(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2009-504704

(P2009-504704A)

(43)公表日　平成21年2月5日(2009.2.5)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07H 19/10	***(2006.01)***	C07H 19/10	CSP	4C057
C07H 19/20	***(2006.01)***	C07H 19/20		4C086
A61K 31/7068	***(2006.01)***	A61K 31/7068		
A61K 31/7072	***(2006.01)***	A61K 31/7072		
A61K 31/7076	***(2006.01)***	A61K 31/7076		

審査請求 有　予備審査請求 有　（全 120 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-526475 (P2008-526475)
(86)(22)出願日　平成18年8月3日 (2006.8.3)
(85)翻訳文提出日　平成20年4月8日 (2008.4.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2006/065021
(87)国際公開番号　WO2007/020193
(87)国際公開日　平成19年2月22日 (2007.2.22)
(31)優先権主張番号　60/708,726
(32)優先日　平成17年8月15日 (2005.8.15)
(33)優先権主張国　米国 (US)

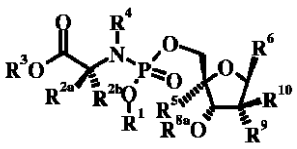
(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
Ｆ．　ＨＯＦＦＭＡＮＮ－ＬＡ　ＲＯＣＨＥ　ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100113653
弁理士　束田　幸四郎
(74)代理人　100116919
弁理士　齋藤　房幸

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ウイルス４'－置換プロヌクレオチドホスホルアミダート

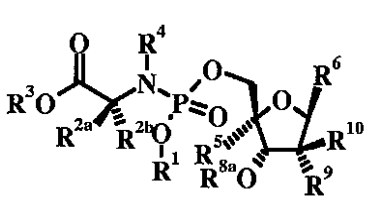
(57)【要約】

本発明は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）が媒介する疾患の治療に有用である、式Ｉの新規ヌクレオシド化合物を提供するもので、式中、R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^{8a}、R^9、およびR^{10}は本明細書に定義する通りである。本発明はさらに、式Ｉの化合物、およびこれら化合物を含む医薬組成物によって、ＨＣＶが媒介する疾患を治療しまたは予防するための方法を提供する。

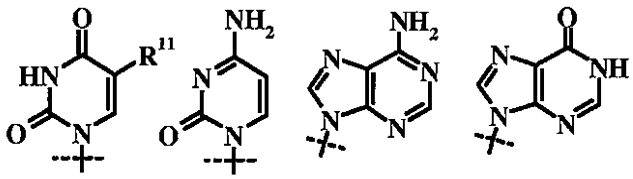


(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ
【化１】



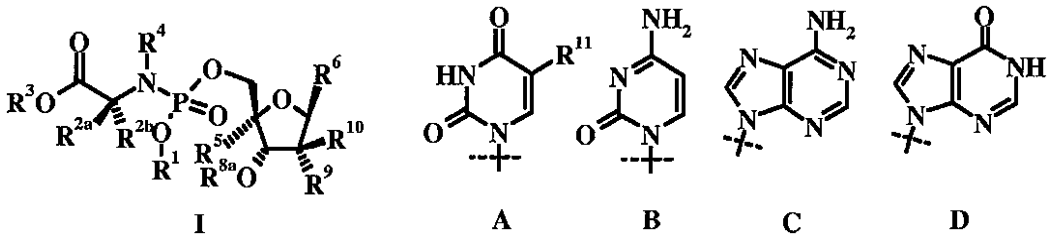
Ｉ



Ａ　Ｂ　Ｃ　Ｄ

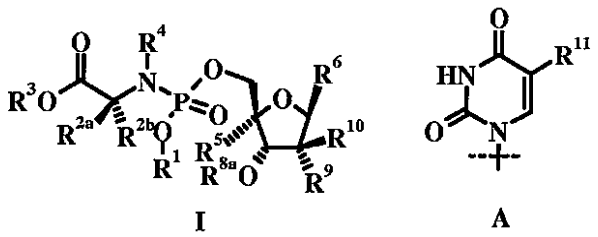
（式中：
R^1は、水素、C_{1-6}ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、C_{1-6}ハロアルキル、－Ｎ（R^{1a}）$_2$、C_{1-6}アシルアミノ、－ＮＨＳＯ$_2$$C_{1-6}$アルキル、－ＳＯ$_2$Ｎ（$R^{1a}$）$_2$、－ＳＯ$_2$$C_{1-6}$アルキル、ＣＯＲ^{1b}、ニトロ、およびシアノからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
R^{1a}は、独立して、水素またはC_{1-6}アルキルであり；
R^{1b}は、－ＯＲ^{1a}または－Ｎ（R^{1a}）$_2$であり；
R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）水素、C_{1-10}アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_r$ＮＲ^{1a}$_2$、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、－ＣＨ$_2$ＳＨ、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（Ｏ）$_p$Ｍｅ、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、（１Ｈ－インドール－３－イル）メチル、（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯＲ^{1b}、アリール、およびアリールC_{1-3}アルキルからなる群より独立して選択され、前記アリール基は、ヒドロキシル、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、およびシアノからなる群より選択される基によって場合により置換され；（ｉｉ）R^{2a}は水素であり、R^{2b}とR^4は一緒に（ＣＨ$_2$）$_3$であり；（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に（ＣＨ$_2$）$_n$であり；または（ｉｖ）R^{2a}とR^{2b}は両方ともC_{1-6}アルキルであり；
R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、アリール、またはアリール－C_{1-3}アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
R^4は水素、C_{1-3}アルキルであり、あるいはR^{2b}とR^4は一緒に（ＣＨ$_2$）$_3$であり；
R^5は、アジド、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり；
R^6は、Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤであり、ここで、R^{11}は水素またはC_{1-3}アルキルであり；
R^7は、水素、メチル、ハロメチル、またはハロゲンであり；
（ａ）R^9はＯR^{8b}であり、そしてR^{10}は水素であり、ここで、R^{8a}とR^{8b}は、（ｉ）独立して、水素、ベンゾイル、またはC_{1-6}アシルであるか、または（ｉ）R^{8a}とR^{8b}は一緒に、Ｃ（Ｍｅ）$_2$、Ｃ（ＣＨ$_2$）$_4$、ＣＨＰｈであるか、あるいは
（ｂ）R^9は水素であり、そしてR^{10}はＯR^{8b}であり、ここで、R^{8a}とR^{8b}は、独立して、水素またはC_{1-6}アシルであり；
ｍは０～３であり；
ｎは４または５であり；
ｐは０～２であり；
ｒは１～６である）
の化合物および薬理学的に許容されうるその塩。
【請求項２】
式Ｉ

【化２】



I　A　B　C　D

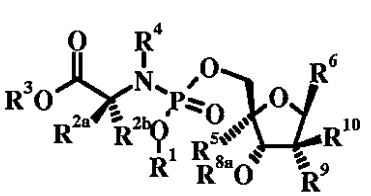
（式中：
Ｒ[1]は、水素、Ｃ[1－6]ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、Ｃ[1－6]アルキル、Ｃ[1－6]アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
Ｒ[2a]とＲ[2b]は、（ｉ）水素、Ｃ[1－10]アルキル、－（ＣＨ[2]）[m]ＣＯ[2]Ｃ[1－6]アルキル、－（ＣＨ[2]）[m]ＳＣ[1－6]アルキル、アリール、およびアリールＣ[1－3]アルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記アリールはフェニルであり；（ｉｉ）Ｒ[2a]は水素であり、Ｒ[2b]とＲ[4]は一緒に（ＣＨ[2]）[3]であり；（ｉｉｉ）Ｒ[2a]とＲ[2b]は一緒に（ＣＨ[2]）[n]であり；または（ｉｖ）Ｒ[2a]とＲ[2b]は両方ともＣ[1－6]アルキルであり；
Ｒ[3]は、水素、Ｃ[1－14]アルキル、Ｃ[1－10]ハロアルキル、アリール、またはアリール－Ｃ[1－3]アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
Ｒ[4]は水素、Ｃ[1－3]アルキルであり、あるいはＲ[2a]またはＲ[2b]とともにＲ[4]は（ＣＨ[2]）[3]であり；
Ｒ[5]は、アジド、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり；
Ｒ[6]は、Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤであり；
Ｒ[9]はＯＲ[8b]であり、そしてＲ[10]は水素であり、ここで、Ｒ[8a]とＲ[8b]は水素であり、あるいはＲ[8a]とＲ[8b]は一緒にＣ（Ｍｅ）[2]であり；
ｍは０～３であり；
ｎは４または５である）
の請求項１に記載の化合物および薬理学的に許容されうるその塩。
【請求項３】
請求項２に記載の式Ｉの化合物であって；
【化３】



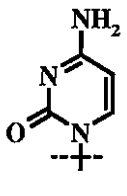
I　A

（式中：
Ｒ[1]は、水素またはアリールであり、ここで、前記アリールは、Ｃ[1－6]アルキル、Ｃ[1－6]アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
Ｒ[2a]とＲ[2b]は、（ｉ）水素、Ｃ[1－10]アルキル、－（ＣＨ[2]）[m]ＣＯ[2]Ｃ[1－6]アルキル、－（ＣＨ[2]）[m]ＳＣ[1－6]アルキル、アリール、およびアリールＣ[1－3]アルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記アリールはフェニルであり；（ｉｉ）Ｒ[2a]は水素であり、Ｒ[2b]とＲ[4]は一緒に（ＣＨ[2]）[3]であり；あるいは（ｉｉｉ）

R^{2a}とR^{2b}は一緒に（CH_2）$_n$であり；
R^3は、水素、C_{1-14}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、アリール、またはアリール－C_{1-3}アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
R^4は水素、C_{1-3}アルキルであり、あるいはR^{2a}またはR^{2b}とともにR^4は（CH_2）$_3$であり；
R^5は、アジド、－C≡CH、または－（Z）－CH＝CHClであり；
R^6はAであり；
R^9はOR^{8b}であり、そしてR^{10}は水素であり、ここで、R^{8a}とR^{8b}は水素であり；
R^{11}は水素であり；
mは０～３であり；
ｎは４または５である）
である化合物。
【請求項４】
請求項３に記載の化合物であって；
式中；
R^1は、水素、フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、３，４－ジ－Ｃｌ－フェニル、４－メチル－フェニル、４－メトキシ－フェニル、１－ナフチル、または３－ブロモ－ナフチルであり、
R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）水素、メチル、－$CHMe_2$、－CH_2CHMe_2、－（CH_2）$_2CO_2Et$、－（CH_2）$_2SMe$、－CH_2－フェニルからなる群より独立して選択され；（ｉｉ）R^{2a}は水素であり、R^{2b}とR^4は一緒に（CH_2）$_3$であり；または（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に（CH_2）$_4$であり；
R^3は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ＣＨ（エチル）CH_3、ｎ－$C_{12}H_{25}$、－CH_2CF_3、－CH_2－フェニルであり；
R^4は水素、メチルであり、あるいはR^{2a}またはR^{2b}とともにR^4は（CH_2）$_3$であり；
R^5は、アジド、－C≡CH、または－（Z）－CH＝CHClであり；
R^6はAであり；
R^9はOR^{8b}であり、そしてR^{10}は水素であり、ここで、R^{8a}とR^{8b}は水素であり；かつ
R^{11}は水素である
化合物。
【請求項５】
請求項２に記載の式Ｉの化合物であって；
【化４】



I



B

（式中；
R^1は、水素、C_{1-6}ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）水素、C_{1-10}アルキル、－（CH_2）$_mCO_2C_{1-6}$

アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＳＣ$_{1-6}$アルキル、アリール、およびアリールＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記アリールはフェニルであり；（ｉｉ）Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}とＲ^{4}は一緒に（ＣＨ$_2$）$_3$であり；（ｉｉｉ）Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は一緒に（ＣＨ$_2$）$_n$であり、または（ｉｖ）Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は両方ともＣ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$ハロアルキル、アリール、またはアリール－Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；

Ｒ^{4}は水素、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、あるいはＲ^{2a}またはＲ^{2b}とともにＲ^{4}は（ＣＨ$_2$）$_3$であり；

Ｒ^{5}は、アジド、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり；

Ｒ^{6}はＢであり；

Ｒ^{9}はＯＲ^{8b}であり、そしてＲ^{10}は水素であり、ここで、Ｒ^{8a}とＲ^{8b}は水素であり、あるいはＲ^{8a}とＲ^{8b}は一緒にＣ（Ｍｅ）$_2$であり；

ｍは０～３であり；かつ

ｎは４または５である）

である化合物。

【請求項６】

請求項５に記載の化合物であって；

式中：

Ｒ^{1}は、水素、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、３，４－ジ－Ｃｌ－フェニル、４－メチル－フェニル、４－メトキシ－フェニル、または１－ナフチルであり、

Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、（ｉ）水素、メチル、－ＣＨＭｅ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨＭｅ$_2$、－ＣＨ（エチル）ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｅｔ、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＣＯ$_2$Ｅｔ、（ＣＨ$_2$）$_2$ＳＭｅ、－ＣＨ$_2$－フェニルからなる群より独立して選択され；（ｉｉ）Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}とＲ^{4}は一緒に（ＣＨ$_2$）$_3$であり；または（ｉｉｉ）Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は一緒に（ＣＨ$_2$）$_4$であり；

Ｒ^{3}は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、－ＣＨ（エチル）ＣＨ$_3$、ｎ－Ｃ$_{12}$Ｈ$_{25}$、－ＣＨ$_2$－フェニルであり；

Ｒ^{4}は水素、メチルであり、あるいはＲ^{2a}またはＲ^{2b}とともにＲ^{4}は（ＣＨ$_2$）$_3$であり、

Ｒ^{5}はアジドであり；

Ｒ^{6}はＢであり；かつ

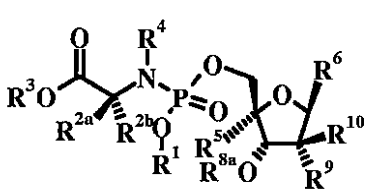
Ｒ^{9}はＯＲ^{8b}であり、そしてＲ^{10}は水素であり、ここで、Ｒ^{8a}とＲ^{8b}は水素であり、あるいはＲ^{8a}とＲ^{8b}は一緒にＣ（Ｍｅ）$_2$である

化合物。

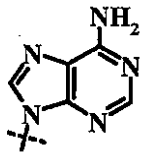
【請求項７】

請求項２に記載の式Ｉの化合物であって；

【化５】



Ｉ



Ｃ

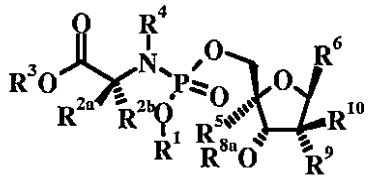
（式中：

Ｒ^{1}は、水素またはアリールであり、ここで、前記アリールは、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基

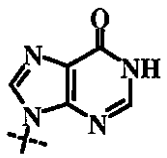
によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
R^{2a}とR^{2b}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキルからなる群より選択され；
R^{3}は、水素、C_{1-14}アルキル、アリール、またはアリール－C_{1-3}アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
R^{4}は水素、C_{1-3}アルキルであり；
R^{5}はアジドであり；
R^{6}はCであり；
R^{8a}はHであり；
R^{9}はヒドロキシルであり；かつ
R^{10}は水素である）
である化合物。

【請求項８】
請求項７に記載の化合物であって；
式中：
R^{1}は、水素またはナフチルであり；
R^{2a}とR^{2b}は、独立して、水素およびメチルからなる群より選択され；
R^{3}は、水素または－CH_2－フェニルであり；
R^{4}は水素であり；
R^{5}はアジドであり；
R^{6}はCであり；
R^{8a}はHであり；
R^{9}はヒドロキシルであり；かつ
R^{10}は水素である
化合物。

【請求項９】
請求項２に記載の式Ｉの化合物であって；
【化６】



I



D

（式中：
R^{1}は、水素またはアリールであり、ここで、前記アリールは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
R^{2a}とR^{2b}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキルからなる群より選択され；
R^{3}は、水素、C_{1-14}アルキル、アリール、またはアリール－C_{1-3}アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
R^{4}は水素、C_{1-3}アルキルであり；
R^{5}はアジドであり；
R^{6}はDであり；
R^{8a}はHであり；
R^{9}はヒドロキシルであり；かつ
R^{10}は水素である）
である化合物。

【請求項１０】

請求項９に記載の化合物であって；
式中：
R^1は、水素またはナフチルであり；
R^{2a}とR^{2b}は、独立して、水素およびメチルからなる群より選択され、
R^3は、水素または－CH_2－フェニルであり；
R^4は水素であり；
R^5はアジドであり；
R^6はＤであり；
R^{8a}はＨであり；
R^9はヒドロキシルであり；、かつ
R^{10}は水素である
化合物。
【請求項１１】
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸メチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸ベンジルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸イソプロピルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミ

ジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸エチルエステル、
（２Ｓ，３Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３，４－ジクロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸エチルエステルトリエチル－アミン；，
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオナートトリエチ

ル－アミン；，
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－コハク酸ジエチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸sec－ブチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３，４－ジクロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエ

ステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－酪酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（Ｚ）－２－クロロ－ビニル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオナートトリエチル－アミン、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－酪酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチルスルファニル－酪酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ

－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチルスルファニル－酪酸エチルエステル、
｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル、
（Ｒ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３，４－ジクロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸メチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸メチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸イソプロピルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸イソプロピルエステル、
｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－

ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－メチル－アミノ）－酢酸エチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸sec－ブチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ドデシルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ドデシルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル；アンモニアを含む化合物、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－メチル－アミノ）－酢酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル、

