

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7703518号
(P7703518)

(45)発行日 令和7年7月7日(2025.7.7)

(24)登録日 令和7年6月27日(2025.6.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H 19/173 (2006.01)

C 0 7 H 19/173

C S P

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/18

A 6 1 K 31/7076(2006.01)

A 6 1 K 31/7076

請求項の数 10 (全42頁)

(21)出願番号 特願2022-515860(P2022-515860)
 (86)(22)出願日 令和2年9月11日(2020.9.11)
 (65)公表番号 特表2022-547978(P2022-547978
 A)
 (43)公表日 令和4年11月16日(2022.11.16)
 (86)国際出願番号 PCT/US2020/050519
 (87)国際公開番号 WO2021/050961
 (87)国際公開日 令和3年3月18日(2021.3.18)
 審査請求日 令和5年9月6日(2023.9.6)
 (31)優先権主張番号 62/898,679
 (32)優先日 令和1年9月11日(2019.9.11)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 501244222
 ザ スクリプス リサーチ インスティテ
 ユート
 アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニ
 ア州ラ・ホヤ、ノース・トーリー・パイ
 ンズ・ロード 1 0 5 5 0
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72)発明者 チャテジー, アルナブ・クマール
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2
 1 2 9、サン・ディエゴ、トーリー・ク
 レスト・コート・1 3 2 6 8
 (72)発明者 グプタ, アニル・クマール

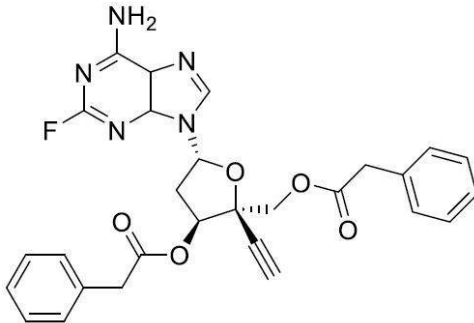
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗ウイルスプロドラッグ及びその製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 2 1】

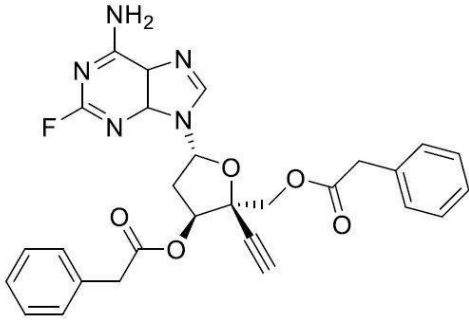


である化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が、

【化 2 2】

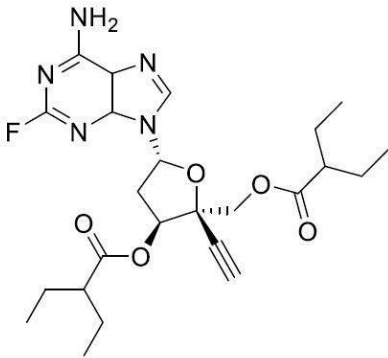


10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

【化 2 3】



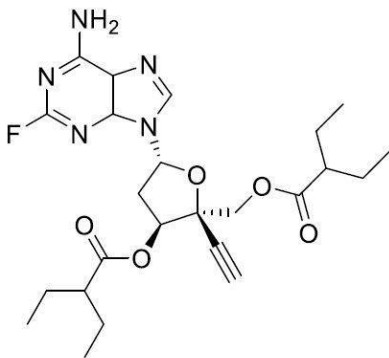
20

である化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記化合物が、

【化 2 4】



30

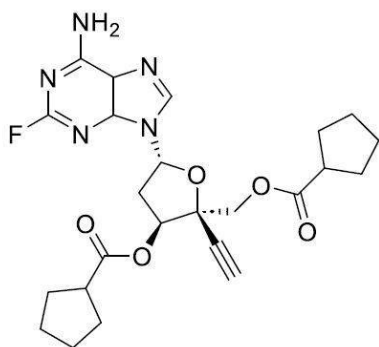
である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

40

50

【化 2 5】



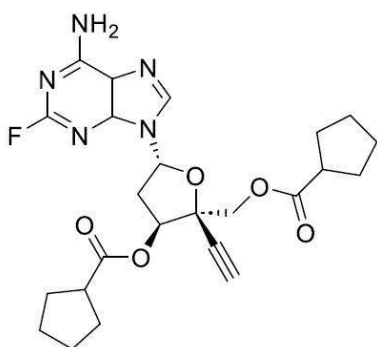
10

である化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記化合物が、

【化 2 6】



20

である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

30

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、組成物であって、患者におけるヒト免疫不全ウイルス (H I V) を治療又は予防するための組成物。

【請求項 9】

H I V 感染症が治療される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

H I V 感染症が予防される、請求項 8 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2019年9月11日に提出された米国仮特許出願番号第62/898,679号の利益を主張するものであり、その出願は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、後天性免疫不全症候群 (A I D S) を治療するのに有用な抗ウイルス性の化合物及び組成物に関する。

【背景技術】

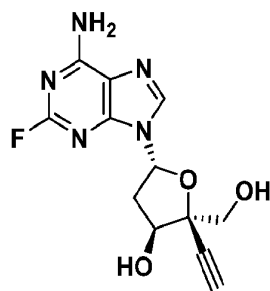
【0003】

50

化合物 EFdA (MK - 8591) は、酵素逆転写酵素の阻害薬として有効であることが知られているヌクレオシド類似体である (Current Opinion in HIV and AIDS 2018, 13, 294 - 299)。

【0004】

【化1】



MK-8591 (イストラビル, EFdA).

10

【0005】

特定の EFdA 類似体 (これは、リン酸塩、エステル、炭酸塩、カルバミン酸塩を包含し、ここで、グリコシルドナー環内の置換の少なくとも1つは「D」原子 (D = 重水素 = 2H) を含む) は、US 2019 / 185508 として公開された米国出願に記載されている。

20

【0006】

逆転写酵素阻害薬は、HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 及び HBV (B型肝炎ウイルス) などの、ウイルスの複製及びウイルスタンパク質の生成に逆転写酵素の機能が不可欠であるウイルスに起因するウイルス感染症の治療において有効であり得る。HIV の場合、当該ウイルスは RNA ウイルスであり、この RNA ウイルスは、逆転写酵素を使用して重要なゲノムの DNA 逆転写物を合成し、それが宿主によって翻訳されてウイルスタンパク質が提供される。DNA ウイルスである HBV の場合、DNA ウイルスポリメラーゼも逆転写酵素の機能を有し、複製の際にウイルス RNA 中間体からウイルス DNA を生成する。HIV と HBV の両方に作用する抗ウイルス化合物の例は、ラミブジンである。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【文献】米国特許出願公開 2019 / 185508 明細書

【非特許文献】

【0008】

【文献】Current Opinion in HIV and AIDS 2018, 13, 294 - 299

【発明の概要】

【0009】

本発明は、さまざまな実施形態において、(1) MK - 8591 の生物活性プロドラッグ又はこれらのプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む化学物質の新規組成物、及び、(2) HIV 及び HBV などのウイルスのウイルス感染症に対する患者の治療的及び予防的な処置を提供するこれらのプロドラッグの新規製剤を提供し、ここで、逆転写酵素 (RNA 指向性 DNA ポリメラーゼ) の阻害がウイルス感染を遅延させる又はブロックする。これらの処置に関する投与経路としては、限定するものではないが、経口、非経口及びインプラント (組成物及び装置) などを挙げることができる。本発明の製剤は、水性懸濁液製剤として注入された場合、これらのプロドラッグからの EFdA の徐放的な又は制御された又は持続的な放出を提供する。

40

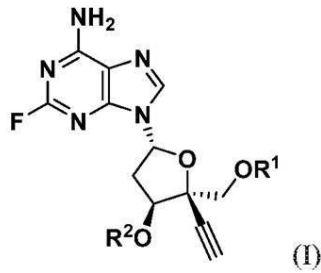
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

50

式 (I)

【化 1】



10

〔式中、

R^1 は、Hであるか、若しくは、 $X - L_m$ 〔ここで、 $m = 1$ 又は 2 であり、及び、ここで、 $X - L_m$ は、 $-C(=O)L$ 、 $-C(=O)OL$ 、 $-C(=O)NH(L)$ 、 $-C(=O)N(L)_2$ 、 $-CH(R)OC(=O)L$ 、 $-C(=O)CH(R)-NH(L)$ 、 $-C(=O)CH(R)-N(L)_2$ 、 $-P(=O)(NHL)_2$ 、 $-P(=O)(NHL)(NL_2)$ 又は $-P(=O)(NL_2)_2$ であり、及び、それぞれ独立して選択される L は、 (C_{1-22}) アルキル、 (C_{3-22}) アルケニル(ここで、該アルケニルは、 $1 \sim 6$ の不飽和を含むことができる)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 $(CHR)_n$ -フェニル(ここで、 $n = 0$ 又は 1 である)又は $-CHR-N(R)_2$ である〕であり、又は、 R^1 は、 $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$ であり、又は、 R^1 は、ホスフェート残基若しくはその誘導残基(モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ホスフェートポリエステル、ホスフェートアミデート(モノ及びジ)、ホスホチオエート、ホスホセレノエート又はホスホボラノエートを包含する)であり；

20

R は、H、 (C_{1-22}) アルキル若しくは (C_{3-22}) アルケニル(ここで、該アルケニルは、 $1 \sim 6$ の不飽和を含むことができる)であるか、又は、 (C_{3-7}) シクロアルキルであり；

R^2 は、Hであるか、若しくは、 $X - L_m$ であり、又は、 R^2 は、 $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$ であり、又は、 R^2 は、ホスフェート残基若しくはその誘導残基(モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ホスフェートポリエステル、ホスフェートアミデート(モノ及びジ)、ホスホチオエート、ホスホセレノエート又はホスホボラノエートを包含する)である；

30

但し、以下の組合せは除く：(a) $R^1 = R^2 =$ アセチル、(b) $R^1 = R^2 = H$ 、及び、(c) R^1 がホスフェート残基若しくはその誘導残基(これは、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ホスフェートポリエステル、ホスフェートアミデート(モノ及びジ)、ホスホチオエート、ホスホセレノエート又はホスホボラノエートを包含する)である場合における $R^2 = H$ 〕

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2)

R^1 と R^2 が、両方とも $-C(=O)L$ である、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 3)

R^1 と R^2 のうちの少なくとも一方が、 $-C(=O)L$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 と R^2 のうちの一方が、Hである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

R^1 と R^2 のうちの一方が、 $-C(=O)L$ であり、及び、 R^1 と R^2 のうちの一方が、Hである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

L が、 (C_{1-22}) アルキルである、項目 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 7)

L が、(C₃-22) アルケニルであり、ここで、該アルケニルが、1 ~ 6 の不飽和を含むことができる、項目 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

L が、(C₃-7) シクロアルキルである、項目 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

L が、(CHR)_n-フェニルであり、ここで、n = 0 又は 1 である、項目 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

n = 0 である、項目 9 に記載の化合物。

10

(項目 11)

n = 1 である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 12)

0.25% カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.1% ポリオキシエチレン(20) ソルビタンモノオレートを含む水性懸濁液に懸濁させた項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、製剤。

(項目 13)

0.25% カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.5% ポリオキシエチレン(20) ソルビタンモノオレートを含む水性懸濁液に懸濁させた項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、製剤。

20

(項目 14)

有効量の項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(項目 15)

ウイルス逆転写酵素生物活性を阻害する方法であって、逆転写酵素生物活性を有する酵素を発現するウイルスを有効量又は有効濃度の項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

(項目 16)

逆転写酵素の阻害が医学的に適応とされている患者におけるウイルス感染症を治療する方法であって、前記患者に有効量又は有効濃度の項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

30

(項目 17)

ウイルス感染症を予防する方法であって、患者に有効量又は有効濃度の項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 18)

前記化合物の投与が、前記化合物からの E F d A の徐放的な又は制御された又は持続的な放出をもたらす、項目 16 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 19)

化合物の投与経路が、経口、非経口、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内 (i n t r a s t e m a l) の注射、点滴、及び、インプラントからの放出からなる群から選択される、項目 16 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(項目 20)

前記化合物が、水性懸濁液、溶液として製剤されているか、又は、徐放用粒子内にカプセル化されている、項目 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 21)

前記ウイルス感染症が、H I V に起因する、項目 15 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 22)

前記ウイルス感染症が、H B V に起因する、項目 15 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

(項目 2 3)

追加の抗 H I V 薬及び / 又は抗 H B V 薬を投与することをさらに含む、項目 1 5 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記追加の薬剤が、カボテグラビル、ドルテグラビル、ドラビリン、エルビテグラビル、レルシペリン、テノホビルジソプロキシル fumarate、テノホビルアラフェナミド fumarate 及びラミブジンからなる群から選択される、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

H I V 又は H B V のウイルス感染症を治療及び予防するための、項目 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図 1】 E F d A の X 線粉末ディフラクトグラム (X P R D) を示している。

