結晶させた ( 3 7 m g 、 7 0 % ) 。50

= C H ) ( 5 . 0 g、 18 . 65 mmol ) の溶液に、 p - T s O H ( 353 mg、 1 . 86 mmol ) および 2 , 2 - ジメトキシプロパン ( 7 . 7 g、 74 . 6 mmol ) を添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を重炭酸ナトリウムで中和し、生成した沈殿を濾過によって除去した。濾液を真空下で濾過し、残留物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> に溶解して、ブラインおよび水で順次洗浄した。有機層を乾燥させて ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、 4 . 0 g ( 75 % ) の 12 ( Y = H、 Z = C H ) を得た。

## 【 0212 】

<sup>1</sup> H N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) 1 . 29 ( s , 3 H ) , 1 . 57 ( s , 3 H ) , 3 . 80 ( m , 1 H ) , 3 . 90 ( m , 1 H ) , 4 . 34 ( m , 1 H ) , 5 . 05 ( m , 1 H ) , 10 5 . 24 ( m , 1 H ) , 6 . 54 ( d , 1 H , J = 5 . 6 Hz ) , 6 . 64 ( d , 1 H , J = 9 . 6 Hz ) , 7 . 78 ( d , 1 H , J = 9 . 6 Hz ) 。

## 【 実施例 5 】

## 【 0213 】

3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリデン - 5 - O - トシリル - - D - リボフラノシリル ) - 1 - デアザ - 8 - アザプリン - 2 - オン ( 13 、 R = p - M e P h S O<sub>2</sub> 、 Y = H、 Z = C H ) 。

## 【 0214 】

C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 50 mL ) およびピリジン ( 50 mL ) 中の 12 ( Y = H、 Z = C H、 5 . 0 g、 16 . 9 mmol ) の溶液に、 0 で p - ジメチルアミノピリジン ( 2 . 47 g、 20 . 3 mmol ) および T s C l ( 3 . 86 g、 20 . 3 mmol ) を添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチル ( 100 mL ) に溶解して、水 ( 2 × 50 mL ) で洗浄した。有機層を乾燥させて ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して 13 ( R = p - M e P h S O<sub>2</sub> 、 Y = H、 Z = C H ) を黄色の固体として得た ( 5 . 9 g、 80 % ) 。この生成物は、不安定であった。

## 【 実施例 6 】

## 【 0215 】

10 ( R = B z 、 Y = H、 Z = C H ) から直接的に 3 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - ジ - O - ベンゾイル - - D - リボフラノシリル ) - 1 - デアザ - 8 - アザプリン - 2 - オン ( 14 、 R ' = R " = B z 、 Y = H、 Z = C H ) 。

## 【 0216 】

10 ( 1 g、 1 . 71 mmol ) 、アジ化ナトリウム ( 167 mg、 2 . 56 mmol ) および N , N - ジメチルホルムアミド ( 28 mL ) の混合物を攪拌し、 110 から 120 で 3 日間加熱した。真空下で溶媒を除去し、残留物を、ヘキサン中 E t O A c でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して 14 を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 5 . 00 ( dd , J = 4 . 4 および 14 Hz , 1 H ) , 5 . 33 ( m , 2 H ) , 5 . 79 ( t , J = 4 . 8 Hz , 1 H ) , 5 . 88 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 44 ( d , J = 9 . 6 Hz , 1 H ) , 6 . 75 ( s , 1 H ) , 7 . 32 - 8 . 08 ( m , 10 H ) , 8 . 14 ( d , 1 H , J = 9 . 6 ) 。

## 【 実施例 7 】

## 【 0217 】

3 , 5 ' - シクロ - 1 - ( - D - リボフラノシリル ) - 1 - デアザ - 8 - アザプリン - 2 - オン ( 15 、 Y = H、 Z = C H ) 。

## 【 0218 】

化合物 14 ( Y = H、 Z = C H、 160 mg、 0 . 35 mmol ) を室温で 1 時間、ナトリウムメトキシド 0 . 5 M メタノール溶液で処理した。その混合物を酢酸で中和して、真空下で蒸発乾固させ、残留物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中 5 % の M e O H でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、 15 ( 54 mg、 62 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 3 . 98 ( t , J = 4 . 4 Hz , 1 H ) , 4 . 13 50

(m, 1 H), 4.61 (t, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.83 (dd, J = 4 および 13.6 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 5.37 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.76 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 6.36 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1 H)。計算値 C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 48.00; H, 4.03; N, 22.39。実測値: 48.10; H, 4.06; N, 22.45。

## 【実施例 8】

## 【0219】

2', 3' - O - イソプロピリジン - 5 - プロモウリジン (17)。

## 【0220】

5 - プロモウリジン (130 g、0.403 mol) をアセトン (1 L) に懸濁させ、攪拌しながら室温で48時間、Et<sub>2</sub>O中1MのHCl (25 mL) で処理した。その混合物を1NのNH<sub>4</sub>OH (pH = 7) で中和し、溶媒を真空下で蒸発させた。残留物をEt<sub>2</sub>Oから晶出させて、(137 g、94%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.48 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.59 (2H, m, H-5'a および H-5'b), 4.12 (1H, brq, H-4'), 4.75 (1H, dd, H-3', J = 3.6, J = 6.4 Hz), 4.92 (1H, dd, H-2', J = 2.4, J = 6.0 Hz), 5.32 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.83 (1H, d, H-1', J = 2.8 Hz), 8.38 (1H, s, H-6), 11.92 (1H, s, NH)。

10

20

## 【実施例 9】

## 【0221】

5' - O - ベンゾイル - 2', 3' - O - イソプロピリジン - 5 - プロモウリジン。

## 【0222】

塩化ベンゾイル (7.7 mL、66.1 mmol) を、0 でピリジン (50 mL) 中の17 (12 g、33.0 mmol) の溶液に一滴ずつ添加した。その混合物を室温で3時間攪拌し、その後、氷-H<sub>2</sub>Oで反応を停止させて、さらに30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンと共に蒸発させた。残留物をEt<sub>2</sub>OAcとH<sub>2</sub>Oとで分配した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub> および H<sub>2</sub>Oで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、MeOHから晶出させた白色の固体 (13.0 g、84%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.70 (1H, br s, NH), 8.01 (2H, m, Bz), 7.65 - 7.45 (3H, m, Bz), 5.74 (1H, d, H-1'), 4.99 (1H, dd, 5'a), 4.91 (1H, dd, 5'b), 4.65 - 4.53 (3H, m, H2', H-3' および H-4'), 1.60 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>)。

30

30

## 【実施例 10】

## 【0223】

5' - O - (4 - フルオロベンゾイル) - 2', 3' - O - イソプロピリジン - 5 - プロモウリジン。

## 【0224】

塩化4 - フルオロベンゾイル (0.9 mL、7.6 mmol) を、0 でピリジン (20 mL) 中の17 (2.5 g、6.88 mmol) の溶液に一滴ずつ添加した。その混合物を室温で1時間攪拌し、その後、氷-H<sub>2</sub>Oで反応を停止させて、さらに30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、トルエンと共に蒸発させた。残留物をEt<sub>2</sub>OAcとH<sub>2</sub>Oとで分配する。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub> および H<sub>2</sub>Oで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュシリカゲルカラム (溶離液:ヘキサン中20%のEt<sub>2</sub>OAc) によって精製して、5' - O - 4 - フルオロベンゾイル - 2', 3' - O - イソプロピリジン - 5 - プロモウリジンを白色の固体として得た (2.91 g、87%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.93 (1H, br s, NH), 8.14 (1H, s, H-6), 8.03 (2H, dd, F-Bz), 7.35 (2H, dd like t,

40

40

50

F - B z ) , 5 . 7 9 ( 1 H , d , H - 1 ' ) , 5 . 1 4 ( 1 H , d , H - 2 ' ) , 4 . 9 2 ( 1 H , b r d d , H - 5 ' a ) , 4 . 5 2 ( 1 H , d d , 5 ' b , J = 3 . 6 , J = 1 1 . 6 H z ) , 4 . 4 6 - 4 . 3 9 ( 2 H , m , H - 3 ' , および H - 4 ' ) , 1 . 5 0 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> ) , 1 . 3 1 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> ) 。

### 【実施例 1 1】

#### 【0 2 2 5】

5 ' - アジド - 5 ' - デオキシ - 2 ' , 3 ' - O - イソプロピリジン - 5 - プロモウリジン ( 1 9 ) 。

#### 【0 2 2 6】

乾燥ピリジン ( 2 0 m L ) 中の 1 7 ( 3 g 、 8 . 3 m m o l ) の溶液に、 0 で M s C 10  
l ( 0 . 7 m L 、 9 . 1 m m o l ) を添加した。その混合物を 1 時間、 0 で攪拌し、その後、別 ( 0 . 1 2 m L ) の M s C 1 を添加して、 1 時間攪拌を継続した。溶媒を蒸発させ、トルエンと 2 回共蒸発させて、残留物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> と H <sub>2</sub> O とで分配した。有機層を分離して、 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で溶媒を除去して、 1 8 を淡黄色の泡沢として得、それをさらに精製せずに次の段階で用いた。 N a N <sub>3</sub> ( 2 . 1 5 g 、 3 3 . 2 m m o l ) を、 D M F 中のその泡沢の溶液 ( 2 0 m L ) に添加し、その混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。室温に冷却後、混合物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルカラム ( 溶離液 : C H C l <sub>3</sub> 中 5 % の M e O H ) によって精製して、ヘキサン中の E t O H 20  
から晶出させた無色の固体として 1 9 ( 2 . 7 8 g 、 8 6 % ) を得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 9 6 ( 1 H , s , N H ) , 8 . 2 7 ( 1 H , s , H - 6 ) , 5 . 8 1 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 1 3 ( 1 H , b r d d , H - 2 ' ) , 4 . 7 6 ( 1 H , d d , H - 3 ' , J = 4 . 4 , J = 6 . 0 H z ) , 4 . 1 5 ( 1 H , q , H - 4 ' ) , 3 . 6 0 ( 2 H , b r d , H - 5 ' a および H - 5 ' b ) , 1 . 4 9 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> ) , 1 . 2 9 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> ) 。

### 【実施例 1 2】

#### 【0 2 2 7】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 1 4 、 Y = O H 、 Z = N ) 。方法 A 。

#### 【0 2 2 8】

D M F ( 1 0 m L ) 中の 1 9 ( 1 g 、 2 . 5 8 m m o l ) の溶液を 1 1 0 から 1 2 0 30  
で 3 0 時間加熱する。真空下で溶媒を除去し、残留物を E t O A c と H <sub>2</sub> O とで分配した。有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて、淡色で結晶質の残留物を残した。 M e O H および E t O A c からの再結晶によって 1 4 ( 6 0 2 m g 、 7 6 % ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 6 7 ( 1 H , s , N H ) , 6 . 3 0 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 2 1 ( 1 H , d , H - 5 ' a ) , 4 . 9 5 - 4 . 8 9 ( 3 H , m , H - 2 ' , H - 3 ' , および H - 4 ' ) , 4 . 6 1 ( 1 H , d , H - 5 ' b ) , 1 . 4 5 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> ) , 1 . 2 4 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> ) 。

#### 【0 2 2 9】

方法 B 。

#### 【0 2 3 0】

D M F ( 3 0 m L ) 中の 5 ' - O - ベンゾイル - 2 ' , 3 ' - O - イソプロピリジン - 5 - プロモウリジン ( 3 . 8 2 g 、 8 . 2 2 m m o l ) および N a N <sub>3</sub> ( 3 . 2 g 、 4 9 . 2 m m o l ) の混合物を 1 1 0 から 1 2 0 で 3 日間加熱した。その混合物を室温に冷却し、不溶性材料を濾過によって除去した。濾液を濃縮乾固させ、残留物を上記のとおり処理して 1 4 ( 2 . 0 g 、 7 9 % ) を得た。

#### 【0 2 3 1】

方法 C 。

#### 【0 2 3 2】

D M F ( 5 0 0 m L ) 中の 5 ' - O - 4 - フルオロベンゾイル - 2 ' , 3 ' - O - イソプロピリジン - 5 - プロモウリジン ( 2 3 g 、 4 7 . 4 m m o l ) および N a N <sub>3</sub> ( 4 . 50

6 g、71.1 mmol)の混合物を110から120で5日間加熱した。その混合物を室温に冷却し、不溶性材料を濾過によって除去した。濾液を濃縮乾固させ、残留物をEtOAcとH<sub>2</sub>Oとで分配した。有機層を蒸発させ、残留物をMeOHおよびEtOAcから晶出させて、19(9.04 g、62.2%)を得た。水性層を蒸発乾固させて、残留物を、有機層の母液の蒸発により得られたものと併せ、フラッシュシリカゲルカラム(ヘキサン:EtOAc、1:1.5)によって精製して、2.1 g、14.5%の14(全収率は76.7%になる)を得た。

#### 【実施例13】

##### 【0233】

9,5'-シクロ-3-(D-リボフラノシリル)-8-アザキサンチン(15, Y = OH, Z = N)。

##### 【0234】

THF:1N HCl(1:1、40mL)中の14(4.1 g、13.35 mmol)の溶液を90で4時間加熱した。その混合物を室温に冷却すると白色の結晶が分離し、それを回収して、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて15(3.5 g、98%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.59(1H, s, NH), 5.98(1H, s, H-1'), 5.74(1H, d, 2'-OH, J = 4.8 Hz), 5.39(1H, d, 3'-OH, J = 7.2 Hz), 4.98(1H, d, H5'a, J = 13.6 Hz), 4.80(1H, dd, H5'b, J = 13.6, J = 4.0 Hz), 4.56(1H, dd like t, H-2), 4.16-4.06(2H, m, H-3'およびH-4')。

#### 【実施例14】

##### 【0235】

6-アミノ-1-(2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボフラノシリル)シトシン(21)。

##### 【0236】

6-アミノシトシン(1.00 g、5.71 mmol)とHMDS(10 mL)の混合物を3時間還流させ、濃縮して固体を得、それを無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 mL)に溶解した。その溶液に、0で1-O-アセチル-2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース(1.92 g、3.81 mmol)およびTMSOTf(1.66 mL、8.59 mmol)を添加し、その混合物を室温で12時間攪拌して、激しく攪拌しながら重炭酸ナトリウム飽和溶液に注入した。その混合物をCHCl<sub>3</sub>(150 mL × 2)で抽出し、併せた抽出物を乾燥させて(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 30:1)によって精製して、化合物21(1.18 g、54%)を白色の泡沫として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 7.97-7.40(m, 15H), 6.18(s, 1H), 6.18(m, 3H), 5.10(s, 1H), 4.65(m, 3H)。

#### 【実施例15】

##### 【0237】

1-(1,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボフラノシリル)-5,6-ジアミノシトシン(23)。

##### 【0238】

H<sub>2</sub>O-AcOH(2:20 mL)中の化合物21(4.00 g、7.01 mmol)の混合物に、10未満でNaNO<sub>2</sub>(551 mg、7.99 mmol)を添加し、0以下で5時間攪拌した。その混合物を濃縮乾固させた後、残留物(粗製22)を水で洗浄し、DMF-H<sub>2</sub>O(50:50 mL)に懸濁させた。ナトリウムハイドロサルファイト(4.88 g、28.03 mmol)をその懸濁液に添加し、その混合物を150で2時間還流させ、この間に生成物を沈殿させた。その沈殿を濾過によって回収し、高真空中で乾燥させて、化合物23(3.10 g、73%、粗製)を緑色の固体として得た。

#### 【実施例16】

## 【0239】

6 - アミノ - 3 - ( 2 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - - D - リボフラノシリル ) - 2 - オキソプリン ( 24 )。

## 【0240】

無水 DMF 中の 23 ( 2.23 g, 3.81 mmol ) の溶液に室温で  $\text{POCl}_3$  ( 0.58 mL, 6.22 mmol ) をゆっくりと添加した。その混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、10 分間、激しく攪拌しながら、重炭酸ナトリウム飽和溶液に注入し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で数回抽出した。併せた有機抽出物を乾燥させて、濃縮し、シリカゲルカラム ( $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 30 : 1$  から  $10 : 1$  ) で精製して、化合物 24 ( 270 mg, 12% )を得た。FAB HRMS  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_8$  についての推定値 594.1625、実測値 594.1626 ( M - H )。

## 【実施例 17】

## 【0241】

6 - アミノ - 3 - ( 2 , 3 - ジ - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリル ) - 2 - オキソプリン ( 25 )。

## 【0242】

$\text{MeOH}$  ( 20 mL ) 中の化合物 24 ( 270 mg, 0.453 mmol ) および n - プチルアミン ( 3 mL ) の混合物を室温で 24 時間攪拌し、濃縮して、EtOAc で洗浄し、高真空により乾燥させて、固体を得た。それをアセトン中の 2,2 - ジメトキシプロパンおよび TSOH で処理した。その混合物を室温で 24 時間攪拌し、トリエチルアミンで中和して、濃縮し、シリカゲルカラム ( $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10 : 1$  ) で精製して、化合物 25 ( 95 mg, 65% ) を固体として得た。

## 【実施例 18】

## 【0243】

6 - アミノ - 5' , 9 - O - アンヒドロ - 3 - ( 2 , 3 - ジ - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリル ) - 2 - オキソプリン ( 26 )。

## 【0244】

DMF 中の化合物 25 ( 50 mg, 0.16 mmol ) およびトリフェニルホスフィン ( 42 mg, 0.16 mmol ) の溶液に室温で DEAD ( 25  $\mu$ L, 0.16 mmol ) をゆっくりと添加した。得られた混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 10 : 1$  から  $5 : 1$  ) によって精製して、化合物 26 ( 20 mg, 55% ) を固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.56 ( s , 2 H ), 6.42 ( s , 1 H ), 4.83 ( d , 1 H ,  $J = 5.6\text{ Hz}$  ), 4.76 ( d , 1 H ,  $J = 3.2\text{ Hz}$  ), 4.71 ( d , 1 H ,  $J = 13.6\text{ Hz}$  ), 4.56 ( d , 1 H ,  $J = 5.6\text{ Hz}$  ), 4.19 ( dd , 1 H ,  $J = 3.6, 13.6\text{ Hz}$  ), 1.45 ( s , 3 H ), 1.24 ( s , 3 H )。

## 【実施例 19】

## 【0245】

6 - アミノ - 5' , 9 - アンヒドロ - 3 - ( - D - リボフラノシリル ) - 2 - オキソ - プリン・HCl 塩 ( 27 )。

## 【0246】

化合物 26 ( 20 mg, 0.065 mmol ) を 5 N の HCl ( 1 mL ) に溶解した。室温で 2 時間攪拌した後、その混合物を濃縮して、 $\text{MeOH}$  ( 3 mL  $\times$  3 ) と共に蒸発させ、 $\text{MeOH}$  と研和して、結晶質の 27 を得、それを回収し、高真空下で乾燥させた ( 10 mg, 51% )。UV  $\lambda_{\text{max}}$  245, 287 nm ( $\text{MeOH}$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 9.81 ( bs , 1 H ), 8.65 ( bs , 1 H ), 8.15 ( s , 1 H ), 6.12 ( s , 1 H ), 5.80 ( s , 1 H ), 5.45 ( s , 1 H ), 4.73 ( d , 1 H ,  $J = 14\text{ Hz}$  ), 4.55 ( m , 1 H ), 4.48 ( dd , 1 H ,  $J = 3.6, 13.6\text{ Hz}$  ), 4.12 ( m , 2 H ); FAB HRMS  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{O}_4$  についての推定値 300.0500, 実測値 300.0497 ( M - H )<sup>-</sup>。

## 【実施例 20】

## 【0247】

5 - ブロモ - 1 - ( 2 , 3 - ジ - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリ ) ウリジン ( 28 、 R = H ) 。

## 【0248】

水 ( 130 mL ) 中のウリジン ( 5.00 g 、 20.48 mmol ) の溶液に室温で Br<sub>2</sub> ( 1.36 mL 、 26.46 mmol ) を一滴ずつ添加した。その反応混合物を室温で 15 時間攪拌して、 35 °C で濃縮し、残留物をエタノールと数回共蒸発させて、結晶質固体を得、それを 2,2 - ジメトキシ - プロパン ( 30 mL ) を含有するアセトン ( 50 mL ) に溶解した。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して固体を得、それをアセトン - ヘキサン ( 1 : 3 ) で洗浄して、化合物 28 ( R = H ) を灰色の固体 ( 5.16 g 、 69% ) として生じた。  
10

## 【実施例 21】

## 【0249】

5' , 6 - O - アンヒドロ - 1 - ( 2 , 3 - ジ - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリ ) バルビツール酸 ( 29 ) 。

## 【0250】

無水エタノール中のカリウム t - ブトキシドの溶液 ( 100 mL ) に、窒素雰囲気下、室温で、化合物 28 ( R = Ts 、 2.0 g 、 5.51 mmol ) を添加した。得られた反応混合物を 2 時間還流させて、冷却し、水 ( 100 mL ) で希釈し、酢酸により中和して、抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 30 : 1 ) によって精製して、化合物 29 ( 1.0 g 、 64% ) を白色の固体として得た。 UV<sub>m a x</sub> 260 nm ( MeOH ) 。  
20

## 【実施例 22】

## 【0251】

6 - アミノ - 2' , 3' - ジ - O - イソプロピリデンウリジン ( 30 ) 。

## 【0252】

アンモニア水中の化合物 29 ( 1.00 g 、 3.54 mmol ) および NH<sub>4</sub>Cl ( 500 mg ) の混合物をスチールボンベに入れて封止して、 60 °C で 15 時間加熱した。その反応混合物を冷却して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1 ) によって精製して、化合物 30 ( 255 mg 、 24% ) を白色の泡沫として得た。 UV<sub>m a x</sub> 270 nm ( MeOH ) ; <sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.60 ( s , 1H ) , 6.85 ( s , 2H ) , 6.15 ( d , 1H , J = 3.2 Hz ) , 5.38 ( t , 1H , J = 4.4 Hz ) , 5.07 ( dd , 1H , J = 3.2 , 6.4 Hz ) , 4.79 ( dd , 1H , J = 4.4 , 6.4 Hz ) , 4.63 ( s , 1H ) , 4.00 ( m , 1H ) , 3.61 ( m , 2H ) 。  
30

## 【実施例 23】

## 【0253】

3 - ( 2 , 3 - ジ - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシリ ) キサンチン ( 33 ) 。

## 【0254】

ジオキサン - 水中の化合物 30 ( 530 mg 、 1.77 mmol ) および NaNO<sub>2</sub> ( 244 mg 、 3.54 mmol ) の溶液に、 0 °C で、 pH 5 まで、 5N の HCl をゆっくりと添加した。得られた混合物を 10 分間攪拌して、重炭酸ナトリウム飽和溶液で中和し、濃縮して紫色の固体を得る。その固体をメタノールに溶解し、不溶性材料を濾過により除去した。濾液を濃縮し、残留物を水に懸濁させて、 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( 1.0 g 、 5.74 mmol ) で処理した。その混合物を 30 分間還流させて ( この時までに、反応溶液の色が緑色になっていた ) 、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 5 : 1 ) によって精製して、化合物 32 ( 830 mg 、 粗製 ) を得た。粗製 32 を酢酸ジエトキシメチル - DMF ( 10 : 10 mL ) に懸濁させて、 90 °C で 2 時間  
40

、そして 150 度で 30 分加熱し、冷却した。真空中で濃縮した後、残留物を水に溶解し、20 分間加熱して、冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で中和して、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1) によって精製して、化合物 33 (200 mg、35%)を得た。

#### 【実施例 24】

##### 【0255】

5',9-O-シクロ-3-(2,3-ジ-O-イソプロピリデン- -D-リボフラノシリル)キサンチン(34)。

##### 【0256】

無水ジオキサン(5 mL)中の33(130 mg、0.40 mmol)およびトリフェニルホスフィン(316 mg、1.21 mmol)の混合物に室温でDEAD(0.19 mL、1.21 mmol)をゆっくりと添加し、その混合物を室温で30分間攪拌して、濃縮し、シリカゲルカラム(CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1)で精製して、化合物 34 (85 mg、68%)を白色の固体として得た。UV<sub>max</sub> 236、265 nm(MeOH); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.27(s, 1H), 7.72(s, 1H), 6.33(s, 1H), 4.87-4.81(m, 3H), 4.74(d, 1H, J = 14.0 Hz), 4.19(dd, 1H, J = 4.0, 14.4 Hz), 1.45(s, 3H), 1.24(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 157, 149, 138, 118, 112, 90, 85, 83, 81, 52, 26, 24。

#### 【実施例 25】

##### 【0257】

5',9-O-シクロ-3-( -D-リボフラノシリル)キサンチン(35)。

##### 【0258】

化合物 34 (50 mg、0.16 mmol)を5NのHCl(1 mL)に溶解して、室温で2時間攪拌し、濃縮して、MeOH(3 mL × 3)と共に蒸発させ、MeOHと研和した。化合物 35 は、無色の結晶として沈殿し、それを回収し、高真空中で乾燥させた(14 mg、98%)。UV<sub>max</sub> 238、264 nm(MeOH); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.26(s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.18(bs, 2H), 6.04(s, 1H), 4.65(d, 1H, J = 12.8 Hz), 4.51(m, 1H), 4.39(dd, 1H, J = 3.2, 13.6 Hz), 4.14(t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.041(d, 1H, J = 4.8 Hz); FAB HRMS C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>についての推定値 265.0573, 実測値 265.0574(M-H)。

#### 【実施例 26】

##### 【0259】

5'-アジド-2',3'-O-イソプロピリデンウリジン(36)。

##### 【0260】

アセトン(200 mL)中のウリジン(10 g、44.60 mmol)、2,2-ジメトキシプロパン(6 mL)およびT<sub>s</sub>O<sub>H</sub>(触媒量)の混合物を1時間還流させて、トリエチルアミンにより中和し、濃縮乾固させた。その残留物を、無水ピリジン(50 mL)およびT<sub>s</sub>C<sub>1</sub>(13.0 g、68.19 mmol)を含有する無水塩化メチレン(130 mL)に溶解した。その混合物を室温で15時間攪拌し、塩化メチレンで希釈して、冷水で数回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、高真空中により乾燥させた。残留物を無水DMF(100 mL)に溶解し、80度で24時間、アジ化ナトリウム(5.80 g、89.22 mmol)で処理した。その混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 30 : 1)によって精製して、化合物 36 (7.6 g、55%)を固体として得た。

#### 【実施例 27】

##### 【0261】

36からの5'-アジド-5'-ブロモ-2',3'-O-イソプロピリデンウリジン(50

19)。

【0262】

36(2.30g、7.44mmol)と、硝酸アンモニウムセリウム(6.52g、11.89mmol)と、無水アセトニトリル(120mL)中のLiBr(768mg、8.84mmol)の混合物を80で30分間加熱し、トリエチルアミンにより中和して、濃縮した。残留物を水とクロロホルムとで分配した。水性層をクロロホルムで抽出して、併せた抽出物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=30:1)によって精製して、化合物19(2.23g、77%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.80(bs, 1H), 7.67(s, 1H), 5.66(d, 1H, J=2.0Hz), 4.86(m, 1H), 4.73(m, 1H), 4.21(m, 1H), 3.59(m, 2H), 1.51(s, 3H), 1.29(m, 3H)。 10

【実施例28】

【0263】

6-アミノ-5', 6-N-アンヒドロ-2', 3'-O-イソプロピリデンウリジン(37)。

【0264】

無水THF(50mL)中の33(1.83g、4.70mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.48g、5.64mmol)の混合物を室温で6時間攪拌した。その後、29%水酸化アンモニウム(20mL)を添加し、その混合物を室温で15時間攪拌して、濃縮し、トルエンと共に蒸発させた。残留物を無水ピリジンに溶解し、1時間還流させて、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1)によって精製して、37(1.10g、82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 10.85(s, 1H), 6.86(d, 1H, J=6.8Hz), 6.37(s, 1H), 4.91(s, 1H), 4.73(dd, 2H, J=5.6, 8.0Hz), 4.45(s, 1H), 3.34(m, 1H), 2.99(d, 1H, J=13.2Hz), 1.41(s, 3H), 1.26(s, 3H)。 20

【実施例29】

【0265】

5', 6-N-アンヒドロ-5, 6-ジアミノ-2', 3'-O-イソプロピリデンウリジン(38)。 30

【0266】

ジオキサン-H<sub>2</sub>O(32:8mL)中の37(900mg、3.04mg)およびNaNO<sub>2</sub>(392mg、5.68mmol)の溶液に、pH5まで、0でHClをゆっくりと添加した。その混合物を10分間攪拌し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で中和して、濃縮した。残留物を水-DMF(10:10mL)に溶解し、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(1.60g、9.20mmol)と共に40分間還流させて、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=5:1)によって精製して、38(800mg、88%)を得た。UV<sub>max</sub> 288nm(MeOH); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.20(bs, 1H), 6.75(d, 1H, J=6.8Hz), 6.39(s, 1H), 5.46(s, 2H), 4.78(d, 1H, J=5.6Hz), 4.68(d, 1H, J=5.6Hz), 4.44(s, 1H), 3.51(m, 1H), 2.91(m, 1H)。 40

【実施例30】

【0267】

38からの5', 9-シクロ-3-(2, 3-O-イソプロピリデン- -D-リボフルノシル)キサンチン(34)。

【0268】

D MFとジエトキシアセテートの無水混合物(5:5mL)中の38(800mg、2.70mmol)の溶液を90で2時間加熱し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で中和して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=5:1)によ 50

って精製して、化合物34(554mg、67%)を得た。

【実施例31】

【0269】

5',9-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリデン- -D-リボフラノシリル)-6-チオキサンチン(39)。

【0270】

1,2-ジクロロエタン(8mL)中の34(50mg、0.13mmol)およびLawesson試薬(64mg、0.16mmol)の混合物を15時間還流させて、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=30:1)によって精製して、化合物39(34mg、78%)を得た。10

【実施例32】

【0271】

5',9-アンヒドロ-3-( -D-リボフラノシリル)-6-チオキサンチン(40)。

【0272】

5NのHCl(1mL)中の39(34mg、0.16mmol)の溶液を室温で2時間攪拌して、濃縮し、MeOH(3mL×3)と共に蒸発させて、MeOHと研和した。40の沈殿結晶を回収し、高真空中で乾燥させた(15mg、50%)。UV<sub>max</sub> 256、341nm(MeOH); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 12.37(s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.03(s, 1H), 4.59(d, 1H, J=13.6Hz), 4.48(m, 1H), 4.41(dd, 1H, J=3.6, 14.0Hz), 4.15(t, 1H, J=4.8Hz), 4.04(d, 1H, J=5.2Hz)。20

【実施例33】

【0273】

5',9-アンヒドロ-3-( -D-リボフラノシリル)-8-アザブリン(41)。

【0274】

1,2-ジクロロエタン(15mL)中の34(110mg、0.36mmol)およびLawesson試薬(220mg、0.54mmol)の混合物を15時間還流させて、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=30:1)によって精製して、39(85mg)を得、それを1.5時間、還流させながら水(5mL)中のラネーニッケル(約200mg)で処理した。その混合物を冷却し、濾過して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1 v/v)によって精製して、6-デオキソ中間体を得、それを5NのHCl(2mL)に溶解して、室温で2時間攪拌し、濃縮して、MeOH(3mL×3)と共に蒸発させ、MeOHと研和して、41を晶出させた。高真空中で乾燥させた後の41の収量は、35mg、39%であった。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.59(s, 1H), 7.57(s, 1H), 5.96(s, 1H), 4.72(d, 1H, J=14Hz), 4.47(s, 1H), 4.36(m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.98(d, 1H, J=5.2Hz)。30