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステルトリフルオロ－酢酸；、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステルギ酸；、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－ペンタン二酸ジエチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ブチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ブチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ブチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－ペンタン二酸ジエチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒ

ドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（１－ブロモ－ナフタレン－２－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－プリン－９－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（ナフタレン－１－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－５－（６－オキソ－１，６－ジヒドロ－プリン－９－イル）－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（ナフタレン－１－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（ナフタレン－１－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸２，２，２－トリフルオロ－エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（２，２，２－トリフルオロ－エトキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
ペンタン酸（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－５－アジド－５－［（（Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－エチルアミノ）－フェノキシ－ホスホリルオキシメチル］－４－ペンタノイルオキシ－テトラヒドロ－フラン－３－イルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸イソプロピルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステルトリエチル－アミン；，
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸イソプロピルエステル、

１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸イソプロピルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－ピロリジン－２－カルボン酸エチルエステル、
（Ｓ）－１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－ピロリジン－２－カルボン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－アジド－２，２－ジメチル－テトラヒドロ－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－アジド－２，２－ジメチル－テトラヒドロ－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル
である請求項１～１０のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１２】
医薬として使用するための請求項１～１０のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１３】
Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）が媒介する疾患を治療する医薬を製造するための請求項１～１０のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項１４】
少なくとも一種の医薬的に許容されうる担体、希釈剤、または賦形剤と混合して、請求項１～１０のいずれか一項記載の化合物を治療有効量含む医薬組成物。

【請求項１５】
上記発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
本発明は、抗ウイルス療法分野に関するものであり、特に、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）が媒介する疾患を治療するためのヌクレオシド誘導体に関する。本発明は、新規な化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、単独療法または併用療法で前記化合物を使用し、ＨＣＶが媒介する疾患を治療しまたは予防する方法を提供する。

【０００２】
本発明は、ＨＣＶレプリコンＲＮＡの複製を阻害するヌクレオシド誘導体に関する。特に、本発明は、サブゲノムＨＣＶ　ＲＮＡの複製の阻害剤である４′－置換ヌクレオシドのホスホルアミダートエステルの使用、および該化合物を含む医薬組成物に関する。

【０００３】
Ｃ型肝炎ウイルスは、世界中で慢性肝疾患の主要原因である（Boyer, N.ら、J. Hepatol. 2000 32:98-112）。ＨＣＶ感染患者は、肝硬変、続く肝細胞癌を発症する危険にさらされており、それゆえにＨＣＶは肝臓移植の主要な指標である。

【０００４】
ＨＣＶは、フラビウイルス属、ペスチウイルス属、およびＣ型肝炎ウイルスを含むハパセウイルス属を含む、フラビウイルス科のメンバーとして分類される（Rice, C. M., Flaviviridae. The viruses and their replication. In: Fields Virology, Editors: B. N

. Fields；D. M. KnipeおよびP. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., Chapter 30, 931-959, 1996）。ＨＣＶは、約９．４kbのポジティブセンス一本鎖ＲＮＡゲノムを含むエンベロープウイルスである。そのウイルスゲノムは、５′非翻訳領域（ＵＴＲ）、約３０１１アミノ酸のポリタンパク質前駆体をコードする長いオープンリーディングフレームおよび短い３′ＵＴＲからなる。５′ＵＴＲは、ＨＣＶゲノムの最も高度に保存されている部分であり、ポリプロテイン翻訳の開始および制御に重要である。

【０００５】

ＨＣＶの遺伝解析によって、そのＤＮＡ配列の３０％超が異なる６つの主な遺伝子型が同定されている。３０を超えるサブタイプが識別されている。米国では、感染者の約７０％は、１ａ型および１ｂ型に感染している。アジアでは、１ｂ型が最も流行しているサブタイプである（X. FornsおよびJ. Bukh, Clinics in Liver Disease 1999 3:693-716；J. Bukhら、Semin. Liv. Dis. 1995 15:41-63）。遺憾ながら、１型感染は、２型または３型遺伝子型よりも治療抵抗性がある（N. N. Zein, Clin. Microbiol. Rev., 2000 13:223-235）。JZ/23.06.2006

【０００６】

ウイルス構造タンパク質には、ヌクレオキャプシドコアタンパク質（Ｃ）および２種のエンベロープ糖タンパクであるＥ１とＥ２が含まれる。ＨＣＶは、ＮＳ２－ＮＳ３領域がコードする亜鉛依存性メタロプロテイナーゼ、およびＮＳ３領域にコードされているセリンプロテアーゼという２種のプロテアーゼをコードする。これらのプロテアーゼは、前駆体ポリプロテインの特定の領域を切断して成熟ペプチドにするのに必要である。非構造タンパク質５のカルボキシル半分であるＮＳ５Ｂは、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼを含む。残りの非構造タンパク質ＮＳ４ＡおよびＮＳ４Ｂの機能、およびＮＳ５Ａ（非構造タンパク質５のアミノ末端半分）の機能は依然として不明である。ＨＣＶ　ＲＮＡゲノムがコードする非構造タンパク質の大部分はＲＮＡの複製に関与していると考えられている。

【０００７】

近年ＨＣＶ感染の治療に利用可能な認可を受けた治療法は現在数が限られている。既存の治療法、そしてＨＣＶを治療し、ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂポリメラーゼを阻害するために現在開発中の新規な治療法が再検討されている。R. G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999 19:5；Di Besceglie, A. M.およびBacon, B. R., Scientific American, October: 1999 80-85；G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect Dis. 2003 3(3):247-253；P. Hoffmannら、Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 2003 13(11):1707-1723；M. P. Walkerら、Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, Exp. Opin. Investig. Drugs 2003 12(8):1269-1280；S.-L. Tanら、Hepatitis C Therapeutics :Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 2002 1:867-881；J. Z. WuおよびZ. Hong, Targeting NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, Curr. Drug Targ.-Infect. Dis. 2003 3(3):207-219。現在の治療法に反映する既存の株に加えて、HCV株による耐性の発達によって、新規な抗ＨＣＶ化合物は非常に望ましいものになる。

【０００８】

ＮＳ２－ＮＳ３自己プロテアーゼ、Ｎ３プロテアーゼ、Ｎ３ヘリカーゼ、およびＮＳ５Ｂポリメラーゼを含めるが、それらに限定されずに、現在、抗ＨＣＶ治療法として、薬剤を開発するための多くの潜在的分子標的が同定されている。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼは、一本鎖ポジティブセンスＲＮＡゲノムの複製に絶対不可欠である。その結果、医薬化学者はこの酵素に大きな関心を寄せてきた。ＲＮＡポリメラーゼのヌクレオシド阻害薬は、ＤＮＡ合成中、鎖停止剤として、またはそのポリメラーゼと結合するクレオチドに干渉する競合的阻害薬として働く。鎖停止剤として機能するためには、そのヌクレオシド類似体は、細胞に取り込まれ、インビボで三リン酸に変換され、そのポリメラーゼヌクレオチド結合部位を求めて競合する必要がある。ヌクレオシドがその対応する三リン酸にな

るのに必要な変換には、一般に細胞キナーゼが介在し、潜在的ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬にさらに別の構造的要件が課される。加えて、これにより、ＨＣＶ複製の阻害薬としてのヌクレオシドの直接評価は、細胞ベースのアッセイに限定される。ヌクレオシドのフラノース環を修飾することによっては、化合物に抗ウイルス活性が付与された。糖環の２′位置および３′位置を修飾することは十分に調査されている。フラノース環の４′位置を修飾することは、この位置に置換基を導入する際に伴う難しさのために、それほどには調査されていない。

【０００９】

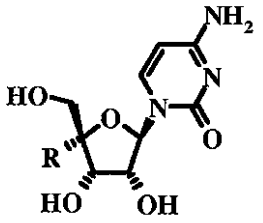
Maagら(Anti-HIV Activity of 4'-Azido and 4'-Methoxynucleosides, J. Med. Chem. 1992 35:1440-1451）は、４′－アジド－２－デオキシリボヌクレオシドおよび４－アジドヌクレオシドの合成を開示している。C. O'Yangら (Tetrahedron Lett. 1992 33(1):37-40 and 33(1):41-44) は、ヌクレオシドで置換した４′－シアノ、４′－ヒドロキシメチル－、および４′－ホルミルヌクレオシド化合物の合成を開示している。これらの化合物は抗ＨＩＶ化合物と判断されている。

【００１０】

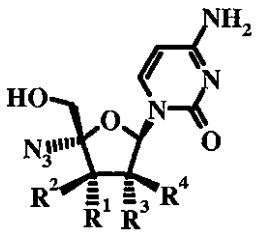
２００２年１２月１９日に公開されたＷＯ０２／１００４１５（ＵＳ２００３／０２３６２１６　Ａ１）では、R. R. Devosらが、ＨＣＶ活性を示す４′－置換ヌクレオシド化合物を開示している。明確に同定した４種の化合物には、４′－アジド化合物１ａ、４′－エチニル化合物１ｂ、４′－エトキシ化合物１ｃ、および４′－アセチル化合物１ｄが含まれる。例示するリボース部分の他の例示する修飾には、２′－デオキシ２ａ誘導体、３′－デオキシ誘導体２ｂ、３′－メトキシ誘導体２ｅ、３′－フルオロ誘導体２ｃ、および２′，３′－ジフルオロ誘導体２ｄが含まれる。２００４年６月３日に公開されたＷＯ２００４／０４６１５９（ＵＳ２００４１２１９８０）では、J. A. Martinらが、ＨＣＶが介在する疾患の治療に有用な１ａのモノ－、ジ－、トリ－、およびテトラ－アシルプロドラッグを開示している。両米国特許出願は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【００１１】

【化７】



1a: R = N_3
1b: R = エチニル
1c: R = OEt
1d: R = C(=O)Me



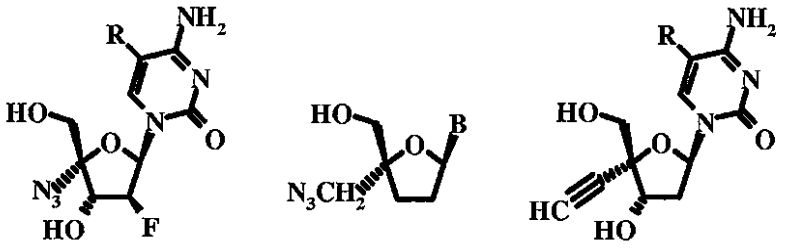
2a: R^1 = OH, R^2 = R^3 = R^4 = H
2b: R^3 = OH, R^1 = R^2 = R^4 = H
2c: R^3 = OH, R^2 = F, R^1 = R^4 = H
2d: R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = F
2e: R^1 = OMe, R^3 = OH, R^2 = R^4 = H

【００１２】

Y.-H. Yunら(Arch. Pharm. Res. 1985 18(5):364-35)は、４′－アジド－２′－デオキシ－２′－フルオロ－アラビノフラノシルヌクレオシド（３：Ｒ＝Ｈ、Ｍｅ、およびＣｌ）の合成および抗ウイルス活性を開示している。

【００１３】

【化８】



3 4 5

B＝アデニン、ウラシル、チミン

【００１４】

G. S. JeonおよびV. Nair (Tetrahedron 1996 52(39):12643-50)は、ＨＩＶ逆転写酵素阻害薬として、４′－アジドメチル－２′，３′－デオキシリボヌクレオシド４（Ｂ＝アデニン、チミンおよびウラシル）の合成を開示している。

【００１５】

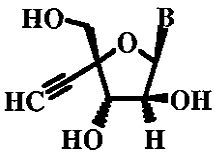
I. Sugimotoらは、４′－エチニル－２′－デオキシシチジン（５）および４′位置での他の２炭素置換基の合成、ならびにＨＩＶおよび単純ヘルペスのバイオアッセイを開示した（Nucleosides and Nucleotides. 183. Synthesis of 4'□-Branched Thymidines as a New Type of Antiviral Agent, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999 9:385-88）。T. Wadら(Nucleosides & Nucleotides 1996 15 (1-3):287-304)は、４′－Ｃ－メチルヌクレオシドの合成および抗ＨＩＶ活性を開示している。

【００１６】

２００２年３月７日に公開されたＷＯ０２／１８４０４では、R. Devosらが、新規および公知のプリンおよびピリミジンヌクレオシド誘導体、サブゲノムＨＣＶ複製の阻害薬としてのそれらの使用、ならびに前記ヌクレオシド誘導体を含む医薬組成物を開示している。開示化合物は、置換プリンおよびピリミジン塩基を有するヌクレオシドからなる。

【００１７】

【化９】



6a: B＝シトシン
6b: B＝チミン

【００１８】

H. Ohruiら (Antimicrobial Agents and Chemother. 2001 45(5):1539-1546、さらにS. Koghgoら、Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu 2000 42:835 (Chem. Abs. 2001:102156) およびH. Ohruiら、２０００年１１月２３日公開のＷＯ２００００６９８７６）を参照されたい）は、４′－Ｃ－エチニル－□－Ｄ－アラビノ－および４′－Ｃ－エチニル－２′－デオキシ－□－Ｄ－リボ－ペントフラノシルピリミジンおよび－プリンの合成および抗ＨＩＶ活性を開示している。４－エチニルシタラビン（６ａ）は、良好な抗ＨＩＶ活性を示すが、その塩基がチミン６ｂである対応するヌクレオシドは不活性であった。数種の４′－Ｃ－エチルニル－２′－デオキシ－□－Ｄ－リボ－ペントフラノシルピリミジンおよび－プリンは、ＨＩＶ逆転写酵素（ＨＩＶ－ＲＴ）の強力な阻害薬であった。

【００１９】

K. Kitanoら (Tetrahedron 1997 53(39):13315-13322)は、４′－フルオロメチル２－デオキシ－Ｄ－エリスロ－、リボ－およびアラビノ－ペントフラノシルシトシンの合成および抗新生物活性を開示している。

【００２０】

細胞培養中、４′－アジドシチジン、４′－アジドウリジン、４′－エチニルシチジン、４′－エチニルウリジン、４′－アジドアラビノース（例えば、参照によりその全体を援用するＵ．Ｓ．Ｓｅｒ．Ｎｏ．６０／６０３，７７８を参照されたい）、４′－（Ｚ－２－クロロビニル）シチジン、および４′－（Ｚ－２－クロロビニル）ウリジンは、ＨＣＶおよびフラビウイルス科に対して活性を示し、またはリン酸化した類似体はインビトロでＨＣＶポリメラーゼに対して活性であった。しかし、インビボで安全な治療有効レベルを提供するためにはより強力な化合物が望ましい。今回、驚くべきことに、ある種のホスホルアミダート誘導体が、フラビウイルス科に対して有用な生物活性を示すことが判明した。

【００２１】

ヌクレオシド誘導体は、ＨＣＶポリメラーゼの有効な阻害薬であることが証明されたが、その実用性は２つ要因によって限定されることが多い。第一に、次善の物性および不十分な薬物動態学は、しばしば、そのヌクレオシド誘導体の細胞内濃度を制限する。本発明は、生理化学的特性および薬物動態特性が改善した４′－置換ヌクレオシド化合物のホスホルアミダート誘導体に関する。これらの誘導体は、腸粘膜をより効率よく透過し、最終的に細胞に輸送される。これらの「プロヌクレオチド」は、親ヌクレオチドの生物活性、生物学的利用能、または安定性を高める（再検討には、例えば、Ｒ Ｊ．JonesおよびN. Bischofberger, Antiviral Res. 1995 27；1-15、およびC. R. Wagnerら、Med. Res. Rev. 2000 20:417-451を参照されたい）。

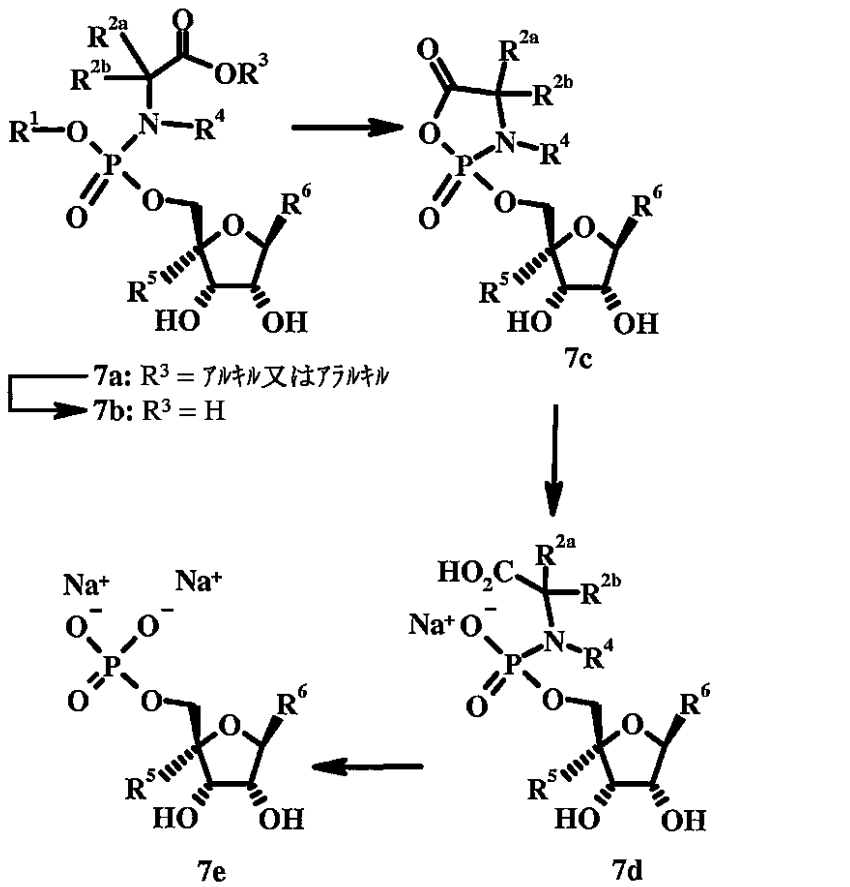
【００２２】

第二に、そのプロドラッグが、首尾よく感染細胞に浸透し、親ヌクレオシドに転換された場合、これらの化合物の生物学的活性は、キナーゼが介在するリン酸化に依存して、ヌクレオシド三リン酸を生成する。有効な酵素阻害薬である、化学的に改変したヌクレオシドは、内在性ヌクレオシドキナーゼの基質として不十分であり、三リン酸を効率的に生成しないことが多い。さらに、ヌクレオシドキナーゼの濃度が低い細胞は、ヌクレオシド類似体をリン酸化することができない。ヌクレオシドキナーゼによるモノホスファートの形成は、通常、律速であり、第２および第３リン酸化はヌクレオシドの修飾に感受性が低い。