【図 2】 E F d A の示差走査熱量測定 (D S C) 及び熱重量分析 (T G A) によって提供されたデータを示している。

【図 3】 化合物 2 に関する D S C データ及び T G A データを示している。

【図 4】 化合物 3 に関する X P R D データを示している。

【図 5】 化合物 3 に関する D S C データを示している。

【図 6】 化合物 3 に関する T G A データを示している。

【図 7】 化合物 5 に関する X P R D データを示している。

【図 8】 化合物 5 に関する D S C データを示している。

【図 9】 化合物 5 に関する T G A データを示している。

【図 10】 表 2 において提供されたデータをグラフ形態で示している。

【図 11】 表 3 において提供されたデータをグラフ形態で示している。

【図 12】 表 4 において提供されたデータをグラフ形態で示している。

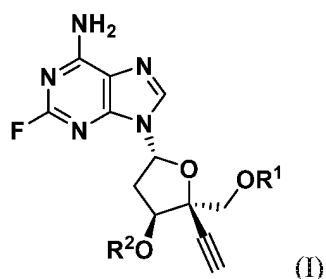
【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、さまざまな実施形態のうち、式 (I)

【0012】

【化 2】



〔式中、

R^1 は、H であるか、若しくは、 $X - L_m$ [ここで、 $m = 1$ 又は 2 であり、及び、ここで、 $X - L_m$ は、 $-C(=O)L$ 、 $-C(=O)OL$ 、 $-C(=O)NH(L)$ 、 $-C(=O)N(L)_2$ 、 $-CH(R)OC(=O)L$ 、 $-C(=O)CH(R) - NH(L)$ 、 $-C(=O)CH(R) - N(L)_2$ 、 $-P(=O)(NHL)_2$ 、 $-P(=O)(NHL)(NL_2)$ 又は $-P(=O)(NL_2)_2$ であり、及び、それぞれ独立して選択される L は、 (C_{1-22}) アルキル、 (C_{3-22}) アルケニル (ここで、該アルケニルは、 $1 \sim 6$ の不飽和を含むことができる)、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 $(CHR)_n - フェニル$ (ここで、 $n = 0$ 又は 1 である) 又は $-CHR - N(R)_2$ である] であり、又は、

10

20

30

40

50

R^1 は、 $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$ であり、又は、 R^1 は、ホスフェート残基若しくはその誘導残基（モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ホスフェートポリエステル、ホスフェートアミデート（モノ及びジ）、ホスホロチオエート、ホスホロセレノエート又はホスホロボラノエートを包含する）であり；

R は、 H 、 (C_{1-22}) アルキル若しくは (C_{3-22}) アルケニル（ここで、該アルケニルは、 $1 \sim 6$ の不飽和を含むことができる）であるか、又は、 (C_{3-7}) シクロアルキルであり；

R^2 は、 H であるか、若しくは、 $X-L_m$ であり、又は、 R^2 は、 $-OCH(R)OP(=O)(OH)_2$ であり、又は、 R^2 は、ホスフェート残基若しくはその誘導残基（モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ホスフェートポリエ

10

ステル、ホスフェートアミデート（モノ及びジ）、ホスホロチオエート、ホスホロセレノエート又はホスホロボラノエートを包含する）である；
但し、以下の組合せは除く：（a） $R^1 = R^2 =$ アセチル、（b） $R^1 = R^2 = H$ 、及び、（c） R^1 がホスフェート残基若しくはその誘導残基（これは、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ホスホネート、ホスフェートポリエステル、ホスフェートアミデート（モノ及びジ）、ホスホロチオエート、ホスホロセレノエート又はホスホロボラノエートを包含する）である場合における $R^2 = H$]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0013】

さまざまな実施形態のうち、式（I）で表される化合物は、表1中に示されている特定の化合物2～51のいずれかであることができる。

20

【0014】

本発明は、さらに、さまざまな実施形態のうち、ウイルス逆転写酵素生物活性を阻害する方法を提供し、ここで、該方法は、逆転写酵素生物活性を有する酵素を発現するウイルスを有効量又は有効濃度の式（I）で表される化合物と接触させることを含む。

【0015】

本発明は、さらに、さまざまな実施形態のうち、逆転写酵素の阻害が医学的に適応とされている患者におけるウイルス血症を予防する方法又はウイルス感染症を治療する方法を提供し、ここで、該方法は、その患者に有効量又は有効濃度の式（I）で表される化合物を投与することを含む。より具体的には、式（I）で表される化合物は、これらのプロドラッグからのEFdAの徐放的な又は制御された又は持続的な放出をもたらす製剤に含ませて投与することができる。より具体的には、式（I）で表される化合物は、水性懸濁液、溶液として製剤することができ、そして、PLGA及び当該技術分野で既知のものを包含する徐放用粒子内にカプセル化することができる。より具体的には、ウイルス感染症は、HIV又はHBVに起因し得る。これらのプロドラッグに関する投与経路としては、限定するものではないが、経口、非経口及びインプラント（薬物送達組成物及び装置）などを挙げることができる。ウイルス感染症を治療又は予防する方法において、該方法は、さらに、追加の抗HIV薬及び/又は抗HBV薬（これは、限定するものではないが、カボテグラビル、ドルテグラビル、ドラビリン、エルビテグラビル、レルシベリン、テノホビルジソプロキシルフマレート、テノホビルアラフェナミドフマレート又はラミブジンを含む）を含むことができる。

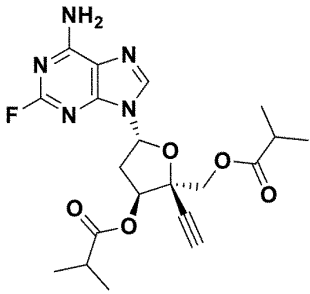
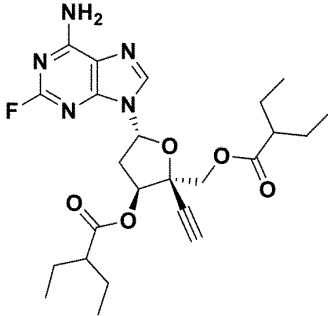
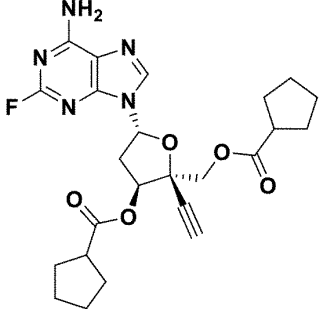
30

40

【0016】

【表 1】

表 1: 本発明の化合物

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 11.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.18 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 1.2 – 1.1 (m, 6H), 1.08 – 0.98 (m, 6H). MS-ESI: m/z 434.49 実測値 (M+H) ⁺ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5$ に対して計算した分析値: C, 55.42; H, 5.58; N, 16.16. 実測値: C, 55.48; H, 5.73; N, 15.94 水溶解度 (pH 7.4): 0.028 mg/mL
3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 39.8$ Hz, 2H), 6.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 11.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 11.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.20 (dt, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.29 (ddd, $J = 8.3, 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.13 (tt, $J = 8.9, 5.9$ Hz, 1H), 1.72 – 1.31 (m, 8H), 0.88 (td, $J = 7.5, 2.3$ Hz, 6H), 0.80 – 0.66 (m, 6H). MS-ESI: m/z 490.56 実測値 (M+H) ⁺ 水溶解度 (pH 7.4): <0.002 mg/mL
4		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 36.1$ Hz, 2H), 6.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.68 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.39 (dt, $J = 11.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.18 (dt, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 1.93 – 1.44 (m, 16H). MS-ESI: m/z 486.44 実測値 (M+H) ⁺

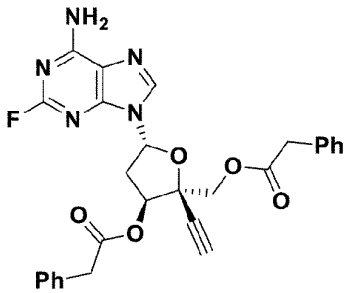
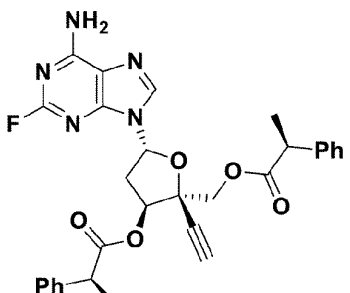
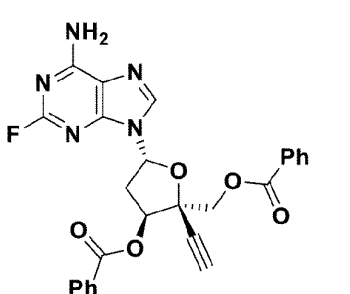
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
5		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, $J=37.3$ Hz, 2H), 7.39 – 7.12 (m, 10H), 6.35 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.71 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 3H), 3.63 (q, $J=15.8$ Hz, 2H), 3.11 (dt, $J=14.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J=12.5, 6.4$ Hz, 1H). MS-ESI: m/z 530.52 実測値 (M+H) ⁺ 水溶解度 (pH 7.4): <0.002 mg/mL
6		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, $J=34.8$ Hz, 2H), 7.38 – 7.13 (m, 10H), 6.35 – 6.25 (m, 1H), 5.59 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.70 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.04 (dt, $J=14.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 1.47 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J=7.3$ Hz, 3H). MS-ESI: m/z 558.65 実測値 (M+H) ⁺
7		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 8.09 (dt, $J=8.6, 1.4$ Hz, 2H), 8.02 – 7.83 (m, 4H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.66 (td, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J=7.6, 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 6.54 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.16 – 6.08 (m, 1H), 4.72 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.85 (dt, $J=13.4, 6.3$ Hz, 1H). MS-ESI: m/z 502.41 実測値 (M+H) ⁺

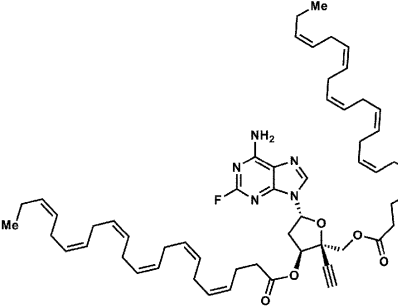
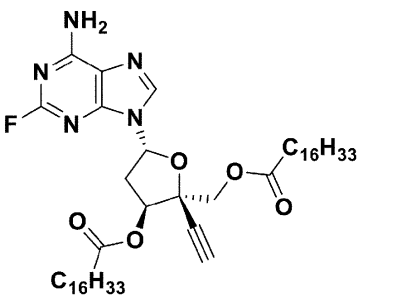
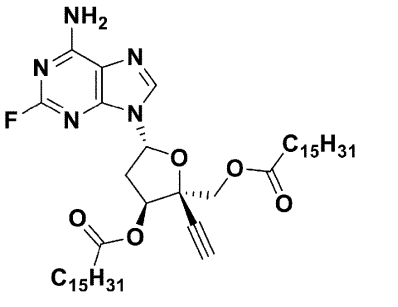
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
8		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.02 (s, 1H), 6.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.64 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.49 – 5.25 (m, 24H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.00 (dt, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.90 – 2.66 (m, 21H), 2.53 – 2.30 (m, 10H), 2.07 (p, $J = 7.3$ Hz, 5H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H). MS-ESI: m/z 457.23 実測値 (M/2+H) ⁺
9		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 7.92 (s, 1H), 6.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.76 (brs, 2H), 5.65 (dd, $J = 7.1, 5.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.99 (dt, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (q, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 9H), 1.41 – 1.17 (m, 48H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS-ESI: m/z 実測シグナルなし (M+H) ⁺
10		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 30.8$ Hz, 2H), 6.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.14 (dt, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 1H), 2.60 (dt, $J = 12.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.39 (td, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 2H), 1.38 – 1.11 (m, 48H), 0.92 – 0.78 (m, 6H). MS-ESI: m/z 実測シグナルなし (M+H) ⁺

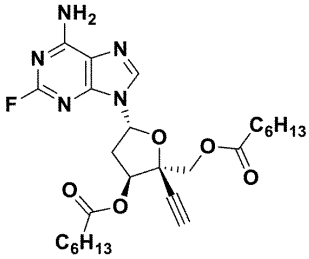
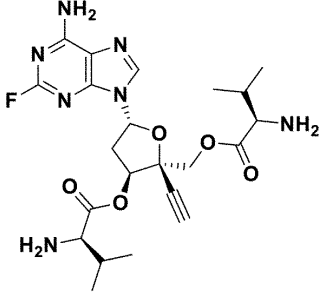
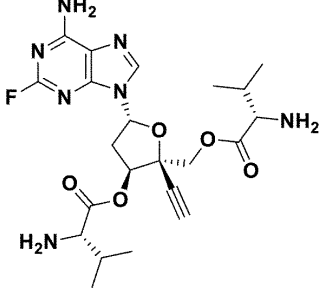
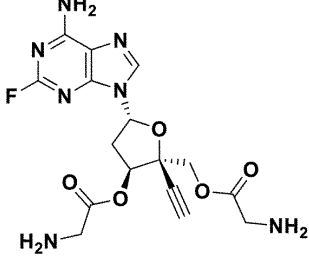
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
11		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 31.7$ Hz, 2H), 6.34 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.14 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 13.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.39 (td, $J = 7.4, 2.9$ Hz, 2H), 2.32 – 2.15 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.35 – 1.13 (m, 12H), 0.91 – 0.76 (m, 6H). MS-ESI: m/z 518.25 実測値 (M+H) ⁺
12		MS-ESI: m/z 492.64 実測値 (M+H) ⁺
13		MS-ESI: m/z 492.55 実測値 (M+H) ⁺
14		MS-ESI: m/z 408.3 実測値 (M+H) ⁺ 水溶解度 (pH 7.4): >106 mg/mL (HCl salt)