【実施例34】

【0275】

5',9-シクロ-7-デアザ-3-(2,3-O-イソプロピリデン- -D-リボフラノシリル)キサンチン(42)。

【0276】

EtOH(2mL)中の37(100mg、0.36mmol)およびNaOAc(35mg、0.42mmol)の混合物に、70でクロロアセトアルデヒド(0.16mL, 2.5mmol)およびNaOAc(75mg)を添加した。その混合物を15時間還流させて、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=10:1 v/v)によって精製して、42(35mg、32%)を得た。UV<sub>max</sub> 254、328nm(MeOH); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.29(s, 1H) 50

H) , 7.40 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.83 (s, 1H), 4.69 (dd, 2H, J = 5.6, 12.8 Hz), 4.57 (s, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.34 (溶媒ピークに隠されてしまう, 1H)。

### 【実施例 35】

#### 【0277】

5', 9-シクロ-7-デアザ-3-(--D-リボフラノシリル)キサンチン(43)

。

#### 【0278】

70%トリフルオロ酢酸(2mL)中の42(35mg、0.11mmol)の溶液を室温で24時間攪拌して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1 v/v)によって精製して、化合物43(22mg、73%)を得た。UV<sub>max</sub> 254、328 nm(MeOH); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.89 (d, 1H), J = 2.4 Hz), 6.68 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.08 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.02 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 6.0, 14.0 Hz), 3.31 (溶媒ピークに隠されてしまう, 1H)。

### 【実施例 36】

#### 【0279】

1-(2,3,5-トリ-O-ベンゾイル--D-リボフラノシリル)-6-オキソシトシン(49)。

#### 【0280】

6-アミノウラシリル(2.00g、15.74mmol)とHMDS(20mL)の混合物を3時間還流させ、濃縮して固体を得、それを無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)に溶解した。酢酸2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-ペントリボシリル(5.30g、10.51mmol)およびTMSOTf(4.56mL、23.59mmol)を0でその溶液に添加し、その混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を激しく攪拌しながら重炭酸ナトリウム飽和溶液に注入し、CHCl<sub>3</sub>(300mL×2)で抽出して、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 30:1 v/v)によって精製して、化合物49(4.94g、82%)を白色の泡沫として得た。UV<sub>max</sub> 270 nm(MeOH); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 10.75 (s, 1H), 8.00-7.31 (m, 15H), 6.52 (bs, 2H), 6.06 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.64-4.46 (m, 5H)。

### 【実施例 37】

#### 【0281】

5-アミノ-1-(2,3,5-トリ-O-ベンゾイル--D-リボフラノシリル)-6-オキソシトシン(50)。

#### 【0282】

AcOH-H<sub>2</sub>O(5:0.5mL)中の49(238mg、0.42mmol)の溶液に、-5で10分かけてNaNO<sub>2</sub>を添加した。得られた混合物を-5で1時間攪拌して、濃縮し、トルエンと共に蒸発させて、紫色の固体を得、それを酢酸(5mL)およびZn粉末(460mg、7.04mmol)で処理して、70で30分間加熱した。その混合物をCelliteのパッドに通して濾過し、濾液をわずかに緑色の固体に濃縮し、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1 v/v)によって精製して、化合物50(217mg、88%)を得た。

### 【実施例 38】

#### 【0283】

1-(2,3,5-トリ-O-ベンゾイル--D-リボフラノシリル)キサンチン(51)。

#### 【0284】

10

20

30

40

50

50 (4.30 g、7.33 mmol)、T s O H (触媒量)、およびオルトギ酸トリエチル (90 mL) の混合物を室温で24時間攪拌して、濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (C H C l<sub>3</sub> : M e O H = 30 : 1 v/v) で精製して、化合物51 (2.20 g、50%)を得た。

#### 【実施例39】

##### 【0285】

1 - ( - D - リボフラノシル) キサンチン (52)。

##### 【0286】

アンモニア飽和メタノール溶液 (10 mL) 中の化合物51 (500 mg、0.84 mmol) の溶液を室温で24時間攪拌し、濃縮乾固させて、E t O A c で数回洗浄し、乾燥させて、52 (200 mg、84%) を白色の固体として得た。 10

#### 【実施例40】

##### 【0287】

1 - (2,3 - ジ - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシル) キサンチン (53)。

##### 【0288】

52 (150 mg、0.53 mmol)、2,2 - ジメトキシプロパン (2 mL)、アセトン (15 mL) およびT s O H (触媒量) の混合物を2時間還流させて、冷却し、トリエチルアミンにより中和して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l<sub>3</sub> : M e O H = 10 : 1 ~ 4 : 1 v/v) によって精製して、53 (100 mg、5 20 8%)を得た。

#### 【実施例41】

##### 【0289】

5',2 - O - アンヒドロ - 1 - ( - D - リボフラノシル) キサンチン (54)。

##### 【0290】

無水D M F (3 mL) 中の53 (150 mg、0.46 mmol) およびトリフェニルホスフィン (400 mg、1.53 mmol) の溶液にD E A D (0.24 mL、1.5 2 mmol) を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l<sub>3</sub> : M e O H = 30 : 1 ~ 10 : 1 v/v) によって精製して、129 mg (92%) の2',3' - ジ - O - ベンゾイル化生成物を得、それ (0.42 mmol) を5 N のH C l (2 mL) に溶解して、室温で2時間攪拌し、濃縮して、M e O H (4 mL × 3) と共に蒸発させ、M e O H と研和した。晶出させた化合物54 を回収し、高真空中で乾燥させた (34 mg、31%)。 30

#### 【実施例42】

##### 【0291】

1 - (2 - O - アセチル - 3 - デオキシ - O - メトキシカルボニル - - D - エリトロペントフラノシル) - 5 - ニトロピリジン - 2 - オン (56)。

##### 【0292】

T M S - トリフレート (1.486 mL、8.2 mmol、1.5当量) を、0 で無水1,2 - ジクロロエタン (55 mL) 中のシリル化2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロピリジン (997 mg、7.1 mmol、1.3当量) および1,2 - ジ - O - アセチル - 5 - O - カルボメトキシ - 3 - デオキシ - キシロフラノース (55、1.512 g、5.47 mmol、1当量) に添加した。その溶液を室温で8時間攪拌した。N a H C O<sub>3</sub> およびC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> を添加し、得られた混合物を分配した。有機層を水で洗浄して、乾燥させ (N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>)、溶媒を真空中で除去した。残留物を、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中のM e O H の段階的傾斜 (0から1%) でシリカゲルのカラムを用いるクロマトグラフに付して、化合物56 を淡黄色の固体として得た (1.550 g、79.5%)。 40

#### 【実施例43】

##### 【0293】

1 - (2,5 - ジ - O - ベンゾイル - 3 - デオキシ - - D - エリトロペントフラノシ 50

ル) - 5 - ニトロピリジン - 2 - オン ( 5 8 )。

【 0 2 9 4 】

M e O H ( 1 4 . 5 m L ) 中の 5 6 ( 5 1 2 m g 、 1 . 4 5 m m o l 、 1 当量 ) の溶液に M e O N a ( 1 5 7 m g 、 2 . 9 m m o l 、 2 当量 ) を添加した。その溶液を室温で 1 時間攪拌し、その後、 6 N の H C l 水溶液の添加により p H 7 に中和した。溶媒を真空下で除去し、こうして得られた粗製遊離スクレオシド 5 7 を無水トルエンと数回共蒸発させた。ピリジンを添加し、その混合物を 0 に冷却した。塩化ベンゾイル ( 0 . 5 0 3 m L 、 4 . 3 6 m m o l 、 3 当量 ) を一滴ずつ添加し、その溶液を室温で 2 時間攪拌した。ピリジンを真空下で除去し、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> に溶解した残留物を N a H C O <sub>3</sub> 飽和溶液および水で順次洗浄した。有機層を乾燥させて ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の M e O H の段階的傾斜 ( 0 から 1 % ) でシリカゲルのカラムを用いるクロマトグラフに付して、 5 8 を淡褐色の固体として生じた ( 収量 6 5 6 m g 、 9 7 % )。

【 実施例 4 4 】

【 0 2 9 5 】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 - O - ベンゾイル - 3 - デオキシ - - D - エリトロペントラノシル ) - 1 - デアザ - 8 - アザプリン - 2 - オン ( 5 9 )。

【 0 2 9 6 】

D M F ( 2 2 . 4 m L ) 中の 5 8 ( 6 5 0 m g 、 1 . 4 m m o l 、 1 当量 ) の溶液を、アジ化ナトリウム ( 1 3 7 m g 、 2 . 1 m m o l 、 1 . 5 当量 ) の存在下、 1 1 5 で 4 日間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、 2 N の H C l および C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> を添加した。二層を分離し、水性層を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出した。併せた有機層を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 5 0 % の A c O E t の定組成溶離でシリカゲルのカラムを用いるクロマトグラフに付して、 5 9 を白色の固体として生じた ( 収量 2 5 2 m g 、 5 3 . 5 % )。

【 実施例 4 5 】

【 0 2 9 7 】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 3 - デオキシ - - D - エリトロペントラノシル ) - 1 - デアザ - 8 - アザプリン - 2 - オン ( 6 0 )。

【 0 2 9 8 】

M e O H ( 7 m L ) 中の 5 9 ( 2 5 2 m g 、 0 . 7 m m o l 、 1 当量 ) の溶液に M e O N a ( 8 0 . 5 m g 、 1 . 5 m m o l 、 2 当量 ) を添加し、その混合物室温で 1 時間攪拌した。M e O N a は、 6 N の H C l の添加により、 p H 7 に中和しておいたものであった。シリカを添加し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の M e O H の段階的傾斜 ( 0 から 4 % ) でシリカゲルのカラムを用いるクロマトグラムに付して、 6 0 を白色の固体として生じた ( 収量 1 0 8 m g 、 6 2 % )。

【 実施例 4 6 】

【 0 2 9 9 】

9 , 5 ' - シクロ - カルバ - 8 - アザキサントシン ( 6 5 )。

【 0 3 0 0 】

C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 m L ) 中の化合物 ( 6 1 、 5 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) の溶液に E t <sub>3</sub> N ( 1 m L ) 、 D M A P ( 2 2 4 m g 、 2 m m o l ) および塩化メタンスルホニル ( 0 . 2 m L 、 0 . 2 5 m m o l ) を添加し、得られた溶液を室温で 5 時間攪拌した。E t O A c ( 4 0 m L ) を添加し、その希釈溶液を H <sub>2</sub> O ( 5 m L ) で洗浄して、乾燥させた ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 。溶媒を除去して乾固させた。残留物、粗製 6 2 は不安定であり、 D M F ( 1 0 m L ) に溶解することにより、次の段階で直接用いた。その溶液に N a N <sub>3</sub> ( 1 3 0 m g 、 2 m m o l ) を添加し、その混合物を 8 0 で 4 時間攪拌した。固体を濾過によって除去した。濾液を濃縮乾固させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 3 % の M e O H ) によって精製して、アジド ( 6 3 ) をシロップとして得、それを D M F ( 5 m L ) に溶解した。得られた溶液を 1 2 0 で 3 日間加熱した。溶

10

20

30

40

50

媒を除去し、残留物、粗製 6-4 を MeOH (5 mL) に溶解した。その溶液に HCl (1 mL、Et<sub>2</sub>O 中 2N) を添加し、その溶液を室温で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラム (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 10% の MeOH) で精製して、9-5 を固体として得た (15 mg、61 から 40.4%) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 11.53 (br, 1H, NH, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H, OH, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, OH, D<sub>2</sub>O 交換可能), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 1'-H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H, 2'-H), 4.54 (dd, J = 4 Hz, 13 Hz, 3'-H), 3.85 (m, 2H, 5'-H), 2.67 (m, 1H, 4'-H), 1.78, 1.29 (m, 2H, 4"-H)

10

## 【実施例 4-7】

## 【0301】

3,5'-シクロ-4-(D-リボフラノシリル)-vic-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-チオン (70)

無水ジクロロエタン (85 mL) 中の 14 (R' = R'' = Bz, Y = H, Z = CH, 2.0 g, 4.36 mmol)、Lawesson 試薬 (2.0 g) の混合物を 16 時間還流させながら加熱した。その混合物を濃縮乾固させ、残留物を室温で 12 時間、アンモニア飽和メタノール溶液 (80 mL) で処理した。帯黄色の沈殿を吸引により回収して、MeOH で洗浄し、熱水から晶出させて、70 (910 mg, 78%) を帯黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.13 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 4.4 および 13.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。計算値 C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S0.2H<sub>2</sub>O: C, 44.50; H, 3.88; N, 20.76; 実測値: C, 44.25; H, 3.94; N, 20.58。

## 【実施例 4-8】

## 【0302】

3,5'-シクロ-6-クロロ-4-(D-リボフラノシリル)-vic-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-チオン (71, X = Cl)。

30

## 【0303】

冰酢酸 3.5 mL 中の 15 (R' = R'' = H, Y = H, Z = CH; 94 mg, 0.38 mmol) およびクロロスクシンイミド (69 mg) の混合物を 30 分間還流させた。その混合物を濃縮乾固させ、残留物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 1 から 2% の MeOH でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、71 (X = Cl) (43 mg, 40.2%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.06 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.62 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 4 および 13.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 6.23 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)。

40

## 【実施例 4-9】

## 【0304】

3,5'-シクロ-6-ブロモ-4-(D-リボフラノシリル)-vic-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-チオン (71, X = Br)。

## 【0305】

H<sub>2</sub>O (60 mL) 中の 15 (R' = R'' = H, Y = H, Z = CH; 3 g, 11.99 mmol) の攪拌溶液に、室温で Br<sub>2</sub> (0.9 mL) を一滴ずつ添加した。室温で攪拌している間に生成物 71 が沈殿した。その沈殿を吸引によって回収し、MeOH で洗浄して、71 (X = Br, 3.35 g, 85.1%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4

50

. 8 Hz, 1 H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.87 (dd, J = 4 および 14 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 14 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H)。

#### 【実施例 50】

##### 【0306】

3,5'-シクロ-7-プロピルアミノ-4-(-D-リボフラノシリル)-vic-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-オン(72、R = H、R' = n-Pr)。

##### 【0307】

71(X = Br、150 mg、0.456 mmol)とプロピルアミン(15 mL)の混合物を密封ビンの中で16時間、110で加熱した。その混合物を冷却し、プロピルアミンを真空中で除去した。残留物をEtOHと研和し、この時、72(R = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)が白色の固体として沈殿した(45 mg)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 0.89(t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.57(dd, J = 8 および 14.8 Hz, 2 H), 3.12(m, 2 H), 3.87(t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.08(dd, J = 5.2, 12 Hz, 1 H), 4.53(t, J = 4 Hz, 1 H), 4.74(dd, J = 4 および 14 Hz, 1 H), 4.96(d, J = 13.2 Hz, 1 H), 5.11(s, 1 H), 5.33(d, J = 7.2 Hz, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.67(d, J = 4.8 Hz, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 6.17(s, 1 H), 7.56(s, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能)。

#### 【実施例 51】

##### 【0308】

3,5'-シクロ-7-メチルアミノ-4-(-D-リボフラノシリル)-vic-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-オン(72、R = H、R' = Me)。

##### 【0309】

71(X = Br、150 mg、0.456 mmol)とEtOH中33%のMeNH<sub>2</sub>(15 mL)の混合物を密封ビンの中で16時間、110で加熱した。その混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOHと研和した。沈殿生成物を吸引によって回収した(35 mg)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 2.77(d, J = 4.4 Hz, 3 H), 3.87(t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.07(dd, J = 5.2, 12 Hz, 1 H), 4.54(t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.75(dd, J = 3.6 および 13.6 Hz, 1 H), 4.96(d, J = 13.6 Hz, 1 H), 5.05(s, 1 H), 5.34(d, J = 7.6 Hz, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.68(d, J = 4.8 Hz, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 6.18(s, 1 H), 7.56(s, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能)。

#### 【実施例 52】

##### 【0310】

3,5'-シクロ-7-エチルアミノ-4-(-D-リボフラノシリル)-vic-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-オン(72、R = H、R' = Et)。

##### 【0311】

71(X = Br、150 mg、0.456 mmol)とH<sub>2</sub>O中75%のEtNH<sub>2</sub>(15 mL)の混合物を密封ビンの中で16時間、100から110で加熱した。その混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOHと研和した。白色沈殿を吸引によって回収して、72を得た(R = H、R' = Et、38 mg)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.16(t, J = 4.4 Hz, 3 H), 3.20(br s, 2 H), 3.87(t, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.08(dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1 H), 4.54(t, J = 4 Hz, 1 H), 4.74(dd, J = 4 および 13.6 Hz, 1 H), 4.96(d, J = 13.6 Hz, 1 H), 5.11(s, 1 H), 5.33(d, J = 7.2 Hz, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 5.66(d, J = 4.8 Hz, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 6.18(s, 1 H), 7.52(t, J = 5.2 Hz, 1 H, D<sub>2</sub>O 交換可能)。

10

20

30

40

50

## 【実施例 5 3】

## 【0 3 1 2】

3 , 5 ' - シクロ - 7 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノ ) - 4 - ( - D - リボフラノシリ ) - v i c - トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] - ピリジン - 5 - オン ( 7 2 、 R = H 、 R ' = C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H ) 。

## 【0 3 1 3】

7 1 ( X = B r 、 1 5 0 m g 、 0 . 4 5 6 m m o l ) とエタノールアミン ( 7 m L ) の混合物を密封ビンの中で 1 6 時間、 1 0 0 から 1 1 0 で加熱した。その混合物を真空下で濃縮し、残留物を E t O H と研和して、その生成物を晶出させ、それを吸引によって回収して、 5 8 m g の 7 2 ( R = H 、 R ' = C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 3 . 2 3 ( b r s , 2 H ) , 3 . 5 6 ( d d , J = 6 . 4 , 1 2 H z , 2 H ) , 3 . 8 7 ( t , J = 4 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 0 7 ( d d , J = 5 . 2 , 1 2 H z , 1 H ) , 4 . 5 4 ( t , J = 4 H z , 1 H ) , 4 . 7 5 ( d d , J = 4 および 1 4 H z , 1 H ) , 4 . 7 9 ( t , J = 6 H z , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) , 4 . 9 7 ( d , J = 1 4 H z , 1 H ) , 5 . 1 7 ( s , 1 H ) , 5 . 3 4 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) , 5 . 6 8 ( d , J = 4 . 4 H z , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) , 6 . 1 8 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 ( t , J = 6 H z , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) 。

## 【実施例 5 4】

## 【0 3 1 4】

7 - ブチルアミノ - 3 , 5 ' - シクロ - 4 - ( - D - リボフラノシリ ) - v i c - トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 7 2 、 R = H 、 R ' = n - C<sub>4</sub> H<sub>9</sub> ) 。

## 【0 3 1 5】

7 1 ( X = B r 、 1 5 0 m g 、 0 . 4 5 6 m m o l ) とブチルアミン ( 8 m L ) の混合物を密封ビンの中で 1 6 時間、 1 0 0 から 1 1 0 で加熱した。その混合物を真空下で濃縮し、残留物を M e O H と研和して、 7 2 ( R = H 、 R ' = C H<sub>2</sub> P h ) を沈殿させ、それを吸引によって回収した ( 4 2 m g ) 。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 0 . 8 9 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 3 3 ( m , 2 H ) , 1 . 5 3 ( m , 2 H ) , 3 . 1 5 ( b r s , 2 H ) , 3 . 8 7 ( t , J = 4 H z , 1 H ) , 4 . 0 8 ( d d , J = 5 . 2 , 1 1 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 5 3 ( t , J = 3 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 7 4 ( d , J = 4 および 1 4 H z , 1 H ) , 4 . 9 6 ( d , J = 1 3 . 6 H z , 1 H ) , 5 . 1 0 ( s , 1 H ) , 5 . 3 4 ( d , J = 7 . 2 H z , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) , 5 . 6 7 ( d , J = 4 . 4 H z , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) , 6 . 1 7 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 ( b r s , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) 。

## 【実施例 5 5】

## 【0 3 1 6】

7 - アミノ - 3 , 5 ' - シクロ - 4 - ( - D - リボフラノシリ ) - v i c - トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 7 2 、 R = R ' = H ) 。

## 【0 3 1 7】

7 1 ( X = B r 、 1 5 0 m g 、 0 . 4 5 6 m m o l ) とアンモニア水 ( 1 0 m L ) の混合物を密封ビンの中で 1 5 時間、 7 0 で加熱した。その密封ビンを冷却し、 - 7 8 で蓋を開けて、 5 m L の M e O H を添加した。その混合物を室温に温め、沈殿した生成物を回収した ( 1 3 5 m g ) 。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 3 . 8 6 ( ( t , J = 4 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 0 7 ( d d , J = 5 . 2 , 1 1 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 5 3 ( t , J = 4 H z , 1 H ) , 4 . 7 4 ( d d , J = 4 および 1 4 H z , 1 H ) , 4 . 9 6 ( d , J = 1 3 . 6 H z , 1 H ) , 5 . 1 6 ( s , 1 H ) , 5 . 3 4 ( d , J = 6 . 8 H z , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) , 5 . 6 6 ( d , J = 4 . 8 H z , 1 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) , 6 . 1 6 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( s , 2 H , D<sub>2</sub> O 交換可能 ) 。

## 【実施例 5 6】

## 【0 3 1 8】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリ ) 50

- 6 - イミダゾリル - 8 - アザプリン - 2 - オン ( 7 3 、 X = イミダゾリル ) 。

【 0 3 1 9 】

トルエン ( 1 5 m L ) 中の 1 4 ( Y = O H 、 Z = N 、 R ' 、 R " = イソプロピリデン、 5 6 5 m g 、 1 . 8 4 m m o l ) 、 P P h<sub>3</sub> ( 1 . 1 6 g 、 4 . 4 2 m m o l ) 、 イミダゾール ( 0 . 4 4 g 、 6 . 5 1 m m o l ) 、 ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 6 m L 、 9 . 2 m m o l ) およびヨウ素 ( 1 g 、 3 . 8 1 m m o l ) の混合物を 9 5 から 1 0 0 で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、その混合物を真空下で濃縮し、残留物を E t O A c と混合した。不溶性材料を C e l i t e のパッドに通して濾過して、濾液を水、ブラインで洗浄し、乾燥させて ( M g S O<sub>4</sub> ) 、 真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラム ( 溶離液 ; 7 : 3 E t O A c : ヘキサン ) で精製して、ヘキサン中の E t O H から晶出させた 7 3 ( X = イミダゾリル ) を淡黄色の固体 ( 0 . 5 3 6 g 、 8 1 % ) として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 7 . 6 4 ( 1 H , s , 6 - I m ) , 7 . 1 1 ( 1 H , b r s , 6 - I m . ) , 6 . 9 2 ( 1 H , b r s , 6 - I m . ) , 6 . 3 7 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 2 3 ( 1 H , d , H 5 ' a , J = 1 4 H z ) , 4 . 9 2 - 4 . 8 1 ( 3 H , m , H - 2 ' , H - 3 ' , および H 4 ' ) , 4 . 6 6 ( 1 H , d d , H - 5 ' b , J = 4 . 4 , J = 1 4 H z ) , 1 . 4 7 ( 3 H , s , C H<sub>3</sub> ) , 1 . 2 6 ( 3 H , s , C H<sub>3</sub> ) 。

【 実施例 5 7 】

【 0 3 2 0 】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシル ) - 6 - アミノ - 8 - アザプリン - 2 - オン ( 7 4 、 R = H ) 。

【 0 3 2 1 】

トリエチルアミン ( 0 . 3 5 m L 、 2 . 4 8 m m o l ) を、 0 で C H<sub>3</sub> C N ( 1 0 m L ) 中の 7 3 ( 1 5 2 m g 、 0 . 5 m m o l ) 、 D M A P ( 1 5 0 m g 、 1 . 2 3 m m o l ) および塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニル ( 3 7 3 m g 、 1 . 2 3 m m o l ) の混合物に添加した。その混合物を室温で 2 4 時間攪拌し、その後、濃 N H<sub>4</sub> O H ( 2 0 m L ) で処理した。その混合物をさらに 1 2 時間攪拌し、溶媒を真空下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラム ( 溶離液 ; E t O A c : ヘキサン 3 : 1 ) によって精製して、 7 4 ( 1 3 0 m g 、 8 6 % ) を淡黄色の固体として得、それをさらに精製せずに次の段階で直接用いた。

【 実施例 5 8 】

【 0 3 2 2 】

塩酸 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( - D - リボフラノシル ) - 6 - アミノ - 8 - アザプリン - 2 - オン ( 7 5 、 R = R ' = H ) 。

【 0 3 2 3 】

T H F : 1 N H C l ( 1 : 1 、 1 0 m L ) 中の 7 4 ( 1 2 0 m g 、 0 . 3 9 m m o l ) の溶液を 9 0 で 1 時間加熱し、室温に冷却した。溶媒を蒸発させて、 E t O H と数回共蒸発させた。固体残留物を E t O H および H<sub>2</sub> O から晶出させて、 7 5 ( 9 2 m g 、 8 9 % ) を得た。主異性体の<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub> O ) 5 . 9 9 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 0 9 ( 1 H , d , H 5 ' a , J = 1 3 . 6 H z ) , 4 . 9 0 ( 1 H , d d , H 5 ' b , J = 1 3 . 6 , J = 4 . 4 H z ) , 4 . 6 1 ( 1 H , t , H - 4 ' , J = 4 . 4 H z ) , 4 . 1 4 - 4 . 0 6 ( 2 H , m , H - 2 ' および H - 3 ' ) ；副異性体の<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub> O ) 5 . 9 7 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 4 . 9 8 ( 1 H , d , H 5 ' a , J = 1 4 . 0 H z ) , 4 . 8 7 ( 1 H , d d , H 5 ' b , J = 1 4 . 0 , J = 3 . 6 H z ) , 4 . 5 6 ( 1 H , t , H - 4 ' , J = 4 . 4 H z ) , 4 . 1 4 - 4 . 0 6 ( 2 H , m , H - 2 ' および H - 3 ' ) 。

【 実施例 5 9 】

【 0 3 2 4 】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - チオカルボニル - - D - リボフラノシル ) - 8 - アザキサンチン ( 8 2 ) 。

10

30

40

50

## 【0325】

D MF (10 mL) 中の 9, 5' - シクロ - 3 - (- D - リボフラノシリル) - 8 - アザキサンチン (15、826 mg、3.1 mmol) と N, N - チオカルボニルジイミダゾール (800 mg、4.02 mmol) の混合物を 80 で 2 時間加熱した。その混合物を室温に冷却して、溶媒を真空下で除去し、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4 : 1) によって精製して、82 (940 mg、76%) を黄色がかった白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 6.66 (1H, s, H-1') , 5.94 - 5.91 (2H, m, H-2' および H-3') , 5.36 (2H, m, H-4' , および H-5a') , 4.71 (1H, m, H-5' b)。

10

## 【実施例 60】

## 【0326】

9, 5' - シクロ - 3 - (2 - デオキシ - - D - エリトロペントフラノシリル) - 8 - アザキサンチン (83) および 9, 5' - シクロ - 3 - (3 - デオキシ - - D - エリトロペントフラノシリル) - 8 - アザキサンチン (84)。

## 【0327】

過酸化 t - ブチル (30 μL) をジオキサン (15 mL) 中の 82 (470 mg, 1.52 mmol) およびトリス (トリメチルシリル) シラン (1.5 mL, 2.28 mmol) の溶液に 80 でゆっくりと添加し、その混合物を 2 時間還流させた。混合物を真空下で濃縮し、残留物をリカゲルカラム (溶離液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 10% の MeOH) で精製して、83 と 84 の 1 : 1 混合物 (293 mg, 77%) を得、それを、シリカゲルクロマトグラフィーを繰り返すことにより軽度に分離した。後者化合物の<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 5.99 (1H, s, H-1') , 5.15 (1H, m, H-4') , 4.84 (1H, d, H-5' a, J = 14 Hz) , 4.74 (1H, dd, H-5' b, J = 3.6 Hz, J = 14 Hz) , 4.32 (1H, d, H-2' , J = 5.2 Hz) , 2.18 (1H, m, H-3' a) , 1.96 (1H, m, H-3' b)。

20

## 【実施例 61】

## 【0328】

5', 3 - アンヒドロ - 2' , 3' - O - イソプロピリデン - キサントシン (91, Y = OH)。

30

## 【0329】

無水 D MF (5 mL) 中の 2' , 3' - O - イソプロピリデンキサントシン 90 (Y = OH、280 mg、0.86 mmol) とトリフェニルホスフィン (340 mg、1.29 mmol) の混合物に室温で DEAD (0.21 mL, 1.30 mmol) をゆっくりと添加し、その混合物を室温で 30 分間攪拌して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 10 : 1 v/v) によって精製して、化合物 91 (200 mg、76%) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12 - 2.3 (s, 1H) , 7.86 (s, 1H) , 6.40 (s, 1H) , 4.83 (s, 1H) , 4.81 (d, 1H, J = 6.0 Hz) , 4.71 (dd, 1H, J = 2.8, 4.8 Hz) , 4.45 (d, 1H, J = 6.0 Hz) , 3.60 (dd, 1H, J = 2.8, 14.8 Hz) , 1.44 (s, 3H) , 1.23 (s, 3H)。

40

## 【実施例 62】

## 【0330】

5' , 3 - アンヒドロ - キサントシン (92, Y = OH)。

## 【0331】

化合物 91 (Y = OH、200 mg、0.65 mmol) を 5 N の HCl (5 mL) 中で処理し、室温で 2 時間攪拌して、MeOH (5 mL × 3) と共に蒸発させ、MeOH と研和した。化合物 92 を晶出させ、それを回収し、高真空下で乾燥させて、帶黄色の固体を得ることができた (142 mg、82%)。UV <sub>max</sub> 238, 264 nm (MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.38 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H)

50

) , 6 . 2 0 ( s , 1 H ) , 4 . 5 9 - 4 . 5 6 ( m , 4 H ) , 4 . 2 2 ( d d , 1 H , J = 4 . 0 , 5 . 6 H z ) , 3 . 9 1 ( d , 1 H , J = 6 . 0 H z ) , 3 . 7 3 ( d d , 1 H , J = 3 . 2 , 1 4 . 8 H z ) ; F A B H R M S C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>についての推定値 265 . 0 5 7 3 , 実測値 265 . 0 5 8 0 ( M - H ) 。

### 【実施例 6 3】

#### 【0 3 3 2】

9 , 5 ' - シクロ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 7 6 、 R = C H<sub>3</sub> ) 。

#### 【0 3 3 3】

M e I ( 6 2 μ L 、 1 mmol ) を、 D M F ( 5 mL ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 1 4 、 Y = O H 、 Z = N 、 1 5 2 m g 、 0 . 5 mmol ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 7 2 m g 、 1 . 2 5 mmol ) の混合物に添加した。その混合物を室温で 2 0 時間攪拌し、その後、溶媒を真空下で除去した。残留物を E t O A c と H<sub>2</sub>O とで分配し、有機相を乾燥させて ( M g S O<sub>4</sub> ) 、蒸発させた。残留物をシリカゲルカラム ( 溶離液 : E t O A c : ヘキサン 2 : 1 ) で精製して、ヘキサン中の E t O A c から晶出させた表題化合物 ( 1 5 0 m g 、 9 3 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) 6 . 6 8 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 0 5 ( 1 H , d , H 5 ' a , J = 1 4 H z ) , 4 . 9 2 ( 2 H , m , H - 2 ' , および H - 3 ' ) , 4 . 7 4 ( 1 H , d , H - 4 ' , J = 5 . 6 H z ) , 4 . 6 7 ( 1 H , d d , H - 5 ' b , J = 1 4 , J = 4 H z ) , 3 . 4 1 ( 3 H , s , N - C H<sub>3</sub> ) , 1 . 5 8 ( 3 H , s , C H<sub>3</sub> ) , 1 . 3 4 ( 3 H , s , C H<sub>3</sub> ) 。

### 【実施例 6 4】

#### 【0 3 3 4】

9 , 5 ' - シクロ - 1 - メチル - 3 - ( - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 7 7 、 R = C H<sub>3</sub> ) 。