【００２３】

【化１０】

スキーム1



R5は、H又は置換基である
R6は、シチジン、ウリジンまたはそれらの５置換誘導体である

【００２４】

アリールオキシホスホルアミダート誘導体７ａは、両問題を克服するための機序を有する。ホスファート部分を中性親油性基によってマスクすると、細胞への取込みおよび輸送を最適化するのに適した分配係数が得られる。酵素を介在させてエステルを加水分解すると、ヌクレオシドモノホスファート７ｅが得られるが、その場合、稀な制限的初期リン酸化は不要であり、第２および第３のリン酸化はヌクレオシド部分の構造的修飾に感受性が低い。（スキームＩ）C. McGuiganら、Antiviral Res. 1992 17(4):311-321；Antiviral. Res. 1991 15:255-263；J. Med. Chem. 1993 36(9):1048-1052；Antiviral Res 1994 24:69-77；J. Med. Chem. 1996 39:1748-1753；Bioorg. Med.Chem. Lett. 1996 6:2359-2361；P. Franchettiら、J. Med.Chem. 1994 37: 3534-3541；G. Valetteら、J. Med.Chem. 1996 39: 1981-1990；J. Balzariniら、FEBS Lett. 1997 410: 324-328；D. Saboulardら、Mol. Pharmacol. 1999 56:693-704；A. D. Siddiquiら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999 9:2555-2260；S. C. TobiasおよびR. F. Borch J. Med. Chem. 2001 44:4475-4480；K S. Gudmundssonら、Nucleosides；Nucleotides & Nucleic Acids 2003 22(10):1953-1961；D. Siccardiら、Eur. J. Pharm. Sci. 2004 22:25-31。

【００２５】

ヌクレオシド化合物のホスホルアミダートジエステルは、ＡＺＴ（ジドブジン）、ｄ４Ｔ（スタウビジン（stauvidine））、ＦｕｄＲ（５－フルオロデオキシウリジン）、２′－デオキシウリジン、チミジン、ｄ４Ａ（２′，３′－ジデデヒドロ（didedehydro）－２′，３′－ジデオキシアデノシン）、ｉｓｏｄｄＡ（２′，３′－ジデオキシ－３′－

オキソアデンソイン（oxoadensoine））、ＦＬＴ（アロブジン、３－デオキシ－３－フルオロチミジン）、ｄｄＣ（２′，３′－ジデオキシシトシン）、ｄｄＡ（ジデオキシアデノシン）、ヒポキサレン（hypoxallene）、２′，３′－ジデオキシ－３′－チアシチジン（３ＴＣ）およびアラ－Ｃ（Wagner，id.，p. 438）を含むことが報告されている。

【００２６】

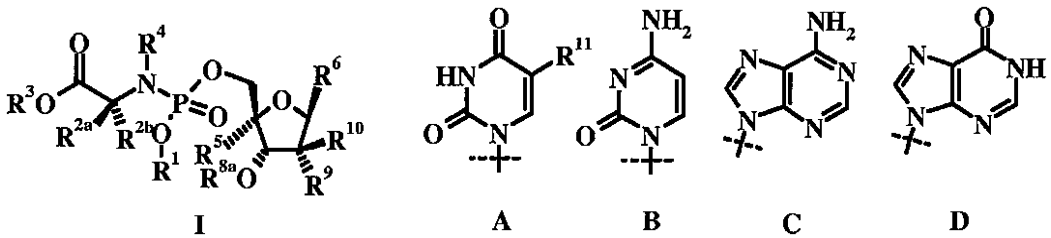
本発明は、ＨＣＶポリメラーゼを阻害する４′－置換ヌクレオシド化合物の新規なホスホルアミダート誘導体、前記化合物および前記化合物を含む医薬組成物による、ＨＣＶが介在する疾病の治療法を目的とする。

【００２７】

本発明の一目的は、（ｉ）式Ｉによる化合物および薬理学的に許容されうるその塩である。

【００２８】

【化１１】



I　A　B　C　D

【００２９】

式中：

R^1は、水素、C_{1-6}ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、C_{1-6}ハロアルキル、－Ｎ（R^{1a}）$_2$、C_{1-6}アシルアミノ、－ＮＨＳＯ$_2$$C_{1-6}$アルキル、－ＳＯ$_2$Ｎ（$R^{1a}$）$_2$、－ＳＯ$_2$$C_{1-6}$アルキル、ＣＯ$R^{1b}$、ニトロ、およびシアノからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；

R^{1a}は、独立して、水素またはC_{1-6}アルキルであり；

R^{1b}は、－ＯR^{1a}または－Ｎ（R^{1a}）$_2$であり；

R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）水素、C_{1-10}アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_r$ＮＲ^{1a}$_2$、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、－ＣＨ$_2$ＳＨ、－（ＣＨ$_2$）$_2$Ｓ（Ｏ）$_p$Ｍｅ、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、（１Ｈ－インドール－３－イル）メチル、（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＯR^{1b}、アリール、およびアリールC_{1-3}アルキルからなる群より独立して選択され、前記アリール基は、ヒドロキシル、C_{1-10}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、およびシアノからなる群より選択される基によって場合により置換されており；（ｉｉ）R^{2a}は水素であり、R^{2b}とR^4は一緒に（ＣＨ$_2$）$_3$であり；（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に（ＣＨ$_2$）$_n$であり；または（ｉｖ）R^{2a}とR^{2b}は両方ともC_{1-6}アルキルであり；

R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、アリール、またはアリール－C_{1-3}アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；

R^4は水素、C_{1-3}アルキルであり、あるいはR^{2b}とR^4は一緒に（ＣＨ$_2$）$_3$であり；

R^5は、アジド、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり；

R^6は、Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤであり、ここで、R^{11}は水素またはC_{1-3}アルキルであり；

R^7は、水素、メチル、ハロメチル、またはハロゲンであり；

（ａ）R^9はＯR^{8b}であり、そしてR^{10}は水素であり、ここで、R^{8a}とR^{8b}は、（ｉ）独立して、水素、ベンゾイル、またはC_{1-6}アシルであり、または（ｉ）R^{8a}とR^{8b}は一緒に、Ｃ（Ｍｅ）$_2$、Ｃ（ＣＨ$_2$）$_4$、ＣＨＰｈであり、あるいは

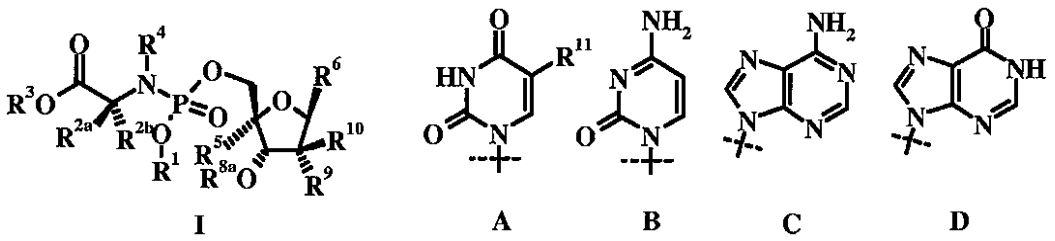
（ｂ）Ｒ^{9}は水素であり、そしてＲ^{10}はＯＲ^{8b}であり、ここで、Ｒ^{8a}とＲ^{8b}は、独立して、水素またはＣ$_{1-6}$アシルであり；
ｍは０～３であり；
ｎは４または５であり；
ｐは０～２であり；
ｒは１～６である。

【００３０】

本発明の他の目的は以下の通りである。
（ｉｉ）　（ｉ）による式Ｉの化合物および薬理学的に許容されうるその塩。

【００３１】

【化１２】



【００３２】

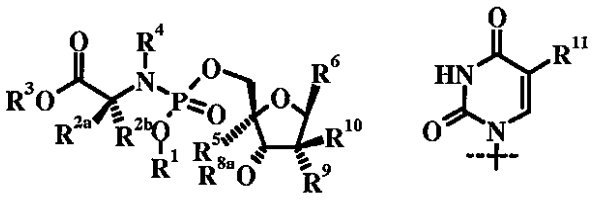
式中：
Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は、（ｉ）水素、Ｃ$_{1-10}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＣＯ$_{2}$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＳＣ$_{1-6}$アルキル、アリール、およびアリールＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記アリールはフェニルであり；（ｉｉ）Ｒ^{2a}は水素であり、Ｒ^{2b}とＲ^{4}は一緒に（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$であり；（ｉｉｉ）Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は一緒に（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$であり；または（ｉｖ）Ｒ^{2a}とＲ^{2b}は両方ともＣ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{3}は、水素、Ｃ$_{1-14}$アルキル、Ｃ$_{1-10}$ハロアルキル、アリール、またはアリール－Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
Ｒ^{4}は水素、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、あるいはＲ^{2a}またはＲ^{2b}とともにＲ^{4}は（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$であり；
Ｒ^{5}は、アジド、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり；
Ｒ^{6}は、Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤであり；
Ｒ^{9}はＯＲ^{8b}であり、そしてＲ^{10}は水素であり、ここで、Ｒ^{8a}とＲ^{8b}は水素であるか、あるいはＲ^{8a}とＲ^{8b}は一緒にＣ（Ｍｅ）$_{2}$であり；
ｍは０～３であり；
ｎは４または５である。

【００３３】

（ｉｉｉ）　（ｉｉ）による式Ｉの化合物。

【００３４】

【化１３】



I A

【００３５】

式中：

Ｒ[1]は、水素またはアリールであり、ここで、前記アリールは、Ｃ[1－6]アルキル、Ｃ[1－6]アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；

Ｒ[2a]とＲ[2b]は、（ｉ）水素、Ｃ[1－10]アルキル、－（ＣＨ[2]）[m]ＣＯ[2]Ｃ[1－6]アルキル、－（ＣＨ[2]）[m]ＳＣ[1－6]アルキル、アリール、およびアリールＣ[1－3]アルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記アリールはフェニルであり；（ｉｉ）Ｒ[2a]は水素であり、Ｒ[2b]とＲ[4]は一緒に（ＣＨ[2]）[3]であり；あるいは（ｉｉｉ）Ｒ[2a]とＲ[2b]は一緒に（ＣＨ[2]）[n]であり；

Ｒ[3]は、水素、Ｃ[1－14]アルキル、Ｃ[1－10]ハロアルキル、アリール、またはアリール－Ｃ[1－3]アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；

Ｒ[4]は水素、Ｃ[1－3]アルキルであり、あるいはＲ[2a]またはＲ[2b]とともにＲ[4]は（ＣＨ[2]）[3]であり；

Ｒ[5]は、アジド、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり；

Ｒ[6]はＡであり；

Ｒ[9]はＯＲ[8b]であり、そしてＲ[10]は水素であり、ここで、Ｒ[8a]とＲ[8b]は水素であり；

Ｒ[11]は水素であり；

ｍは０～３であり；

ｎは４または５である。

【００３６】

（ｉｖ）　（ｉｉｉ）による化合物。

式中；

Ｒ[1]は、水素、フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、３，４－ジ－Ｃｌ－フェニル、４－メチル－フェニル、４－メトキシ－フェニル、１－ナフチル、または３－ブロモ－ナフチルであり、

Ｒ[2a]とＲ[2b]は、（ｉ）水素、メチル、－ＣＨＭｅ[2]、－ＣＨ[2]ＣＨＭｅ[2]、－（ＣＨ[2]）[2]ＣＯ[2]Ｅｔ、－（ＣＨ[2]）[2]ＳＭｅ、－ＣＨ[2]－フェニルからなる群より独立して選択され；（ｉｉ）Ｒ[2a]は水素であり、Ｒ[2b]とＲ[4]は一緒に（ＣＨ[2]）[3]であり；または（ｉｉｉ）Ｒ[2a]とＲ[2b]は一緒に（ＣＨ[2]）[4]であり；

Ｒ[3]は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ＣＨ（エチル）ＣＨ[3]、ｎ－Ｃ[12]Ｈ[25]、－ＣＨ[2]ＣＦ[3]、－ＣＨ[2]－フェニルであり；

Ｒ[4]は水素、メチルであり、あるいはＲ[2a]またはＲ[2b]とともにＲ[4]は（ＣＨ[2]）[3]であり；

Ｒ[5]は、アジド、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり；

Ｒ[6]はＡであり；

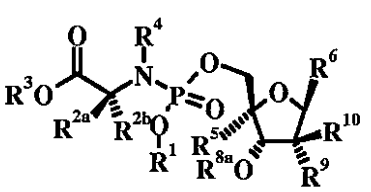
Ｒ[9]はＯＲ[8b]であり、そしてＲ[10]は水素であり、ここで、Ｒ[8a]とＲ[8b]は水素であり；かつ

Ｒ[11]は水素である。

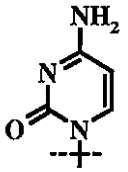
【００３７】

（ｖ）　（ｉｉ）による式Ｉの化合物。

【００３８】
【化１４】



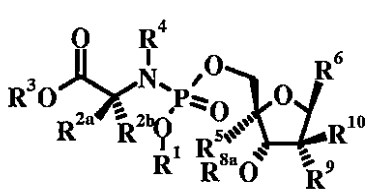
I



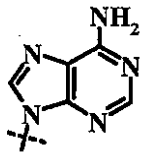
B

【００３９】
式中；
R^1は、水素、C_{1-6}ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）水素、C_{1-10}アルキル、－$(CH_2)_mCO_2C_{1-6}$アルキル、－$(CH_2)_mSC_{1-6}$アルキル、アリール、およびC_{1-3}アリールアルキルからなる群より独立して選択され、ここで、前記アリールはフェニルであり；（ｉｉ）R^{2a}は水素であり、R^{2b}とR^4は一緒に$(CH_2)_3$であり；（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に$(CH_2)_n$であり、または（ｉｖ）R^{2a}とR^{2b}は両方ともC_{1-6}アルキルであり；
R^3は、水素、C_{1-14}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、アリール、またはアリール－C_{1-3}アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
R^4は水素、C_{1-3}アルキルであり、あるいはR^{2a}またはR^{2b}とともにR^4は$(CH_2)_3$であり；
R^5は、アジド、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり；
R^6はＢであり；
R^9はOR^{8b}であり、そしてR^{10}は水素であり、ここで、R^{8a}とR^{8b}は水素であり、あるいはR^{8a}とR^{8b}は一緒にＣ（Ｍｅ）$_2$であり；
ｍは０～３であり；かつ
ｎは４または５である。
【００４０】
（ｖｉ）　（ｖ）による化合物。
式中：
R^1は、水素、－CH_2CF_3、フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、３，４－ジ－Ｃｌ－フェニル、４－メチル－フェニル、４－メトキシ－フェニル、または１－ナフチルであり、
R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）水素、メチル、－$CHMe_2$、－CH_2CHMe_2、－ＣＨ（エチル）CH_3、－CH_2CO_2Et、－$(CH_2)_2CO_2Et$、$(CH_2)_2SMe$、－CH_2－フェニルからなる群より独立して選択されており；（ｉｉ）R^{2a}は水素であり、R^{2b}とR^4は一緒に$(CH_2)_3$であり；または（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に$(CH_2)_4$であり；
R^3は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、－ＣＨ（エチル）CH_3、ｎ－$C_{12}H_{25}$、－CH_2－フェニルであり；
R^4は水素、メチルであり、あるいはR^{2a}またはR^{2b}とともにR^4は$(CH_2)_3$であり、
R^5はアジドであり；
R^6はＢであり；かつ
R^9はOR^{8b}であり、そしてR^{10}は水素であり、ここで、R^{8a}とR^{8b}は水素であり、あるいはR^{8a}とR^{8b}は一緒にＣ（Ｍｅ）$_2$である。