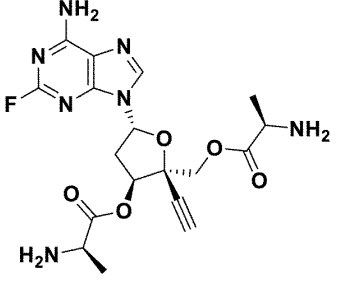
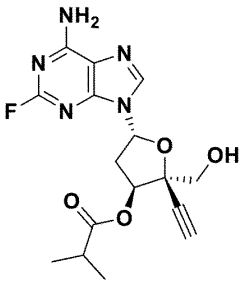
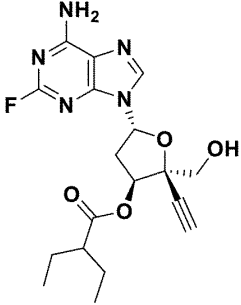
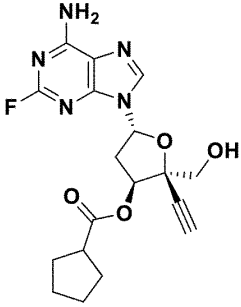
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
15		MS-ESI: m/z 436.5 実測値 (M+H) ⁺
16		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 35.7$ Hz, 2H), 6.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.64 – 5.50 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.01 (dt, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 1.16 (ddd, $J = 11.3, 7.1, 1.7$ Hz, 6H). MS-ESI: m/z 364.53 実測値 (M+H) ⁺
17		MS-ESI: m/z 392.47 実測値 (M+H) ⁺
18		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.30 (s, 1H), 6.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.94 – 3.80 (m, 2H), 3.21 – 3.17 (m, 1H), 3.03 (dt, $J = 14.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.90 (p, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.63 (ddt, $J = 12.4, 5.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.04 – 1.87 (m, 4H), 1.79 – 1.60 (m, 4H). MS-ESI: m/z 実測シグナルなし (M+H) ⁺

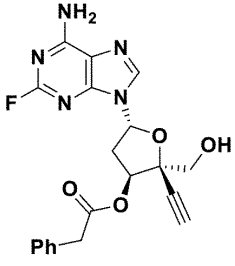
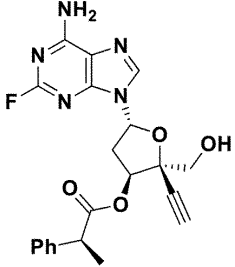
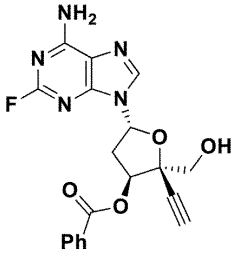
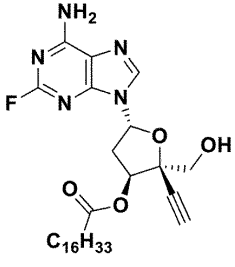
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
19		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 35.1$ Hz, 2H), 7.40 – 7.20 (m, 5H), 6.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.69 (dd, $J = 11.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.65 – 3.63 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.01 (dt, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 1H). MS-ESI: m/z 412.43 実測値 (M+H) ⁺
20		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.41 – 7.23 (m, 5H), 6.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 2H), 3.87 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 3.01 (dt, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS-ESI: m/z 426.56 実測値 (M+H) ⁺
21		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.39 (s, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 35.1$ Hz, 2H), 7.71 (dddd, $J = 8.2, 7.3, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 6.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.87 – 5.75 (m, 1H), 5.71 – 5.61 (m, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 3H), 3.13 (dt, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 1H). MS-ESI: m/z 398.47 実測値 (M+H) ⁺
22		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{メタノール-}d_4$) δ 8.29 (s, 1H), 6.49 – 6.41 (m, 1H), 5.73 (dd, $J = 6.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.03 (dt, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 13.8, 6.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 3H), 1.33 – 1.28 (m, 25H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

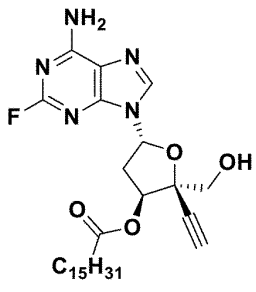
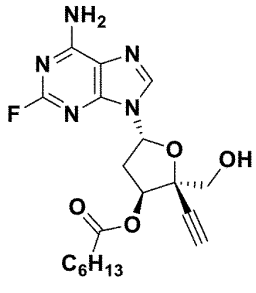
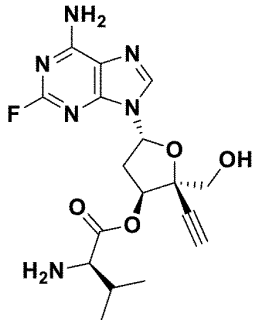
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
		MS-ESI: m/z 実測シグナルなし (M+H) ⁺
23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 38.4 Hz, 2H), 6.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.63 – 5.54 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 11.9, 7.1 Hz, 1H), 3.00 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.36 – 1.16 (m, 24H), 0.89 – 0.81 (m, 3H). MS-ESI: m/z 532.74 実測値 (M+H) ⁺
24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 37.5 Hz, 2H), 6.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.64 – 5.54 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 3.00 (dt, <i>J</i> = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.37 – 1.21 (m, 6H), 0.92 – 0.80 (m, 3H). MS-ESI: m/z 406.55 実測値 (M+H) ⁺
25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 31.1 Hz, 2H), 6.33 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> = 6.6, 3.8 Hz, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 11.9, 6.8 Hz, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 4H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H). MS-ESI: m/z 393.52 実測値 (M+H) ⁺

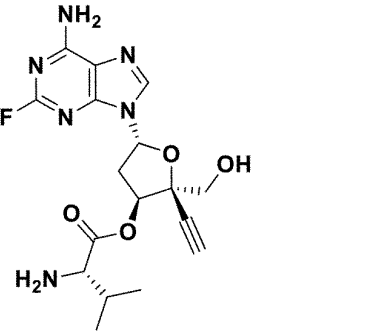
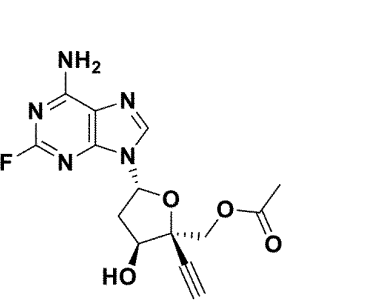
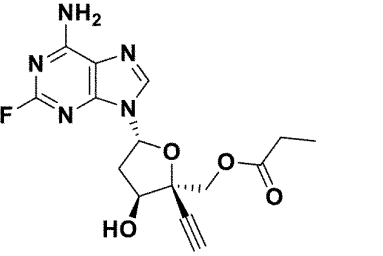
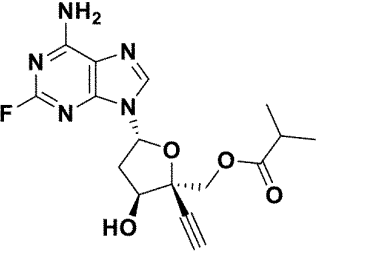
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
26		MS-ESI: m/z 393.48 実測値 (M+H) ⁺
27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.70 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.09 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 2.77 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 1.94 (s, 3H). MS-ESI: m/z 336.42 実測値 (M+H) ⁺
28		MS-ESI: m/z 350.49 実測値 (M+H) ⁺
29		MS-ESI: m/z 364.57 実測値 (M+H) ⁺

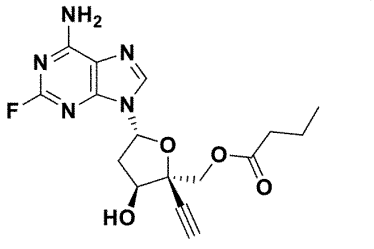
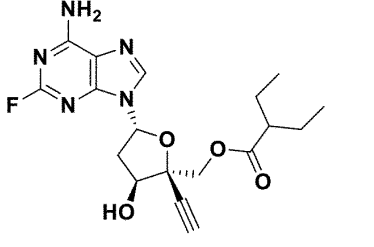
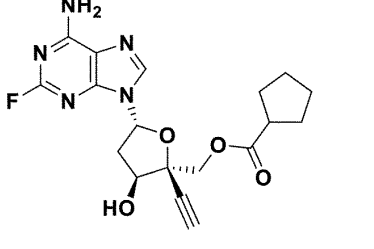
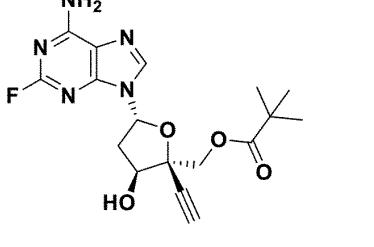
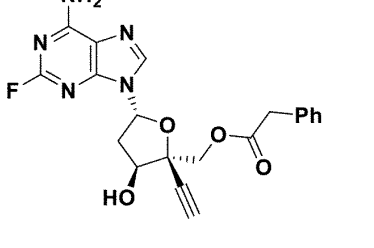
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
30		MS-ESI: m/z 364.49 実測値 (M+H) ⁺
31		MS-ESI: m/z 392.48 実測値 (M+H) ⁺
32		MS-ESI: m/z 390.3 実測値 (M+H) ⁺
33		MS-ESI: m/z 350.18 実測値 (M+H) ⁺
34		MS-ESI: m/z 412.43 実測値 (M+H) ⁺

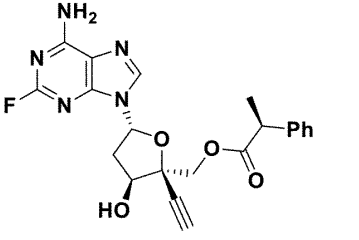
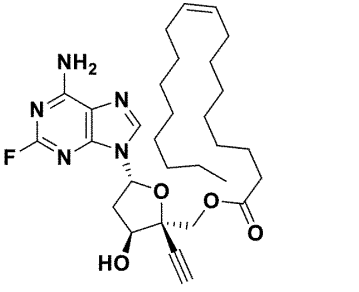
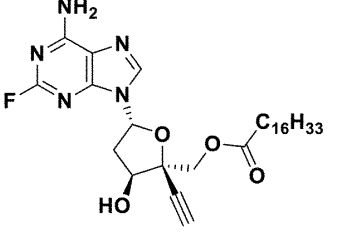
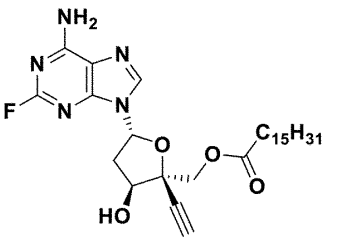
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
35		MS-ESI: m/z 426.54 実測値 (M+H) ⁺
36		¹ H NMR (499 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.78 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.35 – 5.26 (m, 2H), 4.74 – 4.66 (m, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.09 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.78 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 2.18 (ddt, <i>J</i> = 30.6, 15.6, 7.8 Hz, 2H), 1.96 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 5H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 1.31 – 1.14 (m, 19H), 0.87 – 0.82 (m, 3H). MS-ESI: m/z 実測シグナルなし (M+H) ⁺
37		MS-ESI: m/z 546.67 実測値 (M+H) ⁺
38		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 5.79 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.70 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.78 (ddd, <i>J</i> = 13.3, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.28 – 2.06 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.11 (m, 25H), 0.85 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H). MS-ESI: m/z 実測シグナルなし (M+H) ⁺