#### 【0 3 3 5】

T H F : 1 N H C l ( 1 : 1 、 1 0 mL ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 1 - メチル - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 7 6 、 9 9 m g 、 0 . 3 1 mmol ) の溶液を 9 0 で 3 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッショナリーカラムクロマトグラフィー ( 溶離液 : C H C l<sub>3</sub> 中 1 2 % の M e O H ) によって精製して、9 , 5 ' - シクロ - 1 - メチル - 3 - ( - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 7 8 m g 、 8 9 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 6 . 0 3 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 7 7 ( 1 H , d , 2 ' - O H , J = 4 . 8 H z ) , 5 . 4 2 ( 1 H , d , 3 ' - O H , J = 6 . 8 H z ) , 5 . 0 3 ( 1 H , b r d , H 5 ' a , J = 1 5 . 2 H z ) , 4 . 8 1 ( 1 H , d , H - 5 ' b , J = 1 4 , J = 4 H z ) , 4 . 5 8 ( 1 H , b r d d , H - 4 ' ) , 4 . 1 0 ( 2 H , m , H - 2 ' , および H - 3 ' ) , 3 . 2 0 ( 3 H , s , N - C H<sub>3</sub> ) 。

### 【実施例 6 5】

#### 【0 3 3 6】

1 - シアノメチル - 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 7 6 、 R = C H<sub>2</sub>C N ) 。

#### 【0 3 3 7】

N a H の鉱物油分散液 ( 6 8 m g 、 1 . 7 1 mmol ) を、 0 で D M E : D M F ( 4 : 1 、 1 0 mL ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 1 4 、 Y = O H 、 Z = N 、 5 0 0 m g 、 1 . 6 3 mmol ) の溶液に添加した。 0 で 1 0 分間攪拌した後、 L i B r ( 2 8 3 m g 、 3 . 2 6 o l ) を添加し、その懸濁液を室温で 1 5 分間攪拌した。 B r C H<sub>2</sub>C N ( 0 . 2 3 m L 、 3 . 2 6 mmol ) を添加して、その混合物を 6 5 で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させて、残留物を E t O A c と H<sub>2</sub>O とで分配した。有機層を乾燥させて ( M g S O<sub>4</sub> ) 、蒸発させた。残留物をフラッショナリーカラムクロマトグラフィー ( 溶離液 50

: C H C l<sub>3</sub> 中 2 % の M e O H ) によって精製して、( 5 6 0 m g 、 9 9 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 6 . 4 7 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 2 7 ( 1 H , d , H 5 ' a , J = 1 4 . 4 H z ) , 5 . 0 1 - 4 . 8 7 ( 5 H , m , H - 2 ' , H - 3 ' , および N - C H<sub>2</sub> C N ) , 4 . 6 7 ( 1 H , d d , H - 5 ' b , J = 1 4 . 4 , J = 4 . 0 H z ) , 1 . 4 7 ( 3 H , s , C H<sub>3</sub> ) , 1 . 2 5 ( 3 H , s , C H<sub>3</sub> ) 。

#### 【実施例 6 6】

##### 【0 3 3 8】

1 - シアノメチル - 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 7 7 、 R = C H<sub>2</sub> C N ) 。

10

##### 【0 3 3 9】

T H F : 1 N H C l ( 1 : 1 、 1 0 m L ) 中のシアノメチル - 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 3 0 0 m g 、 0 . 8 7 m m o l ) の溶液を 9 0 度で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させて、M e O H から晶出させた 1 - シアノメチル - 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 2 6 0 m g 、 9 8 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub> O ) 6 . 0 4 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 0 4 ( 1 H , d , H - 5 ' a , J = 1 3 . 6 H z ) , 4 . 9 1 - 4 . 8 1 ( 2 H , m , H - 5 ' b , および H - 4 ' ) , 4 . 6 2 ( 1 H , m , H - 3 ' または H - 2 ' ) , 4 . 3 8 ( 1 H , m , H - 3 ' または H - 2 ' ) , 4 . 2 0 - 4 . 0 6 ( 2 H , m , N - C H<sub>2</sub> C N ) 。

20

#### 【実施例 6 7】

##### 【0 3 4 0】

1 - O - アセチル - 2 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - - L - リボフラノース ( 2 0 、 L 形 ) 。

##### 【0 3 4 1】

M e O H ( 2 0 0 m L ) 中の L - リボース ( 1 0 g 、 6 6 . 6 m m o l ) の溶液に濃 H<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ( 1 7 7 μ L ) をゆっくりと添加し、その混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。乾燥ピリジン ( 2 0 m L ) を添加し、その混合物を真空下で濃縮した。この工程を 2 回繰り返し、残留物を真空下で乾燥させて、無色の泡沫を得、それを乾燥ピリジン ( 1 0 0 m L ) に溶解して、0 に冷却した。塩化ベンゾイル ( 5 0 m L 、 3 9 9 . 6 m m o l ) を一滴ずつ添加し、その混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。氷 H<sub>2</sub> O を添加し、その混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、トルエン ( 2 0 0 m L 、 2 回 ) と共に蒸発させ、残留物を E t O A c と H<sub>2</sub> O とで分配した。有機相を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 、 H<sub>2</sub> O 、 ブラインで洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、残留物を真空下で一晩乾燥させた。その油性残留物を A c O H ( 8 0 m L ) および無水酢酸 ( 6 . 6 m L ) に溶解し、その混合物を 0 に冷却した。濃 H<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ( 1 . 8 m L ) を一滴ずつ添加した。その混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その後、トルエンと共に蒸発させた。残留シロップを E t O H と研和し、M e O H から固体を再結晶させて、表題化合物 ( 1 9 . 2 g 、 5 7 % ) を白色の結晶として得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) 8 . 0 2 - 7 . 2 4 ( 1 5 H , m , B z H ) , 6 . 3 6 ( 1 H , s , H - 1 ) , 5 . 8 4 ( 1 H , d , H - 2 ) , 5 . 7 2 ( 1 H , d , H - 3 ) , 4 . 7 3 - 4 . 6 8 ( 2 H , m , H - 4 および H - 5 a ) , 4 . 4 4 ( 1 H , m , H - 5 b ) , 1 . 9 2 ( 3 H , s , A c ) 。

30

#### 【実施例 6 8】

##### 【0 3 4 2】

1 - ( 2 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - - L - リボフラノシリル ) - 5 - プロモウラシリル。

##### 【0 3 4 3】

C H<sub>3</sub> C N ( 3 0 m L ) 中の 1 - O - アセチル - 2 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - - L - リボフラノース ( 2 . 3 g 、 4 . 5 5 m m o l ) の溶液をシリル化 5 - プロモウラシリル [ 5 - プロモウラシリル ( 2 . 2 g 、 1 4 . 3 m m o l ) 、 H M D S ( 1 0 m L ) お

40

50

よりT M S C l ( 0 . 2 m L ) から、 8 0 で 2 時間加熱し、その後、溶媒を蒸発させることによって生成したもの]に添加し、その混合物を 0 に冷却した。1 M の S n C l <sub>4</sub> ( 1 3 . 6 m L ) を一滴ずつ添加し、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。その混合物を C H C l <sub>3</sub> ( 1 0 0 m L ) で希釈して、冷飽和 N a H C O <sub>3</sub> で反応を停止させた。その混合物を C e l i t e のパッドに通して濾過し、有機層を分離して、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、蒸発させて、白色の固体を得た。その固体を冷 E t O A c で洗浄し、ヘキサン中の E t O A c から晶出させて、( 2 . 8 5 g 、 9 8 % ) を白色の結晶として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 0 6 ( 1 H , b r s , N H ) , 8 . 0 6 - 7 . 2 9 ( 1 5 H , m , B z ) 7 . 6 8 ( 1 H , s , H - 6 ) , 6 . 2 9 ( 1 H , d , H - 1 ' , J = 6 H z ) , 5 . 8 1 ( 1 H , m , H - 3 ' ) , 5 . 6 5 ( 1 H , t , H - 2 ' , J = 6 H z ) , 4 . 7 7 - 4 . 6 2 ( 3 H , m , H - 4 ' , H - 5 ' a , および 5 ' b ) 。 10

## 【実施例 6 9】

## 【0 3 4 4】

L - 5 - プロモウリジン。

## 【0 3 4 5】

1 - ( 2 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - - L - リボフラノシリル ) - 5 - プロモウラシリル ( 3 g 、 4 . 7 2 m m o l ) を M e O H に溶解し、 0 で M e O H 中のナトリウムメトキシド 4 . 4 M 溶液 ( 1 m L ) で処理して、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を A c O H で中和し、溶媒を真空下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラム ( 溶離液 ; E t O A c : アセトン : E t O H : H <sub>2</sub> O 6 : 1 : 1 : 0 . 5 ) で精製して、 E t O H から晶出させた白色の固体を得た ( 1 . 2 g 、 7 9 % ) 。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 8 2 ( 1 H , s , N H ) , 8 . 4 8 ( 1 H , s , H - 6 ) , 5 . 7 2 ( 1 H , d , H - 1 ' , J = 4 . 4 H z ) , 5 . 4 4 ( 1 H , d , 2 ' - O H , J = 5 . 2 H z ) , 5 . 2 9 ( 1 H , t , J = 4 . 8 H z ) , 5 . 1 0 ( 1 H , d , 3 ' - O H , J = 5 . 2 H z ) , 4 . 0 4 ( 1 H , q , H - 2 ' , J = 4 . 0 , J = 4 . 8 H z ) , 4 . 0 2 ( 1 H , q , H - 3 ' , J = 4 . 0 , J = 4 . 8 H z ) , 3 . 9 8 ( 1 H , m , H - 4 ' ) , 3 . 7 0 ( 1 H , m , H - 5 ' a ) , 3 . 5 7 ( 1 H , m , H - 5 ' b ) 。 20

## 【実施例 7 0】

## 【0 3 4 6】

1 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - L - リボフラノシリル ) - 5 - プロモウリジン ( 1 7 、 L 形 ) 30

E t <sub>2</sub> O 中の H C l の 2 M 溶液 ( 2 m L ) をアセトン ( 2 0 m L ) 中の L - 5 - プロモウリジン ( 1 g 、 3 . 1 m m o l ) の懸濁液に添加し、その混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。その混合物を 1 M の N H <sub>4</sub> O H で中和し、溶媒を真空下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラム ( 溶離液 ; C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中 7 % の M e O H ) で精製して、表題化合物を無色の泡沫として得た ( 9 0 0 m g 、 8 0 % ) 。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 1 . 7 8 ( 1 H , s , N H ) , 6 . 3 4 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 1 4 ( 1 H , d , H 5 ' a , J = 1 4 H z ) , 4 . 8 7 - 4 . 8 4 ( 2 H , m , H - 2 ' , および H - 4 ' ) , 4 . 7 0 ( 1 H , d , H - 3 ' , J = 6 . 0 H z ) , 4 . 5 9 ( 1 H , d d , H - 5 ' b , J = 4 . 4 , J = 1 4 H z ) , 1 . 4 6 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> ) , 1 . 3 4 ( 3 H , s , C H <sub>3</sub> ) 。 40

## 【実施例 7 1】

## 【0 3 4 7】

1 - ( 5 ' - アジド - 5 ' - デオキシ - 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - L - リボフラノシリル ) - 5 - プロモウリジン ( 1 9 、 L 形 )

塩化メタンスルホニル ( 0 . 2 m L 、 2 . 5 4 m m o l ) を、 0 でピリジン ( 1 0 m L ) 中の ( 1 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - L - リボフラノシリル ) - 5 - プロモウリジン ( 1 7 、 L 形、 8 4 0 m g 、 2 . 3 1 m m o l ) の溶液に一滴ずつ添加した。 0 で 1 時間攪拌した後、別の 4 0 μ L の M s C l を添加し、その混合物をさらに 3 0 分間攪拌した。 M e O H ( 2 m L ) の添加によって反応を停止させた。その混合物を真空下 50

で濃縮し、残留溶媒をトルエンと共に蒸発させた(3回)。残留物をEtOAcとH<sub>2</sub>Oとで分配した。有機相を乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させた。残留物を減圧下で一晩乾燥させて、無色の泡沫を得た。DMF中のその泡沫状残留物の溶液(10mL)にNaN<sub>3</sub>(600mg、9.24mmol)を添加し、その混合物を90°で4時間加熱した。不溶材料を濾過して除去し、濾液を蒸発乾固させた。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oとで分配した。有機相を乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(溶離液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中4%のMeOH)で精製して、表題化合物(774mg、89%)を無色の泡沫として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.87(1H, s, NH), 8.27(1H, s, H-6), 5.82(1H, s, H-1'), 5.11(1H, br dd, H-2'), 4.75(1H, dd, H-3', J=4.4, J=6.0Hz), 4.13(1H, q, H-4'), 3.61(2H, br d, H-5' aおよびH-5' b), 1.48(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.27(3H, s, CH<sub>3</sub>)。

### 【実施例72】

#### 【0348】

9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン--L-リボフラノシリル)-8-アザキサンチン(14、Y=OH、Z=N、L形)。

#### 【0349】

1-(5'-アジド-5'-デオキシ-2,3-O-イソプロピリジン--L-リボフラノシリル)-5-ブロモウリジン(500mg、1.29mmol)をDMF(10mL)に溶解し、110から120°で72時間加熱した。その混合物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: CHCl<sub>3</sub>中4%のMeOH)によって精製して、表題化合物(310mg、78%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.67(1H, s, NH), 6.31(1H, s, H-1'), 5.17(1H, d, H5'a, J=14Hz), 4.95-4.89(3H, m, H-2', H-3', およびH4'), 4.62(1H, dd, H-5'b, J=4.0, J=14.0Hz), 1.46(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.23(3H, s, CH<sub>3</sub>)。

### 【実施例73】

#### 【0350】

9,5'-シクロ-3-(--L-リボフラノシリル)-8-アザキサンチン(15、Y=OH、Z=N、L形)。

#### 【0351】

THF:1N HCl(1:1、10mL)中の9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン--L-リボフラノシリル)-8-アザキサンチン(120mg、0.39mmol)の溶液を90°で2時間加熱した。その混合物を真空下で濃縮した。残留溶媒をEtOHと共に蒸発させて、白色の固体を残し、それをEtOHから晶出させて、表題化合物(95mg、92%)を白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.58(1H, s, NH), 5.01(1H, s, H-1'), 5.73(1H, d, 2'-OH, J=4.8Hz), 5.37(1H, d, 3'-OH, J=7.2Hz), 4.99(1H, d, H5'a, J=13.6Hz), 4.79(1H, dd, H5'b, J=13.6, J=4.0Hz), 4.57(1H, dd like t, H-2'), 4.17-4.07(2H, m, H-3' およびH-4')。

### 【実施例74】

#### 【0352】

9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン--D-リボフラノシリル)-6-メチルアミノ-8-アザキサンチン(74、R=CH<sub>3</sub>)。

#### 【0353】

トリエチルアミン(0.4mL、2.83mmol)を、0°でCH<sub>3</sub>CN(10mL) 50

) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 14 、 Y = OH 、 Z = N 、 200 mg 、 0 . 65 mmol ) 、 DMAP ( 200 mg 、 1 . 64 mmol ) および塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニル ( 400 mg 、 1 . 32 mmol ) の混合物に添加し、その混合物を室温で 12 時間攪拌した。 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> ( 2 mL ) を添加し、その混合物をさらに 2 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラム ( 溶離液 ; EtOAc : ヘキサン 3 : 1 ) で精製して、表題化合物 ( 181 mg 、 91 % 、白色の固体) を ( 6 - メチルアミノ : 6 - メチルイミノ ; 20 : 1 ) の混合物として得た。この比率は、アノマープロトンの積分比から決定した。<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 93 ( 1 H , q , 6 - NH , J = 4 . 8 Hz ) , 6 . 34 ( 1 H , s , H - 1' ) , 5 . 15 ( 1 H , d , H - 5' a , J = 14 . 0 Hz ) , 4 . 87 - 4 . 84 ( 2 H , dd , H - 4' , および H - 3' , J = 4 . 4 , J = 5 . 6 Hz ) , 4 . 70 ( 1 H , d , H - 2' , J = 6 . 0 Hz ) , 4 . 59 ( 1 H , dd , H - 5' b , J = 4 . 4 , J = 14 . 0 Hz ) , 2 . 90 ( 3 H , d , N - CH<sub>3</sub> , J = 4 . 8 Hz ) , 1 . 46 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) , 1 . 24 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) 。

#### 【実施例 75】

##### 【0354】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( - D - リボフラノシリル ) - 6 - メチルアミノ - 8 - アザキサンチン ( 75 、 R = CH<sub>3</sub> 、 R' = H ) 。

##### 【0355】

THF : 1N HCl ( 1 : 1 、 5 mL ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 6 - メチルアミノ - 8 - アザキサンチン ( 130 mg 、 0 . 41 mmol ) の溶液を 90 °C で 4 時間加熱した。その反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を EtOH と数回共沸蒸留することによって乾燥させた。固体残留物を EtOH および H<sub>2</sub>O から再結晶させて、表題化合物 ( 97 mg 、 82 % ) を ( 6 - メチルアミノ : 6 - メチルイミノ ; 5 : 1 ) の混合物として得た。この比率は、アノマープロトンの積分比から決定した。主異性体の<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O ) 6 . 03 ( 1 H , s , H - 1' ) , 5 . 04 ( 1 H , d , H - 5' a , J = 13 . 6 Hz ) , 4 . 86 ( 1 H , dd , H - 5' b , J = 3 . 6 Hz , J = 14 Hz ) , 4 . 61 ( 1 H , dd like t , H - 4' , J = 4 . 8 , J = 4 Hz ) , 4 . 15 ( 1 H , t , H - 3' , J = 4 . 8 Hz ) , 4 . 06 ( 1 H , d , H - 2' , J = 5 . 2 Hz ) , 3 . 74 ( 3 H , s , N - CH<sub>3</sub> ) 。

#### 【実施例 76】

##### 【0356】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 6 - ジメチルアミノ - 8 - アザキサンチン ( 73 、 X = N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> ) 。

##### 【0357】

トリエチルアミン ( 0 . 4 mL 、 2 . 83 mmol ) を、 0 °C で CH<sub>3</sub>CN ( 10 mL ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 8 - アザキサンチン ( 14 、 Y = OH 、 Z = N 、 200 mg 、 0 . 65 mmol ) 、 DMAP ( 200 mg 、 1 . 64 mmol ) および塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニル ( 400 mg 、 1 . 32 mmol ) の混合物に添加し、その混合物を室温で 12 時間攪拌した。 Me<sub>2</sub>NH ( 2 mL ) を添加し、その混合物をさらに 3 時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラム ( 溶離液 ; CHCl<sub>3</sub> 中 3 % の MeOH ) で精製して、表題化合物 ( 183 mg 、 84 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 6 . 37 ( 1 H , s , H - 1' ) , 5 . 18 ( 1 H , d , H - 5' a , J = 14 . 4 Hz ) , 4 . 86 ( 2 H , dd like t , H - 4' , および H - 3' , J = 5 . 2 Hz ) , 4 . 68 ( 1 H , d , H - 2' , J = 5 . 6 Hz ) , 4 . 58 ( 1 H , dd , H - 5' b , J = 4 . 0 , J = 14 . 4 Hz ) , 3 . 71 ( 3 H , s , N - CH<sub>3</sub> ) , 3 . 20 ( 3 H , s , N - CH<sub>3</sub> ) , 1 . 46 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) , 1 . 24 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) 。

24 (3H, s, CH<sub>3</sub>)。

【実施例77】

【0358】

9,5'-シクロ-3-(2-D-リボフラノシリル)-6-ジメチルアミノ-8-アザキサンチン(75、R=R'=CH<sub>3</sub>)。

【0359】

THF:1N HCl(1:1、5mL)中の9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン-2-D-リボフラノシリル)-6-ジメチルアミノ-8-アザキサンチン(140mg、0.42mmol)の溶液を90で4時間加熱した。その混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOHと数回共沸乾燥させた。固体残留物をEtOHから再結晶させて、表題化合物(101mg、83%)を白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) 6.05(1H, s, H-1'), 4.96(1H, d, H-5'a, J=14.0Hz), 4.76(1H, dd, H-5'b, J=4.4, J=14.0Hz), 4.57(1H, dd, like t, H-4', J=4.0Hz), 4.11(1H, t, H-3', J=5.2Hz), 3.96(1H, t, H-2', J=5.2Hz), 3.75(3H, s, N-CH<sub>3</sub>), 3.71(3H, s, N-CH<sub>3</sub>)。

【実施例78】

【0360】

9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン-2-D-リボフラノシリル)-6-イソプロピルアミノ-8-アザキサンチン(74、R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

【0361】

0でCH<sub>3</sub>CN(10mL)中の9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン-2-D-リボフラノシリル)-8-アザキサンチン(200mg、0.65mmol)、DMAP(200mg、1.64mmol)および塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニル(400mg、1.32mmol)の混合物にトリエチルアミン(0.4mL、2.83mmol)を添加した。その混合物を室温で12時間攪拌し、その後、イソプロピルアミン(2mL)で処理して、その混合物を室温でさらに3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュシリカゲルカラム(溶離液:CHCl<sub>3</sub>中2%のMeOH)によって精製して、表題化合物(162mg、72%、淡黄色の固体として)を得た。この比率は、アノマープロトンの積分比から決定した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.86(1H, d, 6-NH, J=8.0Hz), 6.33(1H, s, H-1'), 5.14(1H, d, H-5'a, J=14.0Hz), 4.87-4.84(2H, dd, H-4', およびH-3', J=4.0, J=6.0Hz), 4.71(1H, d, H-2', J=6.0Hz), 4.58(1H, dd, H-5'b, J=4.0, J=14.0Hz), 3.38(1H, m, N-CHMe<sub>2</sub>), 1.46(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.24(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.21(3H, s, N-CHMe<sub>2</sub>), 1.19(3H, s, N-CHMe<sub>2</sub>)。

【実施例79】

【0362】

9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン-2-D-リボフラノシリル)-6-ブチルアミノ-8-アザキサンチン(74、R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)。

【0363】

0でCH<sub>3</sub>CN(10mL)中の9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン-2-D-リボフラノシリル)-8-アザキサンチン(14、Y=OH、Z=N、200mg、0.65mmol)、DMAP(200mg、1.64mmol)および塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニル(400mg、1.32mmol)の混合物にトリエチルアミン(0.4mL、2.83mmol)を添加し、その混合物を室温で12時間攪拌した。n-BuNH<sub>2</sub>(2mL)を添加し、その混合物を室温でさらに2時間攪拌し

10

20

30

40

50

た。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッショナリーカガルカラム（溶離液：CHCl<sub>3</sub>中2%のMeOH）によって精製して、表題化合物（225mg、95%、白色の固体）を得た。この比率は、アノマープロトンの積分比から決定した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.00(1H, t, 6-NH, J=5.6Hz), 6.33(1H, s, H-1'), 5.16(1H, d, H-5'a, J=14.0Hz), 4.88-4.84(2H, dd, H-4', およびH-3', J=4.0, J=6.0Hz), 4.71(1H, d, H-2', J=6.0Hz), 4.60(1H, dd, H-5'b, J=4.0, J=14.0Hz), 3.41(2H, m, N-Bu), 1.59-1.52(2H, m, N-Bu), 1.46(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.27-1.28(2H, m, N-Bu), 1.24(3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.90(3H, t, N-Bu, J=5.6)。

## 【実施例80】

## 【0364】

9,5'-シクロ-3-(2-D-リボフラノシリル)-6-ブチルアミノ-8-アザキサンチン（75、R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、R'=H）。

## 【0365】

THF:1N HCl(1:1、10mL)中の9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン-2-D-リボフラノシリル)-6-ブチルアミノ-8-アザキサンチン（74、R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、150mg、0.41mmol）の溶液を室温で24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をCHCl<sub>3</sub>とH<sub>2</sub>Oとで分配した。水性層を真空下で蒸発させて、表題化合物（96mg、85%、白色粉末）を得た。この比率は、アノマープロトンの積分比から決定した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) 6.00(1H, s, H-1'), 4.94(1H, d, H-5'a, J=13.6Hz), 4.76(1H, dd, H-5'b, J=13.6Hz), 4.54(1H, dd like t, H-4', J=3.6), 4.12(1H, dd like t, H-3', J=5.2Hz), 3.96(1H, d, H-2', J=5.2Hz), 3.40(2H, m, N-Bu), 1.59-1.52(2H, m, N-Bu), 1.37-1.28(2H, m, N-Bu), 0.90(3H, t, N-Bu, J=7.2Hz)。

## 【実施例81】

## 【0366】

9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン-2-D-リボフラノシリル)-6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-ヒドロキシアミノ-8-アザキサンチン（74、R=OTHP）。

## 【0367】

0でCH<sub>3</sub>CN(10mL)中の9,5'-シクロ-3-(2,3-O-イソプロピリジン-2-D-リボフラノシリル)-8-アザキサンチン（200mg、0.65mmol）、DMAP（200mg、1.64mmol）および塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニル（400mg、1.32mmol）の混合物にトリエチルアミン（0.4mL、2.83mmol）を添加し、その混合物を室温で16時間攪拌した。O-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-ヒドロキシリルアミン（1g）を添加し、その混合物をさらに12時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をフラッショナリーカガルカラム（溶離液：CHCl<sub>3</sub>中2%のMeOH）によって精製して、表題化合物（243mg、92%）を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 10.68(1H, s, NH), 6.26(1H, s, H-1'), 5.14(2H, m, H5'a, およびH-1"-THP), 4.96-4.84(3H, m, H-2', H-3', およびH5'b), 4.62(1H, m, H-4'), 3.80(1H, m, THP), 3.48(1H, m, THP), 1.71(2H, m, THP), 1.49(2H, m, THP), 1.46(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.23(3H, s, CH<sub>3</sub>).

## 【実施例82】

20

30

40

50

## 【0368】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシル ) - 6 - メトキシルアミノ - 8 - アザキサンチン ( 74 、 R = O C H<sub>3</sub> )。

## 【0369】

0 で C H<sub>3</sub> C N ( 10 m L ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシル ) - 8 - アザキサンチン ( 177 m g 、 0 . 58 m m o 1 ) 、 D M A P ( 200 m g 、 1 . 64 m m o 1 ) および塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニル ( 400 m g 、 1 . 32 m m o 1 ) の混合物にトリエチルアミン ( 0 . 4 m L 、 2 . 83 m m o 1 ) を添加した。その混合物を室温で 16 時間攪拌し、その後、乾燥ビリジン ( 10 m L ) 中の塩酸メトキシルアミン ( 1 g ) の溶液で処理して、その混合物をさらに 12 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュシリカゲルカラム ( 溶離液 : C H C l<sub>3</sub> 中 2 % の M e O H ) によって精製して、表題化合物 ( 168 m g 、 86 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 10 . 53 ( 1 H , s , N H ) , 6 . 24 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 14 ( 1 H , d , H 5 ' a , J = 14 . 4 H z ) , 4 . 92 - 4 . 83 ( 3 H , m , H - 2 ' , H - 3 ' , および H 4 ' ) , 4 . 55 ( 1 H , d d , H - 5 ' b , J = 4 . 0 , J = 14 . 4 H z ) , 3 . 78 ( 3 H , s , N O C H<sub>3</sub> ) , 1 . 45 ( 3 H , s , C H<sub>3</sub> ) , 1 . 24 ( 3 H , s , C H<sub>3</sub> ) 。

## 【実施例 83】

## 【0370】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( - D - リボフラノシル ) - 6 - メトキシアミノ - 8 - アザキサンチン ( 75 、 R = O C H<sub>3</sub> 、 R ' = H )。

## 【0371】

T F A : H<sub>2</sub> O ( 2 : 1 、 6 m L ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシル ) - 6 - メトキシルアミノ - 8 - アザキサンチン ( 74 、 R = O C H<sub>3</sub> 、 80 m g 、 0 . 23 m m o 1 ) の溶液を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、 E t O H と数回共蒸発させて、残留物を C H C l<sub>3</sub> と H<sub>2</sub> O とで分配した。水性層を真空下で蒸発させ、残留物をシリカゲルカラム ( 溶離液 : C H C l<sub>3</sub> 中 12 % の M e O H ) によって精製して、表題化合物 ( 44 m g 、 60 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub> O ) 5 . 95 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 4 . 92 ( 1 H , d , H 5 ' a , J = 14 . 0 H z ) , 4 . 74 ( 1 H , d d , H - 5 ' b , J = 4 . 0 , J = 14 . 0 H z ) , 4 . 61 ( 1 H , d d like t , H - 4 ' , J = 4 . 4 H z ) , 4 . 13 ( 1 H , t , H - 3 ' , J = 4 . 8 H z ) , 4 . 03 ( 1 H , d , H - 2 ' , J = 5 . 2 H z ) , 3 . 78 ( 3 H , s , N - O M e ) 。

## 【実施例 84】

## 【0372】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシル ) - 6 - ベンジルアミノ - 8 - アザキサンチン ( 74 、 R = C H<sub>2</sub> P h )。

## 【0373】

0 で C H<sub>3</sub> C N ( 10 m L ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシル ) - 8 - アザキサンチン ( 14 、 Y = O H 、 Z = N 、 200 m g 、 0 . 65 m m o 1 ) 、 D M A P ( 200 m g 、 1 . 64 m m o 1 ) および塩化トリイソプロピルベンゼンスルホニル ( 400 m g 、 1 . 32 m m o 1 ) の混合物にトリエチルアミン ( 0 . 4 m L 、 2 . 83 m m o 1 ) を添加し、その混合物を室温で 16 時間攪拌した。 B n N H<sub>2</sub> ( 2 m L ) を添加し、その混合物をさらに 12 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をフラッシュシリカゲルカラム ( 溶離液 : E t O A c : ヘキサン 3 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 218 m g 、 85 % 、白色の固体) を ( 6 - ベンジルアミノ : 6 - ベンジルイミノ ; 13 . 3 : 1 ) の混合物として得た。この比率は、アノマープロトンの積分比から決定した。( D M S O - d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub> O ) 7 . 366 - 7 . 26 ( 5 H , m , B n ) , 6 . 33 ( 1 H , s , H - 1 ' ) , 5 . 13 ( 1 H , d , H - 5 ' a , J = 14 . 4 H z ) , 4 . 87 ( 2 H , m , H - 3 ' , および H - 4 ' ) 。

, 4 . 7 1 ( 1 H , d , H - 2 ' , J = 5 . 6 Hz ) , 4 . 6 5 - 4 . 5 9 ( 4 H , m , H - 5 ' b , および CH<sub>2</sub> Ph ) , 1 . 4 7 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) , 1 . 2 5 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> )。

#### 【実施例 8 5】

##### 【0 3 7 4】

9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( - D - リボフラノシリル ) - 6 - ベンジルアミノ - 8 - アザキサンチン ( 7 5 、 R = CH<sub>2</sub> Ph 、 R ' = H )。

##### 【0 3 7 5】

T H F : 1 N H C l ( 1 : 1 、 1 0 mL ) 中の 9 , 5 ' - シクロ - 3 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリジン - - D - リボフラノシリル ) - 6 - ベンジルアミノ - 8 - アザキサンチン ( 1 0 0 mg 、 0 . 2 5 mmol ) の溶液を 9 0 度で 4 時間加熱した。その混合物を室温に冷却し、真空下で溶媒を除去した。残留物を CHCl<sub>3</sub> と H<sub>2</sub>O とで分配した。水性相を真空下で蒸発させ、残留物をフラッシュシリカゲルカラム ( 溶離液 : CHCl<sub>3</sub> 中 1 0 % の MeOH ) によって精製して、表題化合物 ( 7 4 6 mg 、 8 5 % ) を白色の固体として得た。  
10

#### 【実施例 8 6】

##### 【0 3 7 6】

3 - ベンジルオキシメチル - 5 - ブロモ - 1 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリデン - 5 ' - O - トリチル - - D - リボフラノシリル ) ウラシル ( 1 3 3 )。