【００４１】
（ｖｉｉ）　（ｉｉ）による式Ｉの化合物。
【００４２】
【化１５】

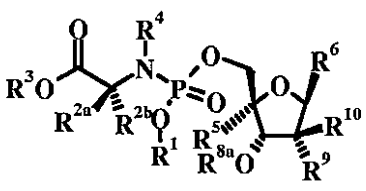


I

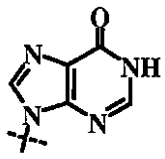


C

【００４３】
式中：
Ｒ[1]は、水素またはアリールであり、ここで、前記アリールは、Ｃ[1－6]アルキル、Ｃ[1－6]アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
Ｒ[2a]とＲ[2b]は、独立して、水素、Ｃ[1－6]アルキルからなる群より選択され；
Ｒ[3]は、水素、Ｃ[1－14]アルキル、アリール、またはアリール－Ｃ[1－3]アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
Ｒ[4]は水素、Ｃ[1－3]アルキルであり；
Ｒ[5]はアジドであり；
Ｒ[6]はＣであり；
Ｒ[8a]はＨであり；
Ｒ[9]はヒドロキシルであり；かつ
Ｒ[10]は水素である。
【００４４】
（ｖｉｉｉ）　（ｖｉｉ）による化合物。
式中：
Ｒ[1]は、水素またはナフチルであり；
Ｒ[2a]とＲ[2b]は、独立して、水素およびメチルからなる群より選択され；
Ｒ[3]は、水素または－ＣＨ[2]－フェニルであり；
Ｒ[4]は水素であり；
Ｒ[5]はアジドであり；
Ｒ[6]はＣであり；
Ｒ[8a]はＨであり；
Ｒ[9]はヒドロキシルであり；かつ
Ｒ[10]は水素である。
【００４５】
（ｉｘ）　（ｉｉ）による式Ｉの化合物。
【００４６】
【化１６】



I



D

【００４７】
式中：

R^1は、水素またはアリールであり、ここで、前記アリールは、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立して選択される１～３個の置換基によって場合により置換されている、フェニルまたはナフチルであり；
R^{2a}とR^{2b}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキルからなる群より選択され；
R^3は、水素、C_{1-14}アルキル、アリール、またはアリール－C_{1-3}アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；
R^4は水素、C_{1-3}アルキルであり；
R^5はアジドであり；
R^6はＤであり；
R^{8a}はＨであり；
R^9はヒドロキシルであり；かつ
R^{10}は水素である。

【００４８】

（ｘ）　（ｉｘ）による化合物。
式中：
R^1は、水素またはナフチルであり；
R^{2a}とR^{2b}は、独立して、水素およびメチルからなる群より選択され、
R^3は、水素または－CH_2－フェニルであり；
R^4は水素であり；
R^5はアジドであり；
R^6はＤであり；
R^{8a}はＨであり；
R^9はヒドロキシルであり；、かつ
R^{10}は水素である。

【００４９】

（ｘｉ）下記
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸メチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸ベンジルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸エチルエステル、

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸イソプロピルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸エチルエステル、
（２Ｓ，３Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３，４－ジクロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン

－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸エチルエステルトリエチル－アミン；，
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオナートトリエチル－アミン；，
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－コハク酸ジエチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸sec－ブチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３，４－ジクロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ

－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－酪酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－Ａ－メチル－ペンタン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（Ｚ）－２－クロロ－ビニル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオナートトリエチル－アミン、

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－酪酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチルスルファニル－酪酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチルスルファニル－酪酸エチルエステル、
｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル、
（Ｒ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３，４－ジクロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸メチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸メチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸イソ

プロピルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸イソプロピルエステル、
｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル、
（｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－メチル－アミノ）－酢酸エチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸sec－ブチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ドデシルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ドデシルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル；アンモニアを含む化合物、
２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イル

メトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－メチル－アミノ）－酢酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステルトリフルオロ－酢酸；、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステルギ酸；、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－ペンタン二酸ジエチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ブチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ブチルエステル、
（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ブチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ

－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－ペンタン二酸ジエチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（１－ブロモ－ナフタレン－２－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－プリン－９－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（ナフタレン－１－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－５－（６－オキソ－１，６－ジヒドロ－プリン－９－イル）－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（ナフタレン－１－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（ナフタレン－１－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸２，２，２－トリフルオロ－エチルエステル、
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（２，２，２－トリフルオロ－エトキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル、
ペンタン酸（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－５－アジド－５－［（（Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－エチルアミノ）－フェノキシ－ホスホリルオキシメチル］－４－ペンタノイルオキシ－テトラヒドロ－フラン－３－イルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸イソプロピルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン

酸ベンジルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステルトリエチル－アミン；，
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸イソプロピルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸イソプロピルエステル、
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－ピロリジン－２－カルボン酸エチルエステル、
（Ｓ）－１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－ピロリジン－２－カルボン酸エチルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－アジド－２，２－ジメチル－テトラヒドロ－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル、
（Ｓ）－２－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－アジド－２，２－ジメチル－テトラヒドロ－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル
である（ｉ）～（ｘ）のいずれか一つによる化合物。

【００５０】

（ｘｉｉ）　薬剤として使用するための（ｉ）～（ｘ）のいずれか一つによる化合物。

【００５１】

１３．Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）が媒介する疾患を治療する薬剤を製造するための、（ｉ）～（ｘ）のいずれか一つによる化合物の使用。

【００５２】

１４．少なくとも一種の医薬的に許容されうる担体、希釈剤、または賦形剤と混合して、（ｉ）～（ｘ）のいずれか一つによる化合物を治療有効量含む医薬組成物。

【００５３】

本発明の一実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、Ｉ、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、R^{1}、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9}、R^{10}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは、先に本明細書に定義した通りである］、および医薬的に許容されうるその塩を提供する。

【００５４】

本発明の一実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、R^{11}は水素であり、R^{3}は、水素、C_{1-10}アルキル、アリール、またはアリール－C_{1-3}アルキルであり、その場

合、前記アリールはフェニルであり；
Ｉ、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、R^{1}、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9}、R^{10}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは、先に本明細書に定義した通りである〕および医薬的に許容されうるその塩を提供する。

【００５５】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）それぞれ単独に水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、$-CH_2OH$、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_2SH$、$-CH_2CH_2S(O)_pMe$、$-(CH_2)_mCOR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、$-(CH_2)_r-NH_2$［式中、ｒは３または４である］、$-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$、$-CH_2C_6H_5$、$-CH_2-p-C_6H_4-OH$、（３－インドリニル）メチレン、（４－イミダゾリル）メチレンであり；（ｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に$(CH_2)_n$であり；あるいは（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は両方ともC_{1-3}アルキルであり、R^{3}は水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^{9}はOR^{8b}であり、R^{4}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的には限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^{3}が水素である場合、このR^{3}を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００５６】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）それぞれ単独に水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、$-CH_2OH$、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_2SH$、$-CH_2CH_2S(O)_pMe$、$-(CH_2)_mCOR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、$-(CH_2)_r-NH_2$［式中、ｒは３または４である］、$-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$、$-CH_2C_6H_5$、$-CH_2-p-C_6H_4-OH$、（３－インドリニル）メチレン、（４－イミダゾリル）メチレンであり；（ｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に$(CH_2)_n$であり；あるいは（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は両方ともC_{1-3}アルキルであり；R^{3}は水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^{5}はアジドであり、R^{9}はOR^{8b}であり；、R^{4}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^{3}が水素である場合、このR^{3}を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００５７】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）それぞれ単独に水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、$-CH_2OH$、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_2SH$、$-CH_2CH_2S(O)_pMe$、$-(CH_2)_mCOR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、$-(CH_2)_r-NH_2$［式中、ｒは３または４である］、$-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$、$-CH_2C_6H_5$、$-CH_2-p-C_6H_4-OH$、（３－インドリニル）メチレン、（４－イミダゾリル）メチレンであり；（ｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に$(CH_2)_n$であり；あるいは（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は両方ともC_{1-3}アルキルであり；R^{3}は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^{5}はアジドであり、R^{6}はＡまたはＢであり、R^{9}はOR^{8b}であり；R^{4}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^{3}が水素である場合、このR^{3}を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００５８】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）それぞれ単独に水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、$-CH_2OH$、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_2SH$、$-CH_2CH_2S(O)_pMe$、$-(CH_2)_mCOR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、$-(CH_2)_r-NH_2$［式中、ｒは３または４である］、$-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$、$-CH_2C_6H_5$、$-CH$

$_2$－ｐ－C_6H_4－ＯＨ、（３－インドリニル）メチレン、（４－イミダゾリル）メチレンであり；（ｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に（CH_2）$_n$であり；あるいは（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は両方ともC_{1-3}アルキルであり；R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^5はアジドであり、R^6はＣまたはＤであり、R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００５９】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、－CH_2ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－CH_2ＳＨ、－CH_2CH_2ＳＭｅ、－（CH_2）$_m$$COR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、－（$CH_2$）$_r$－$NH_2$［式中、ｒは３または４である］、－（$CH_2$）$_3$－ＮＨＣ（＝ＮＨ）$NH_2$、－$CH_2C_6H_5$、－$CH_2$－ｐ－$C_6H_4$－ＯＨ、（３－インドリニル）メチレン、または（４－イミダゾリル）メチレンであり；R^3は水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００６０】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、－CH_2ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－CH_2ＳＨ、－CH_2CH_2ＳＭｅ、－（CH_2）$_m$$COR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、－（$CH_2$）$_r$－$NH_2$［式中、ｒは３または４である］、－（$CH_2$）$_3$－ＮＨＣ（＝ＮＨ）$NH_2$、－$CH_2C_6H_5$、－$CH_2$－ｐ－$C_6H_4$－ＯＨ、（３－インドリニル）メチレン、または（４－イミダゾリル）メチレンであり；R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意にアルキルアンモニウムカチオンと置換することができる。

【００６１】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルであり；R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり、R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である］を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００６２】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルであり；R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり、R^5はアジドであり；R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である］を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００６３】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}とR^{2b}は両方ともＭｅ

であり、またはR^{2a}とR^{2b}は一緒に（CH_2）$_n$［式中、ｎは４である］であり；R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり、R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００６４】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}とR^{2b}は両方ともＭｅであり、またはR^{2a}とR^{2b}は一緒に（CH_2）$_n$［式中、ｎは４である］であり；R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり、R^5はアジドであり；R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を提供する。

【００６５】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}とR^{2b}は、（ｉ）それぞれ単独に、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、－CH_2ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－CH_2ＳＨ、－$CH_2CH_2S(O)_P$Ｍｅ、－（CH_2）$_m$$COR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、－（$CH_2$）$_r$－$NH_2$［式中、ｒは３または４である］、－（$CH_2$）$_3$－ＮＨＣ（＝ＮＨ）$NH_2$、－$CH_2C_6H_5$、－$CH_2$－ｐ－$C_6H_4$－ＯＨ、（３－インドリニル）メチレン、（４－イミダゾリル）メチレンであり；（ｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は一緒に（CH_2）$_n$であり；あるいは（ｉｉｉ）R^{2a}とR^{2b}は両方ともC_{1-3}アルキルであり；、R^3は水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^{10}はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、およびR^9は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００６６】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、－CH_2ＯＨ、－ＣＨ（ＯＨ）CH_3、－CH_2ＳＨ、－CH_2CH_2ＳＭｅ、－（CH_2）$_m$$COR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、－（$CH_2$）$_r$－$NH_2$［式中、ｒは３または４である］、－（$CH_2$）$_3$－ＮＨＣ（＝ＮＨ）$NH_2$、－$CH_2C_6H_5$、－$CH_2$－ｐ－$C_6H_4$－ＯＨ、（３－インドリニル）メチレン、または（４－イミダゾリル）メチレンであり；R^3は水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；R^{10}はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、およびR^{11}は水素である〕を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００６７】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルであり；R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；R^{10}はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、およびR^{11}は水素である］を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００６８】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}とR^{2b}は両方ともＭｅであり、またはR^{2a}とR^{2b}は一緒に（CH_2）$_n$［式中、ｎは４である］であり、R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；R^{10}はOR^{8b}であり、R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、およびR^{11}

は水素である〕を提供する。この実施形態で限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００６９】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは、本発明の要約に定義する通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。

【００７０】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、R^9はOR^{8b}であり、R^{10}およびR^{11}は水素である］を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００７１】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、R^9はOR^{8b}であり；R^{10}は水素であり；R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである］を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００７２】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、R^{10}はOR^{8b}であり；R^9およびR^{11}は水素である］を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００７３】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物〔式中、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、$-CH_2OH$、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_2SH$、$-CH_2CH_2SMe$、$-(CH_2)_mCOR^{1b}$［式中、ｍは１または２である］、$-(CH_2)_r-NH_2$［式中、ｒは３または４である］、$-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$、$-CH_2C_6H_5$、$-CH_2-p-C_6H_4-OH$、（３－インドリニル）メチレン、または（４－イミダゾリル）メチレンであり、R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり；R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり；R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である〕を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。この実施形態で具体的に限定されない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００７４】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、R^{2a}は水素であり、R^{2b}は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルであり；R^3は、水素、C_{1-10}アルキル、またはベンジルであり、R^5はアジドまたは－Ｃ≡ＣＨであり、R^9はOR^{8b}であり；R^4、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{10}、およびR^{11}は水素である］を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。この実施形態で具体的に限定さ

れない他の置換基は、本発明の要約に定義する通りである。R^3が水素である場合、このR^3を任意に医薬的に許容されうるカチオンと置換することができる。

【００７５】

本発明の別の実施形態では、式Ｉによる化合物［式中、Ｉ、Ｉａ、Ｉｂ、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは、本発明の要約に定義する通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、フラビウイルス科ウイルスによって生じた疾患の治療方法を提供する。

【００７６】

本発明の別の実施形態では、少なくとも一種の免疫系モジュレーターおよび／またはＨＣＶの複製を阻害する少なくとも一種の抗ウイルス剤と組み合せて、式Ｉによる化合物［式中、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは定義した通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。

【００７７】

本発明の別の実施形態では、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、およびコロニー刺激因子からなる群より選択される免疫系モジュレーターと組み合せて、式Ｉによる化合物［式中、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは定義した通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。

【００７８】

本発明の別の実施形態では、インターフェロンまたは化学的に誘導体化したインターフェロンと組み合せて、式Ｉによる化合物［式中、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは、本発明の要約に定義する通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。

【００７９】

本発明の別の実施形態では、PEGASYS（登録商標）またはＰＥＧ－イントロン（登録商標）と組み合せて、式Ｉによる化合物［式中、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは、本発明の要約に定義する通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。

【００８０】

本発明の別の実施形態では、ＨＣＶの複製を阻害する少なくとも一種の抗ウイルス剤と組み合せて、式Ｉによる化合物［式中、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、ｍ、ｎ、ｐ、およびｒは、本発明の要約に定義する通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。

【００８１】

本発明の別の実施形態では、ＨＣＶプロテアーゼ阻害薬、別のヌクレオシドＨＣＶポリメラーゼ阻害薬、非ヌクレオシドＨＣＶポリメラーゼ阻害薬、ＨＣＶヘリカーゼ阻害薬、ＨＣＶプライマーゼ阻害薬、およびＨＣＶ融合阻害薬からなる群より選択した、ＨＣＶの複製を阻害する少なくとも一種の抗ウイルス剤と組み合せて、式Ｉによる化合物［式中、

A、B、C、D、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、m、n、p、およびrは、本発明の要約に定義する通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患の治療方法を提供する。

【００８２】

本発明の別の実施形態では、少なくとも一種の医薬的に許容されうる担体、希釈剤、または賦形剤と混合して、式Ｉによる化合物［式中、A、B、C、D、R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^9、R^{10}、R^{11}、m、n、p、およびrは、本発明の要約に定義する通りである］および医薬的に許容されうるその塩を治療有効量用いて、それを必要とする患者を治療するステップを含む、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）によって生じた疾患を治療するための医薬組成物を提供する。

【００８３】

本明細書で使用する「ａ」または「ａｎ」エンティティ（entity）という語句は、その実体の一つまたは複数をさし、例えば、［ａ］化合物は一種または複数の化合物、または少なくとも一種の化合物をさす。そのようなものとして、「ａ」（または「ａｎ」）、「一つまたは複数の」、および「少なくとも一つの」という用語は、本明細で互換的に使用することができる。

【００８４】

「先に本明細書に定義した」という語句は、発明の開示に示した第一の定義および／または最も広い範囲の定義をさす。

【００８５】

本明細書で使用する「任意の」または「任意に」という用語は、後に記載する事象または状況が必要ではないが生じてもよいことを意味し、かつその記述は事象または状況が生じる事例、ならびに事象または状況が生じない事例を含むことを意味する。例えば、「任意に置換された」は、その部分が水素であっても、または置換基であってもよいことを意味する。

【００８６】

本明細書で使用する「アルキル」という用語は、非分枝鎖または分枝鎖の飽和している一価の炭化水素残基を表し、１～１４個の炭素原子を含むのが好ましく、１～１０個の炭素原子を含むのがより好ましい。「低級アルキル」という用語は、１～６個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖炭化水素残基を表す。本明細書で使用する「C_{1-10}アルキル」は、１～１０個の炭素から構成されるアルキルを表す。アルキル基の例には、それだけには限らないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、またはペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含む、低級アルキル基が含まれる。

【００８７】

本明細書で使用する「アルケニル」という用語は、特にほかの指定がない限り、２～１０個の炭素原子を含み、１個または２個のオレフィン二重結合を有する、非置換炭化水素鎖ラジカルを表す。本明細書で使用する「C_{2-10}アルケニル」は、２～１０個の炭素から構成されるアルケニルを表す。例には、ビニル、１－プロペニル、２－プロペニル（アリル）、または２－ブテニル（クロチル）がある。

【００８８】

本明細書で使用する「アルキニル」という用語は、特にほかの指定がない限り、２～１０個の炭素原子を含み、１個のまたは可能な場合は２個の三重結合を有する非分枝または分枝炭化水素鎖ラジカルを表す。本明細書で使用する「C_{2-10}アルケニル」は、２～１０個の炭素から構成されるアルケニルを表す。例には、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、または３－ブチニルがある。

【００８９】

本明細書で使用する「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル基で、アルキルは先に定義した通り、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ｎ－ブチルオキシ、イソブチルオキシ、ｔ－ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシを意味し、それらの異性体を含む。本明細書で使用する「低級アルコキシ」は、先に定義した「低級アルキル」基を有するアルコキシ基を表す。本明細書で使用する「Ｃ$_{1-10}$アルコキシ」は、アルキルがＣ$_{1-10}$である－Ｏ－アルキルを表す。