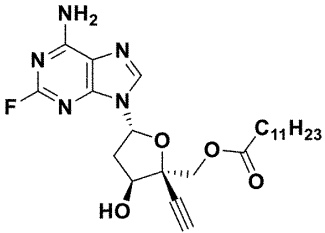
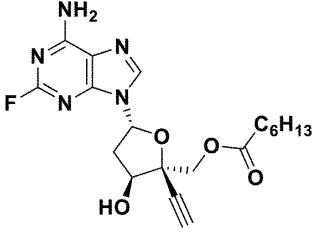
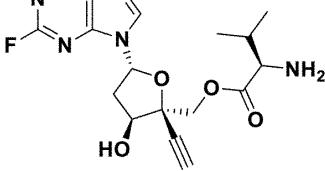
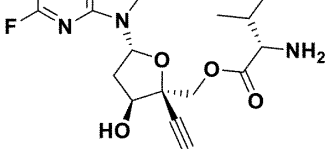
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
39		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 6.24 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.70 (td, $J = 7.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.78 (ddd, $J = 13.5, 7.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.18 (ddt, $J = 30.5, 15.6, 7.8$ Hz, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.29 – 1.13 (m, 16H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS-ESI: m/z 476.66 実測値 (M+H) ⁺
40		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 6.24 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.71 (td, $J = 7.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.79 (ddd, $J = 13.4, 7.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.25 – 1.09 (m, 6H), 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS-ESI: m/z 406.57 実測値 (M+H) ⁺
41		MS-ESI: m/z 415.47 実測値 (M+Na) ⁺
42		MS-ESI: m/z 393.32 実測値 (M+H) ⁺

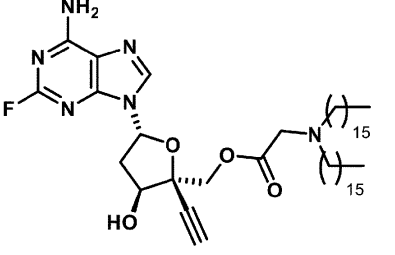
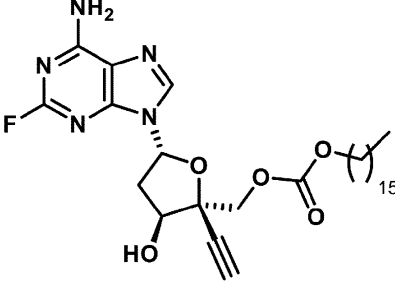
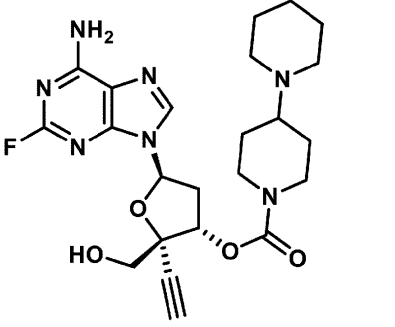
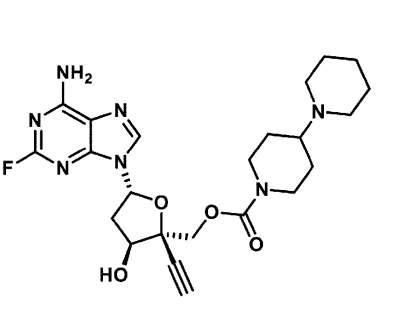
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
43		MS-ESI: m/z 797.4 実測値 (M-H) ⁻
44		MS-ESI: m/z 562.8 実測値 (M+H) ⁺
45		MS-ESI: m/z 488.6 実測値 (M+H) ⁺
46		MS-ESI: m/z 488.7 実測値 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	特性データ (NMR 及び LCMS)
47		MS-ESI: m/z= 828.4 実測値 (M-H) ⁻
48		MS-ESI: m/z 604.8 実測値 (M+H) ⁺
49		MS-ESI: m/z 398.5 実測値 (M+H) ⁺
50		MS-ESI: m/z 428.3 実測値 (M+H) ⁻

10

20

30

【実施例】

【0017】

略語

以下の略語が使用される：テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタン（DCM）、アセトニトリル（MeCN）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、トリフルオロ酢酸（TFA）、トリエチルアミン（TEA）、ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）、メタノール（MeOH）、酢酸エチル（EtOAc）、4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC-塩酸）、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）。

40

【0018】

本発明化合物の調製に関する一般的な実施例

本発明の化合物のための出発物質及び中間体は、以下に記載されている方法、それらの明らかな化学的同等物、又は、例えば、「The Science of Synthes

50

is, Volumes 1 - 8. Editors E. M. Carreira et al. Thieme publishers (2001 - 2008)」などの文献に記載されている方法を適用するか又は適合させることによって、調製することができる。試薬及び反応オプションの詳細は、Scifinder (www.cas.org) 又は Reaxys (www.reaxys.com) などの市販のコンピュータ検索エンジンを用いて構造及び反応を検索することによっても入手することができる。

【0019】

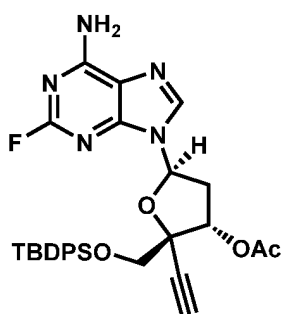
パートI： 中間体及びEFdA (MK-8591) の調製

例1

中間体 - A、中間体 - B 及び化合物1 (EFdA) の合成：

【0020】

【化3】

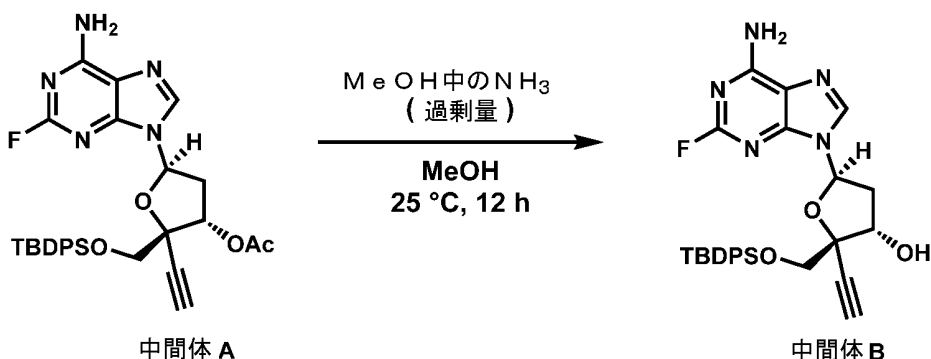


中間体 A

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イルアセテート、A： 中間体 A は、文献 (Org. Lett. 2011, 13, 5264 - 5266) の中で報告されている方法にしたがって調製する。LC - MS (ESI+) : m/z 574.19 [M + H]⁺。

【0021】

【化4】



中間体 A

中間体 B

【0022】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - オール、B： 中間体 A (500 mg、0.87 mmol) を MeOH (10 mL) に溶解させた溶液にメタノール性アンモニア (10 mL) を室温で添加し、12 時間撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物質が得られた。その得られた粗製物質を DCM 中の 2% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、中間体 B (400 mg、86.33%) が得られた。LC - MS (ESI+

10

20

30

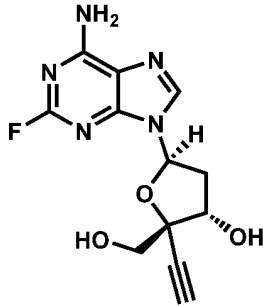
40

50

) : m / z 532 . 4 [M + H] + .

【 0 0 2 3 】

【 化 5 】



1 (EFdA)

10

【 0 0 2 4 】

(2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール、1 : 化合物 1 (E F d A) は、文献 (O r g . L e t t . 2 0 1 1 , 1 3 , 5 2 6 4 - 5 2 6 6) の中で報告されている方法に従って調製する。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 3 0 (s , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 2 7 . 7 H z , 2 H) , 6 . 2 4 (d d , J = 7 . 4 , 5 . 0 H z , 1 H) , 5 . 6 3 - 5 . 5 4 (m , 1 H) , 5 . 3 5 - 5 . 2 5 (m , 1 H) , 4 . 5 6 (q , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 3 . 6 7 - 3 . 6 0 (m , 1 H) , 3 . 6 0 - 3 . 4 9 (m , 2 H) , 2 . 7 4 - 2 . 6 3 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 6 (m , 1 H) 。 L C - M S (E S I +) : m / z 2 9 4 . 2 [M + H] + .

20

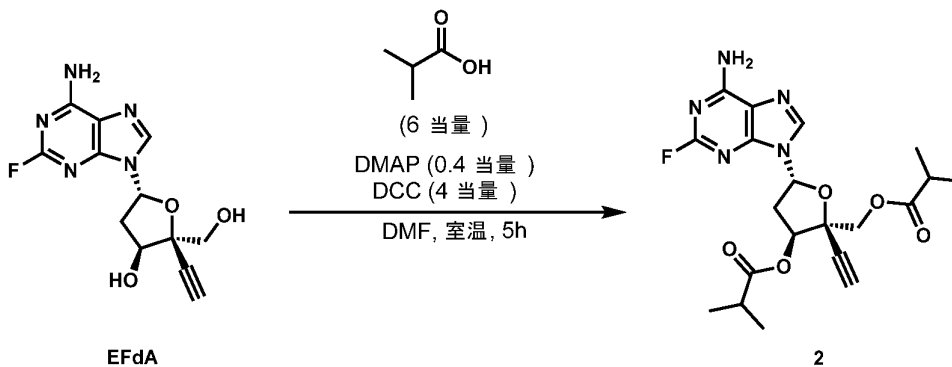
【 0 0 2 5 】

パート I I : 実施例の化合物の調製

実施例 2

【 0 0 2 6 】

【 化 6 】



EFdA

2

30

40

【 0 0 2 7 】

(2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((イソブチリルオキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イルイソブチレート、2 : 無水 D M F (1 0 0 m L) 中の E F d A (3 g , 6 . 8 m m o l , 1 当量) と D M A P (4 9 9 m g , 2 . 7 3 m m o l , 0 . 4 当量) の混合物にイソ酪酸 (8 . 4 g , 2 7 . 3 m m o l , 6 当量) を周囲温度で滴下して加えた。その反応物を室温で 5 時間攪拌した。反応時間が長くなった場合に N H ₂ 基のアルキル化が観察されることがあるので、その反応を L C M S でモニターする。次いで、その反応混合物を濾過して

50

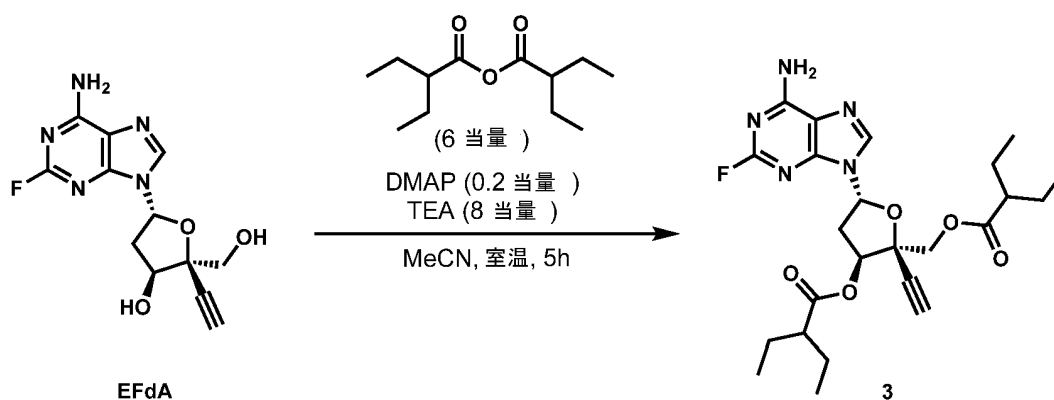
副生物の尿素を除去した。アセトニトリルを用いてその反応混合物をリンスした。その後、その反応物を水で2回洗浄し、ブラインで1回洗浄し、次いで、溶媒を脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質をヘキサン中の60~70% EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物2がガラス質固体として得られた。得られた固体を最少量のイソプロパノールに分散させ、その後ロータリーエバポレーションに付して、純粋な化合物が白色の固体(2.5g、収率85%)として得られた。LC-MS(E SI+): m/z 434.49 [M+H]⁺。

【0028】

実施例3

【0029】

【化7】



【0030】

(2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((2-エチルブタノイル)オキシ)メチル)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル 2-エチルブタノエート、3: 無水MeCN(43mL)中のEFdA(1g、3.4mmol、1当量)と2-エチルブタン酸無水物(4.4g、20.4mmol、6当量)とTEA(3.8mL、27.2mmol、8当量)の混合物を0℃まで冷却し、それに、DMAP(83mg、0.68mmol、0.2当量)を0℃で添加した。その反応物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで、室温で5時間攪拌した。反応時間が長くなった場合にNH₂基のアルキル化が観察されることがあるので、その反応をLCMSでモニターする。その反応物をさらにメタノールでクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質をヘキサン中の60~70% EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物3がガラス質固体として得られた。得られた固体を最少量のイソプロパノールに分散させ、その後ロータリーエバポレーションに付して、純粋な化合物が白色の固体(1.33g、80収率%)として得られた。LC-MS(E SI+): m/z 490.56 [M+H]⁺。