##### 【0 3 7 7】

塩化ベンジルオキシメチル ( 9 . 4 g 、 6 0 mmol ) を、 0 度で乾燥 D M F ( 4 0 0 mL ) 中の 1 3 2 ( 3 0 g 、 5 0 mmol ) および D B U ( 1 0 g 、 6 0 mmol ) の機械攪拌溶液に一滴ずつ添加した。その混合物を 0 度さらに 5 時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物を塩化メチレン ( 4 0 0 mL ) と水 ( 2 0 0 mL ) とで分配した。有機層を分離し、水 ( 2 × 2 0 0 mL ) で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。残留物を塩化メチレンに溶解し、溶離剤として塩化メチレンを用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフに付して、次の段階に用いるために十分純粋な 3 5 . 5 g ( 9 2 % ) の 1 3 3 をシロップとして得た。C<sub>3</sub><sub>9</sub>H<sub>3</sub><sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> についての計算値 : C , 6 4 . 5 5 ; H , 5 . 1 4 ; Br , 1 1 . 0 1 ; N , 3 . 8 6 . 実測値 : C , 6 4 . 7 3 ; H , 5 . 3 3 ; Br , 1 0 . 8 9 ; N , 3 . 8 3 。<sup>1</sup> H N M R ( Me<sub>2</sub>SO - d<sub>6</sub> ) 7 . 8 6 ( s , 1 H , H - 6 ) , 7 . 3 5 ( m , 2 H , 2 OH , Ph ) , 5 . 8 4 ( d , 1 H , H - 1 ' , J<sub>1 , 2</sub> = 2 . 4 Hz ) , 5 . 4 8 ( ABq , 2 H , NC<sub>2</sub> , J<sub>g e m</sub> = 1 0 . 0 Hz ) , 4 . 8 1 ( m , 2 H , H - 2 ' 3 ' ) , 4 . 7 0 ( s , 2 H , PhCH<sub>2</sub> ) , 4 . 3 8 ( m , 1 H , H - 4 ' ) , 3 . 3 9 ( d , 2 H , H - 5 ' , 5 " ) , 1 . 5 8 , 1 . 3 5 ( 各 2 s , 3 H , i Pr ) 。  
30

#### 【実施例 8 7】

##### 【0 3 7 8】

3 - ベンゾイルオキシメチル - 5 - シアノ - 1 - ( 2 , 3 - O - イソプロピリデン - 5 ' - O - トリチル - - D - リボフラノシリル ) ウラシル ( 1 3 4 )。

##### 【0 3 7 9】

D M F ( 4 0 0 mL ) 中の 1 3 2 ( 3 6 . 0 g 、 5 0 mmol ) およびシアノ化ナトリウム ( 6 g 、 7 5 mmol ) の混合物を 8 0 度で 5 時間加熱し、その後、真空下で濃縮した。残留物を水 ( 8 0 0 mL ) と酢酸エチル ( 4 0 0 mL ) とで分配した。有機層を水 ( 3 × 4 0 0 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下で濃縮し、残留物を、溶離剤として n - ヘキサン - 酢酸エチル ( 1 7 : 3 v / v ) を用いるクロマトグラフに付して、次の段階に用いるために十分純粋な 1 3 4 ( 2 6 . 5 g 、 8 0 % ) をシロップとして得た。C<sub>4</sub><sub>0</sub>H<sub>3</sub><sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> についての計算値 : C , 7 1 . 5 2 ; H , 5 . 5 5 ; N , 6 . 2 4 . 実測値 : C , 7 1 . 3 1 ; H , 5 . 6 7 ; N , 6 . 2 4 。<sup>1</sup> H N M R ( Me<sub>2</sub>SO - d<sub>6</sub> ) 8 . 0 5 ( s , 1 H , H - 6 ) , 7 . 3 1 ( m , 2 H , 2 OH , Ph ) , 5 . 7 4 ( d , 1 H , H - 1 ' , J<sub>1 , 2</sub> = 2 . 4 Hz ) , 5 . 4 7 ( ABq ,  
40

2 H, NCH<sub>2</sub>, J<sub>gem</sub> = 10.0 Hz), 4.82 (m, 2 H, H-2', 3'), 4.71 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.34 (m, 1 H, H-4'), 3.38 (d, 2 H, H-5', 5''), 1.60, 1.39 (各 2 s, 3 H, iPr)。

## 【実施例 88】

## 【0380】

7-アミノ-3-ベンゾイルオキシメチル-6-エトキシカルボニル-1-(2,3-O-イソプロピリデン-5'-O-トリチル--D-リボフラノシリル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1 H, 3 H)-ジオン(135)。

## 【0381】

エタノール中のナトリウムエトキシド(200 mLのエタノールに700 mgの金属ナトリウムを溶解することによって調製したもの)中の134(10 g、14.8 mmol)およびシアノ酢酸エチル(2.5 g)の溶液を30分間還流させながら加熱した。その反応混合物を水(200 mL)で希釈し、上清をデカントすることによって沈殿を回収した。残留物をクロロホルムに溶解して、その溶液を硫酸ナトリウム乾燥させ、溶離剤としてヘキサン-酢酸エチル(7:3 v/v)を用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーによって精製した。非晶質粉末として化合物135(8.5 g、75%)を得た。10

## 【0382】

C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>H<sub>2</sub>Oについての計算値: C, 67.33; H, 5.74; N, 6.98. 実測値: C, 67.38; H, 5.63; N, 6.74。<sup>1</sup>H NMR(Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) 8.91 (s, 1 H, H-5), 7.30 (m, 2 OH, Ph), 5.77 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 5.28 (ABq, 2 H, NCH<sub>2</sub>, J<sub>gem</sub> = 10.0 Hz), 5.19 (d, 1 H, H-1', J<sub>1',2'</sub> = 0.2 Hz), 4.90 (m, 1 H, H-2'), 4.60 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.39 (q, 2 H, CH<sub>2</sub>Me), 4.30-4.45 (m, 2 H, H-3', 4'), 3.35 (m, 2 H, H-5', 5''), 1.59 (s, 3 H, iPr), 1.41 (t, 3 H, CH<sub>2</sub>Me), 1.34 (s, 3 H, iPr)。20

## 【実施例 89】

## 【0383】

7-アミノ-6-エトキシカルボニル-1-(2,3-O-イソプロピリデン--D-リボフラノシリル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1 H, 3 H)-ジオン(136)。30

## 【0384】

化合物135(7.7 g、10 mmol)、10% Pd/C(3.6 g)、エタノール(200 mL)および酢酸エチル(200 mL)を、水素雰囲気下、初期圧40 p.s.iのParr水素化装置の中で、40時間、室温で振盪した。濾過によって触媒を除去し、エタノール(3 × 150 mL)で洗浄した。併せた濾液および洗液を真空下で濃縮乾固させて、136(4.0 g、75%)、無色の粉末、融点 > 300 を得た。この生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、その構造と一致した。この生成物を次の段階で直接用いた。40

## 【実施例 90】

## 【0385】

6-エトキシカルボニル-1-(2,3-O-イソプロピリデン--D-リボフラノシリル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4,7(1 H, 3 H, 8 H)-トリオン(137)。

## 【0386】

50% 酢酸水溶液50 mL中の136(2.1 g、5 mmol)の氷冷混合物を、攪拌しながら亜硝酸ナトリウム(1 g、14.5 mmol)で処理した。その混合物を室温に徐々に温め、一晩放置した。真空下で溶媒を蒸発させ、極微量の酢酸をトルエンと共に沸除去了。残留物を水と研和し、濾過によって無色の沈殿を回収して、少量のエタノールで洗浄し、乾燥させて、137(1.9 g、90%)を非晶質粉末として得た。この生成物50

の<sup>1</sup> H NMRスペクトルは、その構造と一致した。この生成物を次の段階で直接用いた。

**【実施例 9 1】**

**【0 3 8 7】**

8, 5' - シクロ - 6 - エトキシカルボニル - 1 - ( 2, 3 - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシリル ) ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 2, 4, 7 ( 1 H, 3 H, 8 H ) - トリオン ( 138 )。

**【0 3 8 8】**

テトラヒドロフランおよび水 ( 19 : 1 v / v, 75 mL ) 中の 137 ( 1.7 g, 4 mmol ) およびトリフェニル - ホスフィン ( 1.4 g, 5 mmol ) の還流混合物に、その反応混合物のわずかに黄色い色が持続するまで、アゾジカルボン酸ジエチルを一滴ずつ添加した ( 約 0.8 ~ 1 mL ) 。真空中で溶媒を除去し、残留物を、先ずトルエンで、続いて塩化メチレン - 酢酸エチル ( 7 : 3 v / v ) で溶離するシリカゲルカラムで精製した。化合物 138 ( 1.2 g, 74 % ) を無色の粉末として得た。融点 > 300 。

<sup>1</sup> H NMRは、その構造と一致した。

**【実施例 9 2】**

**【0 3 8 9】**

8, 5' - シクロ - 6 - エトキシカルボニル - 1 - ( - D - リボフラノシリル ) ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 2, 4, 7 ( 1 H, 3 H, 8 H ) - トリオン ( 139 )。

**【0 3 9 0】**

化合物 138 ( 200 mg, 0.5 mmol ) を室温で 90 % トリフルオロ酢酸に溶解して、その溶液を一晩保存し、その後、真空中で蒸発させた。固体残留物をエタノールと数回研和し、空気乾燥させて、139 ( 181 mg, 99 % ) を得た。融点 > 300 。

<sup>1</sup> H NMRは、その構造と一致した。

**【実施例 9 3】**

**【0 3 9 1】**

8, 5' - シクロ - 1 - ( - D - リボフラノシリル ) ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 2, 4, 7 ( 1 H, 3 H, 8 H ) - トリオン - 6 - カルボキサミド ( 140 )。

**【0 3 9 2】**

化合物 139 ( 100 mg, 0.27 mmol ) を室温で一晩、アンモニア水 ( 約 5 mL ) で処理し、アンモニアを蒸発させた。固体残留物をエタノールから再結晶させて、140 ( 87 mg, 95 % ) を得た。融点 > 300 。<sup>1</sup> H NMRは、その構造と一致した。

**【実施例 9 4】**

**【0 3 9 3】**

8, 5' - シクロ - 6 - シアノ - 1 - ( - D - リボフラノシリル ) ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 2, 4, 7 ( 1 H, 3 H, 8 H ) - トリオン ( 141 )。

**【0 3 9 4】**

ジオキサン ( 5 mL ) 中の 140 ( 34 mg, 0.1 mmol ) およびピリジン ( 0.5 mmol ) の氷冷溶液に、攪拌しながら無水トリフルオロ酢酸 ( 0.5 mL ) を添加した。その混合物を室温でさらに 3 時間攪拌した。水 ( 2 mL ) の添加によって反応を停止させ、その混合物を真空中で濃縮乾固させた。残留物をトルエンと共に沸乾燥させ、その後、エタノール - 水から再結晶させて、141 ( 24 mg, 78 % ) を得た。融点 > 300 。IR ( KBr ) 2220 cm<sup>-1</sup> ( CN )。

**【0 3 9 5】**

生物学的方法

**【実施例 9 5】**

**【0 3 9 6】**

フラビウイルス科ウイルス用の候補化合物の抗ウイルス試験

Huh7 細胞における HCV レプリコン系

10

20

30

40

50

HCVレブリコンを有するHu h 7細胞は、10%ウシ胎仔血清、1×可欠アミノ酸、Pen-S tr ep - G lu（それぞれ、100単位/L、100μg/L、および2.92mg/L）およびG 4 1 8（500から1000μg/mL）を補足したD M E M培地（高グルコース、無ピルビン酸塩）中で培養することができる。抗ウイルススクリーニングアッセイは、G 4 1 8を含有しない同培地中で次のようにして行うことができる。細胞を対数増殖期にしておくために、細胞を96ウェルプレートに低密度（例えば、ウェルあたり細胞数1000）で接種する。細胞摂取直後に試験化合物を添加し、それらをインキュベータの中で3から7日間、37℃でインキュベートする。その後、培地を除去し、細胞を全RNA抽出（レブリコンRNA+宿主RNA）のために準備する。その後、レブリコンRNAを実時間RT-PCR（Q-RT-PCR）プロトコルで増幅して、定量することができる。  
10

### 【0397】

レブリコンRNAの定量で観察される差は、試験化合物の抗ウイルス能を表す一つの方法である。典型的な実験では、負の対照において非活性化合物を用いて、比較できる量のレブリコンを生成する。これは、両方の設定でのHCV RT-PCRについての測定閾サイクルがほぼ同じであるという理由で推断することができる。こうした実験において化合物の抗ウイルス有効度を表す一つの方法は、試験化合物の閾RT-PCRサイクル（C<sub>t</sub><sub>試験化合物</sub>）からの負の対照の平均閾RT-PCRサイクル（C<sub>t</sub><sub>負</sub>）の減算である。この値は、C<sub>t</sub>（C<sub>t</sub>=C<sub>t</sub><sub>試験化合物</sub>-C<sub>t</sub><sub>負</sub>）と呼ばれる。C<sub>t</sub>値3.3は、レブリコン生成の1-10g減少を表す。  
20

### 【0398】

正の対照として、7のHCV C<sub>t</sub>を示す組換えインターフェロンアルファ-2a（R o f e r o n - A、H o f f m a n n - R o c h e , N J , U S A )を一緒に使う。さらに、これらの化合物各々を、系列希釈（典型的には、100、33、10、3および1μM）で試験することができる。各濃度についてのC<sub>t</sub>値によって、50%有効濃度（E<sub>C</sub><sub>50</sub>）を計算することができる。

### 【0399】

#### 抗ウイルス活性を判定するための細胞培養系

上記アッセイは、細胞系およびウイルス病原体を変えることによってフラビウイルス科の他のメンバーに適応させることができる。これらの抗ウイルス化合物の効力を判定する方法論には、H o l b r o o k M Rら, V i r u s R e s . 2 0 0 0 , 6 9 , 3 1 ; M a r k l a n d W ら, A n t i m i c r o b . A g e n t s . C h e m o t h e r . 2 0 0 0 , 4 4 , 8 5 9 ; D i a m o n d M S ら, J . V i r o l . 2 0 0 0 , 7 4 , 7 8 1 4 ; J o r d a n I ら, J . I n f e c t . D i s . 2 0 0 0 , 1 8 2 , 1 2 1 4 ; S r e e n i v a s a n V ら, J . V i r o l . M e t h o d s 1 9 9 3 , 4 5 ( 1 ) , 1 ; もしくはB a g i n s k i S G ら, P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 2 0 0 0 , 9 7 ( 1 4 ) , 7 9 8 1 によって記載されているような標準的な技法の変形、または実時間RT-PCR法が挙げられる。一例として、Hu H 7細胞におけるHCVレブリコン系（L o h m a n n V ら, S c i e n c e . 1 9 9 9 , 2 8 5 ( 5 4 2 4 ) , 1 1 0 ）またはそれらの変形（B l i g h t ら, 2 0 0 0 ）を用いることができる。  
40

### 【0400】

#### 抗ウイルス活性を判定するための細胞培養系

上記アッセイは、細胞系およびウイルス病原体を変えることによってフラビウイルス科の他のメンバーに適応させることができる。これらの抗ウイルス化合物の効力を判定する方法論には、H o l b r o o k M R ら, V i r u s R e s . 2 0 0 0 , 6 9 ( 1 ) , 3 1 ; M a r k l a n d W ら, A n t i m i c r o b . A g e n t s . C h e m o t h e r . 2 0 0 0 , 4 4 ( 4 ) , 8 5 9 ; D i a m o n d M S ら, J . V i r o l . 2 0 0 0 , 7 4 ( 1 7 ) , 7 8 1 4 ; J o r d a n I ら, J . I n f e c t . D i s . 2 0 0 0 , 1 8 2 , 1 2 1 4 ; S r e e n i v a s a n V ら, J . V i r o l . M 50

ethods 1993, 45(1), 1; もしくは Baginski SGら, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2000, 97(14), 7981によって記載されているような標準的な技法の変形、または実時間 RT-PCR 法が挙げられる。具体的には、HuH7 細胞における HCV レプリコン系 (Loehmann Vら, Science, 1999, 285(5424), 110) またはそれらの変形 (Bligh Vら, 2000) を用いることができる。

## 【0401】

生物学的試験結果。

## 【0402】

上記アッセイを用い、HCV RNA 複製の阻害について化合物を試験した。結果の例を下の表に示す。

## 【0403】

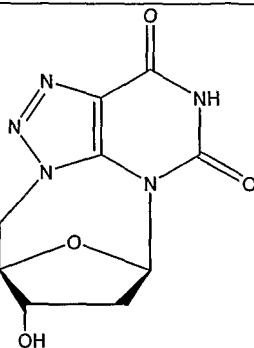
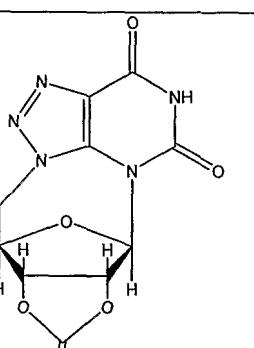
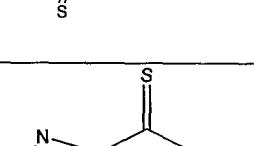
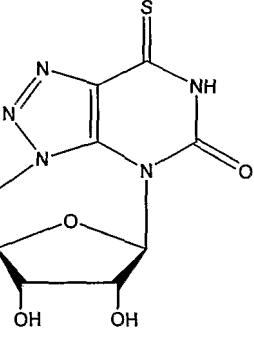
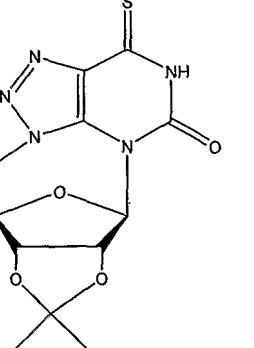
## 【表1】

ID	構造	100 μM での ΔCt HCV	EC50 (μM) ΔCt HCV
15 (Y = H, Z = CH)		4.48	20
15 (Y = OH, Z = N)		6.3	<10

20

30

71 (X = Br)		5.9	<1	10
71 (X = Cl)		6.0	<0.7	20
70		7.0	1	30
75 (R = R' = H)		5.3	0.7	40
15 (Y = H, Z = N)		3.6	<10	

				
83 (Y = OH, Z = N)		2.1	60	10
82 (Y = OH, Z = N)		4.7	12	20
15 (Y = SH, Z = N)		3.61	<6	30
73 (X = SH)		4.1	25	40

82 (Y = H, Z = CH)		2.6	10
77 (R = CH <sub>3</sub> )		5.9	0.4
77 (R = CH <sub>2</sub> CN)		4.7	<6
83 (Y = H, Z = CH)		5.1	<6

10

20

30

40

75 (R = R' = Me)		2.4	
75 (R = Me, R' = H)		6.4	<6
75 (R = OMe, R' = H)		6.5	<5
72 (R = H, R' = Me)		6.6	<1

35		6.0	4	10
27		6.6	<3	20
72 (R = R' = H)		5.7	4.5	30
65		2.4		40

## 【実施例 9 6】

## 【0 4 0 4】

化合物 15 (Y = H、Z = CH) は、HCV に対してインビトロ抗ウイルス活性を示した。特に、この化合物は、幾つかのヒト細胞系統では毒性を示さなかった。スイス系非近親交配マウスでは、6日間連続、100 mg / kg 以下でそれを与えた時、非毒性は明白であった。(28日モニターして、) 死亡したマウスも、有意に体重が減少したマウスもいなかった。アカゲザルへの 20 mg / kg の経口投与および静脈内投与、いずれによっ

ても、有害反応はまったく生じなかった。

#### 【0405】

これらの毒性データを基に、慢性HCV感染チンパンジーの14日間治療（経口、5mg/kg/日で毎日）を行った。ウイルスRNAを慢性感染チンパンジーの血清サンプルから四重で抽出し、それらのウイルスRNAペレットをRNアーゼ非含有水に溶解した。その後、これらのRNAサンプルを、HCV核酸の存在および量のために、実時間RT-PCR（Applied Biosystems, Foster City, CA）によって増幅した。HCVのためのプライマーおよびプローブは、Primer Express（Applied Biosystems）を用いて設計した。この方法論についてのさらなる詳細は、出版される（Stuyverら, 2002; Antimicrob Agents Chemother. に原稿提出）。10

#### 【0406】

結果は、未治療サンプルにおけるウイルス量との比較で表す。各サンプルについてのウイルス量の計算は、闘RT-PCRサイクルの4つの独立した測定値（Ct値）を基にした。各日のサンプルについて、平均±SDを計算した。後者を用いて、観察されたウイルス量変化を表した。

#### 【0407】

二匹のチンパンジー[ヨーゼフ（Joseph）(5.14 log<sub>10</sub> IU/mL HCV)およびヘッピー（Heppie）(5.69 log<sub>10</sub> IU/mL HCV)]を、14日間、5mg/kg/日で経口的に治療した。観察されたウイルス量変化を下（図1）にまとめると20

1. HCVウイルス量において、同様の減少が、両方のチンパンジーで観察された；
2. 初回量の投与後24時間までに観察されたウイルス量の変化はなかった；
3. 4日目、HCVウイルス量における最大の減少0.8 log<sub>10</sub> IU/mLが、ヘッピーで、0.5 log<sub>10</sub> IU/mLが、ヨーゼフで観察された（両者平均0.67 log<sub>10</sub> IU/mL）；
4. ウイルス量は、14日目まで平均0.43 log<sub>10</sub> IU/mLで抑制されたままでだった。

#### 【0408】

血液学および血液化学レポート。0日目および14日目のサンプルを、血液学的および血液化学パラメータについて分析した。本質的には、基線に変化はなく、治療後、サンプルを観察した。評価したすべてのパラメータは、この研究を通して正常範囲に留まった。30

#### 【0409】

慢性感染チンパンジーに5mg/kg/日で毎日投与された化合物15（Y=H、Z=CH）は、結果として、4日目にウイルス量の有意な減少をもたらした。血液学的および血液化学パラメータの変化は、観察されなかった。

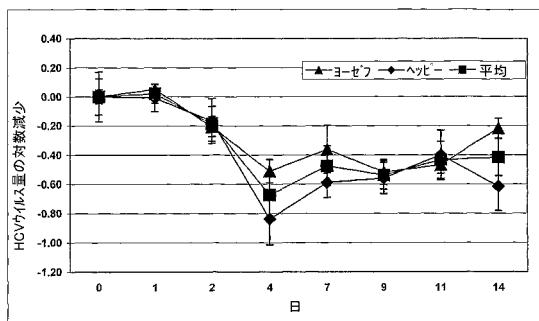
#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0410】

【図1】一日一回、5mg/kg/日で化合物15（Y=H、Z=CH）を用いる慢性HCV感染チンパンジーの経口治療中のHCVウイルス量を示す折れ線グラフである。40

## 【図1】

Figure 1: 一日一回、5mg/kg/日で化合物15(Y=H, Z=CH)を用いる慢性HCV感染チンパンジーの経口治療中のHCVウイルス量



## 【手続補正書】

【提出日】平成17年4月1日(2005.4.1)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

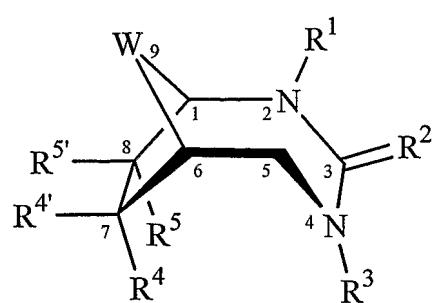
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

治療有効量の式(I):

## 【化1】



(I)

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒ

ドロキシル、アルコキシ、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) R<sup>1</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(e) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'<sub>2</sub>であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f) R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(g) あるいは、R<sup>2</sup>が-NR'である場合には、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-NR'と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5~7員環を形成することができ；または

(h) R<sup>2</sup>が-CR'<sub>2</sub>である場合には、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-CR'<sub>2</sub>と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5~7員環を形成することができ；または

(i) R<sup>2</sup>が-CR'<sub>2</sub>である場合、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-CR'<sub>2</sub>と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができ；または

(j) Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によってその医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

#### 【請求項2】

R<sup>5</sup>および/またはR<sup>5'</sup>が、OHである、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項3】

R<sup>5</sup>またはR<sup>5'</sup>が、アミノ酸残基である、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項4】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項3に記載の方法。

#### 【請求項5】

前記アミノ酸残基が、L-バリンである、請求項3に記載の方法。

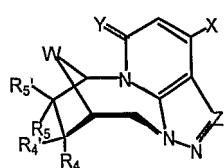
#### 【請求項6】

Wが酸素である、請求項1に記載の方法。

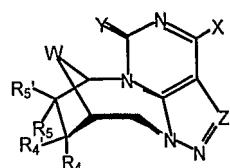
#### 【請求項7】

有効量の一般式1(A-D)：

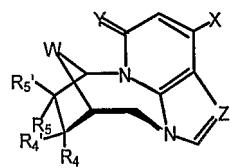
## 【化2】



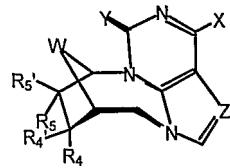
1 (A)



1 (B)



1 (C)



1 (D)

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(e) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c'</sup>R<sup>c''</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

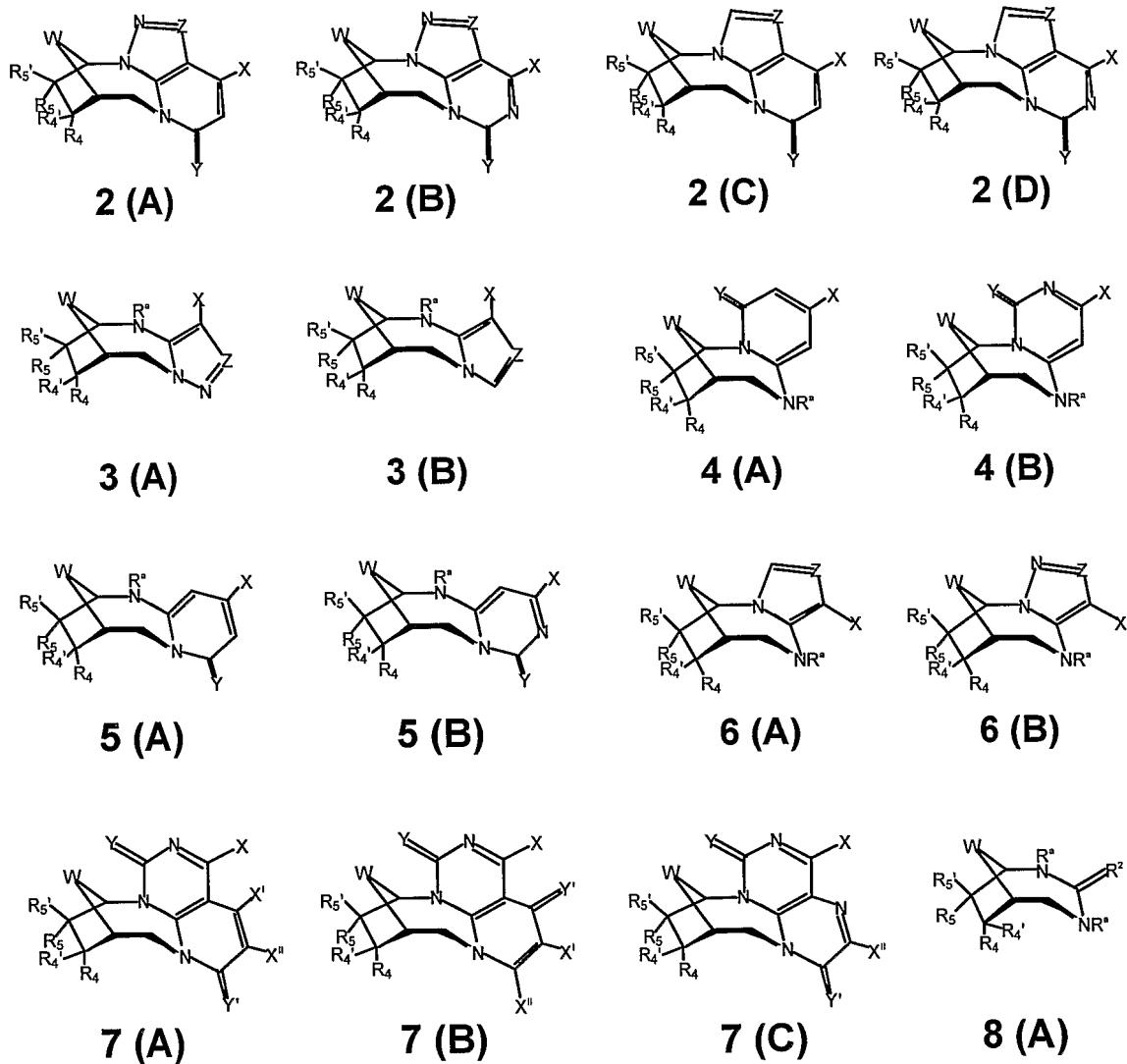
(g) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>およびR<sup>c''</sup>は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

## 【請求項8】

有効量の一般式2(A-D)、3(A-B)、4(A-B)、5(A-B)、6(A-B)、7(A-C)または8(A)：

## 【化3】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'2であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(e) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(f) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

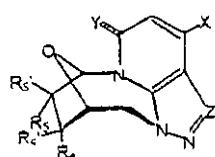
(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

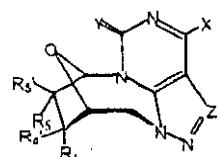
#### 【請求項 9】

有効量の一般式 1 (E - H) :

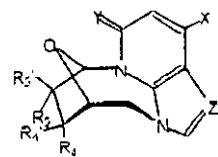
#### 【化 4】



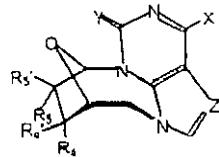
1 (E)



1 (F)



1 (G)



1 (H)

(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(e) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン (F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c'</sup>R<sup>c''</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(f) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(g) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

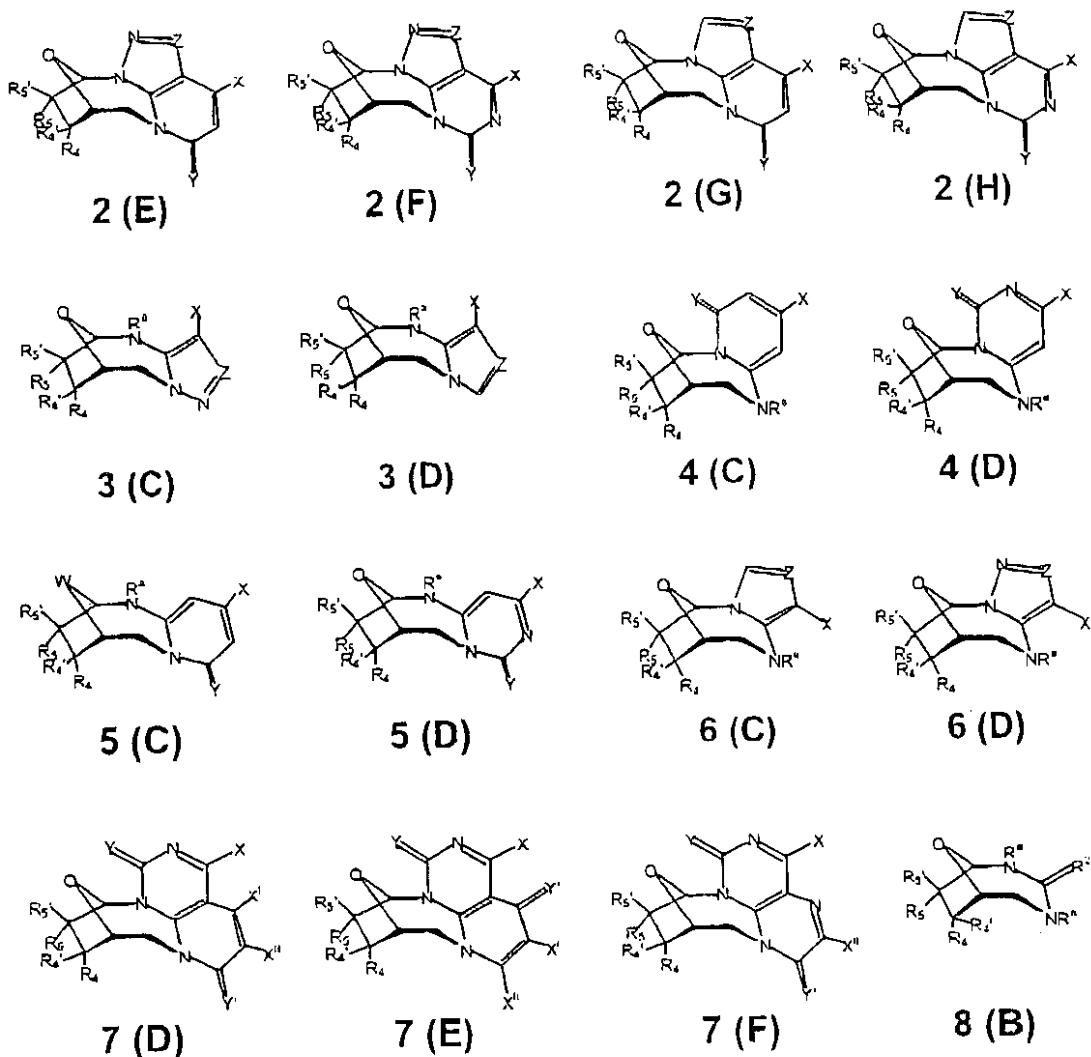
#### 【請求項 10】

前記化合物が、式 1H の化合物である、請求項 9 に記載の方法。

#### 【請求項 11】

有効量の一般式 2 (E - H)、3 (C - D)、4 (C - D)、5 (C - D)、6 (C - D)、7 (D - F) または 8 (B) :