【００９０】

本明細書で使用する「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【００９１】

本明細書で使用する「ハロアルキル」という用語は、１、２、３個以上の水素原子がハロゲンによって置換されている、先に定義した非分枝鎖または分枝鎖アルキル基を表す。本明細書で使用する「Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル」は、１～３個の炭素および１～８個のハロゲン置換基から構成されるハロアルキルを表す。例として、１－フルオロメチル、１－クロロメチル、１－ブロモメチル、１－ヨードメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル、１－フルオロエチル、１－クロロエチル，１－ブロモエチル、１－ヨードエチル、２－フルオロエチル、２－クロロエチル、２－ブロモエチル、２－ヨードエチル、２，２－ジクロロエチル、３－ブロモプロピル、または２，２，２－トリフルオロエチルがある。

【００９２】

本明細書で使用する「アシル」という用語は、式－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ基を表し、式中、Ｒは水素または本明細書に定義した低級アルキルである。本明細書で使用する用語、すなわち「アルキルカルボニル」は、式Ｃ（＝Ｏ）Ｒ基を表し、式中、Ｒは本明細書に定義したアルキルである。本明細書で使用する「アリールカルボニル」という用語は、式Ｃ（＝Ｏ）Ｒ基を意味し、式中、Ｒはアリール基であり；本明細書で使用する「ベンゾイル」という用語は「アリールカルボニル」基であり、式中、Ｒはフェニルである。

【００９３】

本明細書で使用する「アシルアミノ」という用語は、式－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｒ基を表し、式中、Ｒが水素または本明細書に定義した低級アルキルである。

【００９４】

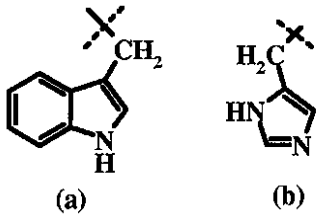
本明細書で使用する「ヒドロキシアルキル」および「アルコキシアルキル」という用語は、ラジカルＲ′Ｒ″を表し、式中、Ｒ′は、それぞれ、ヒドロキシラジカルまたはアルコキシラジカルであり、Ｒ″は本明細書に定義した通りであり、ヒドロキシアルキルラジカルの結合点はアルキレンラジカル上にある。特にほかの指定がない限り、本明細書で使用する「アルキレン」という用語は、１～６個の炭素原子の飽和した二価直鎖炭化水素ラジカル、または３～６個の炭素原子の分枝し飽和した二価炭化水素ラジカルを表す。アルキレンラジカルの例には、それだけに限定されないが、メチレン、エチレン、プロピレン、２－メチル－プロピレン、ブチレン、および２－エチルブチレンが含まれる。本明細書において「ヒドロキシアルキル」という用語は、トレオニン側鎖－ＣＨ（ＯＨ）Ｍｅおよびその Ｃ$_{3-8}$ 同族体も含む。

【００９５】

本明細書で使用する（１Ｈ－インドール－３－イル）メチルおよび（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチルという用語は、それぞれ（ａ）および（ｂ）を表す。

【００９６】

【化１７】



【００９７】

本明細書で使用する「アリール」という用語は、特にほかの指定がない限り、ヒドロキシ、チオ、シアノ、アルキル、アルコキシ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、およびジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイルおよびジアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノから単独に選択した一個または複数の、好ましくは、１個または３個の置換基によって任意に置換されているフェニルまたはナフチルラジカルを表す。あるいは、アリール環の２個の隣接する原子は、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基で置換されていてよい。

【００９８】

本明細書で使用する「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、ラジカルＲ′Ｒ″－を表し、式中、Ｒ′は本明細書で定義したアリールラジカルであり、Ｒ″は本明細書に定義したアルキレンラジカルであり、アリールアルキル部分の結合点はアルキレンラジカル上にあると理解される。アリールアルキルラジカルの例には、それだけに限定されないが、ベンジル（アリール－Ｃ$_1$アルキル）、フェニルエチル、３－フェニルプロピルが含まれる。

【００９９】

本明細書で使用する「アルキルアンモニウムカチオン」という用語は、ラジカルＮＲ^{1}Ｒ^{2}Ｒ^{3}Ｒ$^{4+}$を表し、式中、Ｒ^1－Ｒ^{4}は単独に水素またはアルキルである。

【０１００】

インターフェロン（ＩＦＮ）は、およそ１０年間慢性肝炎を治療するのに利用されてきた。ＩＦＮは、ウイルス感染に応答して免疫細胞が産生する糖タンパクである。２つの異なるインターフェロン型が、認識されており、１型には数種のインターフェロンαおよび１種のインターフェロンβが含まれ、２型にはインターフェロンγが含まれる。１型インターフェロンは、主として感染細胞によって生成され、デノボ感染から近傍細胞を防御する。ＩＦＮは、ＨＣＶを含む多くのウイルスのウイルス複製を阻害し、Ｃ型肝炎感染の唯一の治療として使用する場合、ＩＦＮは、血清ＨＣＶ－ＲＮＡを検出できないレベルまでに抑制する。加えて、ＩＦＮは、血清アミノトランスフェラーゼのレベルを規準化する。遺憾ながら、ＩＦＮの効果は一時的なものである。治療を中止すると再発率は７０％であり、わずか１０～１５％しか、正常な血清アラニントランスフェラーゼレベルを伴う持続したウイルス学的応答を示さない（G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect Dis. 2003 3(3):247-253）。

【０１０１】

初期ＩＦＮ治療の一限界は、血液からのタンパク質のクリアランスが速いことである。ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）によるＩＦＮの化学的誘導体化によって、薬物動態特性が実質的に改善したタンパク質が得られた。PEGASYS（登録商標）は、インターフェロンα－２ａと４０kDの分枝したモノ－メトキシＰＥＧの抱合体であり、PEGINTRON（登録商標）は、インターフェロンα－２ｂと１２kDのモノ－メトキシＰＥＧの抱合体である（

B. A. Luxonら、Clin. Therap. 2002 24(9):13631383；A. KozlowskiおよびJ. M. Harris, J. Control. Release, 2001 72:217-224）。

【０１０２】

本明細書で使用する「化学的に誘導体化したインターフェロン」という用語は、インターフェロンの物性および／または薬物動態特性を改変するポリマーに共有結合しているインターフェロン分子を表す。該ポリマーの限定しないリストには、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）またはポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）などのポリ酸化アルキレンホモポリマー、ポリオキシエチレン化したポリオール、その共重合体、およびそのブロック共重合体が含まれるが、ただしブロック共重合体の水溶解性は維持される。当業者であれば、それらのポリマーおよびインターフェロンに結びつく多数の手法について理解しているであろう（例えば、A. KozlowskiおよびJ. M. Harris J. Control. Release 2001 72(1-3):217-24を参照されたい）。本発明の特許で企図する化学的に誘導体化したＩＦＮαの非限定的なリストには、ペグインターフェロン－α－２ａ（PEGASYS（登録商標））およびペグインターフェロン－α－２ｂ（PEGINTRON（登録商標））がある。

【０１０３】

抗ＨＣＶ治療剤として、薬剤を開発するためのいくつかの潜在的分子標的が、今、同定されており、それだけに限定されないが、ＮＳ２－ＮＳ３自己プロテアーゼ、Ｎ３プロテアーゼ、Ｎ３ヘリカーゼ、およびＮＳ５Ｂポリメラーゼが含まれる。ＲＮＳ依存性ＲＮＡポリメラーゼは、一本鎖ポジティブセンスＲＮＡゲノムの複製に絶対的に不可欠である。この酵素は、医薬化学者の間に、重大な関心を呼び起こした。

【０１０４】

ヌクレオシド阻害薬は、鎖停止剤として、またはポリメラーゼと結合するヌクレオチドに干渉する競合的阻害薬として機能を果たすことができる。鎖停止剤として機能するためには、ヌクレオシド類似体は、細胞に取り込まれ、インビボで三リン酸に変換されて、そのポリメラーゼヌクレオチド結合部位を求めて競合する必要がある。この三リン酸への変換は、一般に、任意のヌクレオシドに別の制限を加える細胞キナーゼが媒介する。さらに、これは、ＨＣＶの複製の阻害薬として、ヌクレオシドの直接評価を細胞ベースアッセイに限定する。

【０１０５】

非ヌクレオシドでアロステリックなＨＩＶ逆転写酵素阻害薬は、単独でも、かつヌクレオシド阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬と組み合せても、有効な治療剤であることが証明されている。数種のクラスの非ヌクレオシドＨＣＶ　ＮＳ５Ｂ阻害薬が記載され、ベンゾイミダゾール類（H. Hashimotoら、ＷＯ０１／４７８３３、H. Hashimotoら、ＷＯ０３／０００２５４、P. L. Beaulieuら、ＷＯ０３／０２０２４０　Ａ２；P. L. Beaulieuら、ＵＳ６，４４８，２８１　Ｂ１；P. L. Beaulieuら、ＷＯ０３／００７９４５　Ａ１）、インドール類（P. L. Beaulieuら、ＷＯ０３／００１０１４１　Ａ２）、ベンゾチアジアジン類（D. Dhanakら、ＷＯ０１／８５１７２　Ａ１；D. Dhanakら、ＷＯ０３／０３７２６２　Ａ２；K. J. Duffyら、ＷＯ０３／０９９８０１　Ａ１、D. Chaiら、ＷＯ２００４／０５２６３１３、J. K. Prattら、ＷＯ２００４／０４１８１８　Ａ１；J. K. Prattら、ＷＯ２００４／０８７５７７　Ａ１）、チオフェン類（C. K. Chanら、ＷＯ０２／１００８５１　Ａ２）；ベンゾチオフェン類（D. C. YoungおよびT. R. Bailey、ＷＯ００／１８２３１）、β－ケトピルバート類（S. Attamuraら、ＵＳ６，４９２，４２３　Ｂ１、A. Attamuraら、ＷＯ００／０６５２９）、ピリミジン類（C. Gardelliら、ＷＯ０２／０６２４６　Ａ１）、ピリミジンジオン類（T. R. BaileyおよびD. C. Young、ＷＯ００／１３７０８）、トリアジン類（K. H. Chungら、ＷＯ０２／０７９１８７　Ａ１）、ローダニン誘導体類（T. R. BaileyおよびD. C. Young、ＷＯ００／１０５７３、J. C. Jeanら、ＷＯ０１／７７０９１　Ａ２）、２，４－ジオキソピラン類（R. A. Loveら、ＥＰ２５６６２８　Ａ２）、フェニルアラニン誘導体類（M. Wangら、J. Biol. Chem. 2003 278:2489-2495）を含め、現在様々な開発段階にある。

【０１０６】

本出願において使用する略語には、以下のものが含まれる。アセチル（Ａｃ）、酢酸（ＨＯＡｃ）、アゾビス－イソブチリルニトリル（ＡＩＢＮ）、１－Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、雰囲気（Ａｔｍ）、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン（９－ＢＢＮまたはＢＢＮ）、メチル（Ｍｅ）、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、ピロ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルまたはｂｏｃ無水物（BOC_2O）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣＩ）、ベンジル（Ｂｎ）、ｍ－クロロ過安息香酸（ＭＣＰＢＡ）、ブチル（Ｂｕ）、メタノール（ＭｅＯＨ）、ベンジルオキシカルボニル（ｃｂｚまたはＺ）、融点（ｍｐ）、カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、$McSO_2$－（メシルまたはＭｓ），１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）、質量スペクトル（ｍｓ）、三フッ化ジエチルアミノ硫黄（ＤＡＳＴ）、メチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、ジベンジリデンアセトン（Ｄｂａ）、Ｎ－カルボン酸無水物（ＮＣＡ）、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン（ＤＢＮ）、Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ），１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、Ｎ－メチルモルホリン（ＮＭＭ）、Ｎ－メチルピロリドン（ＮＭＰ），１，２－ジクロロエタン（ＤＣＥ）、クロロクロム酸ピリジニウム（ＰＣＣ）、Ｎ，Ｎ'－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、二クロム酸ピリジニウム（ＰＤＣ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、プロピル（Ｐｒ）、アゾジカルボン酸ジエチル（ＤＥＡＤ）、フェニル（Ｐｈ）、ジ－イソプロピルアゾジカルボキシラート、ＤＩＡＤ、ポンド／平方インチ（ｐｓｉ）、ジ－イソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）、ピリジン（ｐｙｒ）、ジ－イソブチルアルミニウム水素化物、ＤＩＢＡＬ－Ｈ、室温、ｒｔまたはＲＴ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルまたはｔ－$BuMe_2Si$、（ＴＢＤＭＳ）、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、トリエチルアミン（Et_3N、またはＴＥＡ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、トリフラートまたはCF_3SO_2－（Ｔｆ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、１，１'－ビス－（ジフェニルホスフィノ）エタン（ｄｐｐｅ）、２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－２，６－ジオン（ＴＭＨＤ）、１，１'－ビス－（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ｄｐｐｆ）、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジエチルエーテル（Et_2O）、トリメチルシリルまたはMe_3Si（ＴＭＳ）、エチル（Ｅｔ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（ＴｓＯＨまたはｐＴｓＯＨ）、リチウムヘキサメチルジシラザン（ＬｉＨＭＤＳ）、４－$Me-C_6H_4SO_2$－またはトシル（Ｔｓ）、イソ－プロピル（ｉ－Ｐｒ）、Ｎ－ウレタン－Ｎ－カルボン酸無水物（ＵＮＣＡ）、エタノール（ＥｔＯＨ）。接頭辞ノルマル（ｎ）、イソ（ｉ－）、二級（ｓｅｃ－）、三級（ｔｅｒｔ－）、およびネオを含む従来の名称は、アルキル部分とともに使用する場合、それらの慣用の意味を有する（J. RigaudyおよびD. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.）。

【０１０７】

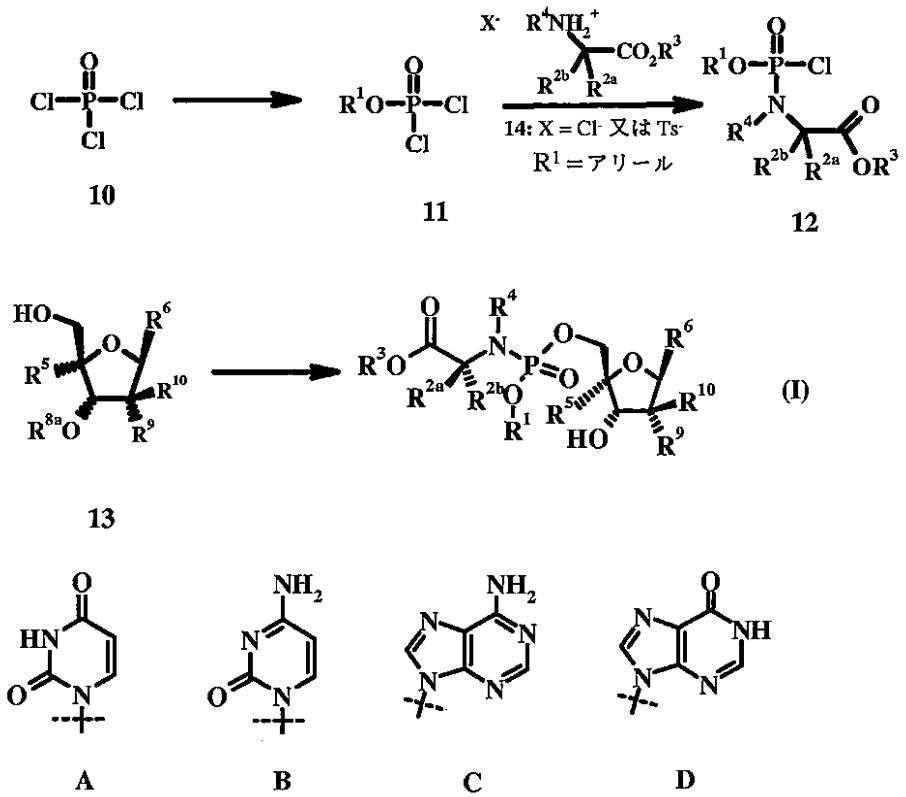
本発明のホスホルアミダート化合物は、強力な塩基の存在下で、４'－置換ヌクレオシドと、適切に置換したホスホクロリダート化合物１２とを縮合させることによって調製することができる（スキーム２）。本発明のヌクレオシドは、代表的には、任意に置換されたピリミジン（R^6＝ＡまたはＢ）またはプリン（R^6＝ＣまたはＤ）を含み、R^9およびR^{10}の一つはヒドロキシルまたはアシルオキシであり、R^9およびR^{10}の他方は水素である。R^9がヒドロキシであるとき、R^8およびR^9は、任意にジオキソラン環の一部である。本発明の化合物を調製するために使用する４'－置換ヌクレオシドの例は、限定するつもりはないが、表３に見出すことができ、本発明のヌクレオシドの範囲は特許請求の範囲に見出すができる。その縮合は、未保護のヌクレオシドに行うことができる（例えば、１３ａ－ｅ、２００２年６月１１日出願の、R. Devosら、ＵＳ６，７８４，１６６；２０００年１１月１１日出願のH. Ohruiら、ＷＯ２００００６９８７６；E. I. Kodamaら、Antimicrob. Agents Chemother. 2001 45(5):1539-1546）、あるいはそのヌクレオシ