【0031】

実施例4

【0032】

10

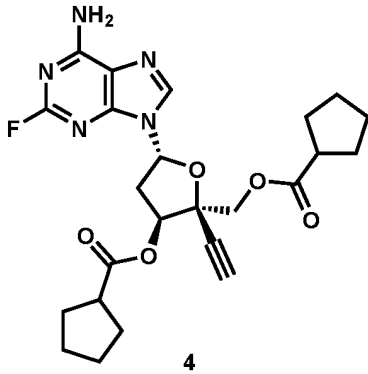
20

30

40

50

【化 8】



10

【0033】

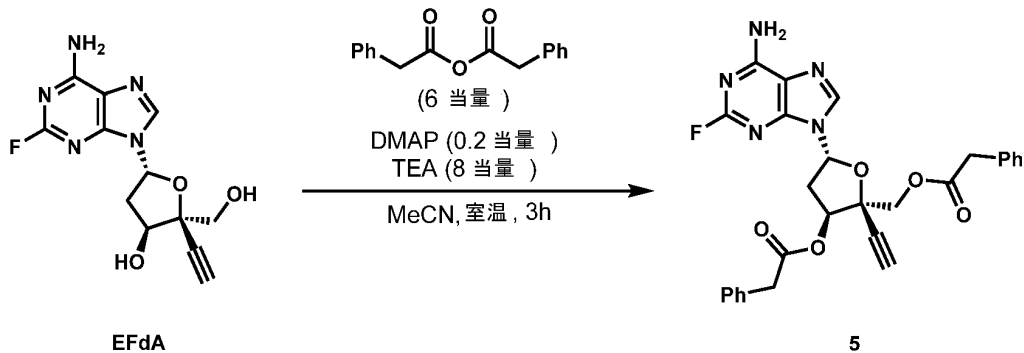
(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((シクロペンタンカルボニル) オキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イルシクロペンタンカルボキシレート、4：化合物4は、化合物2に関する方法に準じた方法を使用して調製した。LC-MS (ESI+) : m/z 486.44 [M+H]⁺。

【0034】

実施例5

【0035】

【化 9】



30

【0036】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((2 - フェニルアセトキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - フェニルアセレート、5：無水MeCN (22 mL) 中のEFdA (499 mg、1.7 mmol、1当量) と2 - フェニル酢酸無水物 (2.6 g、10.2 mmol、6当量) とTEA (1.9 mL、13.6 mmol、8当量) の混合物を0℃まで冷却し、それに、DMAP (42 mg、0.34 mmol、0.2当量) を0℃で添加した。その反応物0℃で0.5時間攪拌し、次いで、室温で3時間攪拌した。反応時間が長くなった場合にNH₂基のアルキル化が観察されることがあるので、その反応をLCMSでモニターする。その反応物をさらにメタノールでクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質をヘキサン中の60~70% EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物5がガラス質固体として得られた。得られた固体を最少量のイソプロパノールに分散させ、その後ロータリーエバポレーションに付して、純粋な化合物が白色の固体 (694 mg、77収率%) として得られた。LC-MS (ESI+) : m/z 530.52 [M+H]⁺。

40

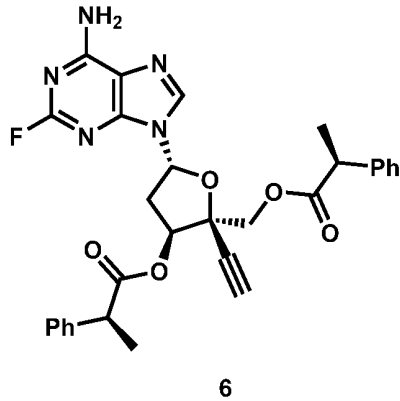
50

【 0 0 3 7 】

実施例 6

【 0 0 3 8 】

【 化 1 0 】



10

【 0 0 3 9 】

(2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (((S) - 2 - フェニルプロパノイル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル (S) - 2 - フェニルプロパノエート、6 : 化合物 6 は、化合物 2 に関する方法に準じた方法を使用して調製したが、以下の相違点を有していた：(a) 6 当量の代わりに 4 当量の対応する酸を使用した；(b) 濾過によって尿素を除去した後、溶媒を減圧下で蒸発させ、次いで、得られた白色の固体を最少量のイソプロパノールに分散させ、1 時間撹拌した。次いで、その懸濁液を濾過して、純粋な化合物が白色の固体 (収率 % 75) として得られた。LC - MS (ESI +) : m / z 558 . 65 [M + H] ⁺。

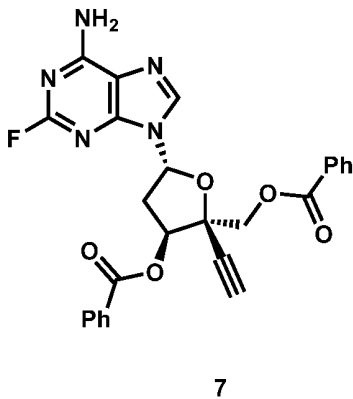
20

【 0 0 4 0 】

実施例 7

【 0 0 4 1 】

【 化 1 1 】



30

【 0 0 4 2 】

(2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 3 - イルベンゾエート、7 : 化合物 7 は、化合物 2 に関する方法に準じた方法を使用して、4 . 5 当量の対応する酸を用いて調製した。LC - MS (ESI +) : m / z 502 . 41 [M + H] ⁺。

40

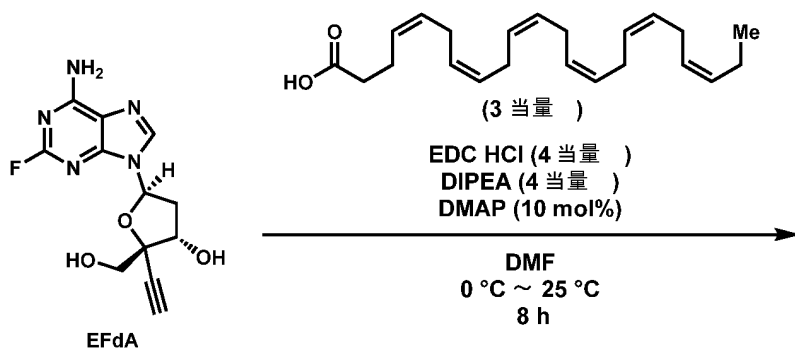
【 0 0 4 3 】

実施例 8

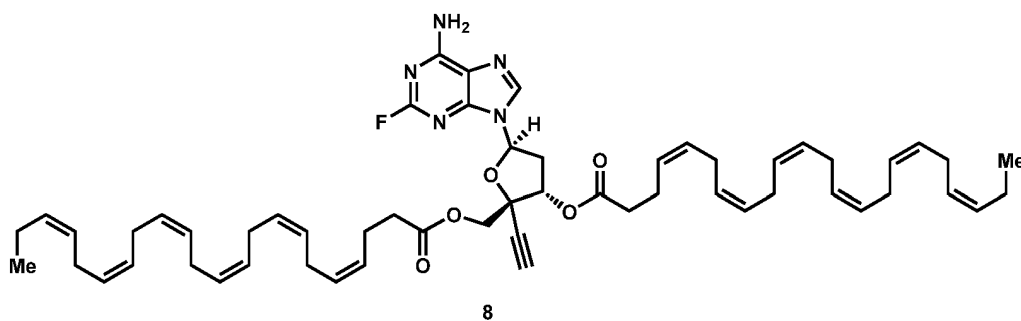
50

【 0 0 4 4 】

【 化 1 2 】



10



20

【 0 0 4 5 】

(2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((((4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエノイル) オキシ) メチル) - 2 - エチルテトラヒドロフラン - 3 - イル (4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエノエート、 8 ; 無水 DMF (4 mL) 中の EFdA (117 mg、 0.4 mmol、 1 当量) とドコサヘキサエン酸 (0.39 g、 1.2 mmol、 3 当量) と DMAP (4.9 mg、 0.04 mmol、 0.1 当量) と EDC * HCl (307 mg、 1.6 mmol、 4 当量) の混合物を 0 °C まで冷却し、それに、 DIPEA (0.3 mL、 1.6 mmol、 4 当量) を 0 °C で添加した。その反応物を室温で 8 時間攪拌した。反応時間が長くなった場合に NH₂ 基のアルキル化が観察されることがあるので、その反応を LCMS でモニターする。その後、その反応物を EtOAc で希釈し、 2.5 % NaCl で 3 回洗浄し、 pH 約 7 バッファー溶液で 3 回洗浄し、ブラインで 1 回洗浄し、次いで、溶媒を脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質を MeOH 中の 5 % DCM を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 8 がゲル様の半固体 (183 mg、 収率 50 %) として得られた。LC-MS (ESI⁺) : m/z 457.23 [M/2 + H]⁺。

30

40

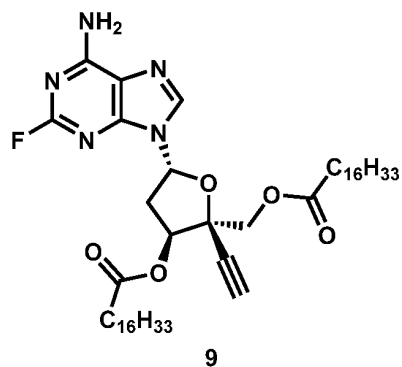
【 0 0 4 6 】

実施例 9

【 0 0 4 7 】

50

【化 1 3】



10

【0048】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((ヘプタデカノイルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3 - イルヘプタデカノエート、9: 化合物9は、化合物2に関する方法に準じた方法を使用して、8当量の対応する酸及び6当量のDCCを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.92 (s、1H)、6.40 (t、J = 6.4 Hz、1H)、5.76 (br s、2H)、5.65 (dd、J = 7.1、5.3 Hz、1H)、4.49 (d、J = 12.0 Hz、1H)、4.38 (d、J = 12.1 Hz、1H)、2.99 (dt、J = 13.5、6.7 Hz、1H)、2.75 - 2.64 (m、2H)、2.41 (t、J = 7.5 Hz、2H)、2.34 (q、J = 3.8 Hz、1H)、1.71 - 1.57 (m、9H)、1.41 - 1.17 (m、48H)、0.88 (t、J = 6.8 Hz、6H)。LC-MS (ESI+) : m/z シグナルは観察されなかった。

20

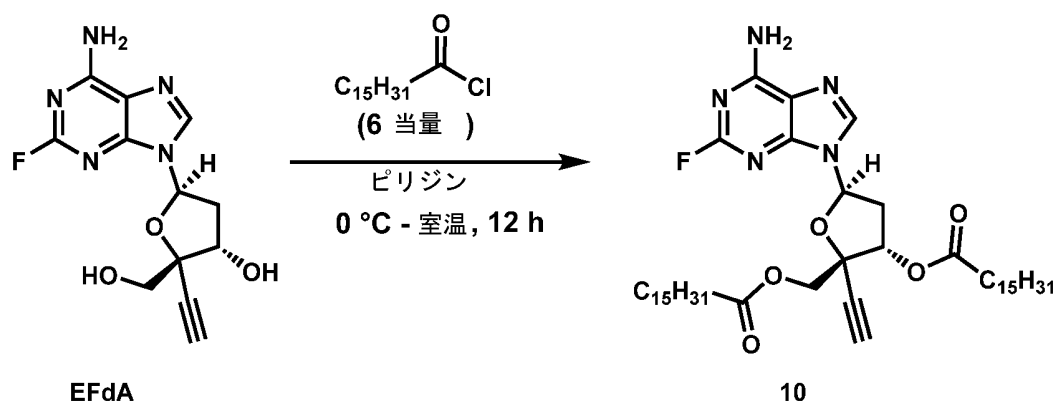
【0049】

実施例 10

【0050】

【化 1 4】

30



40

【0051】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((パルミトイルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3 - イルパルミテート、10: EFdA (202 mg、0.7 mmol、1当量)を含むフラスコに無水ピリジン (7 mL) を添加した。その混合物を 1 - 2 分間攪拌し、0 °C まで冷却した。この混合物に、塩化パルミトイル (1.3 mL、4.2 mmol、6当量) を 0 °C で滴下して加えた。その反応物を室温で一晩攪拌した。反応時間が長くなった場合に NH₂

50

基のアルキル化が観察されることがあるので、その反応をLCMSでモニターする。その後、その反応物をEtOAcで希釈し、水で3回洗浄し、NaHCO₃で1回洗浄し、ブラインで1回洗浄し、次いで、溶媒を脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質をヘキサン中の60~70% EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物10がガラス質固体として得られた。得られた固体を最少量のイソプロパノールに分散させ、その後ロータリーエバポレーションに付して、純粋な化合物が白色の固体(372 mg、収率70%)として得られた。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.34(s、1H)、7.91(d、J=30.8 Hz、2H)、6.34(t、J=6.9 Hz、1H)、5.70(t、J=6.4 Hz、1H)、4.39(d、J=11.6 Hz、1H)、4.22(d、J=11.9 Hz、1H)、3.81-3.73(m、1H)、3.14(dt、J=14.1、6.9 Hz、1H)、2.60(dt、J=12.9、6.0 Hz、1H)、2.39(td、J=7.3、2.4 Hz、2H)、2.32-2.17(m、2H)、1.64-1.52(m、2H)、1.51-1.39(m、2H)、1.38-1.11(m、48H)、0.92-0.78(m、6H)。LC-MS(ESI+) : m/z シグナルは観察されなかった。