【化5】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'2であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(e) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(f) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

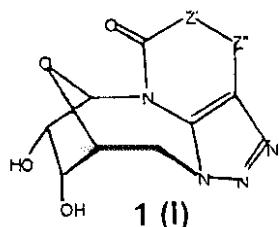
(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

【請求項 1 2】

有効量の一般式：

【化 6】



(式中、

(a) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、C<sub>1</sub>H、C<sub>1</sub>X または N であり；

(b) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン (F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c'</sup>R<sup>c''</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

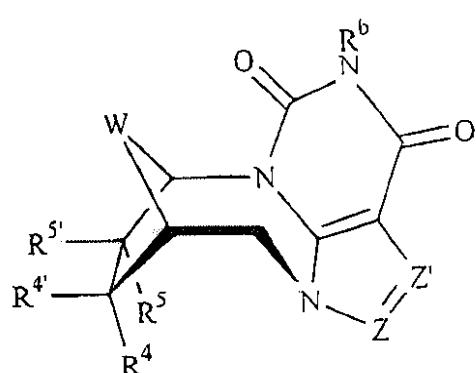
(c) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

【請求項 1 3】

有効量の下記一般式：

【化 7】



(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはア

ミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ"は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(e) 各X、X'およびX"は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c'</sup>R<sup>c''</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(g) R<sup>b</sup>は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>またはNR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>であり；および

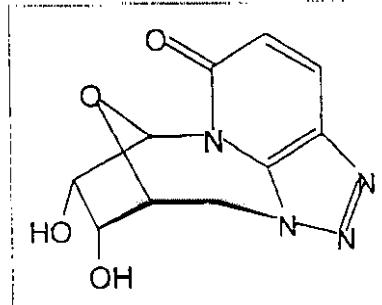
(h) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>およびR<sup>c''</sup>は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

#### 【請求項14】

有効量の下記一般式：

#### 【化8】

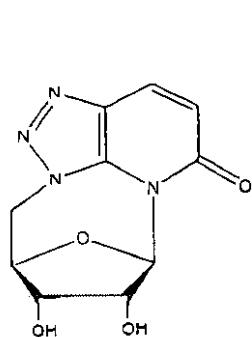


の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

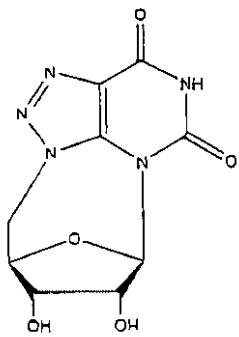
#### 【請求項15】

有効量の下記一般式：

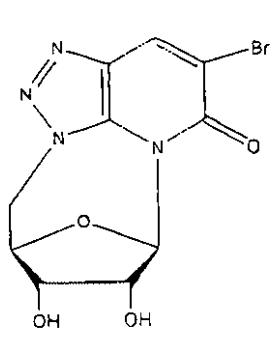
【化9】



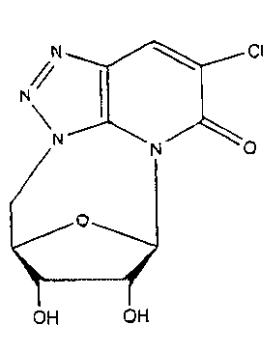
1 (J)



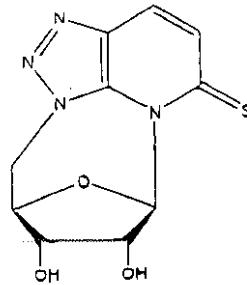
1 (K)



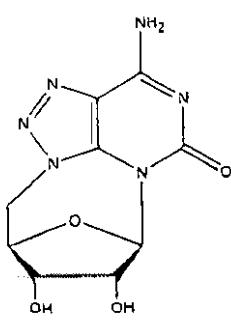
1 (L)



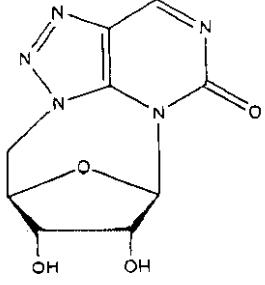
1 (M)



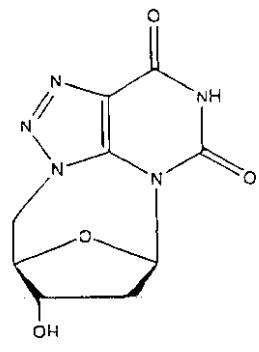
1 (N)



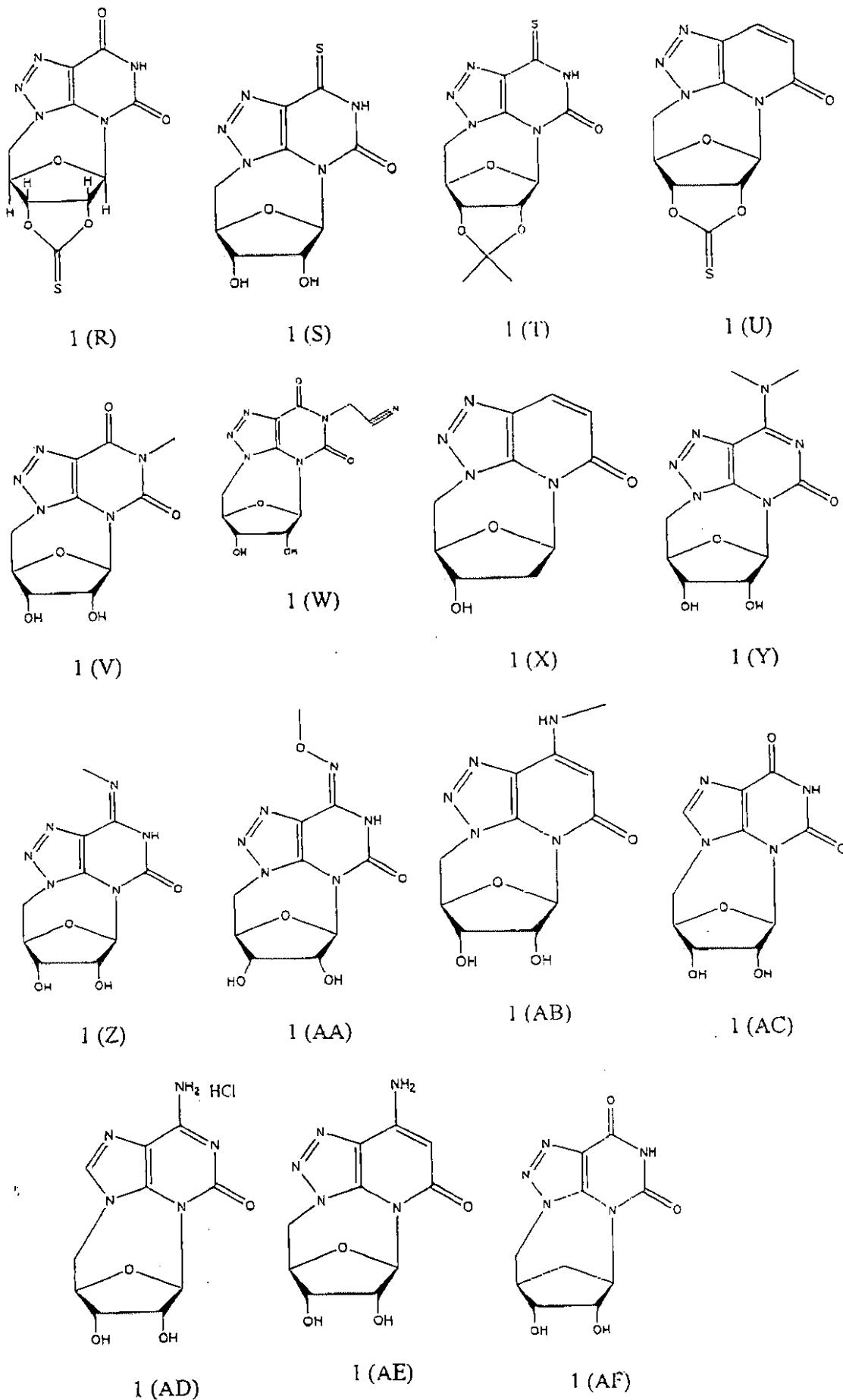
1 (O)



1 (P)



1 (Q)



の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与すること

を含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

【請求項16】

前記化合物が、式15の化合物である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記化合物が、式10の化合物である、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

一つまたはそれ以上の抗ウイルス薬と組み合せておよび/または交互に、場合によって医薬適合性担体と共に宿主に投与することをさらに含む、請求項7から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS(ペグ修飾インターフェロンアルファ-2a)、INFERGEN(インターフェロンアルファコン-1)、OMNIFERON(天然インターフェロン)、ALBUFERON、REBIF(インターフェロンベータ-1a)、オメガインターフェロン、経口インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ-1b、インターロイキン-10、IP-501、メリメボティブVX-497、AMANTADINE(Symmetrel)、HEPTAZyme、IDN-6556.、XTL-002、HCV/MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN(サイモシンアルファ-1)、CEPLENE(二塩酸ヒスタミン)、VX 950/LY 570310、ISIS 14803、IDN-6556およびJTK 003から成る群より選択される、請求項18に記載の方法。

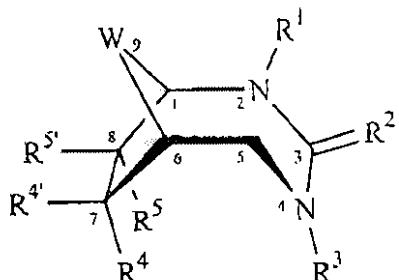
【請求項20】

前記宿主がヒトである、請求項1または7から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

下記一般式(I)：

【化10】



(I)

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>1</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複

素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(e) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'<sub>2</sub>であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f) R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(g) あるいは、R<sup>2</sup>が-NR'である場合には、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-NR'と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5 ~ 7員環を形成することができ；または

(h) R<sup>2</sup>が-CR'<sub>2</sub>である場合には、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-CR'<sub>2</sub>と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5 ~ 7員環を形成することができ、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>であり；または

(i) R<sup>2</sup>が-CR'<sub>2</sub>である場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、一緒にになって5員環を形成し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、一緒にになって6員環を形成するか；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>と、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>とが一緒にになって、6 - 6融合二環式環構造を形成することができる。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

#### 【請求項22】

R<sup>5</sup>および/またはR<sup>5'</sup>が、OHである、請求項21に記載の化合物。

#### 【請求項23】

R<sup>5</sup>またはR<sup>5'</sup>が、アミノ酸残基である、請求項21に記載の化合物。

#### 【請求項24】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項23に記載の化合物。

#### 【請求項25】

前記アミノ酸残基が、L-バリンである、請求項23に記載の化合物。

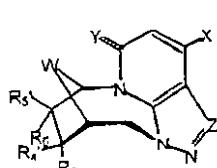
#### 【請求項26】

Wが酸素である、請求項20に記載の化合物。

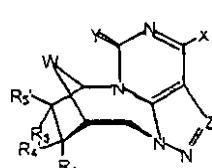
#### 【請求項27】

一般式1(A-D)：

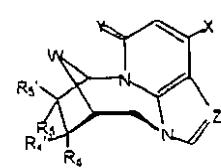
#### 【化11】



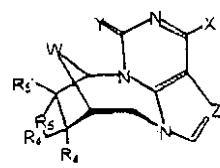
1 (A)



1 (B)



1 (C)



1 (D)

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

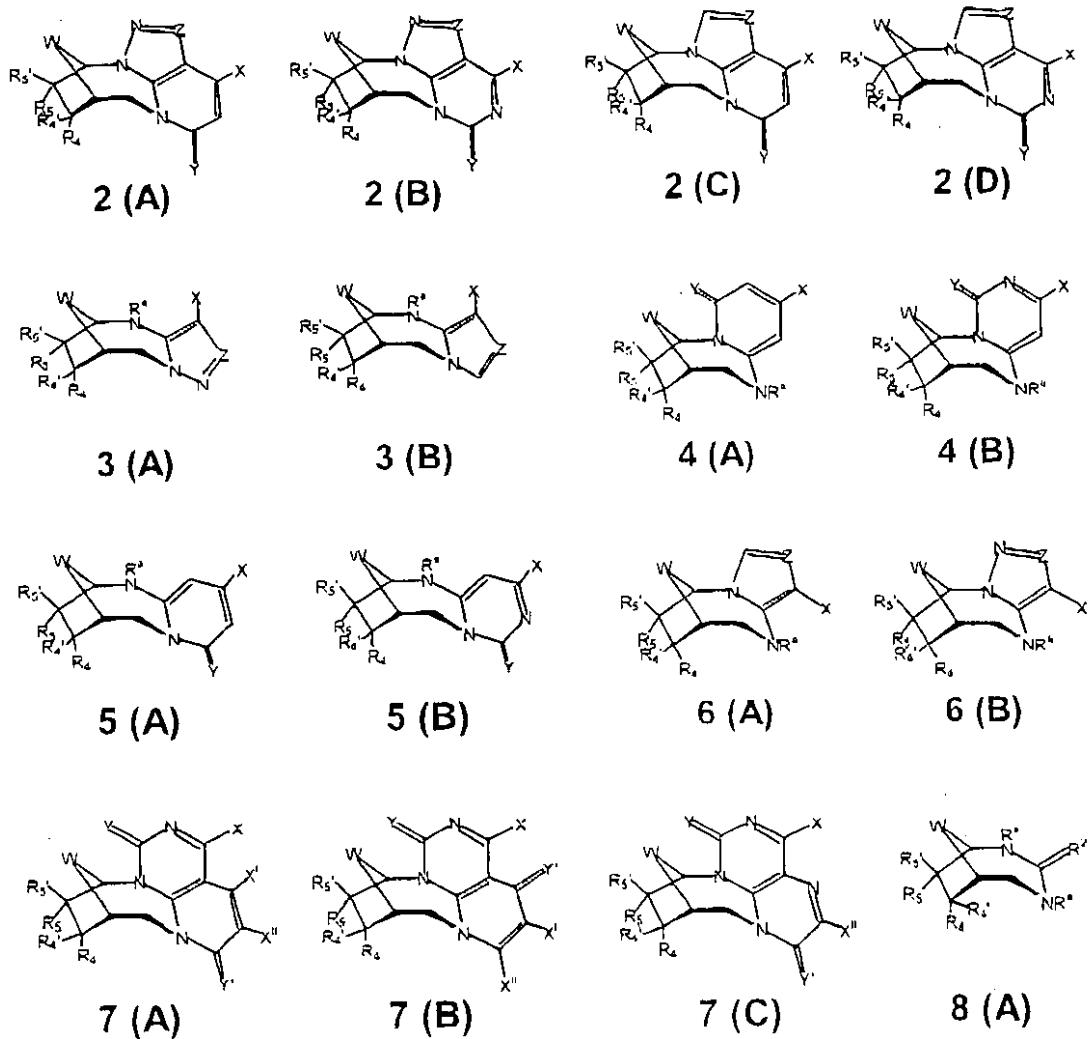
(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；  
 (e) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；  
 (f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；  
 (g) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>''は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

## 【請求項 28】

医薬適合性担体を場合によって伴う、一般式2(A-D)、3(A-B)、4(A-B)、5(A-B)、6(A-C)、7(A-C)または8(A)：

## 【化12】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(g) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

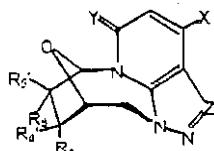
(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。) の化合物またはその医薬適合性の塩。

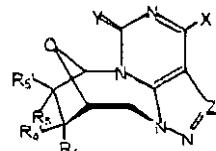
### 【請求項 29】

医薬適合性担体を場合によって伴う、一般式 1 (E ~ H) :

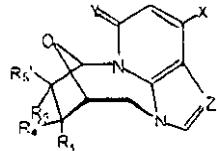
### 【化 13】



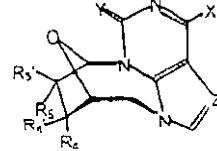
1 (E)



1 (F)



1 (G)



1 (H)

(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(e) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(f) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；ならびに

(g) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。) の化合物またはその医薬適合性の塩。

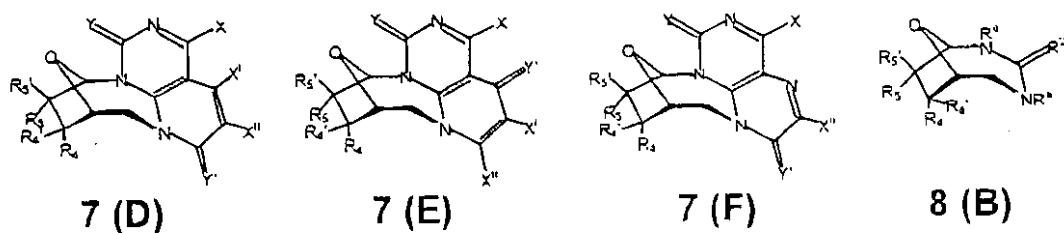
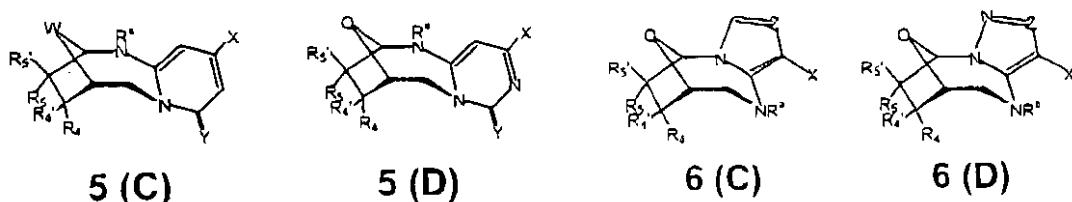
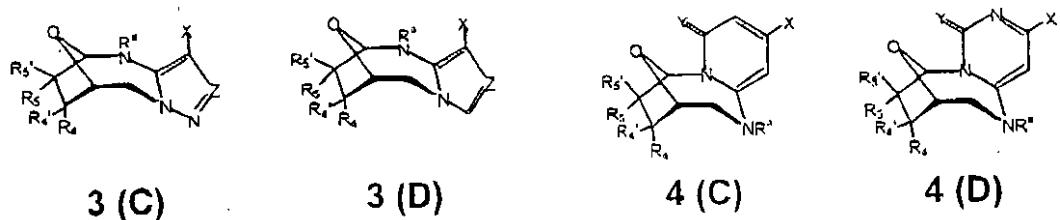
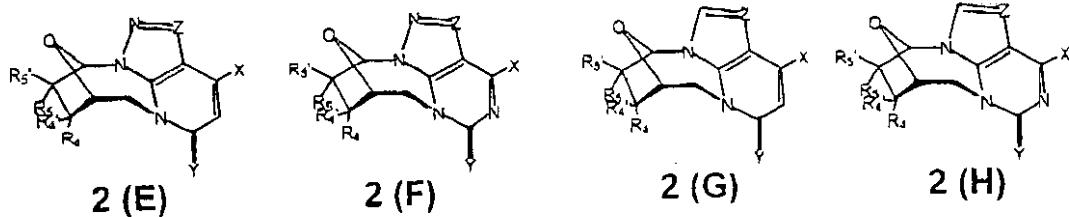
## 【請求項 3 0】

前記化合物が式 1 H の化合物である、請求項 2 9 に記載の化合物。

## 【請求項 3 1】

医薬適合性担体を場合によって伴う、一般式 2 (E - H)、3 (C - D)、4 (C - D)、5 (C - D)、6 (C - D)、7 (D - F) または 8 (B) :

## 【化 1 4】



(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'2 であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

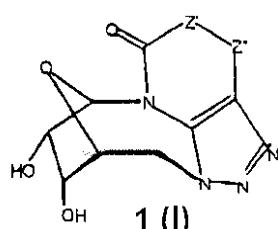
(h) 各R<sup>a</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(i) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>''は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

### 【請求項32】

医薬適合性担体を場合によって伴う、下記一般式：

### 【化15】



(式中、

(a) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

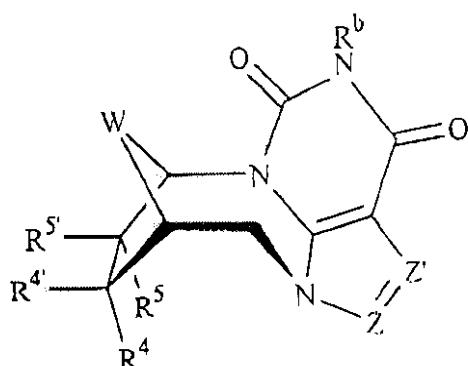
(b) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；および

(c) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeである。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

### 【請求項33】

下記一般式：

### 【化16】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはア

ミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ"は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(e) 各X、X'およびX"は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(g) 各R<sup>a</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

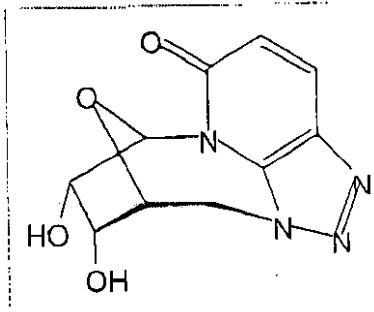
(h) R<sup>b</sup>は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>またはNR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>であり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩。

**【請求項34】**

下記一般式：

**【化17】**

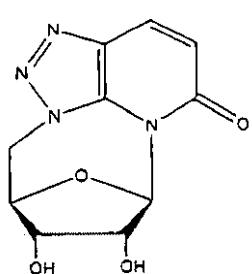


の化合物またはその医薬適合性の塩。

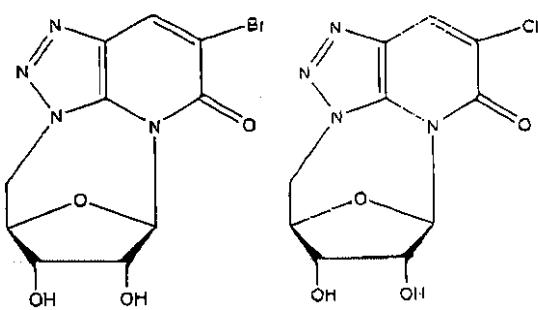
**【請求項35】**

下記一般式：

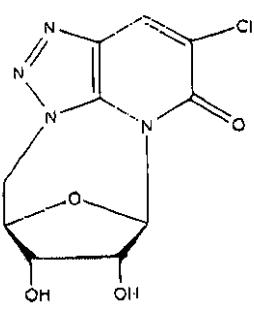
【化18】



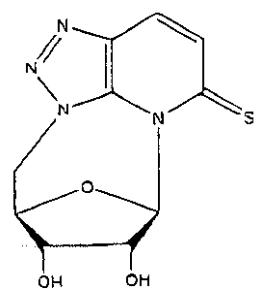
I (J)



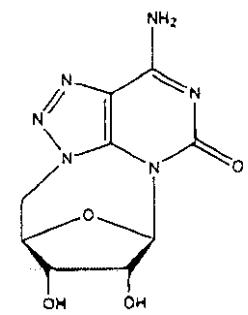
I (L)



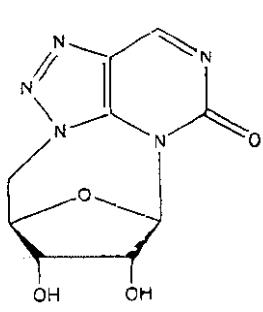
I (M)



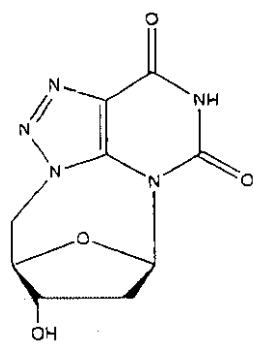
I (N)



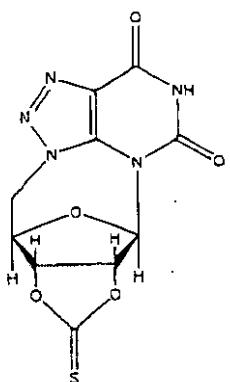
I (O)



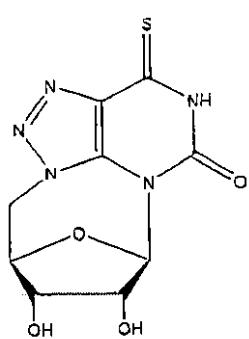
I (P)



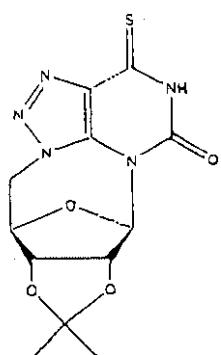
I (Q)



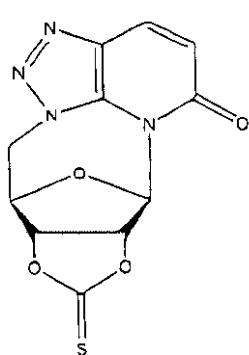
1 (R)



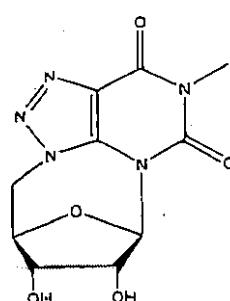
I (S)



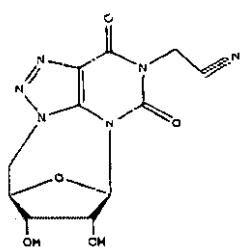
1 (T)



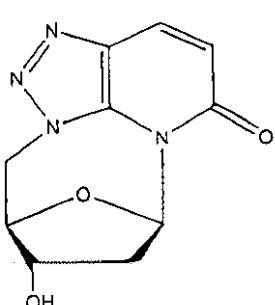
1 (U)



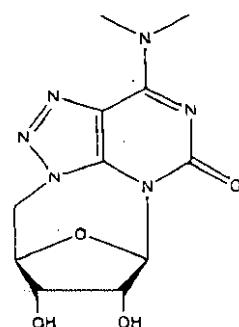
1 (V)



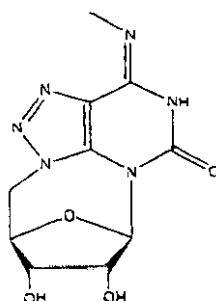
1 (W)



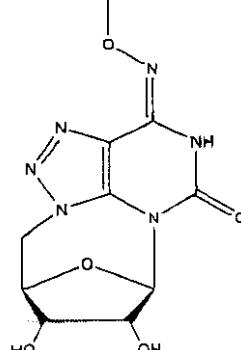
1 (X)



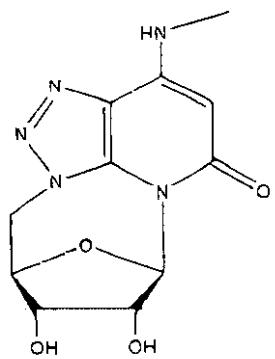
$I(Y)$



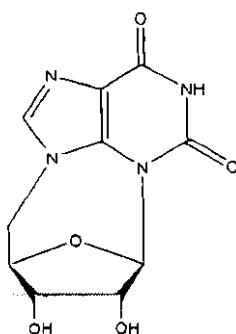
1 (Z)



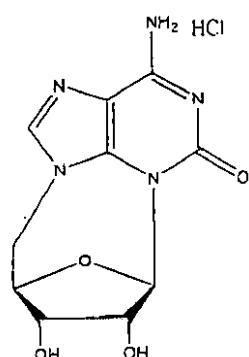
1 (AA)



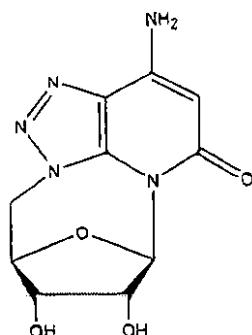
l(AB)



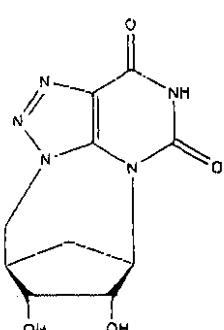
1 (AC)



1 (AD)



1 (AE)



I (AE)

の化合物またはその医薬適合性の塩。

**【請求項 3 6】**

前記化合物が、式 1 S の化合物である、請求項 3 4 に記載の化合物。

**【請求項 3 7】**

前記化合物が、式 1 O の化合物である、請求項 3 4 に記載の化合物。

**【請求項 3 8】**

有効量の請求項 2 1 および 2 7 から 3 7 に記載の化合物のいずれか一つを医薬適合性担体と共に含む医薬組成物。

**【請求項 3 9】**

有効量の請求項 2 1 および 2 7 から 3 7 に記載の化合物のいずれか一つと一緒に一つまたはそれ以上の有効な抗ウイルス薬を、場合によって医薬適合性担体と共に含む医薬組成物。

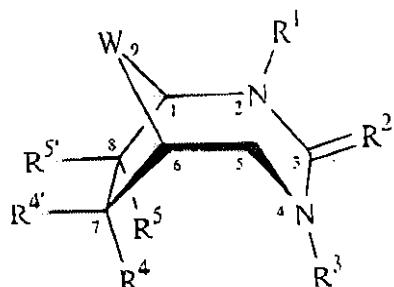
**【請求項 4 0】**

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS (ペグ修飾インターフェロンアルファ - 2a)、INFERGEN (インターフェロンアルファコン - 1)、OMNIFERON (天然インターフェロン)、ALBUFERON、REBIF (インターフェロンベータ - 1a)、オメガインターフェロン、経口インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ - 1b、インターロイキン - 10、IP - 501、メリメボティブVX - 497、AMANTADINE (Symmetrel)、HEPTAZyme、IDN - 6556.、XTL - 002、HCV/MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN (サイモシンアルファ - 1)、CEPLENE (二塩酸ヒスタミン)、VX 950 / LY 570310、ISIS 14803、IDN - 6556 および JTK 003 から成る群より選択される、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 1】**

宿主における HCV 感染の治療のための薬物を製造するための、一般式 (I) :

**【化 1 9】**



(I)

(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d)  $R^1$  は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(e)  $R^2$  は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'₂であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f)  $R^3$  は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；Wは、OまたはCH<sub>2</sub>であり、