ドの３′，４′－水酸基は、アセトニドとして（１３ｆ、２００３年１１月１９日出願の、Ｊ．Ａ．Martinら、ＵＳ２００４０１２１９８０）、または当技術分野で公知の他のジオール保護基によって保護することができる。縮合後のヌクレオシドの脱保護は、核酸化学の標準プロトコルを使用し実施する。その縮合の一般的実験手順を実施例１～７に記載する。

【０１０８】

【化１８】

スキーム2



【０１０９】

本発明の化合物を調製するために使用する、必須の置換されたホスホクロリダート化合物１２は、オキシ塩化リン（１０）と適切に置換されたフェノールとを縮合してアリールオキシホスホロジクロリダート１１を得るステップ（実施例２を参照）、続いてこの１１をＴＥＡの存在下でα－アミノ酸エステルの酸付加塩で処理して、アリールオキシホスホロクロリダート１２を得るステップを含む２段階手順によって調製される（代表的手順については、例えば、D. Curleyら、Antiviral Res. 1990 14:345-356；C. McGuiganら、Antiviral Res. 1992 17:311-321；McGuiganら、Antiviral Chem. Chemother 1990 1(2):107-113を参照されたい）。代表的なアリールオキシホスホロジクロリダートおよびアリールオキシホスホロクロリダートを、それぞれ、表１および２に記載する。

【０１１０】

【表１】

表１
RO-P(=O)Cl_2

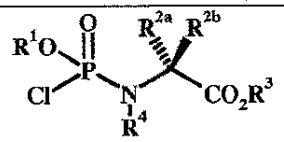
化合物番号	R
11a	C_6H_5-
11b	4-Cl-C_6H_4-
11c	3,4-C_6H_3-
11d	4-MeO-C_6H_4-
11e	4-Me-C_6H_4-
11f	Br-2-ナフ[1]
11g	1-ナフ[2]

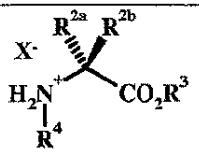
1. Br-2-ナフ＝1-ブロモ-ナフト-2-イル
2. 1-ナフ＝ナフト-1-イル

【０１１１】

【表２】

表２





	R^1	R^{2a}	R^{2b}	R^3	R^4		X
12a	C_6H_5-	H	H	CH_2Ph	H	14a	Cl^-
12b	C_6H_5-	H	H	Et	Me	14b	
12c	C_6H_5-	Me	H	Me	H		
12d	C_6H_5-	Me	H	Et	H		
12e	C_6H_5-	Me	H	i-Pr	H		
12f	C_6H_5-	Me	H	tert-Bu	H	14f	Cl^-
12g	C_6H_5-	Me	H	CH(Et)Me	H	14g	Cl^-
12h	C_6H_5-	H	Me	Et	H		
12i	C_6H_5-	H	Me	n-Bu	H		
12j	C_6H_5-	H	Me	t-Bu	H	14j	Cl^-
12k	C_6H_5-	H	Me	CH(Me)Et	H	14k	Tos^-
12l	C_6H_5-	H	Me	$C_{12}H_{25}$	H	14l	Tos^-
12m	C_6H_5-	H	Me	CH_2Ph	H	14m	Tos^-
12n	C_6H_5-	Me	Me	Et	H	14n	Cl^-
12o	C_6H_5-	Me	Me	i-Pr	H	14o	Cl^-
12p	C_6H_5-	Me	Me	CH_2Ph	H	14p	Cl^-
12q	C_6H_5-	CH_2CHMe_2	H	Et	H	14q	Cl^-
12r	C_6H_5-	CH_2CHMe_2	H	i-Pr	H		
12s	C_6H_5-	CH_2CHMe_2	H	CH_2Ph	H	14s	Tos^-
12t	C_6H_5-	CH(Me)Et	H	Et	H	14t	Cl^-
12u	C_6H_5-	CH_2Ph	H	Et	H	14u	Cl^-
12v	C_6H_5-	CH_2Ph	H	i-Pr	H	14v	Cl^-
12w	C_6H_5-	CH_2Ph	H	CH_2Ph	H		
12x	C_6H_5-	$(CH_2)_2SMe$	H	Et	H		
12y	C_6H_5-	$(CH_2)_2CO_2Et$	H	Et	H	14y	Cl^-
12z	4-Cl-C_6H_4-	Me	H	CH_2Ph	H		
12aa	4-Cl-C_6H_4-	H	Me	CH_2Ph	H		
12ab	4-Cl-C_6H_4-	CH_2CHMe_2	H	Et	H		
12ac	3,4-di-Cl-C_6H_3-	CH_2CHMe_2	H	Et	H		
12ad	3,4-di-Cl-C_6H_3-	H	Me	CH_2Ph	H		
12ae	4-Me-C_6H_4-	Me	H	Et	H		
12af	4-Me-C_6H_4-	Me	H	n-Bu	H		
12ag	4-Me-C_6H_4-	CH_2CHMe_2	H	Et	H		
12ah	4-MeO-C_6H_4-	Me	H	CH_2Ph	H		
12ai	4-MeO-C_6H_4-	CH_2CHMe_2	H	Et	H		
12an	C_6H_5-	Me	H	CH_2Ph	H		
12ao	C_6H_5-	Me	Me	t-Bu	H		
12ap	C_6H_5-	H	Me	i-Pr	H	14ap	Cl^-
12aq	C_6H_5-	$CHMe_2$	H	CH_2Ph	H		
12ar	Br-2-ナフ[1]	Me	H	CH_2Ph	H		
12as	1-ナフ[2]	Me	H	CH_2Ph	H		

	R^1	R^{2a}, R^{2b}	R^3	R^4		
12aj	C_6H_5-	$(CH_2)_4$	Et	H	14aj	Cl^-
12ak	C_6H_5-	$(CH_2)_4$	i-Pr	H		
12al	C_6H_5-	$(CH_2)_4$	CH_2Ph	H	14al	Tos^-

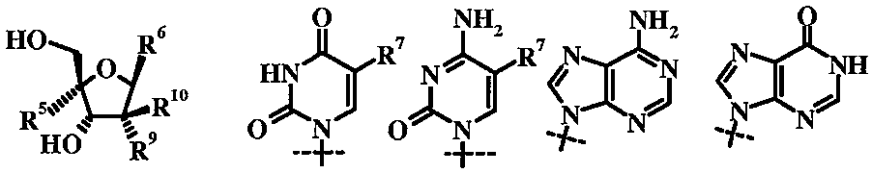
	R^1	R^{2b}	R^3	R^{2a}, R^4		
12am	C_6H_5-	H	Et	$(CH_2)_3$		

1. Br-2-ナフ＝1-ブロモ-ナフト-2-イル
2. 1-ナフ＝ナフト-1-イル

【０１１２】

【表３】

表３



I A B C D

化合物番号	R^5	R^6	R^{8a}	R^9	R^{10}	R^7
13a	$-N_3$	A	H	HO	H	H
13b	$-N_3$	B	H	HO	H	H
13c	-C≡CH	A	H	HO	H	H
13d	-C≡CH	B	H	HO	H	H
13e	(Z) -CH=CHCl	A	H	HO	H	H
13f	$-N_3$	B	$-CMe_2O-$		H	H
13g	$-N_3$	B	H	H	HO	H
13h	$-N_3$	A	$C(CH_2)_4$		H	H
13i	$-N_3$	C	H	HO	H	-
13j	$-N_3$	D	H	HO	H	-
13k	$-N_3$	D	$C(CH_2)_4$		H	-

【０１１３】

アリールオキシホスホロクロリダート１２とヌクレオシド１３［式中、R^5は－N_3、－Ｃ≡ＣＨ、または－（Ｚ）－ＣＨ＝ＣＨＣｌであり、R^6は任意にウリジン、シチジン、アデノシン、またはイノシンに置換されており、R^{8a}は水素であり、R^9およびR^{10}の一つはヒドロキシルであり、R^9およびR^{10}の他方は水素である］との縮合。R^{8a}が水素であり、R^9はヒドロキシルであるとき、得られる３′，４′－ジオールは、アセタールまたはケタール保護基を形成することができる。強力な塩基の存在下で、ヌクレオシドをアリールオキシホスホルアミダートによって処理すると、本発明のホスホルアミダート誘導体が得られる（代表的な手順は、例えば、K. S. Gudmundsson, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2003 22(10):1953-1961を参照されたい）。R^8およびR^9が保護されたヒドロキシル基である場合、続いて当技術分野で公知である脱保護ステップが必要である。

【０１１４】

式Ｉの化合物は互変異性を示す。互変異性化合物は、２種以上の相互変換可能種として存在しうる。原向性互変異性体は、２個の原子間で共有結合している水素原子の移動により生じる。一般的に、互変異性体は平衡して存在し、個々の互変異性体を単離しようとすると、通常、化学的特性および物性が化合物の混合物に一致する混合物が生成される。平衡する位置は、その分子内の化学的特徴に依存する。例えば、アセトアルデヒドなど、多くの脂肪族アルデヒドおよびケトンでは、そのケト形が優勢であるが、フェノールでは、エノール形が優勢である。一般的な原向性互変異性体には、ケト／エノール（－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ－　Ｄ　－Ｃ（－ＯＨ）＝ＣＨ－）、アミド／イミド酸（－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－　Ｄ　－Ｃ（－ＯＨ）＝Ｎ－）およびアミジン（－Ｃ（＝ＮＲ）－ＮＨ－　Ｄ　－Ｃ（－

ＮＨＲ）＝Ｎ－）互変異性体が含まれる。後者の２つは、特に、ヘテロアリールおよび複素環で一般的であり、本発明は、その化合物の全互変異性体を包含する。

【０１１５】

本明細書で使用する「アミノ酸」という用語は、天然のαアミノカルボン酸、および光学異性体（鏡像異性体およびジアステレオマー）、合成類似体、およびその誘導体をさす。α－アミノ酸は、カルボキシル基、アミノ基、水素原子、および特有の「側鎖」基に結合する炭素原子を含む。「天然のアミノ酸」という用語は、天然アミノ酸のＬ－異性体を意味する。天然アミノ酸は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、メチオニン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、プロリン、ヒスチジン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、γ－カルボキシグルタミン酸、アルギニン、オルニチンおよびリジンである。天然アミノ酸の側鎖には、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、－CH_2OH、－$CH(OH)CH_3$、－CH_2SH、－CH_2CH_2SMe、－$(CH_2)_pCOR$［式中、Ｒは－ＯＨまたは－NH_2であり、ｐは１または２である］、－$(CH_2)_q-NH_2$［式中、ｑは３または４である］、－$(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$、－$CH_2C_6H_5$、－$CH_2-p-C_6H_4-OH$、（３－インドリニル）メチレン、（４－イミダゾリル）メチレンが含まれる。

【０１１６】

本発明の化合物は、そのヌクレオシドに結合させたとき、ジアステレオマーを生成する、カルボキシルエステル、アミド、または炭酸塩部分の側鎖に位置する不斉中心を有しうる。混合物形、あるいは純粋形または実質上純粋形をした本発明の化合物の側鎖の全ての立体異性体が企図される。本発明による化合物の定義は、ラセミ形を含め、全ての単離した光学異性体および鏡像異性体、ならびにそれらの混合物を包含する。純粋光学異性体は、立体特異的合成によってα－Ｄ－リボースから調製でき、あるいはラセミ形は、物理的方法、例えば、ジアステレオ異性体誘導体の分別結晶化、分離、または結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィー分離などによって分離することができる。個々の光学異性体は、そのラセミ化合物から、従来法、例えば、光学活性酸との塩を形成し、続いて結晶化するなどの方法によって得ることができる。

【０１１７】

本発明が包含し、本発明の範囲内にある代表的化合物の例を表Ｉ～ＩＶに示す。以下に示すこれらの例および製剤を、当業者がより明瞭に本発明を理解し実施できるようにするために提供する。これらは、本発明の範囲を限定するものではなく、単に例示であり、その代表にすぎないことを理解されたい。

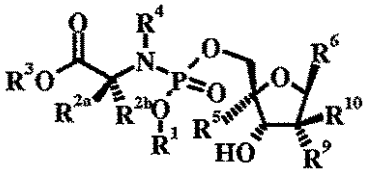
【０１１８】

一般に、表Ｉ～ＩＶの化合物に使用する名称は、ＩＵＰＡＣ組織的命名法を生成するためのBeilstein Instituteコンピューター化システム、AUTONOM（商標）v. 4.0に基づく。図示した構造とその構造に与えられた名称に相違がある場合、図示した構造をより重要視するものとする。さらに、構造または構造の一部の立体化学が、例えば太線または破線で示されていない場合、その構造または構造の部分は、その立体異性体全てを包含するものと解釈される。

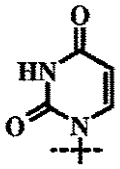
【０１１９】

【表４】

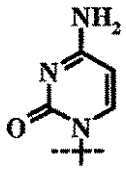
表 I



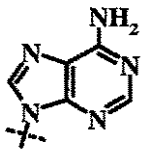
I



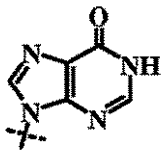
A



B



C



D

No.	R^1	R^{2a}	R^{2b}	1	R^3	R^4	R^5	R^6	R^9	R^{10}
I-1	Ph	Me	H	S	Me	H	N_3	B	OH	H
I-2	Ph	CH_2Ph	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-3	Ph	Me	Me	-	CH_2Ph	H	N_3	B	OH	H
I-4	Ph	Me	Me	-	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-5	Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H

I-6	Ph	Me	Me	-	Et	H	N_3	A	OH	H
I-7	Ph	CH_2Ph	H	S	CH_2Ph	H	N_3	B	OH	H
I-8	Ph	CH_2Ph	H	S	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-9	Ph	CH_2Ph	H	S	*i*-Pr	H	N_3	A	OH	H
I-10	Ph	Me	Me	-	Et	H	N_3	B	OH	H
I-11	Ph	CH(Et)Me	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-12	Ph	Me	Me	-	*i*-Pr	H	N_3	A	OH	H
I-13	Ph	Me	H	S	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-14	Ph	Me	H	S	*i*-Pr	H	N_3	A	OH	H
I-15	Ph	Me	Me	-	*i*-Pr	H	N_3	B	OH	H
I-16	4-Cl-Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-17	3,4-di-Cl-Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-18	Ph	CH_2Ph	H	S	*i*-Pr	H	N_3	B	OH	H
I-19	Ph	CH_2CHMe_2	H	S	CH_2Ph	H	N_3	B	OH	H
I-20	Ph	Me	H	S	CH_2Ph	H	N_3	B	OH	H
I-21	Et_3NH^+	Me	Me	-	Et	H	N_3	B	OH	H
I-22	Et_3NH^+	Me	Me	-	Et_3NH^+	H	N_3	B	OH	H
I-23	Ph	CH_2CO_2Et	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-24	Ph	Me	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-25	4-Me-Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-26	4-MeO-Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-27	Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-28	Ph	Me	H	S	Me(Et)CH	H	N_3	B	OH	H
I-29	Ph	Me	H	S	*tert*-Bu	H	N_3	B	OH	H
I-30	4-Cl-Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-31	3,4-di-Cl-Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-32	Ph	H	Me	R	CH_2Ph	H	N_3	B	OH	H
I-33	Ph	H	H	-	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-34	Ph	Me	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-35	Ph	Me	H	S	*i*-Pr	H	N_3	B	OH	H
I-36	Ph	$CHMe_2$	H	S	CH_2Ph	H	N_3	B	OH	H
I-37	4-Me-Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-38	4-MeO-Ph	CH_2CHMe_2	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-39	Ph	Me	H	S	CH_2Ph	H	CH=CHCl	A	OH	H
I-40	Ph	H	Me	R	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-41	Ph	H	Me	R	CH_2Ph	H	C≡CH	A	OH	H

I-42	Ph	Me	H	S	*tert*-Bu	H	C≡CH	A	OH	H
I-43	Ph	H	Me	R	Et	H	N_3	B	OH	H
I-44	Et_3NH^+	Me	H	S	Et_3NH^+	H	N_3	B	OH	H
I-45	4-Cl-Ph	Me	H	S	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-46	Ph	$CHMe_2$	H	S	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-47	Ph	$(CH_2)_2SMe$	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-48	Ph	$(CH_2)_2SMe$	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-49	Ph	H	H	S	CH_2Ph	H	C≡CH	A	OH	H
I-50	Ph	Me	H	S	*tert*-Bu	H	N_3	A	OH	H
I-51	4-Cl-Ph	H	Me	R	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-52	3,4-di-Cl-Ph	H	Me	R	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-53	Ph	H	Me	R	*tert*-Bu	H	N_3	B	OH	H
I-54	Ph	Me	H	S	Me	H	N_3	A	OH	H
I-55	Ph	Me	H	S	Me	H	N_3	B	OH	H
I-56	Ph	Me	H	S	CH_2Ph	H	C≡CH	A	OH	H
I-57	Ph	CH_2CHMe_2	H	S	*i*-Pr	H	N_3	B	OH	H
I-58	Ph	CH_2CHMe_2	H	S	*i*-Pr	H	N_3	A	OH	H
I-59	Ph	CH_2Ph	H	S	H	H	N_3	B	OH	H
I-60	Ph	H	Me	R	*i*-Pr	H	N_3	A	OH	H
I-61	Ph	H	H	-	Et	Me	N_3	A	OH	H
I-62	Ph	H	Me	R	CH(Et)Me	H	N_3	A	OH	H
I-63	Ph	H	Me	R	$C_{12}H_{25}$	H	N_3	A	OH	H
I-64	Ph	H	Me	R	$C_{12}H_{25}$	H	N_3	B	OH	H
I-65	4-MeO-Ph	Me	H	S	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-66	4-MeO-Ph	Me	H	S	CH_2Ph	H	N_3	B	OH	H
I-67	NH_4^+	Me	Me	-	NH_4^+	H	N_3	A	OH	H
I-68	NH_4^+	H	Me	R	CH_2Ph	H	N_3	B	OH	H
I-69	NH_4^+	Me	Me	-	NH_4^+	H	N_3	B	OH	H
I-70	Ph	H	H	-	Et	Me	N_3	B	OH	H
I-71	NH_4^+	CH_2Ph	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-72	NH_4^+	CH_2Ph	H	S	NH_4^+	H	N_3	A	OH	H
I-73	Ph	CH_2Ph	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-74[2]	Ph	CH_2Ph	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-75[3]	Ph	CH_2Ph	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-76	NH_4^+	Me	H	S	NH_4^+	H	N_3	A	OH	H
I-77	4-Me-Ph	Me	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H