10

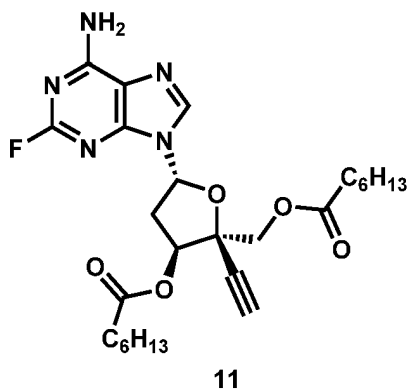
【0052】

実施例 1 1

【0053】

【化15】

20



30

【0054】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - ((ヘプタノイルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3 - イルヘプタノエート、1:1 : 化合物11は、化合物2に関する方法に準じた方法を使用して、8当量の対応する酸及び6当量のDCCを用いて調製した。LC-MS(ESI+) : m/z 518.25 [M+H]⁺。

【0055】

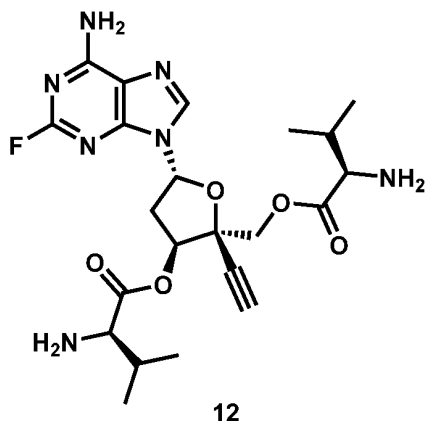
実施例 1 2

【0056】

40

50

【化 1 6】



10

【0057】

((2 R , 3 S , 5 R) - 3 - ((D - バリル) オキシ) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フル
オロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル
D - バリネート、12 : 化合物 12 は、化合物 2 に関する方法に準じた方法を使用して
 、7 当量の対応する boc 保護アミノ酸及び 7 当量の DCC を用いて調製し、その後、ジ
 オキサン中の HCl を使用する Boc 基の典型的な脱保護に付した。LC-MS (ESI
 +) : m/z 492.64 [M+H]⁺。

20

【0058】

実施例 13 ~ 15

化合物 13 ~ 15 は、化合物 12 に関する方法に準じた方法を使用して調製した。

【0059】

実施例 16 ~ 23

化合物 16 ~ 23 は、下記実施例 24 に記載されている化合物 24 に関する方法に準じ
 た方法を使用して調製した。

【0060】

実施例 24

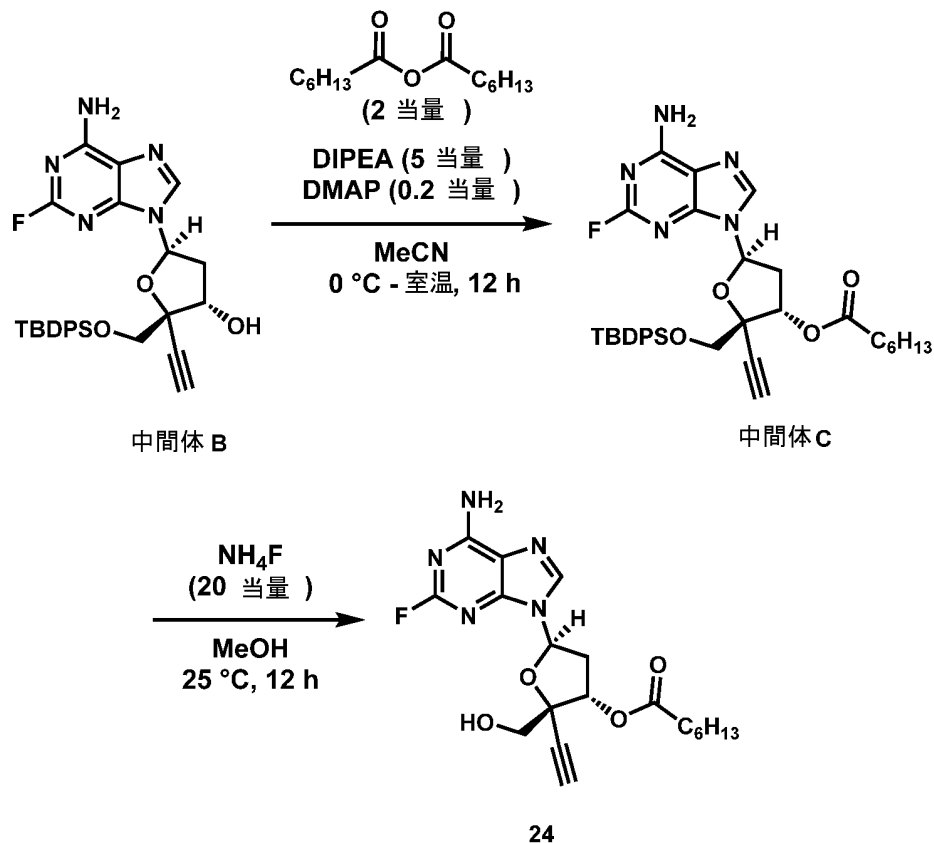
30

【0061】

40

50

【化 17】



10

20

【0062】

(2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イルヘプタノエート 24 :

段階 - 1 : 中間体 B (400 mg、0.75 mmol、1当量) を無水 MeCN (12 mL) に溶解させた溶液に DIPEA (0.6 mL、3.77 mmol、5当量) 及び DMAP (18.4 mg、0.15 mmol、0.2当量) を添加した。この溶液を 0 で攪拌しながら、それに、MeCN (5 mL) 中のヘプタン酸無水物 (365 mg、1.5 mmol、2当量) を滴下して加えた。次いで、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。その反応物を LCMS でモニターする。反応が終了した後、反応混合物を氷冷水 (20 mL) 中でクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。その有機層を合して脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質を MeOH 中の 1.5% DCM を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、中間体 C (430 mg、88.8 収率%) が得られた。LC-MS (ESI+) : m/z 645.00 [M+H]⁺。

30

40

【0063】

段階 - 2 : 中間体 C (430 mg、0.67 mmol、1当量) を無水 MeOH (5 mL) に溶解させた溶液に NH₄F (495 mL、13.35 mmol、20当量) を添加した。次いで、得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。その反応物を LCMS でモニターする。反応が終了した後、反応混合物を氷冷水 (20 mL) 中でクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。その有機層を合して脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質を MeOH 中の 2.5% DCM を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 24 がとして得られた。オフホワイト色の固体 (187 mg、69.1 収率%) として得られた。LC-MS (ESI+) : m/z 406.55 [M+H]⁺。

50

【0064】

注記：室温で12時間攪拌後に反応が終了しなかった場合、化合物24を包含する別の化合物のために、60 でさらに2時間攪拌する。

【0065】

実施例25～26

化合物25～26は、上記実施例24に記載されている化合物24に関する方法に準じた方法を使用して調製した。

【0066】

実施例27～38

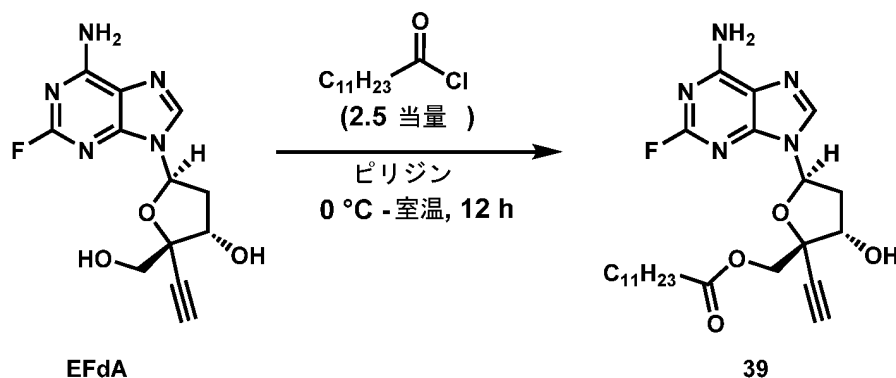
化合物27～38は、下記実施例39に記載されている化合物39に関する方法に準じた方法を使用して調製した。

【0067】

実施例39

【0068】

【化18】



【0069】

((2R, 3S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - エチニル - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルドデカノエート、39： EFdA (997 mg、3.4 mmol、1当量) を含むフラスコに無水ピリジン (34 mL) を添加した。その混合物を1～2分間攪拌し、0 まで冷却した。この混合物に、塩化ラウロイル (2.0 mL、8.5 mmol、2.5当量) を0 で滴下して加えた。その反応物を室温で一晩攪拌した。反応時間が長くなった場合にNH₂基のアルキル化が観察されることがあるので、その反応をLCMSでモニターする。その後、その反応物をEtOAcで希釈し、水で3回洗浄し、NaHCO₃で1回洗浄し、ブラインで1回洗浄し、次いで、溶媒を脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物質をMeOH中の1.5%DCMを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物39がオフホワイト色の固体 (1.0 g、65収率%) として得られた。LC-MS (ESI+) : m/z 476.66 [M+H]⁺。

【0070】

実施例40～42

化合物40～42は、上記実施例39に記載されている化合物39に関する方法に準じた方法を使用して調製した。

【0071】

実施例43～50

化合物43は、化合物39に関する方法に準じた方法を使用して、既知酸ジヘキサデシルグリシンの酸塩化物を用いて調製することができる。

【0072】

化合物44は、溶媒としてのピリジンの中でEFdAと対応するクロロホルメートの間

10

20

30

40

50

の反応によって調製することができる。

【0073】

化合物45～50は、本明細書中に記載されている別の実施例の方法と類似した方法に従って調製することができる。

【0074】

安定な結晶形態の合成

実施例5.1

化合物2(約200mg)を最少量のアセトンに攪拌しながら完全に溶解させた。その後、周囲温度で溶媒をゆっくりと蒸発させた。その結果、再結晶したサンプルが白色粉末として得られた。EtOAc、MeOH及びTHFなどの別の溶媒も使用することができる。

10

【0075】

本発明の化合物の製剤に関する一般的な実施例

全ての製剤プロトコルで、26ゲージ通針性(syringeability)を有する安定した水性懸濁液が生成された。

【0076】

実施例5.2

化合物1(EFdA)を粉砕し、#80を通して篩い分けした。300mgの化合物1を適切な容器に取り、予め形成させた0.25%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMCナトリウム)及び0.1%ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート(TWEEN^(R)-80)の溶液を加えて、1g(300mgの化合物1+約700mgのポリマー溶液)最終製剤(約300mg/g)を得た。次いで、その懸濁液を、氷浴中で10分間超音波処理した。製剤の密度は、1.064g/mLである。以後、上記製剤懸濁液は、化合物1(EFdA)の濃度319.2mg/mLである。

20

【0077】

実施例5.3

再結晶させた化合物2を粉砕し、#80を通して篩い分けした。250mgの化合物1を適切な容器に取り、予め形成させた0.25%CMCナトリウム及び0.1%TWEEN-80の溶液を加えて、1g(250mgの化合物1+約750mgのポリマー溶液)の最終製剤(約250mg/g)を得た。次いで、その懸濁液を氷浴中で5分間プローブ超音波処理した(超音波処理時間:5分;パルス振幅:20;パルスオン時間:30秒;パルスオフ時間:20秒)。

30

【0078】

実施例5.4

化合物3を粉砕し、#80を通して篩い分けした。250mgの化合物3を適切な容器に取り、予め形成させた0.25%CMCナトリウム及び0.5%TWEEN-80の溶液を加えて、1g(250mgの化合物3+約750mgのポリマー溶液)の最終製剤(約250mg/g)を得た。次いで、この懸濁液を氷浴中で5分間プローブ超音波処理した(超音波処理時間:5分;パルス振幅:20;パルスオン時間:30秒;パルスオフ時間:20秒)。製剤の密度は、1.004g/mLである。以後、上記製剤懸濁液は、化合物3の濃度250.88mg/mL(約150mgのEFdA/mL)である。

40

【0079】

実施例5.5

化合物5を粉砕し、#80を通して篩い分けした。200mgの化合物5を適切な容器に取り、予め形成させた0.25%CMCナトリウム及び0.5%TWEEN-80の溶液を加えて、1g(200mgの化合物5+約800mgのポリマー溶液)の最終製剤(約200mg/g)を得た。次いで、この懸濁液を氷浴中で5分間プローブ超音波処理した(超音波処理時間:5分;パルス振幅:20;パルスオン時間:30秒;パルスオフ時間:20秒)。製剤の密度は、1.047g/mLである。以後、上記製剤懸濁液は、化合物5の濃度209.4mg/mL(約115.97mg/mLのEFdA)である。

50

【0080】

薬物動態試験1. 動物

動物（雄SDラット約200～250g、及び、雄アカゲザル約2～3kg）は、認可された供給元（「SLAC Laboratory Animal Co. Ltd., Shanghai, China」、及び/又は、「Topgene Biotechnology, Wuhan city, Hubei Province, China」）から入手した。