(g) あるいは、 $R^2$ が-NR'である場合には、 $R^1$ または $R^3$ は、-NR'と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5 ~ 7員環を形成することができ；または

(h)  $R^2$ が-CR'₂である場合には、 $R^1$ または $R^3$ は、-CR'₂と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5 ~ 7員環を形成することができ；または

(i)  $R^2$ が-CR'₂である場合、 $R^1$ または $R^3$ は、-CR'₂と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができる。)の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

#### 【請求項42】

$R^5$ および/または $R^{5'}$ が、OHである、請求項41に記載の使用。

#### 【請求項43】

$R^5$ または $R^{5'}$ が、アミノ酸残基である、請求項41に記載の使用。

#### 【請求項44】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項43に記載の使用。

#### 【請求項45】

前記アミノ酸残基が、L-バリンである、請求項43に記載の使用。

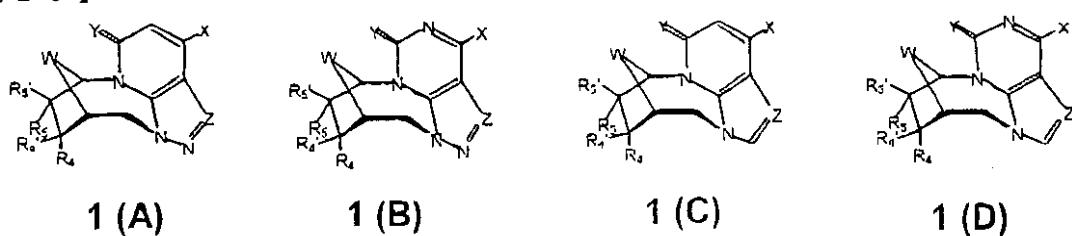
#### 【請求項46】

Wが酸素である、請求項40に記載の使用。

#### 【請求項47】

宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、一般式1(A-D)：

#### 【化20】



(式中、

(a) 各 $R^4$ および $R^{4'}$ は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、 $R^4$ および $R^{4'}$ の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 $R^5$ および $R^{5'}$ は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、 $R^5$ および $R^{5'}$ の少なくとも一方は、水素であり；

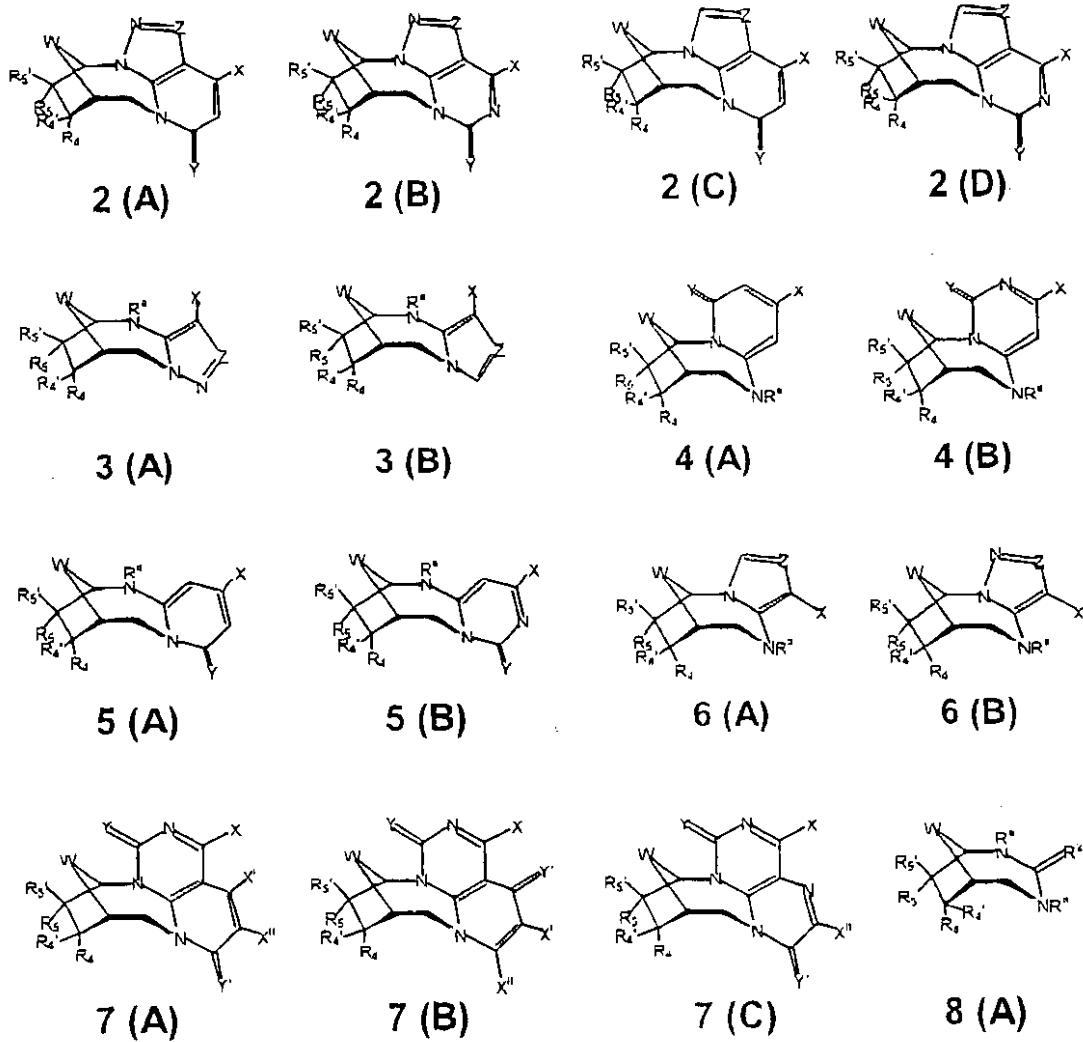
(c) 各 $R^6$ および $R^7$ は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

- (d) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、C H、C XまたはNであり；  
 (e) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、C l、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；  
 (f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；  
 (g) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>''は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

## 【請求項 4 8】

宿主におけるH C V 感染の治療薬を製造するための、下記一般式2(A-D)、3(A-B)、4(A-B)、5(A-B)、6(A-B)、7(A-C)または8(A)：

## 【化 2 1】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(g) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

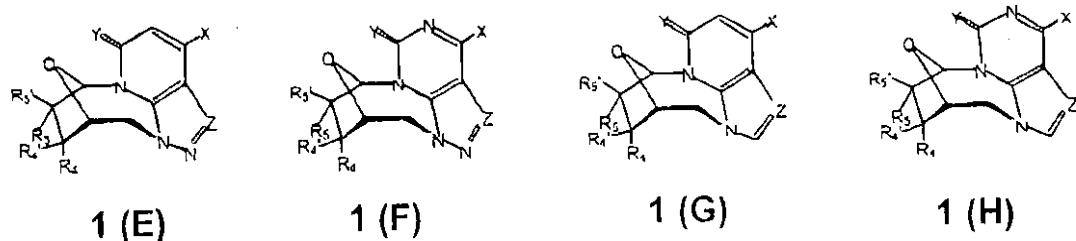
(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

#### 【請求項 49】

宿主における HCV 感染の治療薬を製造するための、一般式 1 (E ~ H) :

#### 【化 22】



(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(e) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(f) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(g) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

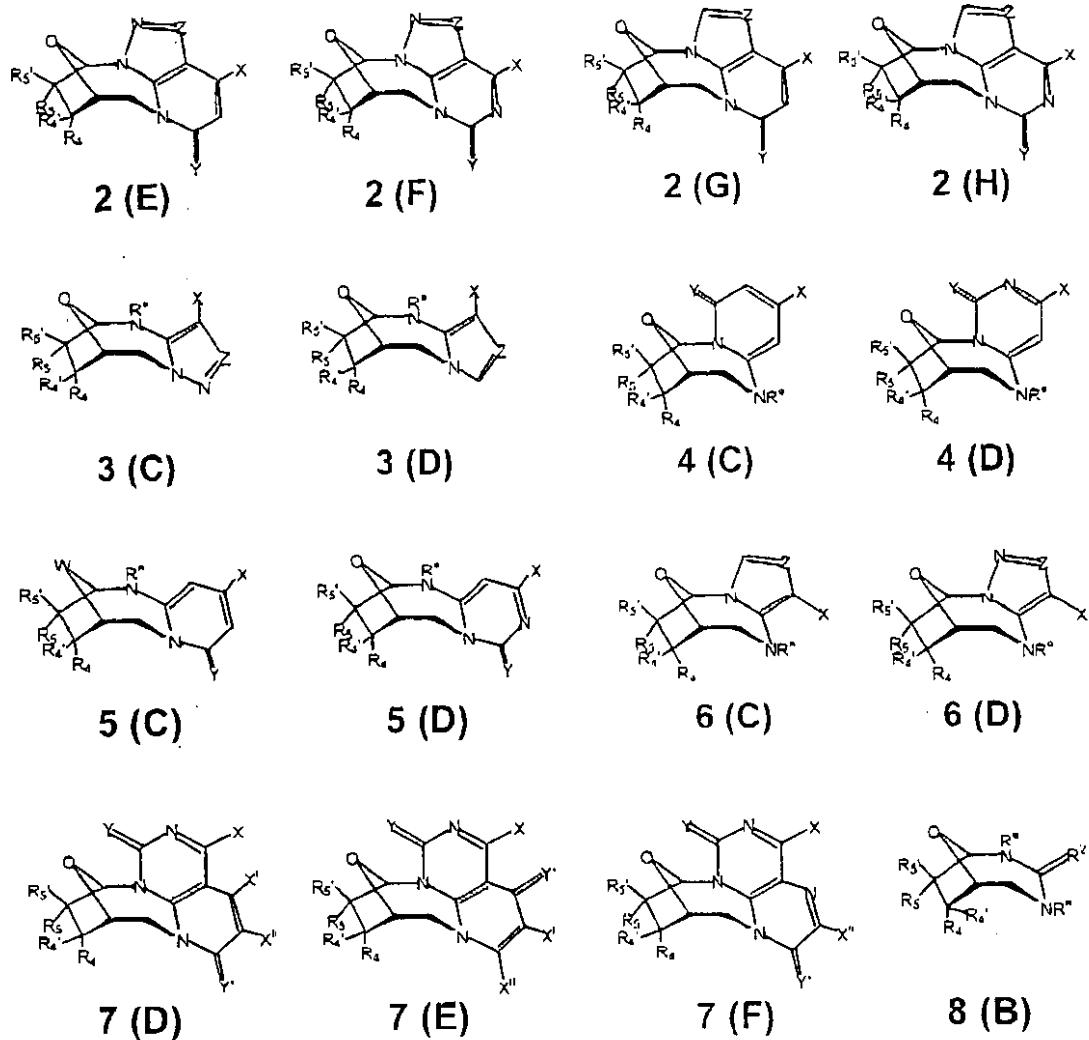
#### 【請求項 50】

前記化合物が、式 1 H の化合物である、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

宿主における H C V 感染の治療薬を製造するための、一般式 2 ( E - H )、3 ( C - D )、5 ( C - D )、6 ( C - D )、7 ( D - F ) または 8 ( B ) :

【化 2 3】



(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'2 であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン (F、Cl、Br または I)

、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^c'$ 、 $\text{NHOR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{NR}^c'\text{R}^c''$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^c$ 、 $\text{SH}$ または $\text{SR}^c$ であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、 $\text{NR}^c$ 、 $\text{NOR}^c$ またはSeであり；

(h) 各 $\text{R}^a$ は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアミノアシルであり；

(i)  $\text{R}^b$ は、 $\text{R}^c$ 、 $\text{OR}^c$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^c$ または $\text{NR}^c\text{R}^c$ であり；および

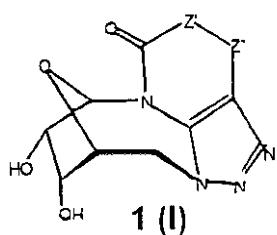
(j) 各 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^c'$ および $\text{R}^c''$ は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

#### 【請求項 5 2】

宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

#### 【化 2 4】



(式中、

(a) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(b) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^c'$ 、 $\text{NHOR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{NR}^c'\text{R}^c''$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^c$ 、 $\text{SH}$ または $\text{SR}^c$ であり；および

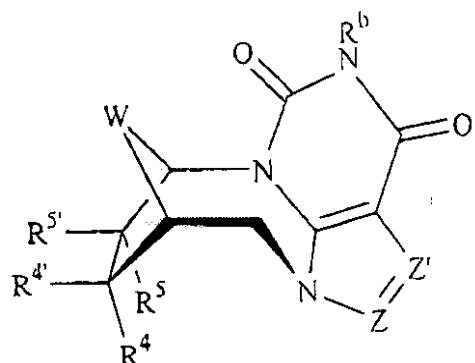
(c) 各YおよびY'は、O、S、NH、 $\text{NR}^c$ 、 $\text{NOR}^c$ またはSeである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

#### 【請求項 5 3】

宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

#### 【化 2 5】



(式中、

(a) 各 $\text{R}^4$ および $\text{R}^4'$ は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^4'$ の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 $\text{R}^5$ および $\text{R}^5'$ は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^5'$ の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(e) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>'、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>'R<sup>c</sup>''、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(f) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(g) R<sup>b</sup> は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup> または NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> であり；および

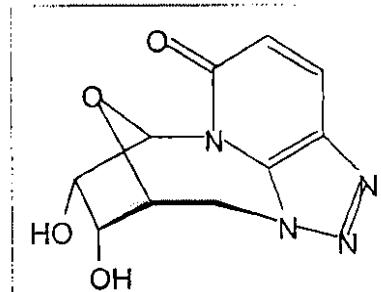
(h) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>' および R<sup>c</sup>'' は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

**【請求項 5 4】**

宿主における HCV 感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

**【化 2 6】**

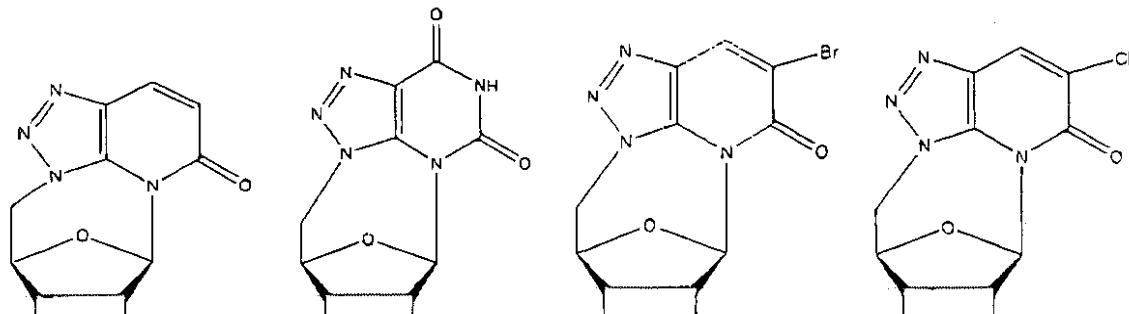


の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

**【請求項 5 5】**

宿主における HCV 感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

**【化 2 7】**

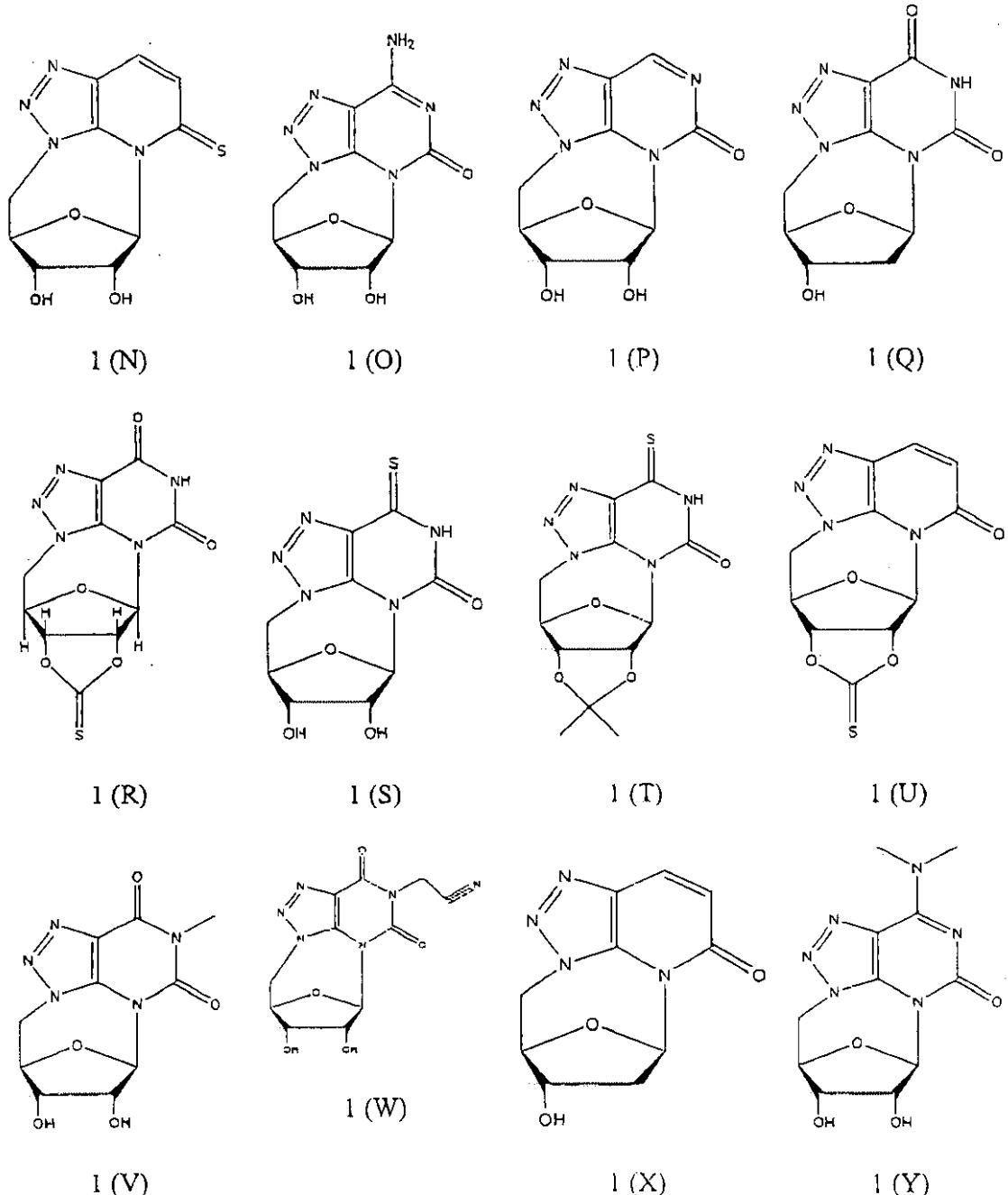


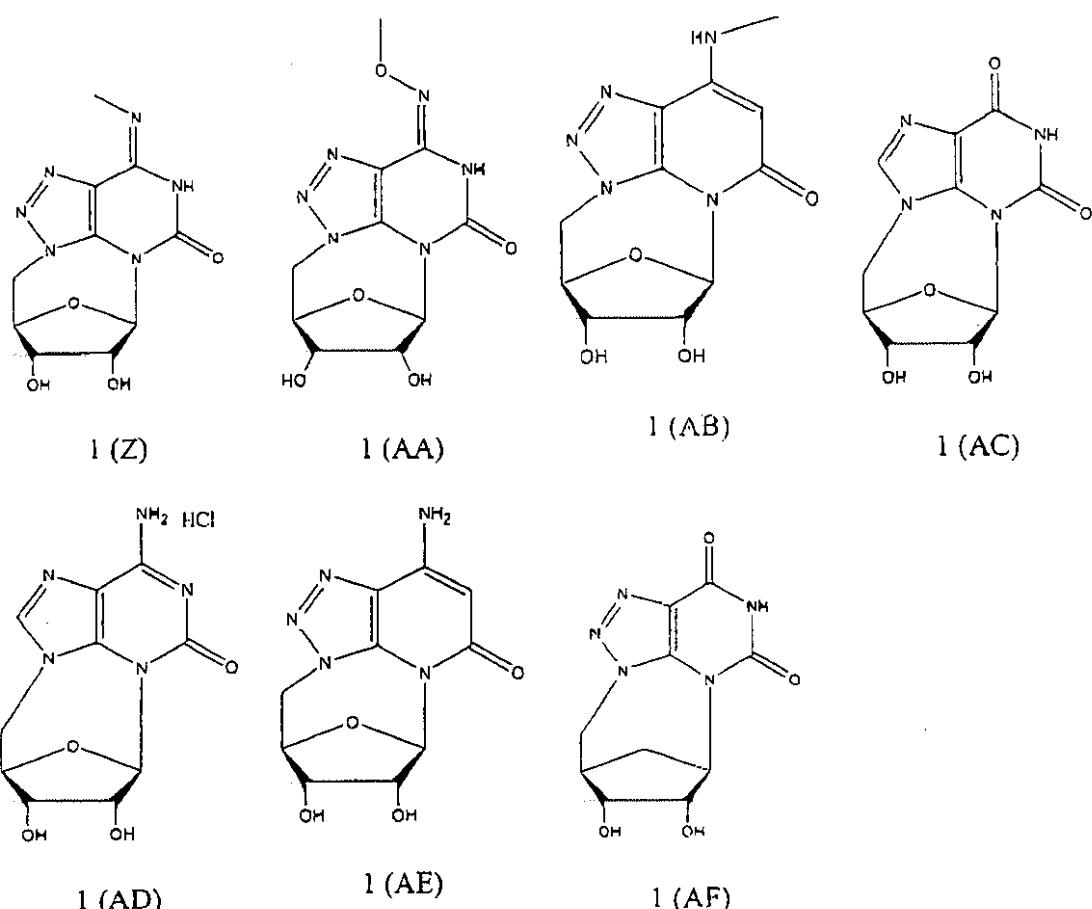
I (J)

I (K)

I (L)

I (M)





の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

**【請求項 5 6】**

前記化合物が、式 1 S の化合物である、請求項 5 4 に記載の使用。

**【請求項 5 7】**

前記化合物が、式 1 O の化合物である、請求項 5 4 に記載の使用。

**【請求項 5 8】**

前記化合物と組み合せて、一つ以上の有効な抗ウイルス薬と場合によって医薬適合性担体とをさらに含む、請求項 4 1 または 4 7 から 5 7 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 5 9】**

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS (ペグ修飾インターフェロンアルファ - 2a)、INFERGEN (インターフェロンアルファコン - 1)、OMNIFERON (天然インターフェロン)、ALBUFERON、REBIF (インターフェロンベータ - 1a)、オメガインターフェロン、経口インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ - 1b、インターロイキン - 10、IP - 501、メリメボティブVX - 497、AMANTADINE (Symmetrel)、HEPTAZyme、IDN - 6556.、XTL - 002、HCV / MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN (サイモシンアルファ - 1)、CEPLENE (二塩酸ヒスタミン)、VX 950 / LY 570310、ISIS 14803、IDN - 6556 および JTK 003 から成る群より選択される、請求項 5 8 に記載の使用。

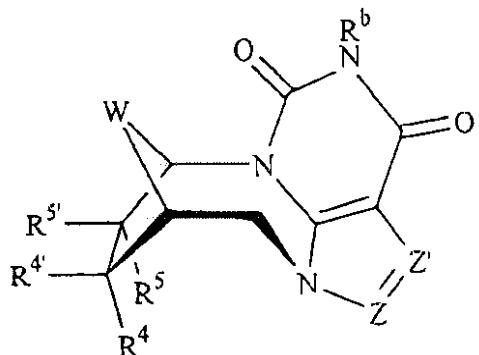
**【請求項 6 0】**

前記宿主がヒトである、4 1 または 4 7 から 5 7 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 6 1】**

下記一般式：

## 【化28】



(式中、

(i) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(j) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(k) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(l) 各 Z は、独立に、CH または CX であり、Z' は、独立に、CH、CX または N であり；

(m) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン (F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(n) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(o) R<sup>b</sup> は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup> または NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> であり；および

(p) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>' および R<sup>c</sup>'' は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。) の化合物またはその医薬適合性の塩。

## 【手続補正書】

【提出日】平成17年4月21日(2005.4.21)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

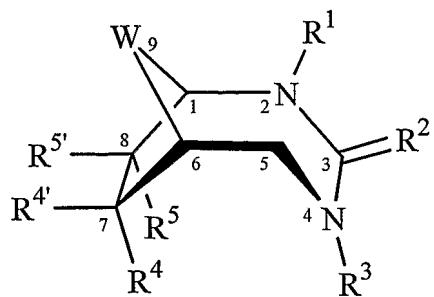
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

治療有効量の式(I)：

## 【化1】



(I)

(式中、

(a) 各  $R^4$  および  $R^{4'}$  は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各  $R^5$  および  $R^{5'}$  は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各  $R^6$  および  $R^7$  は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d)  $R^1$  は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシリルであり；

(e)  $R^2$  は、酸素、硫黄、-NR'、または-CR'、<sub>2</sub> であり、各  $R'$  は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f)  $R^3$  は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシリルであり；

(g) あるいは、 $R^2$  が-NR' である場合には、 $R^1$  または  $R^3$  は、-NR' と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(h)  $R^2$  が-CR'、<sub>2</sub> である場合には、 $R^1$  または  $R^3$  は、-CR'、<sub>2</sub> と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5～7員環を形成することができ；または

(i)  $R^2$  が-CR'、<sub>2</sub> である場合、 $R^1$  または  $R^3$  は、-CR'、<sub>2</sub> と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができ；または

(j) Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によってその医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

## 【請求項2】

$R^5$  および / または  $R^{5'}$  が、OHである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

$R^5$  または  $R^{5'}$  が、アミノ酸残基である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項4】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項3に記載の方法。

**【請求項5】**

前記アミノ酸残基が、L-バリンである、請求項3に記載の方法。

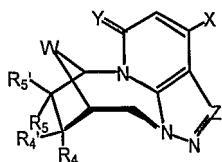
**【請求項6】**

Wが酸素である、請求項1に記載の方法。

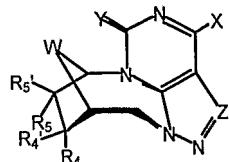
**【請求項7】**

有効量の一般式1(A-D)：

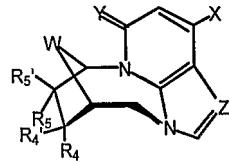
**【化2】**



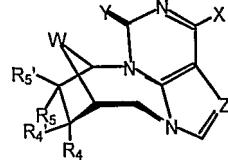
1(A)



1(B)



1(C)



1(D)

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(e) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c'</sup>R<sup>c''</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

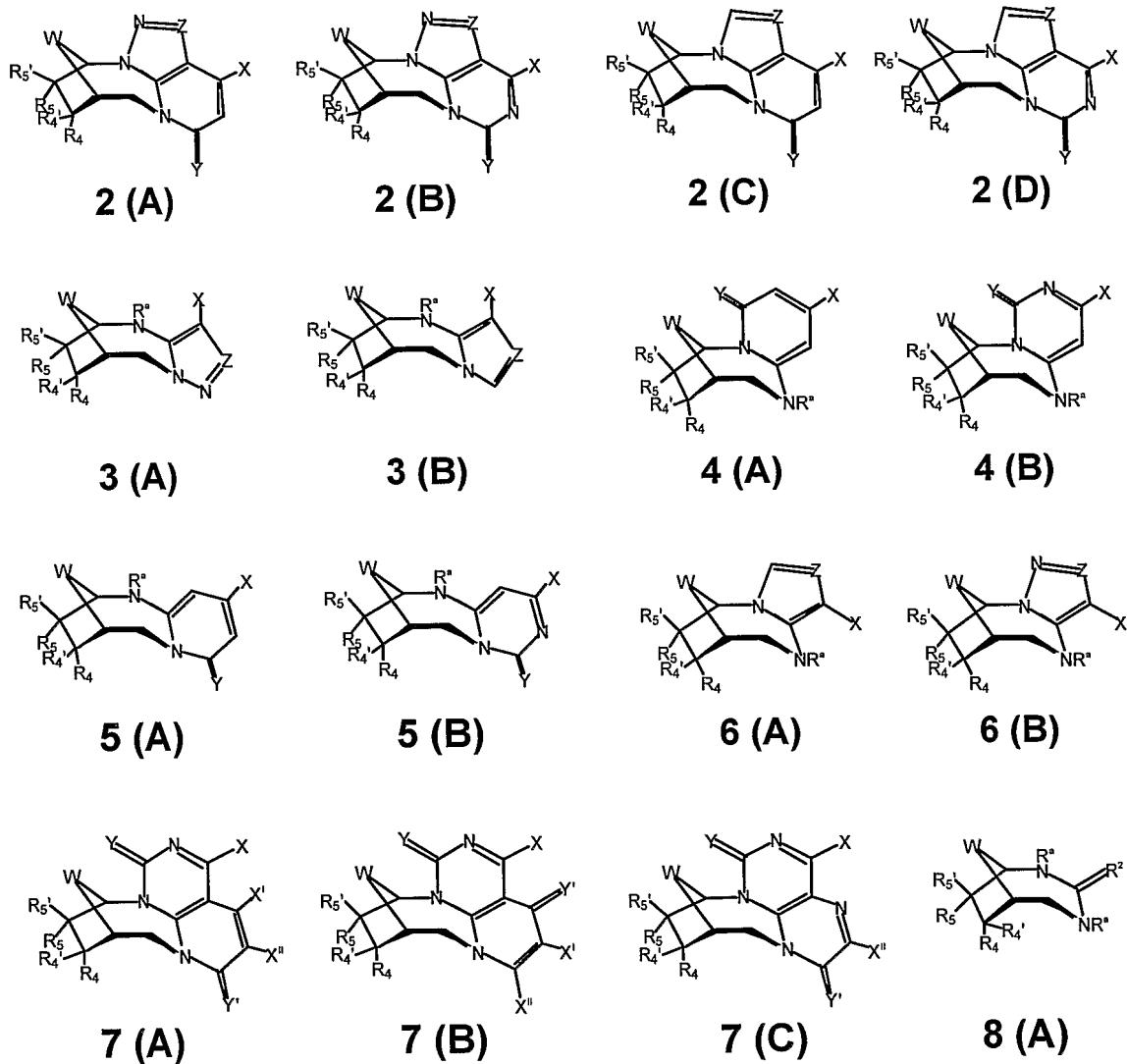
(f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(g) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>およびR<sup>c''</sup>は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

**【請求項8】**

有効量の一般式2(A-D)、3(A-B)、4(A-B)、5(A-B)、6(A-B)、7(A-C)または8(A)：

## 【化3】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'2であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(e) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(f) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

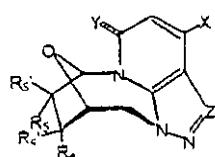
(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

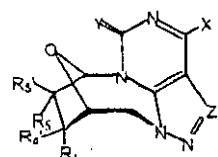
#### 【請求項 9】

有効量の一般式 1 (E - H) :

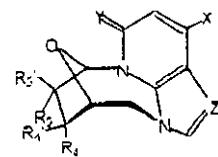
#### 【化 4】



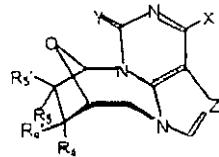
1 (E)



1 (F)



1 (G)



1 (H)

(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(e) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン (F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c'</sup>R<sup>c''</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(f) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(g) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