I-78	Ph	$(CH_2)_2CO_2Et$	H	S	Et	H	N_3	A	OH	H
I-79	Ph	H	Me	R	*n*-Bu	H	N_3	A	OH	H
I-80	Ph	Me	H	S	*n*-Bu	H	N_3	A	OH	H
I-81	Ph	H	Me	R	*n*-Bu	H	N_3	B	OH	H
I-82	4-Me-Ph	Me	H	S	*n*-Bu	H	N_3	B	OH	H
I-83	Ph	$(CH_2)_2CO_2Et$	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-84	NH_4^+	CH_2Ph	H	S	Et	H	N_3	B	OH	H
I-85	NH_4^+	CH_2Ph	H	S	NH_4^+	H	N_3	B	OH	H
I-86	Br-2-ナフ[4]	Me	H	S	CH_2Ph	H	N_3	A	OH	H
I-87	1-ナフ[5]	Me	H	S	CH_2Ph	H	N_3	C	OH	H
I-88	1-ナフ	Me	H	S	CH_2Ph	H	N_3	D	OH	H
I-89	1-ナフ	Me	H	S	CH_2CF_3	H	N_3	A	OH	H
I-90	CF_3CH_2	Me	H	S	CH_2Ph	H	N3	B	OH	H
I-91	ペンタン酸 (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノ-2-オキソ-2H-ピリミジン-1-イル)-5-アジド-5-[((S)-1-ベンジルオキシカルボニル-エチルアミノ)-フェノキシ-ホスホリルオキシメチル]-4-ペンタノイルオキシ-テトラヒドロ-フラン-3-イルエステル									

[1]. α-アミノ炭素の立体化学を示す

2. トリフルオロ酢酸塩

3. ギ酸塩

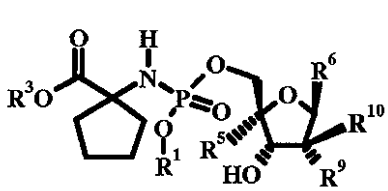
4. Br-2-ナフト=6-ブロモ-ナフト-2-イル

5. 1-ナフ=ナフタ-1-イル

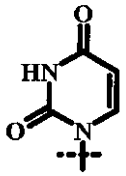
【０１２０】

【表５】

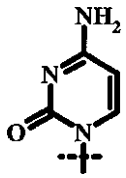
表II



II



A

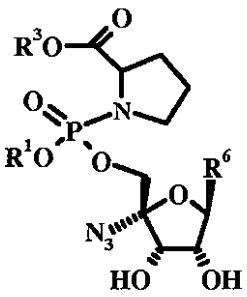


B

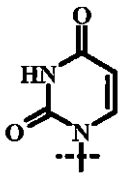
N	R^1	R^3	R^5	R^6	R^9	R^{10}
II-1	Ph	Et	N_3	B	HO	H
II-2	Ph	*i*-Pr	N_3	B	HO	H
II-3	Ph	CH_2Ph	N_3	B	HO	H
II-4	Ph	CH_2Ph	N_3	A	HO	H
II-5	Ph	Et	N_3	A	HO	H
II-6	Et_3NH^+	Et	N_3	B	HO	H
II-7	Ph	*i*-Pr	N_3	A	HO	H
II-8	H	*i*-Pr	N_3	A	HO	H

【０１２１】
【表６】

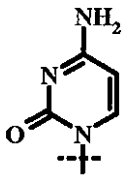
表III及びIV



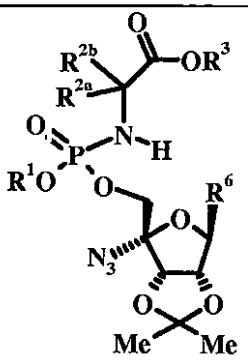
III



A



B



IV

	R^1	R^3	R^6	mw
III-1	Ph	Et	B	565.48
III-2	Ph	Et	A	566.46

	R^1	R^{2a}	R^{2b}	R^3	R^6	mw
IV-1	Ph	Me	H	CH_2Ph	B	641.58
IV-2	Ph	Me	H	*i*-Pr	B	593.53
IV-3	Ph	Me	H	Et	B	
IV-4	Ph	Me	H	Me	B	

【０１２２】
本発明の化合物は、様々な種類の経口投与形および担体に製剤化することができる。経口投与は、錠剤、コート錠、糖衣錠、硬および軟ゼラチンカプセル、溶液、乳濁液、シロップ、または懸濁液の形態をなしていてよい。本発明の化合物は、様々な投与経路の中でも、連続（静脈点滴）局所非経口投与、筋肉内、静脈内、皮下、経皮投与（浸透促進剤を含みうる）、頬腔、鼻腔、吸入投与、および座薬投与を含む様々な投与経路によって投与

したときに有効である。一般的には、苦痛の程度および活性成分に対する患者の応答に従って調節できる、簡便な毎日の投与処方を用いた、好ましい投与方式は経口である。

【０１２３】

一種または複数の従来の賦形剤、担体、または希釈剤とともに、本発明の一種または複数の化合物およびそれらの医薬的に使用可能な塩を医薬組成物形および単位投薬形にすることができる。本医薬組成物および単位剤形には、追加の活性化合物または原理があろうと、なかろうと、従来の比率で従来の成分を含めることができ、その単位剤形には、使用しようとする所期の一日投薬量範囲と相応する活性成分を任意の適切な有効量で含めることができる。本医薬組成物は、固体、例えば、錠剤、または充填カプセル、半固体、粉体、持続放出製剤として、または液体、例えば、経口で使用するための溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシル、または充填カプセル、あるいは直腸投与または膣投与するための座薬形として、あるいは非経口で使用する滅菌注射液の形で使用することができる。代表的調製物は、一種または複数の活性化合物を約５％～約９５％（w/w）含む。「調製」または「剤形」という用語は、本活性化合物の固体および液体製剤を含むものとし、当業者ならば、活性成分は、標的とする器官または組織に応じて、そして所望の用量および薬物動態パラメーターに応じて、様々な調製物中に存在させてよいことを理解するであろう。

【０１２４】

本明細書で使用する「賦形剤」という用語は、医薬組成物の調製に有用な化合物をさし、一般的に、生物学的に、またはそうではなくても望ましくないということはなく安全無毒であり、ヒトへの医薬的使用だけでなく獣医学的使用にも許容される賦形剤を含む。本明細書で使用する「賦形剤」という用語には、一種および一種を超える該賦形剤が含まれる。

【０１２５】

活性成分の「医薬的に許容されうる塩」形も、非塩形では存在しなかった活性成分に、望ましい薬物動態学的特性を最初に与えることができ、しかも体内でのその治療活性に関して、本活性成分の薬動力学にプラスに作用しうる。化合物の「医薬的に許容されうる塩」という語句は、医薬的に許容され、所望するその親化合物の薬理活性を有する塩を意味する。該塩には以下のものが含まれる。（１）無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを用いて形成される酸付加塩；または有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタン－ジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、４－エチルビシクロ［２．２．２］－オクター２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、t－ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などを用いて形成される酸付加塩、あるいは（２）その親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンによって置き換えられているときに形成される塩；またはその酸性プロトンが、有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどと同格であるときに形成される塩。当然のことながら、医薬的に許容されうる塩についての全説明には、本明細書に定義する、その同じ酸付加塩の溶媒付加形（溶媒和物）、または結晶形（多形）も含まれる。

【０１２６】

固体形調製物は、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、座薬、および分散性顆粒を含む。固体担体は、希釈剤、香味剤、溶解剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化物質として役立ちうる一種または複数の物質であってよい。粉末では、担体は、一般的に、微粉化した活性成分との混合物である微粉化した固体である

。錠剤では、活性成分は、一般的に、必要な結合能を有する担体と適切な比率で混合し、所望の形および大きさに圧縮される。好適な担体には、それだけには限定されないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、澱粉末、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどが含まれる。固体形調製物には、本活性成分に加えて着色料、香味、安定剤、緩衝液、人工および天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などが含まれることがある。

【０１２７】

液体製剤は経口投与にも適切であり、乳濁液、シロップ、エリキシル、水溶液、水性懸濁液を含む液体製剤が含まれる。これらには、使用直前に液形調製物に変換されるはずである固体形調製物が含まれる。乳濁液は、溶液、例えば、水性プロピレングリコール溶液で調製することができ、またはレシチン、ソルビタンモノオレアート、またはアカシアなどの乳化剤を含むことができる。水溶液は、活性成分を水に溶解し、適切な着色料、香味料、安定化剤、および増粘剤を加えることによって調製できる。水性懸濁液は、粘稠性物質、例えば、天然または合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および他の周知の懸濁化剤とともに、微粉化した活性成分を水に分散することによって調製することができる。

【０１２８】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または連続注入による）用に製剤化することができ、アンプル、充填済み注射器、少量注入という単位用量形、または防腐剤を加えた多数回用量容器で提供できる。本組成物は、油性または水性ビヒクルによる懸濁液、溶液または乳濁液、例えば、水性ポリエチレングリコール溶液などの形態を取ることができる。油性または非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えばオリーブ油）、および注射可能な有機エステル（例えばオレイン酸エチル）が含まれ、そして保存剤、湿潤剤、乳化剤または懸濁剤、安定化剤、および／または分散剤などの製剤化剤も含まれることがある。あるいは、本活性成分は、滅菌固体を滅菌単離することによって、または使用前に適切なビヒクル、例えば、発熱物質を含まない滅菌水によって構成するために、溶液から凍結乾燥して得られた粉体であってよい。

【０１２９】

本発明の化合物は軟膏、クリーム、またはローションとして、または経皮パッチとして表皮に局所投与するために製剤化できる。軟膏およびクリームは、例えば、適切な増粘剤および／またはゲル化剤を添加し、水性または油性ベースで製剤化できる。ローションは、水性または油性ベースで製剤化することができ、通常、一種または複数の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、または着色剤も含む。口中への局所投与に適した製剤には、香味付けベース、通常、スクロース、およびアカシアまたはトラガカントベースで活性剤を含むドロップ、不活性ベース、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアベースで活性成分を含む香錠、および好適な液体担体に活性成分を含む洗口剤が含まれる。

【０１３０】

本発明の化合物は、座薬としての投与用に製剤化できる。脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物など、低融点ワックスを最初に融解し、本活性成分を例えば攪拌によって均質に分散させる。次いで、融解した均質混合物を好都合なサイズに調節した鋳型に注入し、放冷し、固化させる。

【０１３１】

本発明の化合物は、膣投与用に製剤化できる。適切であると当技術分野では周知の、キャリアーのような活性成分に加えて、膣坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレーが含まれる。

【０１３２】

本発明の化合物は、経鼻投与用に製剤化できる。本溶液または懸濁液は、従来法によっ

て、例えば、滴瓶、ピペット、またはスプレーを用いて直接鼻腔に施用する。本製剤は、単一用量形または多数回用量形で提供しうる。後者の滴瓶またはピペットの事例では、これは、患者に適切な所定の量の溶液または懸濁液を投与することによって実施できる。スプレーの場合には、これは、例えば、計量式微粒化スプレーポンプによって実施できる。

【０１３３】

本発明の化合物は、鼻腔内投与を含め、特に気道への噴霧投与用に製剤化することができる。一般的に、本化合物の粒径は小さく、例えば、約５μ以下である。該粒径は、当技術分野で公知の手段によって、例えば微粒子化によって得ることができる。本活性成分は、適切な噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭素（ＣＦＣ）、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロエタン、または二酸化炭素、または他の適切なガスなどにより加圧パックで提供される。エアロゾルは、好都合には、レシチンなどの界面活性剤も含むことができる。薬剤用量は、計量式バルブによって制御しうる。あるいは、本活性成分は、乾燥粉の形態、例えば、適切な粉末ベース、乳糖、澱粉末、澱粉誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリジン（ＰＶＰ）などに本化合物を入れた混合粉で提供することができる。その粉末担体は、鼻腔でゲルを形成する。本粉末組成物は、単位用量形、例えば、吸入器によってそこから粉末を投与できる、カプセル、または例えばゼラチンまたはブリスタ包装の薬包で提供できる。

【０１３４】

所望の場合には、本活性成分を持続放出または制御放出投与するのに適応させた腸溶コーティングによって製剤を調製することができる。例えば、本発明の化合物は、経皮または皮下薬剤送達器具に製剤化することができる。これらの送達系は、本化合物の持続放出が必要なとき、そして治療計画について患者の承諾が重要なときに有利である。経皮送達系化合物は、皮膚接着性固体担体に結合させることが多い。対象となる化合物は、浸透促進剤、例えば、アゾン（１－ドデシルアザ－シクロヘプタン－２－オン）と混合することもできる。持続放出送達系は、手術または注射により皮下層中に皮下挿入される。皮下インプラントは、脂溶性メンブレン、例えばシリコーンゴム、または生分解性ポリマー、例えばポリアクト酸に本化合物をカプセル化する。

【０１３５】

医薬用担体、希釈剤および賦形剤を加えた適切な製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin編, Mack Publishing Company, 第１９版, ペンシルバニア州イーストンに記載されている。熟練の製剤科学者ならば、本発明の組成を不安定にすることなく、またはその治療活性を損なうことなく、本明細書の教示の範囲内で本製剤を改変して、特定の投与経路用に多数の製剤を提供することができる。

【０１３６】

本発明の化合物を改変して、それらを水または他のビヒクルにさらに溶け易くすることは、例えば、多少の手直し（塩形成、エステル化など）によって容易に実現でき、それは、当技術分野の通常の技術範囲に十分含まれる。患者で最大の有益な効果を求めて、本発明の化合物の薬物動態学を巧みに操作するために、特定の化合物の投与経路および投薬計画を手直しすることも当技術分野の通常技術範囲内に十分含まれる。

【０１３７】

本明細書で使用する「治療有効量」という用語は、個体で疾患の症状を低減するのに必要な量を意味する。それぞれの具体的事例において、用量は個々の要件に合わせて調整する。その投薬量は、多数の要因、例えば、治療する疾患の重症度、患者の年齢および全身の健康状態、患者が治療を受けている他の薬剤、投与の経路および形態、ならびに関与する医師の選択および経験に応じて、広範な限度内で異なってよい。経口投与には、単独療法および／または併用療法において、一日当たり約０．０１～約１００（mg/kg体重）の一日投薬量が適切であろう。一日投薬量は、一日当たり約０．１～約５００（mg/kg体重）が好ましく、０．１～約１００（mg/kg体重）が、より好ましく、１．０～約１０（mg/kg体重）が最も好ましい。従って、７０kgの人へ投与するには、投薬量範囲は一日当たり

約７mg～０．７gになるはずである。一日の投薬は、単一投薬として、または分割投薬、代表的には一日当たり１～５回投薬で投与することができる。一般的には、治療は、本化合物の最適用量未満の少ない投薬量で開始する。その後、個々の患者にとって最適な効果が得られるまで、少しずつ増やすことによって投薬量を増やす。本明細書に記載した疾患の治療で、当業者は、過度の実験をすることなしに、個人的な知識、経験、および本出願の開示を信頼し、所与の疾患および患者に対して本発明の化合物の治療有効量を確かめることができる。

【０１３８】

本発明の実施形態では、別の抗ウイルス剤、例えば、リバビリン、ヌクレオシドＨＣＶポリメラーゼ阻害薬、別のＨＣＶ非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬、またはＨＣＶプロテアーゼ阻害薬と組み合せて、本活性化合物または塩を投与することができる。別の抗ウイルス剤と組み合せて、本活性化合物、またはその誘導体、または塩を投与する場合、その活性は親化合物よりも増大するであろう。治療が併用療法である場合、該投与は、ヌクレオシド誘導体の投与に対して同時または逐次であってよい。すなわち、本明細書で使用する「同時投与」は同時に、または異なる時間に薬剤を投与することを含む。同時に２種以上の薬剤を投与することは、２種以上の活性成分を含む単一製剤によって、あるいは一種類の活性剤を含む剤形を２種以上実質的に同時投与することによって実現できる。

【０１３９】

当然のことながら、治療についての本明細書の説明は、目下の状態の治療と同様に予防にも及び、動物の治療には他の動物と同様にヒトの治療も含む。さらに、本明細書で使用するＨＣＶ感染の治療は、疾患の治療または予防、あるいはＨＣＶ感染またはその臨床症状が関与しまたは介在する状態も含む。

【０１４０】

本医薬調製物は、単位剤形であることが好ましい。該形態では、本活性成分を好適な量で含む単位用量にその調製物をさらに分割する。単位剤形は、包装した調製物であってよく、一まとまりの錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプル中の粉末など、そのパッケージには個別の量の調製物が含まれる。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤、またはドロップ自体であってよく、あるいは単位剤形は、これらのいずれかを適当な数で包装形態であってよい。