【0081】

順化/検疫：動物が到着後、獣医スタッフ又は他の認可された職員によって、動物の一般的な健康状態が評価された。動物は、少なくとも3日間順化させた後、試験に供した。

10

【0082】

動物の管理：動物は、順化期間中は集団飼育し、試験期間中は個々に飼育した。動物室の環境は制御される（目標条件：温度18～26、相対湿度30～70%、12時間人工光、及び、12時間暗黒）。温度と相対湿度は毎日モニターした。

【0083】

動物のカニュレーション：なし。

動物は、投与前に少なくとも12時間絶食させた。全ての動物は、投与4時間後、Certified Rodent and non-Rodent Diet (Catalog # M01-F, SLAC Laboratory Animal Cl. Ltd., Shanghai, China)を自由に摂取させた。

20

水は、加圧滅菌後、動物に自由に飲ませた。水を定期的に分析し、その結果を保存した。飼料及び水には、検出レベルにおいて、本試験の目的、実施又は結果に支障をきたすと予期される既知の汚染物質は存在していない。

【0084】

2. 投与製剤

SC製剤：該製剤は、実施例52～55及び表2～4に示されている手順に従って調製した。該製剤は、投与当日に調製した。製剤を調製した後、4時間以内に動物に投与した。該製剤溶液のそれぞれから各製剤の2つの20µLアリコートを取り出し、1.5mL容ポリプロピレンマイクロ遠心管の中に移し、そして、LC/UV又はLC-MS/MSによって用量検証を実施した。

30

【0085】

3. 用量投与

SC投与の場合、施設のSOPに従い、上記投与製剤を皮下注射で投与した。

【0086】

4. サンプル採取

ラットに関しては、各時点において約200µLの血液を伏在静脈から採取し、及び、アカゲザルに関しては、0.5mLの血液を採取した。全ての血液サンプルを、抗凝固剤として4µLのK₂EDTA(0.5M)を含むマイクロ遠心管の中に移し、血漿用の処理に付すまでウェットアイス上に置いた。

40

【0087】

5. 血液/血漿の処理

血液：血液サンプルを、採取後30分以内に、約4、3000gで15分間の遠心分離によって、血漿用に処理した。血漿サンプルは、ポリプロピレンチューブ内で保存し、ドライアイス上で急速凍結させ、LC/MS/MS分析まで-70±10で維持した。

【0088】

6. サンプル分析投与製剤の濃度検証

- 各投与製剤の中央位置において該製剤のアリコートを二反復で採取した；
- 投与製剤サンプル中の被験化合物の濃度をLC/UV法又はLC/MS/MS法で

50

測定した；

生物学的分析法及びサンプル分析

- ・ 対応する生体マトリックス中の被験物質を定量するための LC - MS / MS 法を非 GLP のもとで開発した；
- ・ LLOQ を含む該方法に 8 つの非ゼロ校正標準を有する検量線を適用した；
- ・ 低濃度、中濃度及び高濃度からなる QC サンプルのセットを該方法に適用した；
- ・ 試験サンプル分析は、LC - MS / MS 法を用いて検量標準 1 セット及び QC サンプル 2 セットを同時に実施する（サンプル数が 48 を超える場合、QC サンプル 2 セットを有する 2 つの検量線を適用した）；
- ・ 受入基準：

直線性： 6 以上の校正標準を血漿中の公称値の $\pm 20\%$ 以内になるように逆算した；

正確さ： 6 の QC サンプル中の 4 以上の QC サンプルを血漿中の公称値の $\pm 20\%$ 以内になるように逆算した；

特異性： 単一ブランクマトリックス中の平均計算濃度は LLOQ の 0.5 倍でなければならない；

感度： LLOQ は 1 ~ 3 ng / mL を目標とするように試みる；

キャリーオーバー： 最高標準注入直後の単一ブランクマトリックス中の平均計算キャリーオーバー濃度は、

【化 19】

£ LLOQ

であるべきである。キャリーオーバーが基準を満たすことができない場合、キャリーオーバーの割合（%）は社内の成体分析 SOP に従って推定すべきである。

【0089】

7. データ解析

血漿中濃度対時間のデータは、Phoenix WINNONLIN 6.3 ソフトウェアプログラムを用いて、非コンパートメントアプローチで解析した。C_{max}、T_{max}、T_{1/2}、AUC(0-t)、AUC(0-inf)、MRT(0-t)、MRT(0-inf)、%F 及び血漿中濃度対時間プロファイルのグラフについて報告した。

【0090】

実施例 5.6

EFdA(1) を対照として含むいくつかのプロドラッグを皮下投与による単回投与ラット PK 試験に付した。全てのものは、0.5% CMC-Na 及び 0.5% TWEEN-80 から誘導された水性懸濁液製剤として、EFdA の 10 mg / kg の等しい投与量及び 4 mg / mL の等しい濃度で注射した。同様の曝露が観察されたが、全てのプロドラッグ 2、3 及び 5 は、EFdA 自体よりもはるかに低い C_{max} で 1 週間以上にわたって LLOQ を超える EFdA の血漿中レベルを示した。

【0091】

表 2 は、EFdA 10 mg / kg に相当する薬量 (dose) で SC 投与した後の化合物 1、2、3 及び 5 に関するラット PK データを示している。グラフ形態で示されているデータは、図 10 に示されている。

【0092】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2

	SC 化合物 1 (EFdA)	SC 化合物 2	SC 化合物 3	SC 化合物 5
EFdA の投与量 (mg/kg)	10	10	10	10
EFdA の濃度 (mg/kg)	4	4	4	4
製剤	0.5% CMC- Na/ 0.5%TWEEN- 80	0.5% CMC- Na/ 0.5%TWEEN- 80	0.5% CMC- Na/ 0.5%TWEEN- 80	0.5% CMC- Na/ 0.5%TWEEN- 80
T _{1/2} (h)	1.3 ± 0.2	17 ± 4	NA	12 ± 4
MRT _{0-last} (h)	1.6 ± 0.1	12 ± 1.2	20 ± 4	13 ± 3
T _{max} (h)	0.5	2 ± 1.1	4 ± 2.3	7 ± 0
C _{max} (nM)	11548 ± 3173	1795 ± 337	287 ± 177	968 ± 374
AUC _{0-last} (nM*h)	22528 ± 1680	19771 ± 1219	6475 ± 2909	18516 ± 4409
AUC _{0-inf} (nM*h)	23235 ± 2000	22745 ± 748	NA	19993 ± 3525

【 0 0 9 3 】

実施例 5 7

一連の製剤最適化後、プロドラッグ 3 及び EFdA について、それぞれ、120 mg / mL の高い EFdA 相当濃度及び 319 mg / mL の高い濃度で 100 mg / kg の高い相当投与量 (dose) で SC ラット PK 試験を再度実施した。プロドラッグ 3 では、EFdA と比べて、C_{max} が遅延しかつ 100 倍低い値を示した。さらに、プロドラッグ 3 の場合、延長された半減期及び平均滞留時間も観察され、予防に適している。

【 0 0 9 4 】

表 3 は、高濃度製剤での 10 mg / kg 及び 100 mg / kg の EFdA 相当投与量での SC 投与後における化合物 1 及び 3 に関するラット PK データを示している。該データは、図 1 1 においてグラフ形態で示されている。

【 0 0 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

	SC 化合物 3	SC 化合物 3	SC 化合物 1 (EFdA)	SC 化合物 1 (EFdA)
EFdA の投与量 (mg/kg)	10	100	100	10
製剤	0.5% CMC-Na / 0.5%TWEEN- 80	0.25% CMC- Na/ 0.1%TWEEN- 80	0.25% CMC- Na/ 0.1%TWEEN- 80	0.5% CMC-Na / 0.5%TWEEN- 80
FdA の濃度 (mg/mL)	4	120	319	4
T _{1/2} (h)	NA	474 ± 168	53 ± 8	1.3 ± 0.2
MRT _{0-last} (h)	20 ± 4	456 ± 17	59 ± 20	1.6 ± 0.1
T _{max} (h)	4 ± 2.3	312 ± 0	1 ± 0	0.5
C _{max} (nM)	287 ± 177	66 ± 21	7429 ± 1584	11548 ± 3173
AUC _{0-last} (nM*h)	6,475 ± 2909	38306 ± 101	156462 ± 19	22528 ± 1680
AUC _{0-inf} (nM*h)	NA	52531 ± 39	156462 ± 19	23235 ± 2000

【 0 0 9 6 】

実施例 5.8

ラット PK 解析後、焦点は、非齧歯類、すなわち、アカゲザルに移った。プロドラッグ 5 及び EFdA を、EFdA の 50 mg / kg の等しい投与量での皮下投与による単回投与アカゲザル PK 試験に付した。該水性懸濁液製剤は、0.25% CMC-Na 及び 0.1% / 0.5% TWEEN-80 から誘導され、プロドラッグ 5 及び EFdA のそれぞれに関して 116 mg / mL 及び 319 mg / mL の等しい濃度を有していた。プロドラッグ 5 は、1 ヶ月を超えて LLOQ を上回る EFdA の血漿中レベルを示し、C_{max} は EFdA 自体より 2.4 倍低い値を示した。

【 0 0 9 7 】

表 4 は、高濃度製剤での EFdA の 50 mg / kg の等しい投与量での SC 投与後における化合物 1 及び 5 に関するアカゲザル PK データを示している。該データは、図 1.2 においてグラフ形態でも示されている。

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4

	SC 化合物 1 (EFdA)	SC 化合物 5
EFdA の投与量 (mg/kg)	50	50
製剤	0.25% CMC-Na / 0.1%TWEEN-80	0.25% CMC-Na / 0.5%TWEEN-80
EFdA の濃度 (mg/mL)	319	116
T _{1/2} (h)	69 ± 14	ND
MRT _{0-last} (h)	76 ± 36	350 ± 25
T _{max} (h)	4 ± 3.6	264 ± 125
C _{max} (nM)	3060 ± 1058	128 ± 52
C _{28days} (nM)	1.4 ± 0.3	73 ± 29
AUC _{0-last} (nM*h)	135294 ± 22629	61934 ± 27834
AUC _{0-inf} (nM*h)	135429 ± 22675	ND