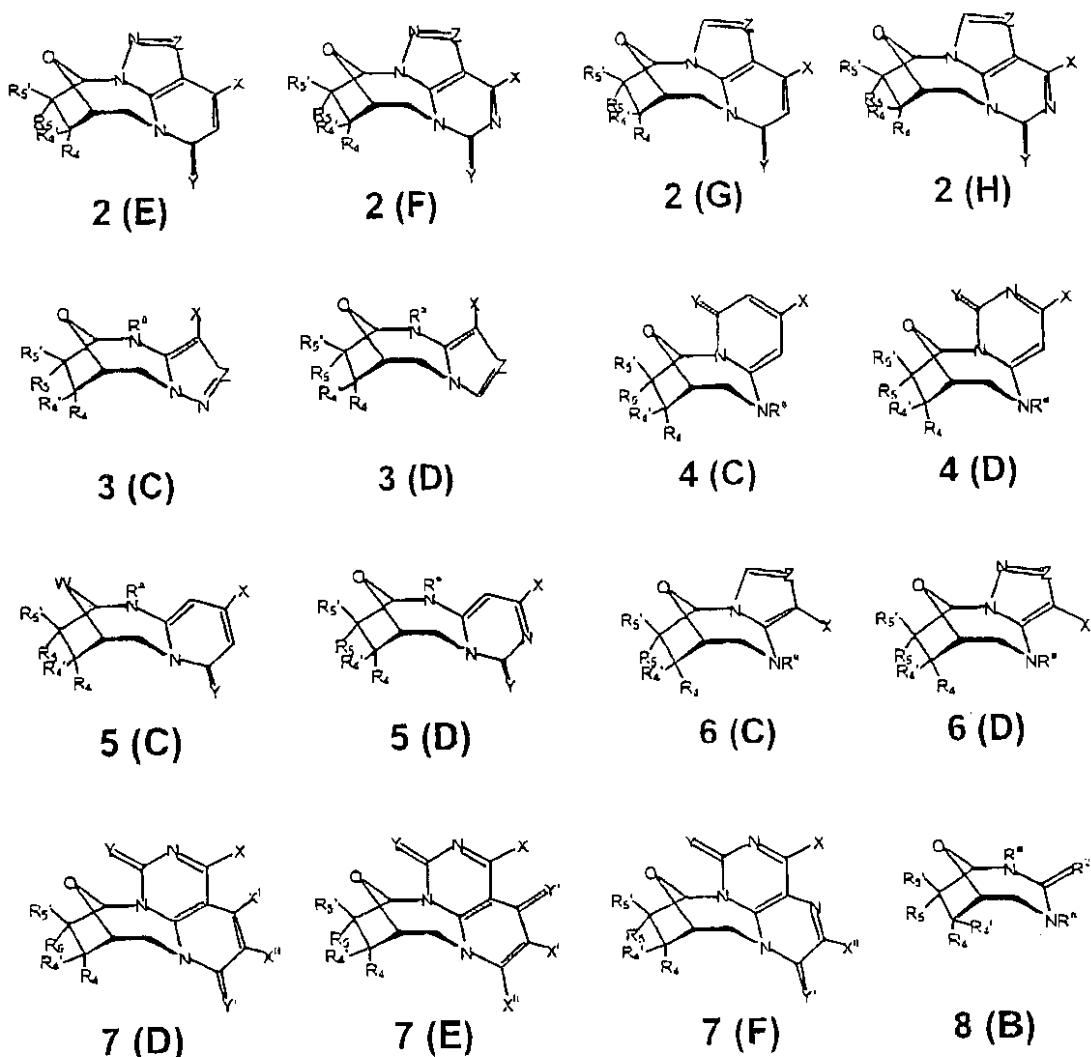
#### 【請求項 10】

前記化合物が、式 1H の化合物である、請求項 9 に記載の方法。

#### 【請求項 11】

有効量の一般式 2 (E - H)、3 (C - D)、4 (C - D)、5 (C - D)、6 (C - D)、7 (D - F) または 8 (B) :

【化5】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'2であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(e) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(f) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>'R<sup>c</sup>''、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

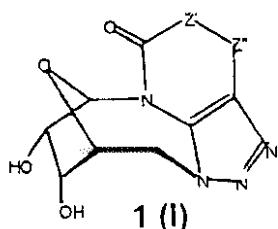
(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

【請求項 1 2】

有効量の一般式：

【化 6】



(式中、

(a) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(b) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c'</sup>R<sup>c''</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

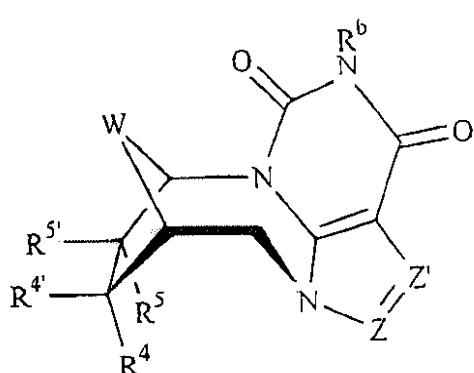
(c) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主における HCV 感染の治療方法。

【請求項 1 3】

有効量の下記一般式：

【化 7】



(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはア

ミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ"は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(e) 各X、X'およびX"は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c'</sup>R<sup>c''</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(g) R<sup>b</sup>は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>またはNR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>であり；および

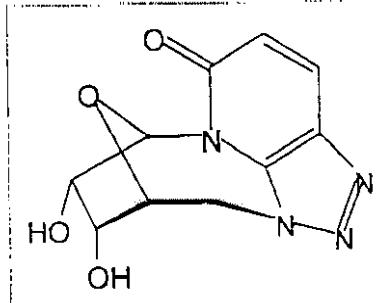
(h) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>およびR<sup>c''</sup>は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

#### 【請求項14】

有効量の下記一般式：

#### 【化8】

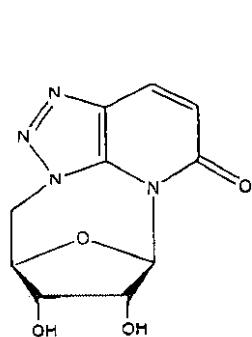


の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与することを含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

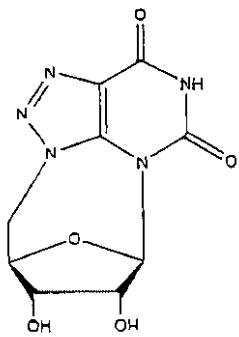
#### 【請求項15】

有効量の下記一般式：

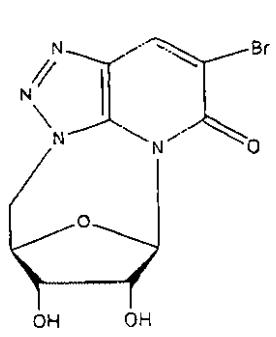
【化9】



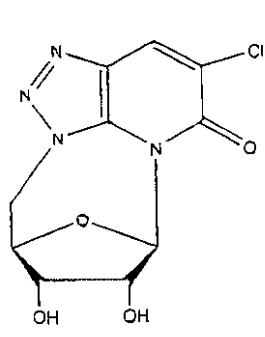
1 (J)



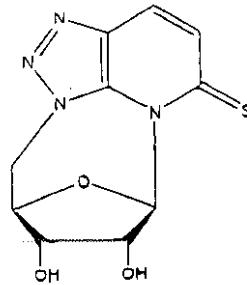
1 (K)



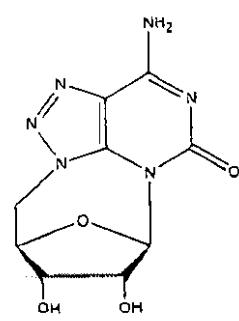
1 (L)



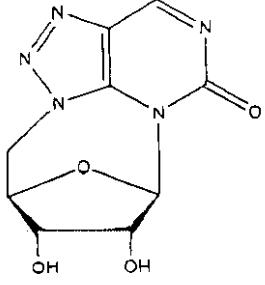
1 (M)



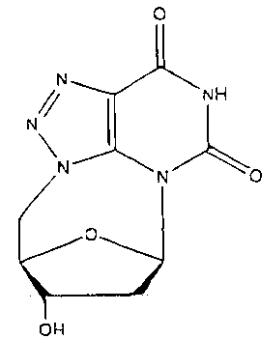
1 (N)



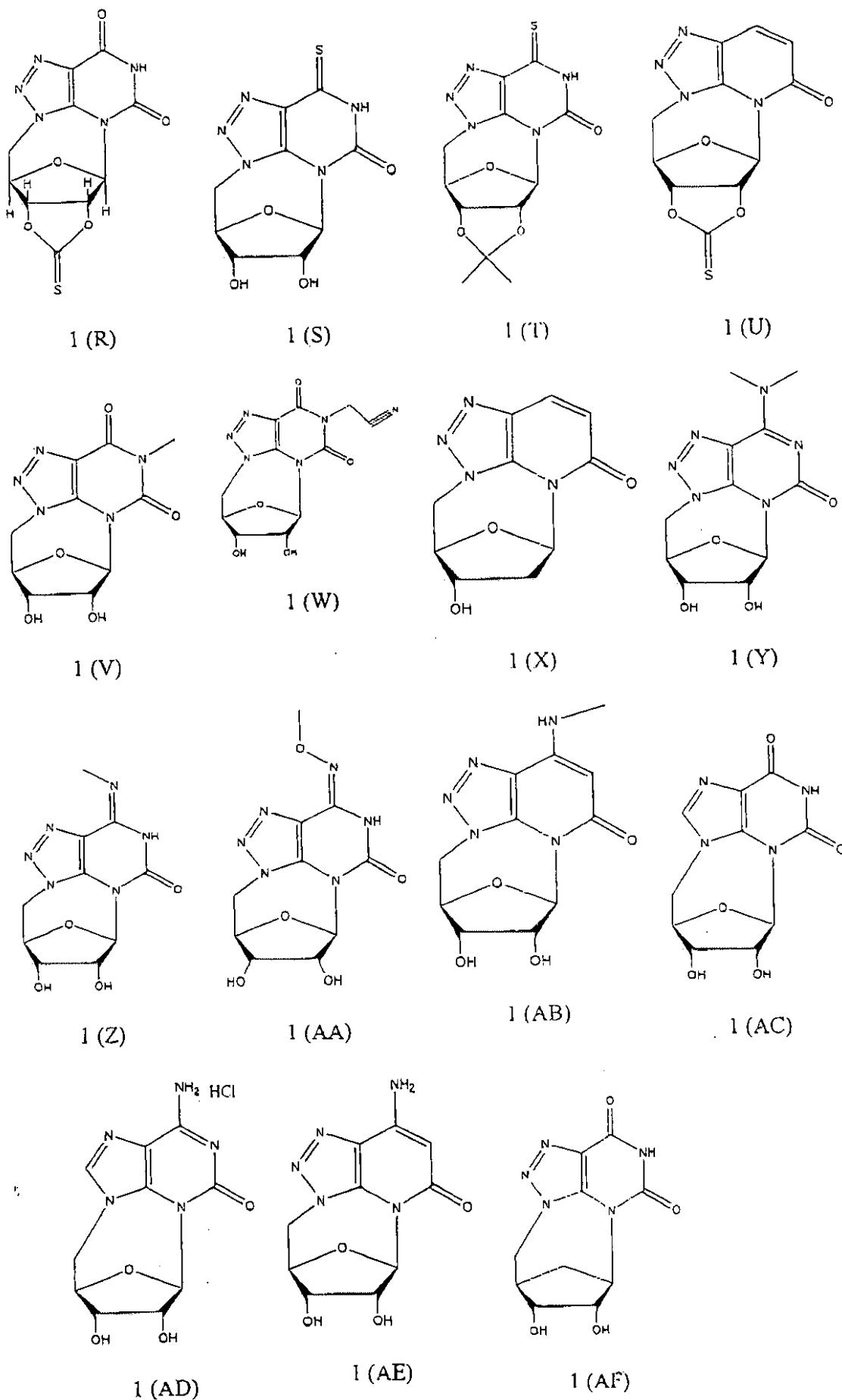
1 (O)



1 (P)



1 (Q)



の化合物またはその医薬適合性の塩を、場合によって医薬適合性担体と共に投与すること

を含む、宿主におけるHCV感染の治療方法。

【請求項16】

前記化合物が、式15の化合物である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記化合物が、式10の化合物である、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

一つまたはそれ以上の抗ウイルス薬と組み合せておよび/または交互に、場合によって医薬適合性担体と共に宿主に投与することをさらに含む、請求項7から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS(ペグ修飾インターフェロンアルファ-2a)、INFERGEN(インターフェロンアルファコン-1)、OMNIFERON(天然インターフェロン)、ALBUFERON、REBIF(インターフェロンベータ-1a)、オメガインターフェロン、経口インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ-1b、インターロイキン-10、IP-501、メリメボティブVX-497、AMANTADINE(Symmetrel)、HEPTAZyme、IDN-6556.、XTL-002、HCV/MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN(サイモシンアルファ-1)、CEPLENE(二塩酸ヒスタミン)、VX 950/LY 570310、ISIS 14803、IDN-6556およびJTK 003から成る群より選択される、請求項18に記載の方法。

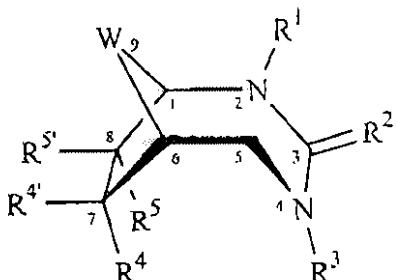
【請求項20】

前記宿主がヒトである、請求項1または7から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

下記一般式(I)：

【化10】



(I)

(式中、

(a) 各R⁴およびR⁴'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁~C₆の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH₂OH、CH₂OR⁶、-NH₂、-NR⁶R⁷またはアミノ酸残基であり、R⁴およびR⁴'の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R⁵およびR⁵'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO₂、C₁~C₆の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH₂OH、CH₂OR⁶、-NH₂、-NR⁶R⁷またはアミノ酸残基であり、R⁵およびR⁵'の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R⁶およびR⁷は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R¹は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複

素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(e) R<sup>2</sup>は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'<sub>2</sub>であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f) R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(g) あるいは、R<sup>2</sup>が-NR'である場合には、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-NR'と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5 ~ 7員環を形成することができ；または

(h) R<sup>2</sup>が-CR'<sub>2</sub>である場合には、R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>は、-CR'<sub>2</sub>と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5 ~ 7員環を形成することができ、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>であり；または

(i) R<sup>2</sup>が-CR'<sub>2</sub>である場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、一緒にになって5員環を形成し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、一緒にになって6員環を形成するか；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>と、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>とが一緒にになって、6 - 6融合二環式環構造を形成することができる。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

#### 【請求項22】

R<sup>5</sup>および/またはR<sup>5'</sup>が、OHである、請求項21に記載の化合物。

#### 【請求項23】

R<sup>5</sup>またはR<sup>5'</sup>が、アミノ酸残基である、請求項21に記載の化合物。

#### 【請求項24】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項23に記載の化合物。

#### 【請求項25】

前記アミノ酸残基が、L-バリンである、請求項23に記載の化合物。

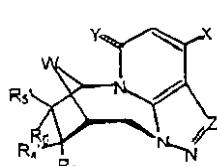
#### 【請求項26】

Wが酸素である、請求項20に記載の化合物。

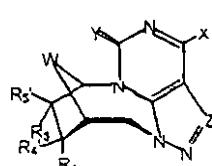
#### 【請求項27】

一般式1(A-D)：

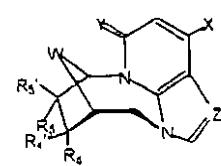
#### 【化11】



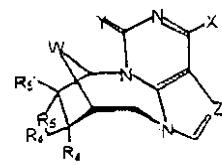
1 (A)



1 (B)



1 (C)



1 (D)

(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

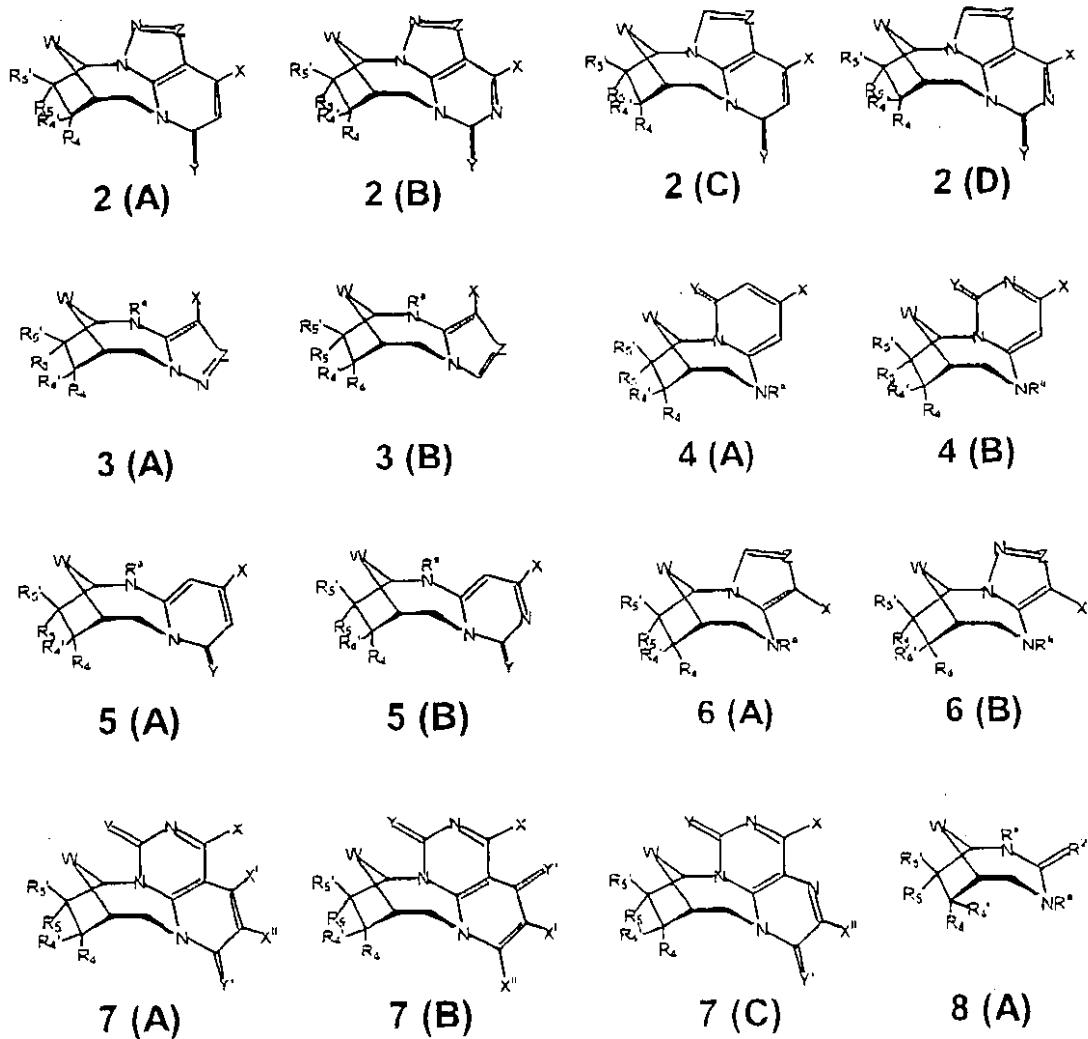
(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；  
 (e) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；  
 (f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；  
 (g) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>''は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

## 【請求項 28】

医薬適合性担体を場合によって伴う、一般式2(A-D)、3(A-B)、4(A-B)、5(A-B)、6(A-C)、7(A-C)または8(A)：

## 【化12】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(g) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

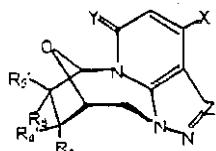
(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。) の化合物またはその医薬適合性の塩。

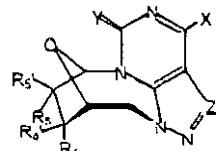
### 【請求項 29】

医薬適合性担体を場合によって伴う、一般式 1 (E ~ H) :

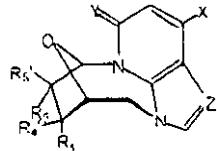
### 【化 13】



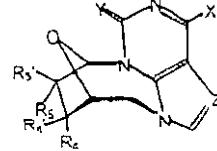
1 (E)



1 (F)



1 (G)



1 (H)

(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(e) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(f) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；ならびに

(g) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。) の化合物またはその医薬適合性の塩。

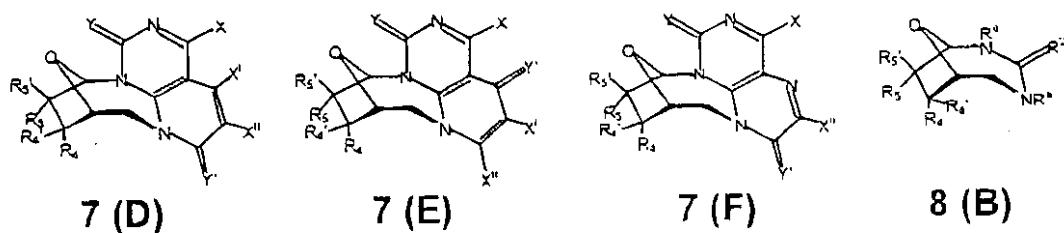
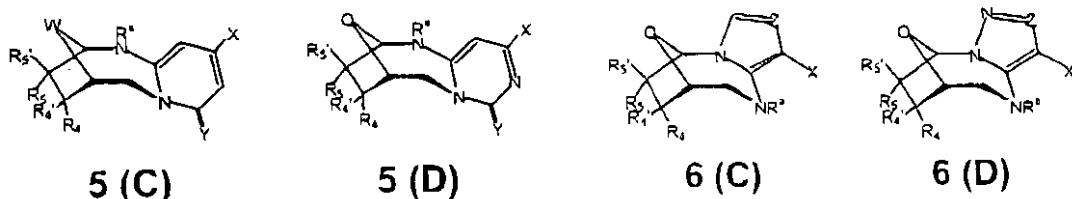
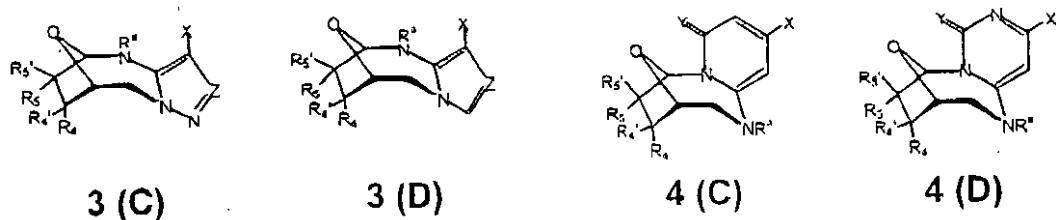
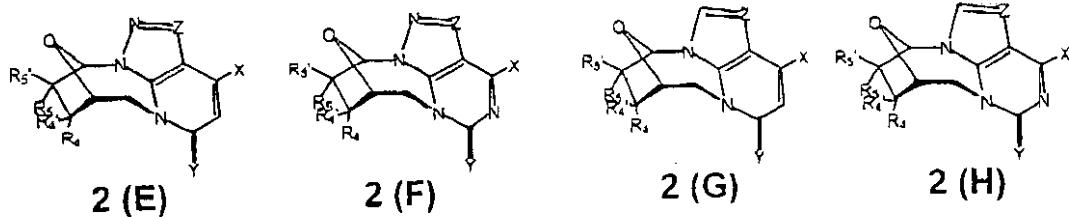
## 【請求項 3 0】

前記化合物が式 1 H の化合物である、請求項 2 9 に記載の化合物。

## 【請求項 3 1】

医薬適合性担体を場合によって伴う、一般式 2 (E - H)、3 (C - D)、4 (C - D)、5 (C - D)、6 (C - D)、7 (D - F) または 8 (B) :

## 【化 1 4】



(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'R''<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

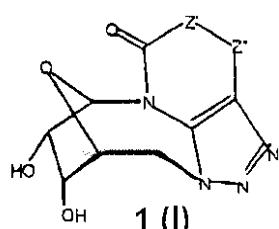
(h) 各R<sup>a</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(i) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>''は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

### 【請求項32】

医薬適合性担体を場合によって伴う、下記一般式：

### 【化15】



(式中、

(a) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

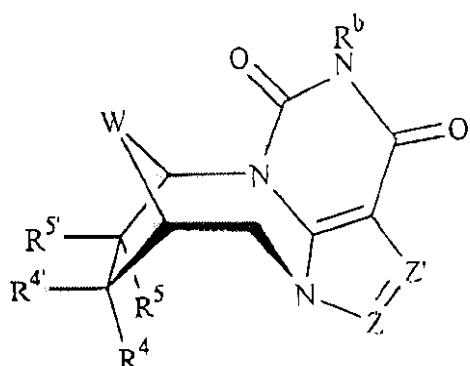
(b) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；および

(c) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeである。)の化合物またはその医薬適合性の塩。

### 【請求項33】

下記一般式：

### 【化16】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはア

ミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ"は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(e) 各X、X'およびX"は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；

(f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；

(g) 各R<sup>a</sup>は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

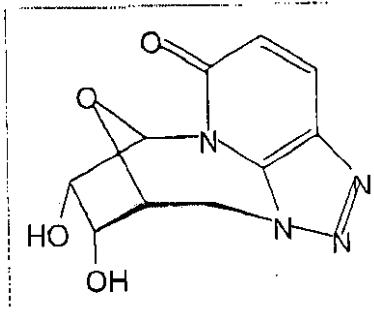
(h) R<sup>b</sup>は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>またはNR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>であり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩。

**【請求項34】**

下記一般式：

**【化17】**

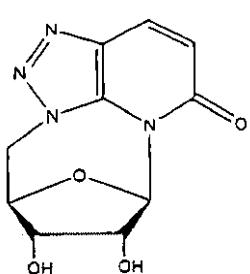


の化合物またはその医薬適合性の塩。

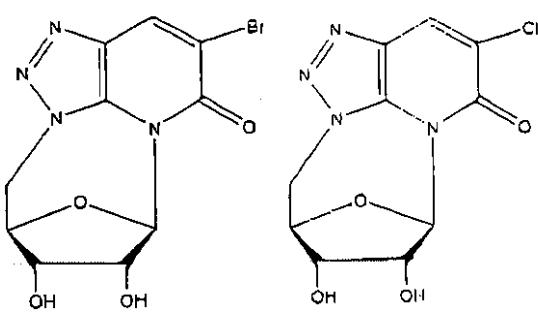
**【請求項35】**

下記一般式：

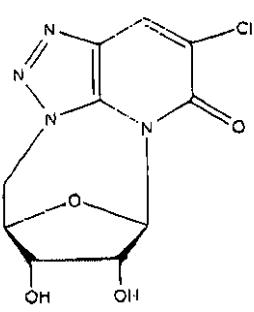
【化18】



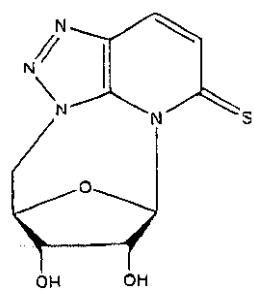
I (J)



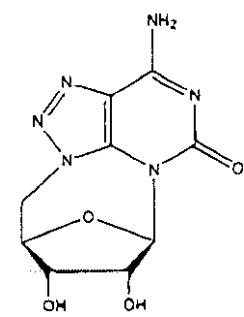
I (L)



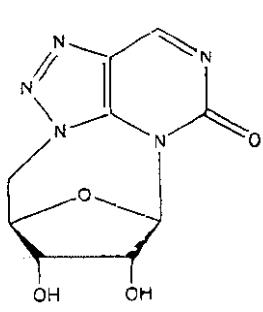
I (M)



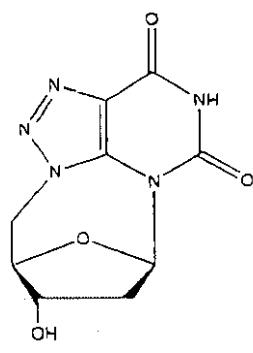
I (N)



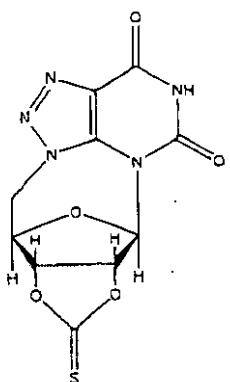
I (O)



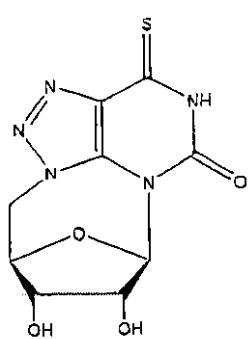
I (P)



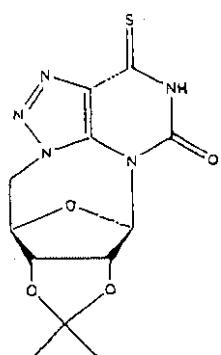
I (Q)



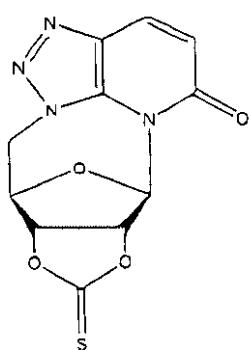
1 (R)



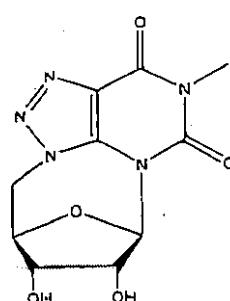
I (S)



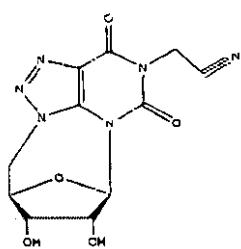
1 (1)



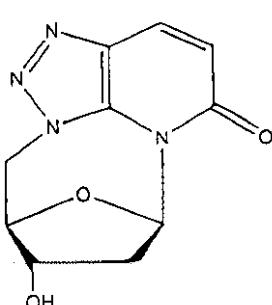
1 (U)



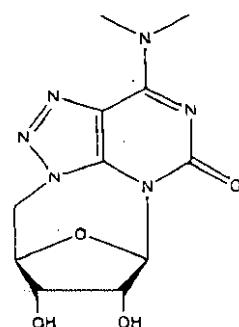
1 (V)



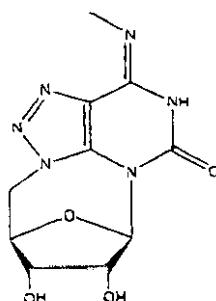
1 (W)



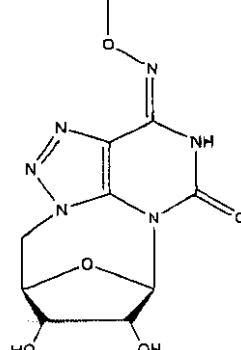
1 (X)



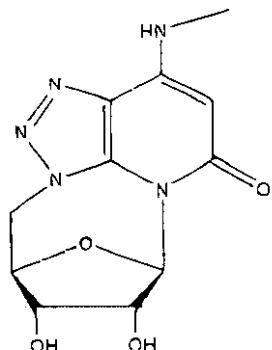
I(Y)



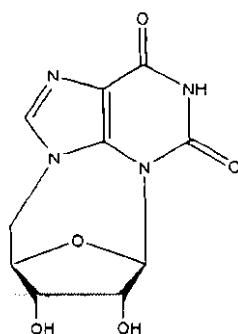
1 (Z)



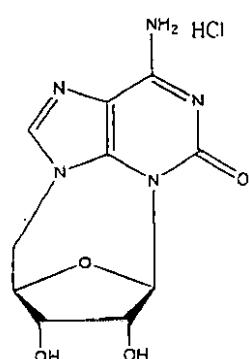
1 (AA)



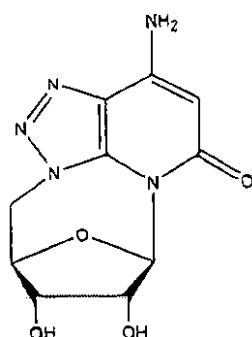
1 (AB)



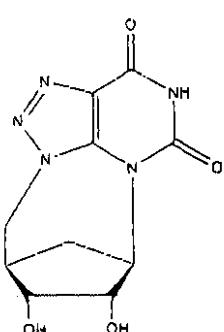
1 (AC)



1 (AD)



1 (AE)



1 (AF)

の化合物またはその医薬適合性の塩。

**【請求項 3 6】**

前記化合物が、式 1 S の化合物である、請求項 3 4 に記載の化合物。

**【請求項 3 7】**

前記化合物が、式 1 O の化合物である、請求項 3 4 に記載の化合物。

**【請求項 3 8】**

有効量の請求項 2 1 および 2 7 から 3 7 に記載の化合物のいずれか一つを医薬適合性担体と共に含む医薬組成物。

**【請求項 3 9】**

有効量の請求項 2 1 および 2 7 から 3 7 に記載の化合物のいずれか一つと一緒に一つまたはそれ以上の有効な抗ウイルス薬を、場合によって医薬適合性担体と共に含む医薬組成物。

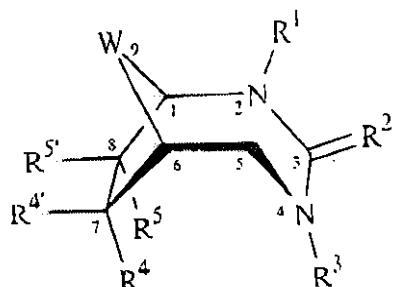
**【請求項 4 0】**

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS (ペグ修飾インターフェロンアルファ - 2a)、INFERGEN (インターフェロンアルファコン - 1)、OMNIFERON (天然インターフェロン)、ALBUFERON、REBIF (インターフェロンベータ - 1a)、オメガインターフェロン、経口インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ - 1b、インターロイキン - 10、IP - 501、メリメボティブVX - 497、AMANTADINE (Symmetrel)、HEPTAZyme、IDN - 6556.、XTL - 002、HCV/MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN (サイモシンアルファ - 1)、CEPLENE (二塩酸ヒスタミン)、VX 950 / LY 570310、ISIS 14803、IDN - 6556 および JTK 003 から成る群より選択される、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 1】**

宿主における HCV 感染の治療のための薬物を製造するための、一般式 (I) :

**【化 1 9】**



(I)

(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d)  $R^1$  は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；

(e)  $R^2$  は、酸素、硫黄、-NR'または-CR'₂であり、各R'は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアラルキルであり；

(f)  $R^3$  は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>のアミノアシルであり；Wは、OまたはCH<sub>2</sub>であり、

(g) あるいは、 $R^2$ が-NR'である場合には、 $R^1$ または $R^3$ は、-NR'と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5 ~ 7員環を形成することができ；または

(h)  $R^2$ が-CR'₂である場合には、 $R^1$ または $R^3$ は、-CR'₂と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換5 ~ 7員環を形成することができ；または

(i)  $R^2$ が-CR'₂である場合、 $R^1$ または $R^3$ は、-CR'₂と一緒にになって、一つ以上のヘテロ原子を含み得る置換または非置換二環式環を形成することができる。)の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

#### 【請求項42】

$R^5$ および/または $R^{5'}$ が、OHである、請求項41に記載の使用。

#### 【請求項43】

$R^5$ または $R^{5'}$ が、アミノ酸残基である、請求項41に記載の使用。

#### 【請求項44】

前記アミノ酸残基が、バリンである、請求項43に記載の使用。

#### 【請求項45】

前記アミノ酸残基が、L-バリンである、請求項43に記載の使用。

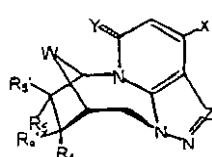
#### 【請求項46】

Wが酸素である、請求項40に記載の使用。

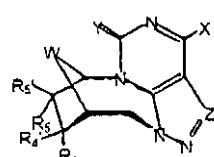
#### 【請求項47】

宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、一般式1(A-D)：

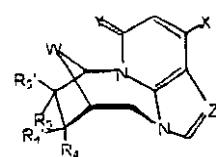
#### 【化20】



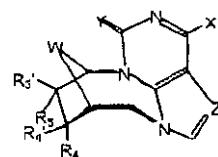
1 (A)



1 (B)



1 (C)



1 (D)

(式中、

(a) 各 $R^4$ および $R^{4'}$ は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、 $R^4$ および $R^{4'}$ の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 $R^5$ および $R^{5'}$ は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、 $R^5$ および $R^{5'}$ の少なくとも一方は、水素であり；

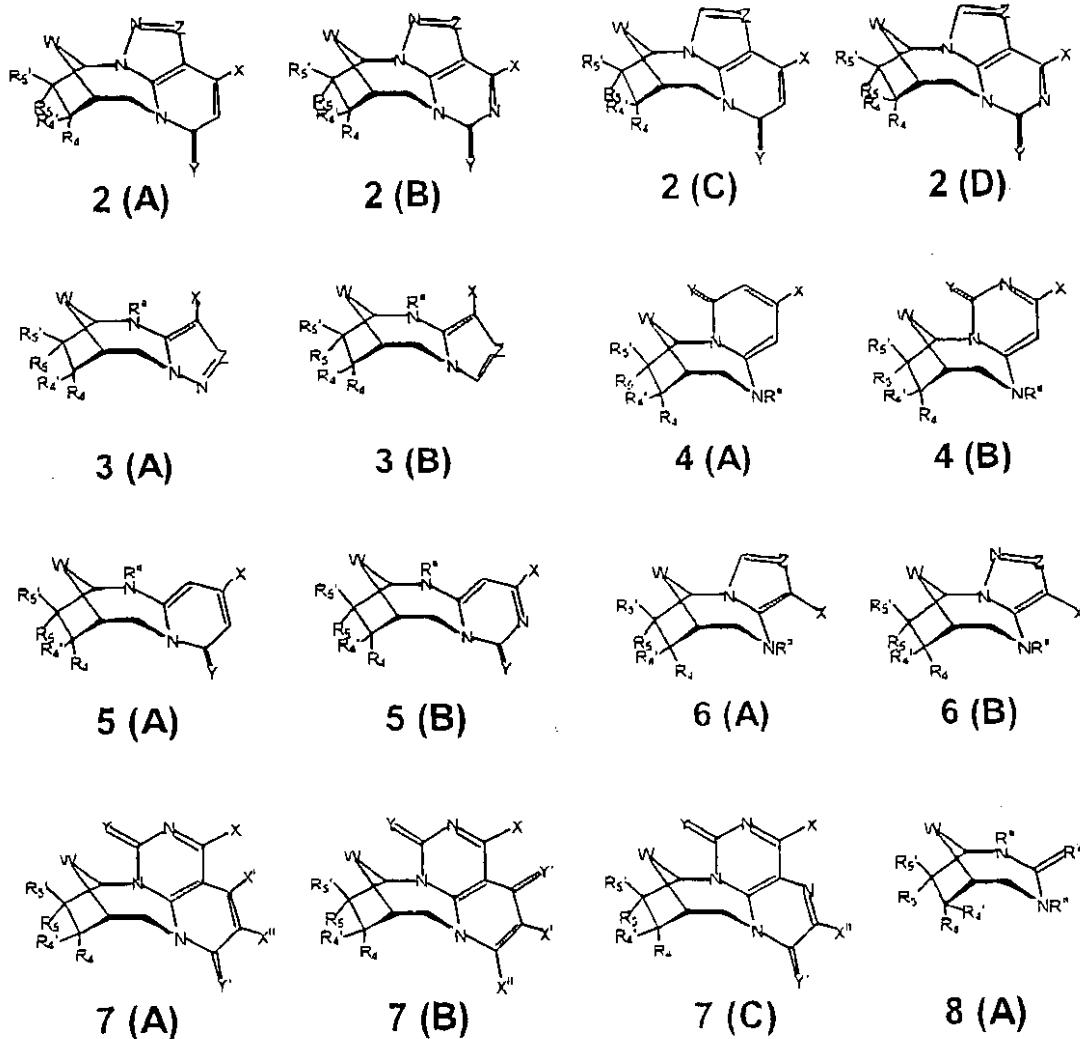
(c) 各 $R^6$ および $R^7$ は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；  
 (e) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SHまたはSR<sup>c</sup>であり；  
 (f) 各YおよびY'は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup>またはSeであり；  
 (g) 各R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>'およびR<sup>c</sup>''は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、Wは、OまたはCH<sub>2</sub>である。)の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

## 【請求項 4 8】

宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、下記一般式2(A-D)、3(A-B)、4(A-B)、5(A-B)、6(A-B)、7(A-C)または8(A)：

## 【化 2 1】



(式中、

(a) 各R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>5</sup>'の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'<sub>2</sub> であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

(e) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(f) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(g) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(h) 各 R<sup>a</sup> は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアミノアシルであり；および

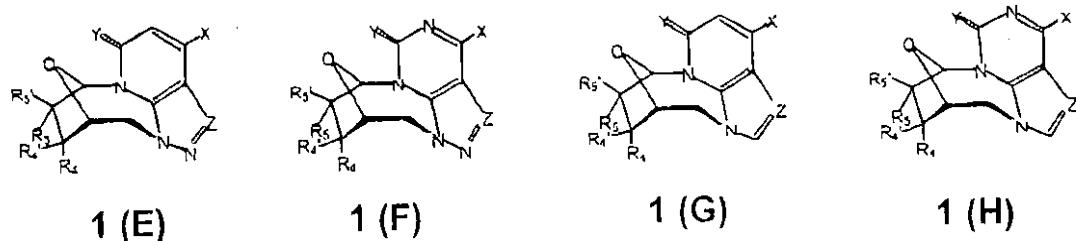
(i) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

#### 【請求項 49】

宿主における HCV 感染の治療薬を製造するための、一般式 1 (E ~ H) :

#### 【化 22】



(式中、

(a) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシルであり；

(d) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(e) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(f) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(g) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup> および R<sup>c''</sup> は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

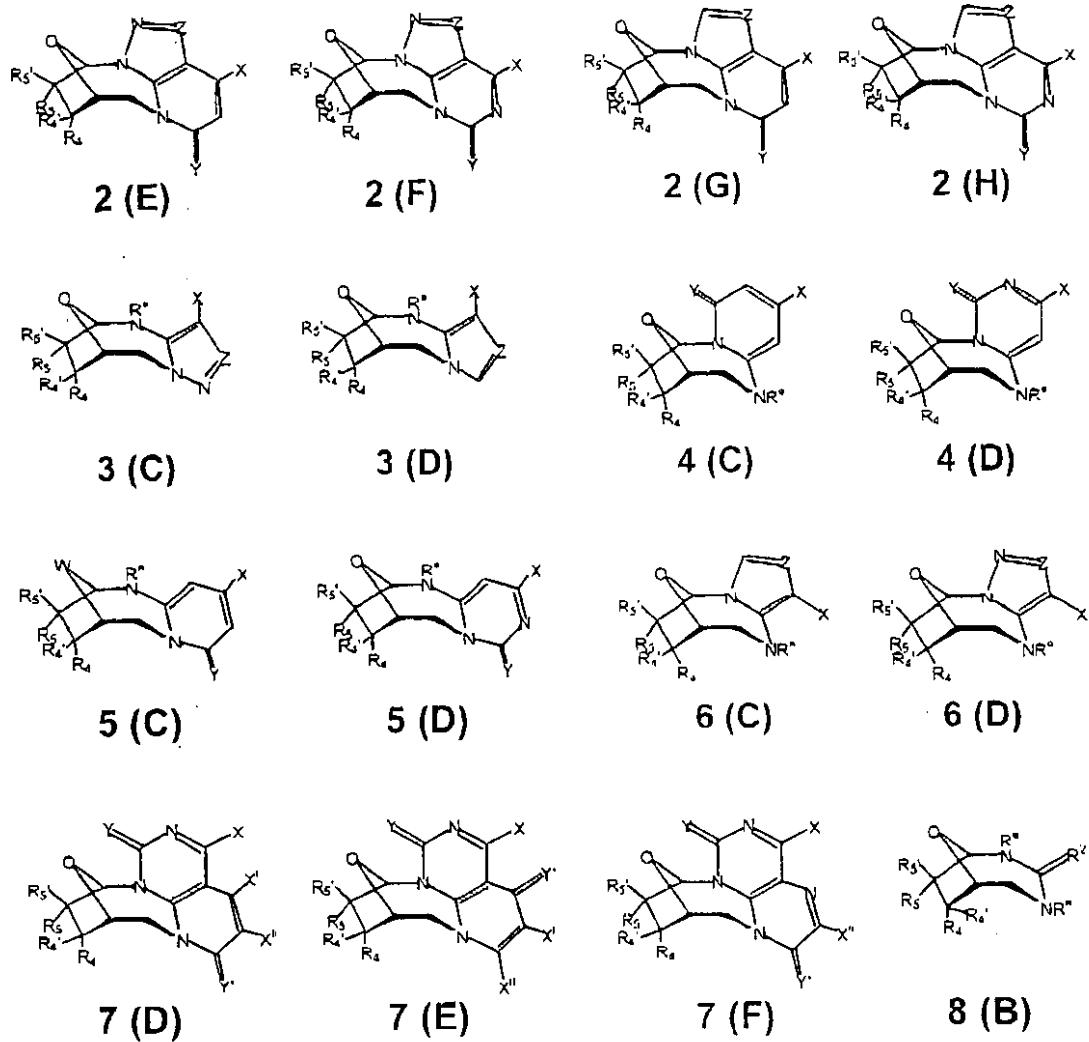
#### 【請求項 50】

前記化合物が、式 1 H の化合物である、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

宿主における H C V 感染の治療薬を製造するための、一般式 2 ( E - H )、3 ( C - D )、5 ( C - D )、6 ( C - D )、7 ( D - F ) または 8 ( B ) :

【化 2 3】



(式中、

( a ) 各 R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン ( F、Br、Cl、I ) 、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

( b ) 各 R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> は、独立に、水素、ハロゲン ( F、Br、Cl、I ) 、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

( c ) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

( d ) R<sup>2</sup> は、酸素、硫黄、-NR' または -CR'2 であり、各 R' は、独立に、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、アリールまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> のアラルキルであり；

( e ) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

( f ) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン ( F、Cl、Br または I )

、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^c'$ 、 $\text{NHOR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{NR}^c'\text{R}^c''$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^c$ 、 $\text{SH}$ または $\text{SR}^c$ であり；

(g) 各YおよびY'は、O、S、NH、 $\text{NR}^c$ 、 $\text{NOR}^c$ またはSeであり；

(h) 各 $\text{R}^a$ は、水素、低級アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキル、アミノアルキル、アミノアリールまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアミノアシルであり；

(i)  $\text{R}^b$ は、 $\text{R}^c$ 、 $\text{OR}^c$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^c$ または $\text{NR}^c\text{R}^c$ であり；および

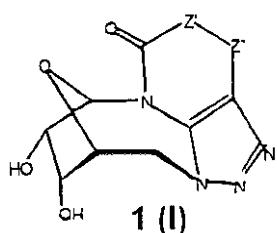
(j) 各 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^c'$ および $\text{R}^c''$ は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

#### 【請求項 5 2】

宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

#### 【化 2 4】



(式中、

(a) 各Z、Z'およびZ''は、独立に、CH、CXまたはNであり；

(b) 各X、X'およびX''は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^c'$ 、 $\text{NHOR}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{NR}^c'\text{R}^c''$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^c$ 、 $\text{SH}$ または $\text{SR}^c$ であり；および

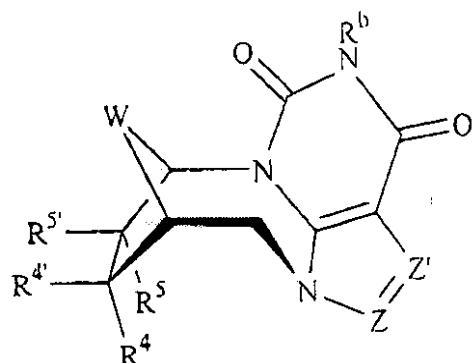
(c) 各YおよびY'は、O、S、NH、 $\text{NR}^c$ 、 $\text{NOR}^c$ またはSeである。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

#### 【請求項 5 3】

宿主におけるHCV感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

#### 【化 2 5】



(式中、

(a) 各 $\text{R}^4$ および $\text{R}^4'$ は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^4'$ の少なくとも一方は、水素であり；

(b) 各 $\text{R}^5$ および $\text{R}^5'$ は、独立に、水素、ハロゲン(F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシリル、アルコキシ、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>またはアミノ酸残基であり、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^5'$ の少なくとも一方は、水素であり；

(c) 各 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(d) 各 Z、Z' および Z'' は、独立に、CH、CX または N であり；

(e) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>'、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>'R<sup>c</sup>''、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(f) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(g) R<sup>b</sup> は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup> または NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> であり；および

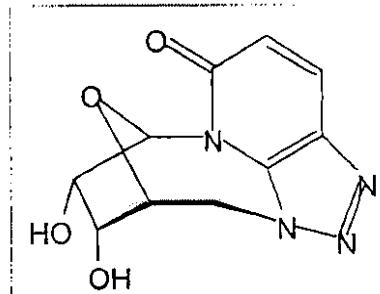
(h) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>' および R<sup>c</sup>'' は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。)

の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

**【請求項 5 4】**

宿主における HCV 感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

**【化 2 6】**

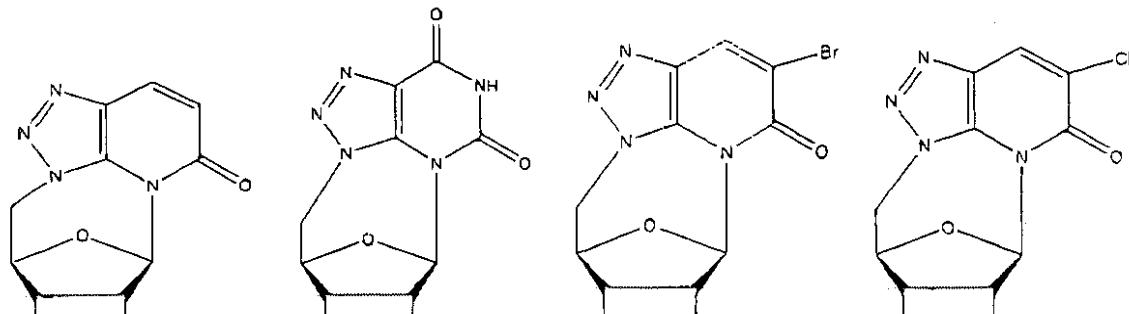


の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

**【請求項 5 5】**

宿主における HCV 感染の治療薬を製造するための、下記一般式：

**【化 2 7】**

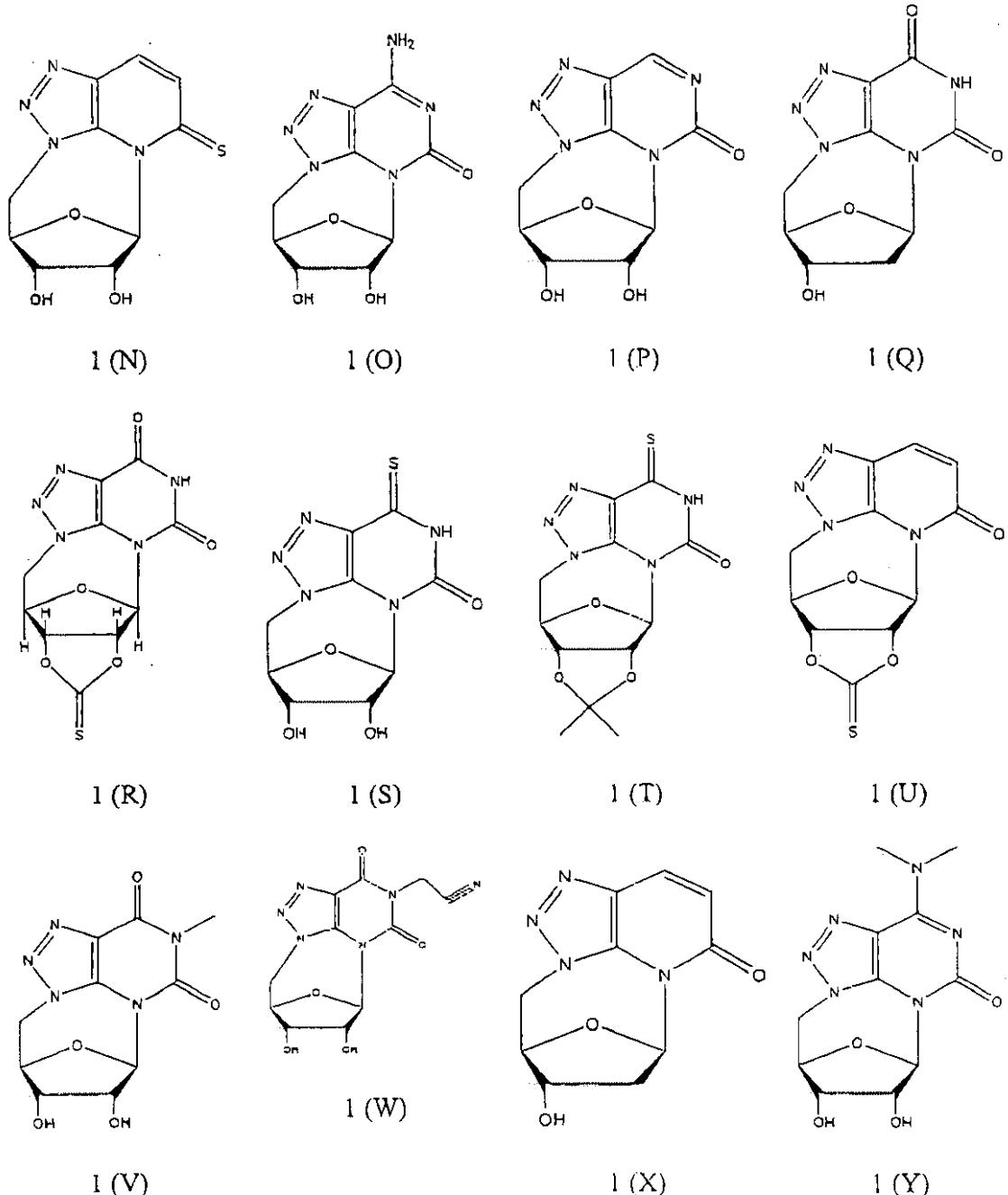


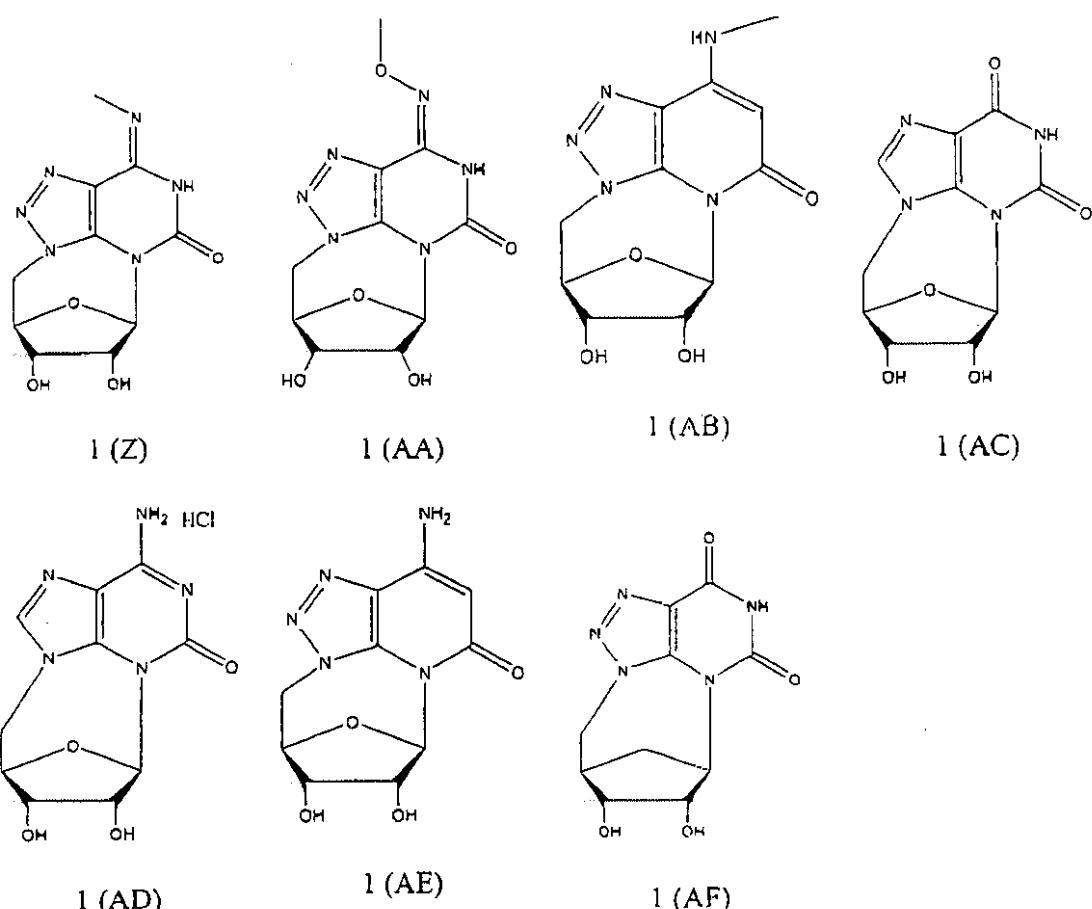
I (J)

I (K)

I (L)

I (M)





の化合物またはその医薬適合性の塩の、場合によって医薬適合性担体との使用。

**【請求項 5 6】**

前記化合物が、式 1 S の化合物である、請求項 5 4 に記載の使用。

**【請求項 5 7】**

前記化合物が、式 1 O の化合物である、請求項 5 4 に記載の使用。

**【請求項 5 8】**

前記化合物と組み合せて、一つ以上の有効な抗ウイルス薬と場合によって医薬適合性担体とをさらに含む、請求項 4 1 または 4 7 から 5 7 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 5 9】**

前記抗ウイルス薬が、リバビリン、インターフェロン、PEGASYS (ペグ修飾インターフェロンアルファ - 2a)、INFERGEN (インターフェロンアルファコン - 1)、OMNIFERON (天然インターフェロン)、ALBUFERON、REBIF (インターフェロンベータ - 1a)、オメガインターフェロン、経口インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ - 1b、インターロイキン - 10、IP - 501、メリメボティブVX - 497、AMANTADINE (Symmetrel)、HEPTAZyme、IDN - 6556.、XTL - 002、HCV / MF59、CIVACIR、LEVOVIRIN、VIRAMIDINE、ZADAXIN (サイモシンアルファ - 1)、CEPLENE (二塩酸ヒスタミン)、VX 950 / LY 570310、ISIS 14803、IDN - 6556 および JTK 003 から成る群より選択される、請求項 5 8 に記載の使用。

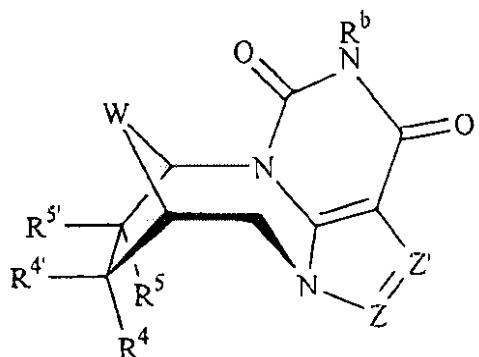
**【請求項 6 0】**

前記宿主がヒトである、4 1 または 4 7 から 5 7 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 6 1】**

下記一般式：

## 【化28】



(式中、

(i) 各  $R^4$  および  $R^{4'}$  は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>4</sup> および R<sup>4'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(j) 各  $R^5$  および  $R^{5'}$  は、独立に、水素、ハロゲン (F、Br、Cl、I)、擬似ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> の低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> またはアミノ酸残基であり、R<sup>5</sup> および R<sup>5'</sup> の少なくとも一方は、水素であり；

(k) 各  $R^6$  および  $R^7$  は、独立に、水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルキレン、アルケニル、炭素環、アリール、複素環、ヘテロアリール、アラルキルまたはアシリルであり；

(l) 各 Z は、独立に、CH または CX であり、Z' は、独立に、CH、CX または N であり；

(m) 各 X、X' および X'' は、独立に、水素、ハロゲン (F、Cl、Br または I)、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、NHOR<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、OH、OR<sup>c</sup>、SH または SR<sup>c</sup> であり；

(n) 各 Y および Y' は、O、S、NH、NR<sup>c</sup>、NOR<sup>c</sup> または Se であり；

(o) R<sup>b</sup> は、R<sup>c</sup>、OR<sup>c</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>c</sup> または NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> であり；および

(p) 各 R<sup>c</sup>、R<sup>c</sup>' および R<sup>c</sup>'' は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリールまたは非置換もしくは置換フェニルまたはベンジルなどのアリールアルキル、シクロアルキル、シクロプロピルであり、W は、O または CH<sub>2</sub> である。) の化合物またはその医薬適合性の塩。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/24324
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/55; A61P 31/00; C07D 243/00, 273/00 US CL : 514/211.08, 219; 540/545, 556 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/211.08, 219; 540/545, 556		
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) CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5-140179 A (YAMASA SHOYU KK, JAPAN) 08 June 1993, see formula I, column 1, page 1.	1, 2, 6, 7, 9-14, 18, 19, 21-26, 30, 31 and 33-36
X	SASAKI et al., Reactions of the Derivatives of 5-Bromopyrimidine Nucleosides with Sodium Azide, Journal of Organic Chemistry, 1976, Vol. 41, No. 7, pages 1100-1104, especially page 1100.	1, 2, 6, 7, 9-14, 18, 19, 21-26, 30, 31 and 33-36
X	MILES et al., Circular Dichroism of Nucleoside Derivatives. X. Influence of Solvents and Substituents upon the Cotton Effects of Guanosine Derivatives, Journal of the American Chemical Society, 07 April 1971, Vol. 93, No. 7, pages 1600-1608, especially page 1601.	1, 2, 6, 7, 9-14, 18, 19, 21-26, 30, 31 and 33-36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		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	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"Q"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 12 May 2004 (12.05.2004)	Date of mailing of the international search report 30 AUG 2004	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Brenda Coleman <i>Janice Ford</i> Telephone No. 571-272-1600 <i>Janice Ford</i>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/708 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/708	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 31/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/12	
<b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/14	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 1
<b>C 0 7 D 487/18 (2006.01)</b>	C 0 7 D 487/18	
<b>C 0 7 H 19/06 (2006.01)</b>	C 0 7 H 19/06	
<b>C 0 7 H 19/14 (2006.01)</b>	C 0 7 H 19/14	
<b>C 0 7 H 19/16 (2006.01)</b>	C 0 7 H 19/16	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ワン , ペイユアン  
アメリカ合衆国、ジョージア・30047、リルバーン、ペイ・ポイント・ウェイ・1002
- (72)発明者 スタイフル , リーベン・ジエイ  
アメリカ合衆国、ジョージア・30039、スネルビル、フォレスト・ベンド・レイン・3330
- (72)発明者 渡辺 恭一  
アメリカ合衆国、ジョージア・30087、ストーン・マウンテン、レッド・コート・ラン・5765
- (72)発明者 ハツサン , アブダラ  
アメリカ合衆国、ジョージア・30341、チヤンブリー、シー・オークウッド・ビレッジ・ライン・3256
- (72)発明者 チュン , ビヨン - ノウン  
アメリカ合衆国、ジョージア・30096、ダルース、プレゼント・ヒル・ロード・2500、アパートメント・1212
- (72)発明者 オレケ , ローラン  
アメリカ合衆国、ジョージア・30340、アトランタ、ルーサーフォード・グレン・サークル・5309

F ターム(参考) 4C050 AA03 AA07 BB06 CC08 DD03 EE05 FF01 GG03 HH01  
 4C057 AA17 AA18 BB02 CC03 DD03 LL02 LL09 LL10 LL18 LL26  
 LL27 LL29 LL30 LL31 LL35 LL41 LL50  
 4C084 AA19 MA02 NA01 NA05 NA14 ZB321 ZB331 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 EA16 EA17 EA18 MA01 MA02 MA04  
 NA01 NA05 NA14 ZB32 ZB33 ZC75