10

20

30

40

50

【 図 面 】
【 図 1 】

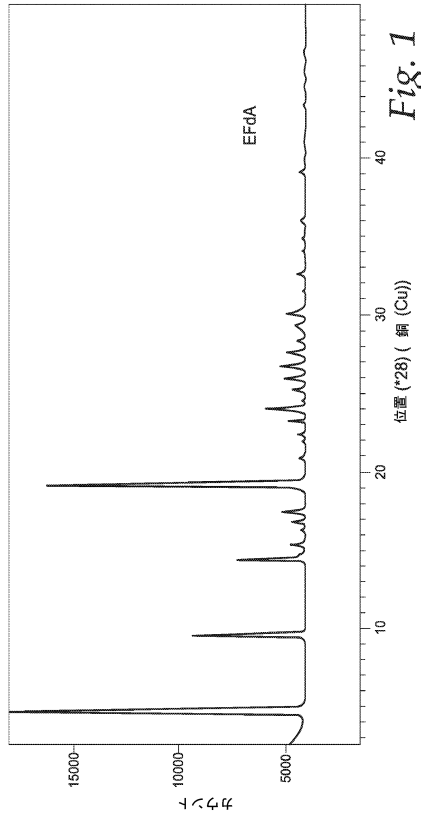


Fig. 1

【 図 2 】

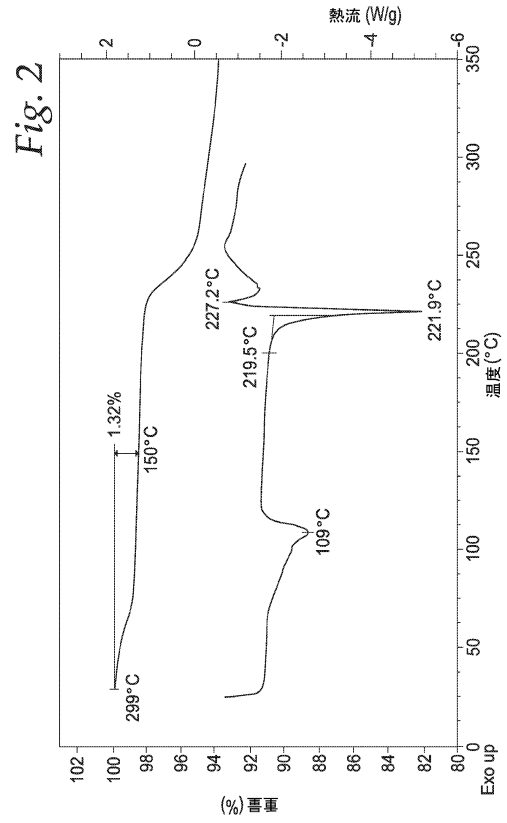


Fig. 2

【 図 3 】

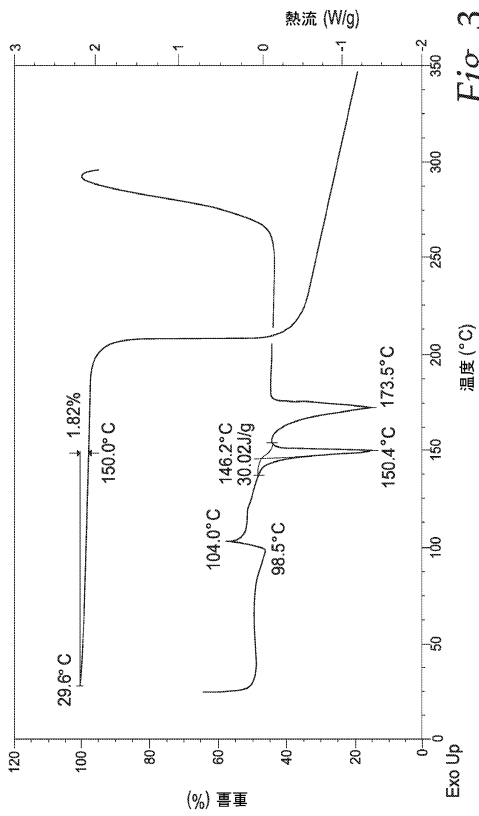


Fig. 3

【 図 4 】

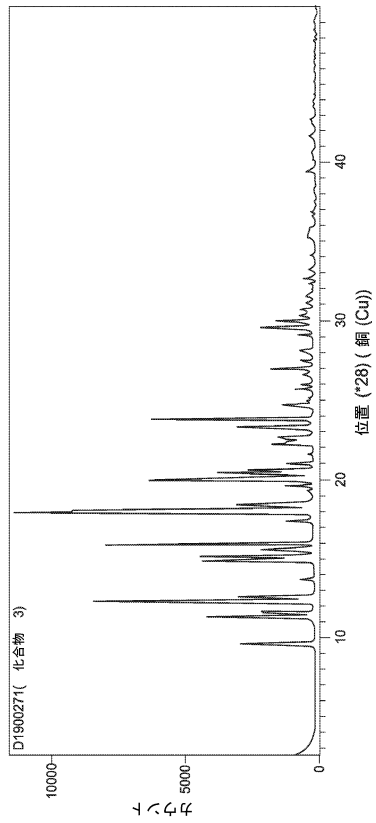


Fig. 4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

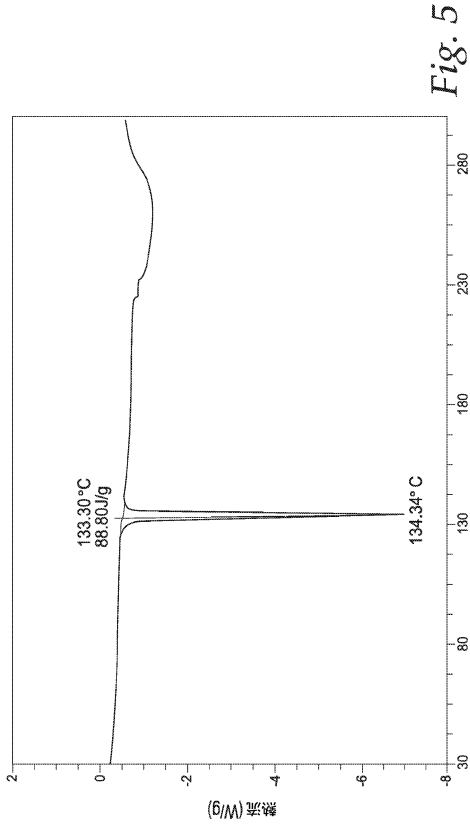


Fig. 5

【 図 6 】

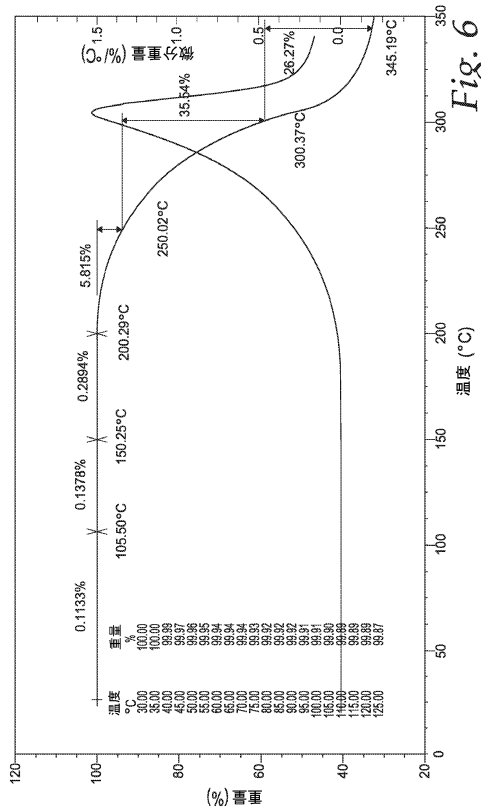


Fig. 6

【 図 7 】

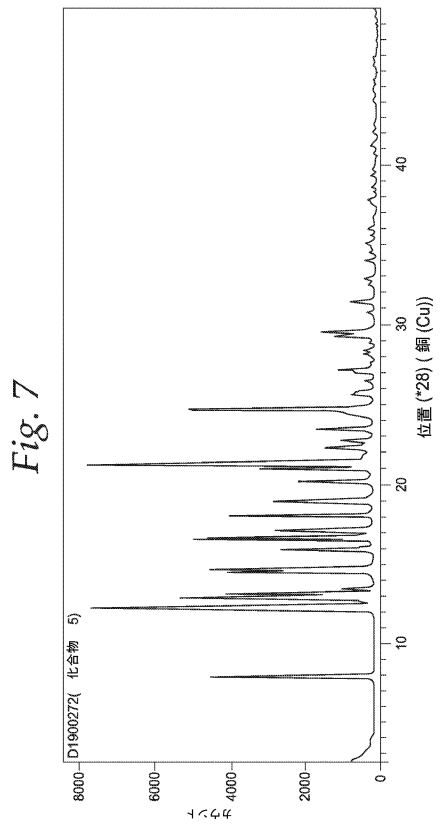


Fig. 7

【 図 8 】

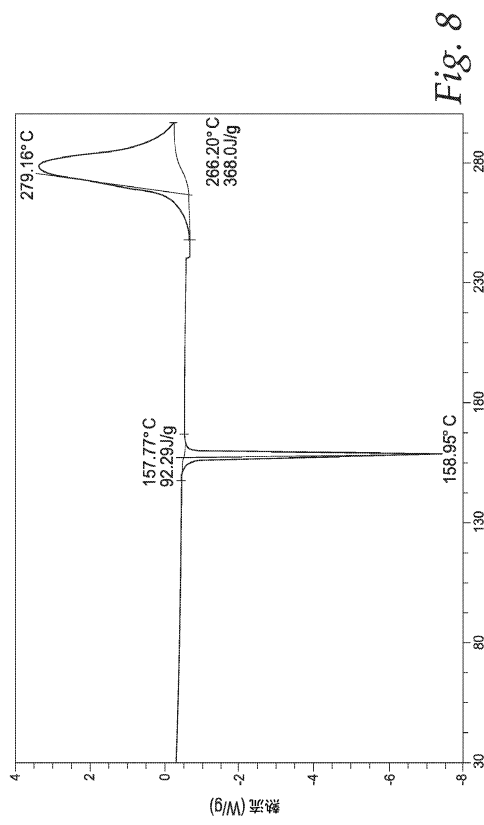


Fig. 8

10

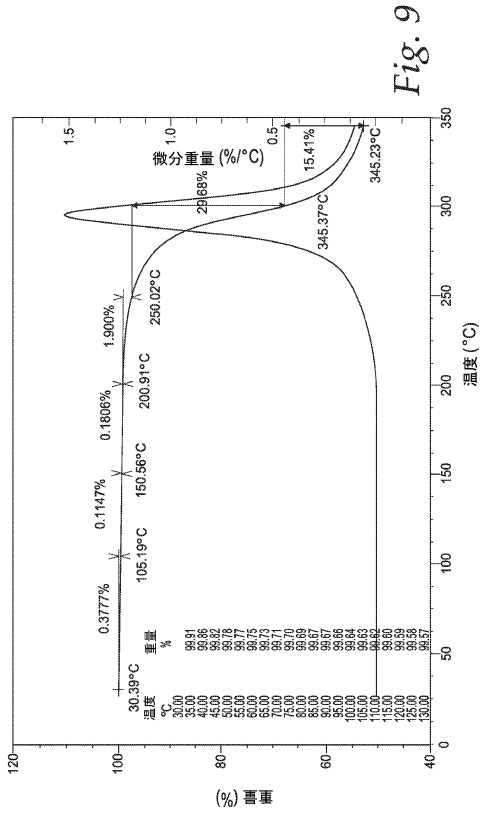
20

30

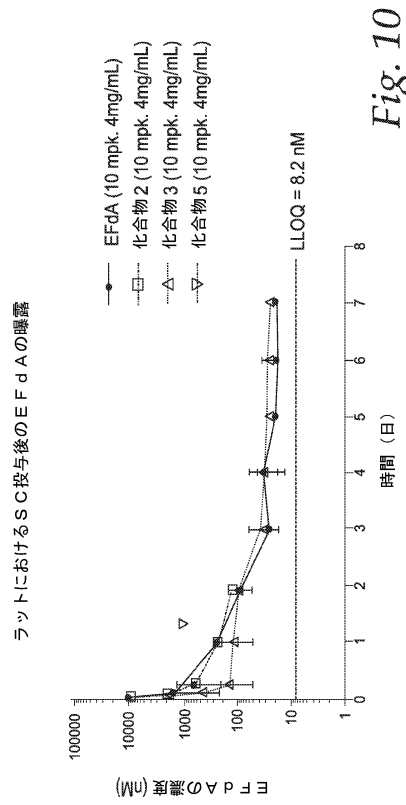
40

50

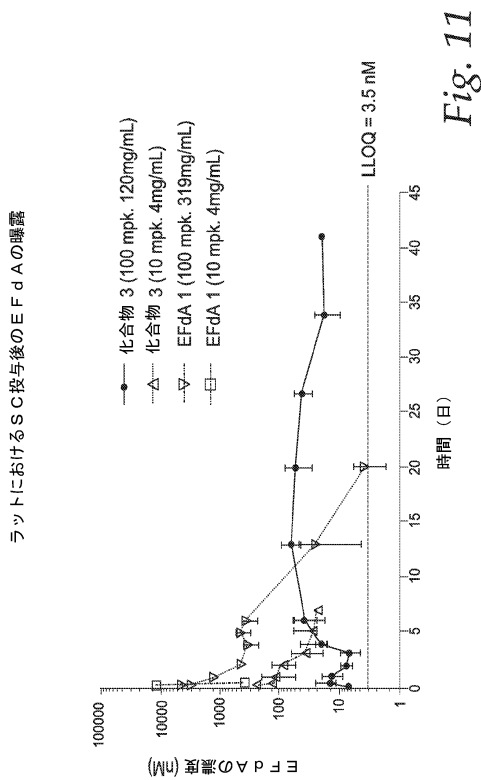
【 図 9 】



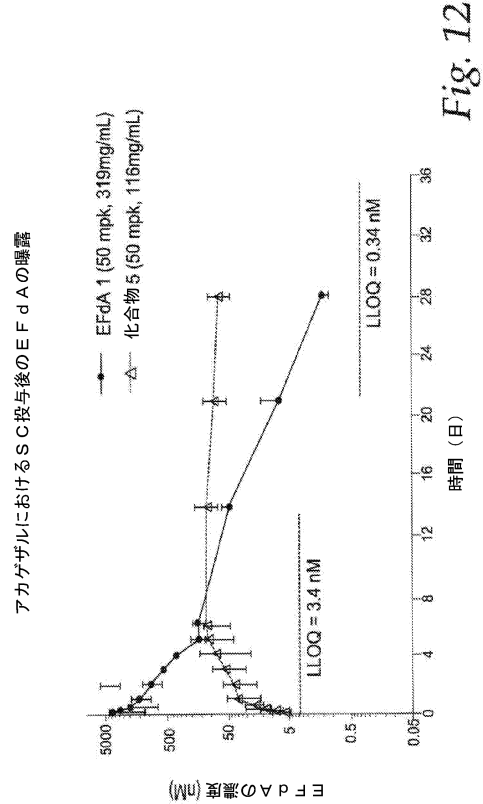
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92109、サン・ディエゴ、トーマス・アベニュー・2038、アパートメント・6

(72)発明者 エリアセン, アンダース・ミカル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・90032、ロス・アンジェルス、ノース・ディットマン・アベニュー・2468

(72)発明者 ジョセフ, ショーン・バリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92106、サン・ディエゴ、コンコード・ストリート・1005

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開2011-256173(JP, A)

特表2003-520776(JP, A)

J. Med. Chem., 1992年, 35, 56-63

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07H

A61P

A61K 31/

CAplus/REGISTRY(STN)