【０１４１】

一般的方法

上昇法によって生産したコート済みのアルミニウム裏打ちプレート（６０Ｆ－５４、０．２mm厚、ドイツ国ダルムシュタット在E. Merck AG社製）でＴＬＣを実施した。溶媒を蒸発させた後、ＵＶランプにより２５４nmまたは３６６nm光を照射し蛍光の消光を観察することによって化合物を検出した。クロマトグラフィーカラムは、シリカゲル、６０A、４０～６０μm、Phase Sep, UK）を用いて、加圧下、好適な溶出剤中にスラリーを充填した。試料は、同じ溶出剤に濃縮させた溶液として、またはシリカゲル中に予め吸着させてアプライした。Bruker Advance DPX300分光計（それぞれ３００MHzおよび７５MHz）で^{1}Hおよび^{13}Ｃ　ＮＭＲのスペクトルを記録し、重水素化した溶媒基準ピークに自動較正する。全ての^{13}Ｃ　ＮＭＲをプロトン分離した。ＮＭＲシグナルの指定に以下の略語を使用する。ｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｔ（三重線）、ｑｕ（四重線）、ｑ（五重線）、ｍ（多重線）、ｂｓ（幅広シグナル）、ｄｄ（重複二重線）、ｄｔ（重複三重線）。VG Platform II Fisons装置（気圧イオン化法、エレクトロスプレー質量分析）上に低解像度質量スペクトルを陰または陽イオンモードで走らせた。

【０１４２】

使用した溶媒は、無水物であり、Aldrich社から購入し使用した。ガラス器は全て、１３０℃で数時間オーブン乾燥し、乾燥窒素流下放冷した。

【０１４３】

実施例１

（Ａ）アミノ酸ベンジルエステル塩酸塩の調製に関する一般手順

アミノ酸（１．０mol当量）を、トルエン（１０mol当量）に懸濁し、ｐ－ＴｓＯＨ（１．１mol当量）及び無水ベンジルアルコール（４．０mol当量）を加え、得られた混合物をDean-Starkトラップを用いて６～２４時間加熱還流した（Dean-Starkトラップから適量の水を回収した時、反応をクエンチした）。室温に冷却するとすぐに、Et_2Oを加え、混合物を１時間氷浴中に放置し、次に濾過し、Et_2Oで洗浄した。固体をＤＣＭに溶解し、１０％K_2CO_3及び水で洗浄した。有機層を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空下で除去した。得られた生成物をアセトンに溶解し、混合物を１Ｍ ＨＣｌで中和した。次に溶媒を蒸発させ、固体をEt_2Oで粉砕して、アミノベンジルエステル塩酸塩を、白色の固体として得た。

【０１４４】

（Ｂ）アミノ酸エステル塩酸塩の調製に関する一般手順

塩化チオニル（２．０mol当量）を、適切な無水アルコール（１０．０mol当量）の撹拌した溶液に滴下した。アルゴン雰囲気下、０℃に冷却した。混合物を０℃で１時間撹拌し、次に室温にゆっくりと温めた。適切なアミノ酸（１．０mol当量）を加え、混合物を一晩加熱還流した。溶媒を減圧下で除去した（最後に残った微量の溶媒を、揮発性溶媒を増やしながら同時蒸着により除去した）。次に粗生成物をEt_2Oで粉砕して、純粋なアミノ酸エステル塩酸塩を得た。

【０１４５】

（Ｃ）アミノ酸エステルスルホン酸塩の調製に関する一般手順

トルエン中の適切なアミノ酸（１．０mol当量）、適切なアルコール（１５mol当量）及びパラ－トルエンスルホン酸（ｐ－ＴＳＡ）一水和物（１．１mol当量）の混合物を、Dean-Stark装置を使用して、一晩加熱還流した。溶媒を減圧下で除去（最後に残った微量の溶媒を揮発性溶媒を増やしながら同時蒸着により除去した）して、粗生成物を固体ｐ－トルエンスルホン酸塩として得た。

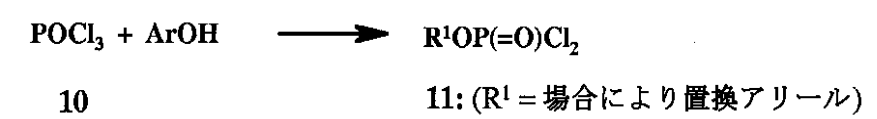
【０１４６】

実施例２

ホスホロジクロリダートの調製に関する一般手順

【０１４７】

【化１９】



10　　11: (R^1＝場合により置換アリール)

【０１４８】

－７８℃に冷却した無水エーテル中のオキシ塩化リン（１．０mol当量）及び適切なフェノール（１．０mol当量）の撹拌した溶液に、無水トリエチルアミン（１．０mol当量）を滴下し、得られた撹拌混合物を一晩室温にした。トリエチルアミン塩を吸引濾過ですばやく除去し、濾液を真空下で濃縮乾固して、１１を油状物として得、それを更に精製しないで使用した。

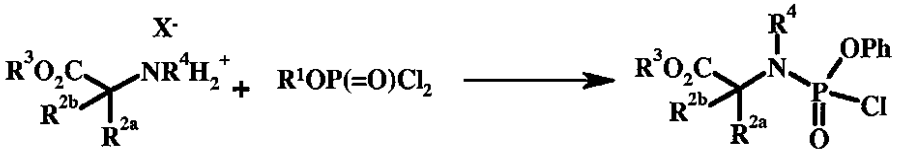
【０１４９】

実施例３

ホスホロクロリダートの調製に関する一般手順

【０１５０】

【化２０】

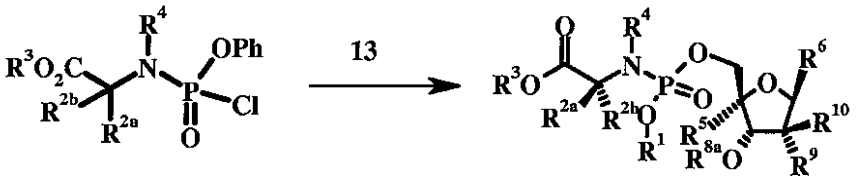


14: X^-＝Cl^-又はTs^-　　15　　12

【０１５１】
アリールオキシ－ホスホジクロリダート（１５、１．０mol当量）及び適切なアミノエステル（１４、１．０mol当量）を、無水ＤＣＭ（１２３mol当量）に懸濁した。反応物を－７８℃に冷却し、無水ＴＥＡを滴下し、３０～６０分後、反応物を室温に温め、一晩撹拌した。対応するホスホクロリダートの形成を^{31}Ｐ ＮＭＲでモニターした。溶媒を真空下で除去し、粗残渣をＥｔＯＡｃ／ヘキサン（７：３）で溶離するシリカでの濾過により精製した。次に生成物を含有する画分を回収し、溶媒を減圧下で蒸発させて、ホスホロクロリダート１２を得た。全てのホスホロクロリダートを、続く反応において乾燥ＴＨＦ中の溶液として使用した。

【０１５２】
実施例４
ホスホルアミダート誘導体に関する一般手順

【０１５３】
【化２１】



12: $R^1 = Ph$

I: R^1＝場合により置換アリール
$R^{8a} = R^{8b} = H$

【０１５４】
ヌクレオシド１３（式中、R^5、R^6、R^{8a}、R^9及びR^{10}は、請求項１と同義である）を、減圧下で４０℃にて５時間乾燥した後、反応中で使用した。ｔ－ＢｕＭｇＣｌ（２．５mol当量）を、無水ＴＨＦ中のヌクレオシド類似体（１．０mol当量）の溶液／懸濁液に加え、反応混合物を１５分間撹拌した。乾燥ＴＨＦ（０．５Ｍ）中の適切なホスホロクロリダート（１２、２．５mol当量）の溶液を滴下し、反応混合物を一晩撹拌した。NH_4Clの飽和溶液を加え、混合物を３０分間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を、カラムクロマトグラフィー及び／又は分取薄層クロマトグラフィーにより精製した。

【０１５５】
実施例５
５′－モノホスファート類に関する一般手順
オキシ塩化リン（１．５mol当量）を、$(EtO)_3PO$（０．５ml）中の適切な修飾されたヌクレオシド（１３、１mol当量）及びＤＭＡＰ（１．５mol当量）の溶液に０℃で加えた。溶液を３０分間～５時間撹拌し、次にNH_4HCO_3を溶液に加えた。リン酸トリエチルを、Et_2O及び水で抽出して除去した。水層を減圧下で濃縮して、黄色の固体を得た。

【０１５６】
実施例６
一塩基の塩の一般手順
適切なアミノ酸エステル（７mol当量）を、tert－ＢｕＯＨ（５ml）及びH_2O（２ml）中のヌクレオシド５′－モノホスファート類（１mol当量）及びＤＣＣ（５mol当量）の溶液に加え、得られた混合物を撹拌し、４時間加熱還流した。溶媒を真空下で除去し、所望の塩を得て、それを記載どおりに精製した。

【０１５７】
実施例７
２′，３′－イソプロピリデン誘導体の脱保護に関する一般手順
適切な４′－アジド－２′，３′－イソプロピリデンシチジンホスホルアミダートを、

６０：４０ ＨＯＡｃ／水の混合物に溶解し、溶液を９０℃に一晩加熱した。ＴＬＣ分析は、３つのスポットの存在を示し、極性の高い順に：未消費出発物質、生成物そして基準物質であった。溶媒を真空下で除去し、得られた粗混合物を分取ＴＬＣ（９：１ ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、白色の固体を得た。同じ手順を、１，２－ジオール保護基として使用する他のケタールと共に用いることができる。

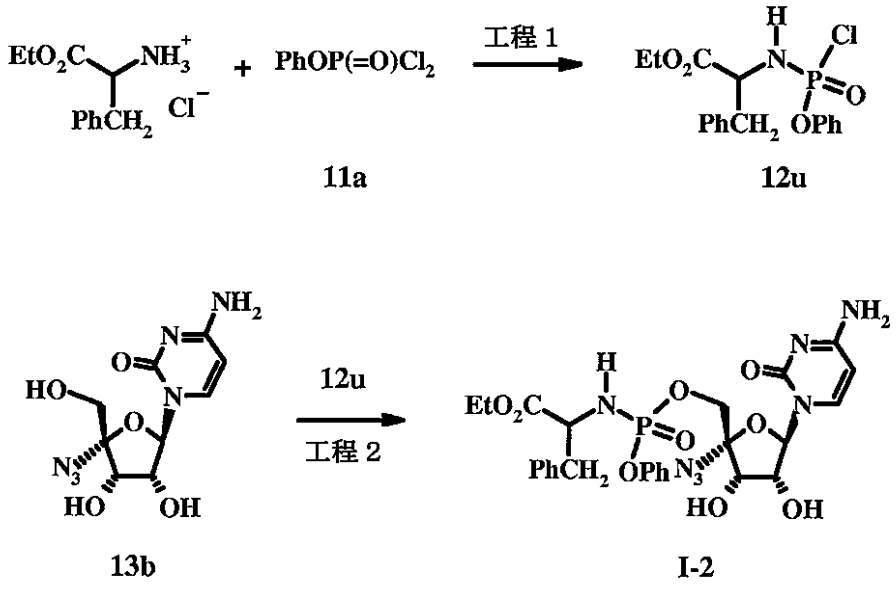
【０１５８】

実施例８

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル（Ｉ－２）

【０１５９】

【化２２】



【０１６０】

工程１

フェニル－（エトキシ－Ｌ－フェニルアラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ｕ）を、ＤＣＭ（４０ml）中のＬ－フェニルアラニアートエチル塩酸塩（１４ｕ、Ｘ＝Ｃｌ⁻；１．５ｇ、６．５３mmol）、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、０．９８ml、６．５３mmol）及びＴＥＡ（１．８ml、１３．０６mmol）を使用し、実施例３に従って合成して、１２ｕを１．７０ｇ（７２％）得た：

^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 121 MHz): δ 9.21, 9.25 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 7.44-7.16(5H, m, OPh), 4.50-4. (1H, m, CH-Phe), 4.27-4.18 (3H, m, OCH_2CH_3及びNH), 3.22-3.16 (CH_2-Phe) 1.33-1.26 (3H, m, OCH_2CH_3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 14.7, 14.9 (CH_3CH_2O), 40.5, 40.6, 40.7, 40.8 (CH_2-Phe), 56.2, 56,7 (CH-Phe) 62.5, 62.5 (OCH_2CH_3), 121.1, 121.2, 121.3, 126.6, 127.9, 128.0, 129.2, 130.3, 130.5, 130.6, 135.7, 135.8 (C-Ph), 150.3, 150.4, 150.5 ('ipso', 0-Ph), 171.7, 171.8, 171.9, 172.0 (C=O).

【０１６１】

工程２

標記化合物を実施例４に記載のように調製した。４'－アジド－シチジン一水和物（１３ｂ、２００mg、０．６６mmol）を無水ピリジン（３ml）に溶解し、溶媒を蒸発させた。この手順を３回繰り返した後、ヌクレオシド類似体を出発物質として使用した。ヌクレオシド１３ｂ及び無水ＴＨＦ（１５ml）の溶液を、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液１．６５ml、１．６５mmol）及びフェニル－（エトキシ－Ｌ－フェニルアラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ｕ；ＴＨＦ １mlに溶解した３６４mg；２．４６mmol）で処

理した。反応を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８：２）で展開するＴＬＣによりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨの勾配（１０～２０％ＭｅＯＨ）で溶離する勾配カラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、同じ条件を使用して２回クロマトグラフィーに付し、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、純粋なＩ－２を白色の固体（２０．０mg、収率５％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz): δ4.24, 4.52; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ7.66, 7.46 (1H, d, J=7.5Hz H-6,), 7.45-7.14 (10H, m, Ph), 6.27-6.20 (1H, m, H-1'), 5.98, 5.91 (1H, d, J=7.5Hz, H-5), 4.33-3.74 (7H, m, H-2', H-3', H-5', CH-Phe, OCH_2CH_3), 3.22-2.93 (2H, m, CH_2-Phe), 1.29-1.14 (3H, m, OCH_2CH_3); ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz): δ 14.8, 14.8 (OCH_2CH_3), 41.1, 41.3, 41.4 (CH_2-Phe), 58.2, 58.4 (CH-Phe), 62.8, 62.9 (OCH_2CH_3), 68.6, 68.7, 68.8 (C-5'), 73.7, 74.7, 74.9 (C-2', C-3'), 93.4, 93.8 (C-1'), 97.2 (C-5), 98.7, 98.9, 99.0 (C-4'), 121.4, 121.5, 121.7, 121.8, 126.6, 126.7, 128.4, 128.4, 130.0, 130.9, 131.2, 138.5 (C-Ph), 143.0, 143.3 (C-6), 152.2, 152.3 ('C-ipso'0-Ph), 158.5 (C-2), 168.0 (C-4), 174.2, 174.3, 174.4 (C=O). MS (ES^+) m/e 638.3 (MNa^+). 精密質量: $C_{26}H_{30}N_7O_9NaP$ 要求値638.1740; 実測値638.1734.

【０１６２】

実施例９

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸イソプロピルエステル（Ｉ－９）

【０１６３】

工程１：フェニルアラニンイソ－プロピルエステルホスホロルクロリダート（１２ｖ）

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（０．３６ml、２．４mmol）、Ｌ－フェニルアラニンイソ－プロピルエステル塩酸塩（１４ｖ、１．００３ｇ、２．４mmol）、乾燥ＴＥＡ、（０．６７ml、４．８mmol）及び乾燥ＤＣＭ（２０ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ｖを黄色の油状物（１．５０ｇ、収率９１％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ9.48, 9.69.

【０１６４】

工程２：４′－アジド－５′－［フェニル－（イソ－プロポキシ－Ｌ－フェニルアラニニル）］－ホスファートウリジン（Ｉ－９）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（２００mg、０．７mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）、１２ｖ（０．５３ｇ、１．４mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－９を無色の油状物として得、それを乾燥して、白色の泡状物（０．０１２ｇ、収率３％）を形成した。

^{31}P NMR (CD_4OD) δ4.22, 4.25; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ6.7-7.1 (10H, m, Ar-H), 6.28 (1H, dd, H1'), 5.68 (1H, dd, H5), 4.23 (1H, m, $CO_2CH(CH_3)_2$), 3.91 (1H, t, NH-CH-), 3.5-3.7 (2H, m, H2', H3'), 2.99 (CH_2-Ph), 1.26-1.30 (6H, m, $CO_2CH(CH_3)_2$).

【０１６５】

実施例１０

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸イソプロピルエステル（Ｉ－１８）

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、２００mg、０．６６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．３ml、１．３mmol）、１２ｖ（０．５０５ｇ、１

．３mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する３回の分取ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－１８を白色の固体（０．０４ｇ、収率３５％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ 4.27, 4.54; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ_H 7.91 (1H, s, H6), 7.0-7.37 (16H, m, Ar-H) 6.15 (1H, dd, H1'), 5.87 (1H, dd, H5), 4.19-4.31 (2H, m, H2', H3'), 3.86 (1H, t, NH-CH), 3.4-3.7 (2H, m, H2', H3'), 3.04 (2H, CH_2Ph), 1.18-1.27 (6H, m, $CO_2CH(CH_3)_2$).

【０１６６】

実施例１１

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸イソプロピルエステル（Ｉ－７）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１０ml）に溶解した４′－アジド－シチジン一水和物（１３ａ、２００．０mg、０．６６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．６５ml、１．６５mmol）及び１２ｗ（ＴＨＦ中の１．０M溶液１．６５ml、１．６５mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。粗物質を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－７を白色の固体（１８mg、収率４％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.45, 4.19; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.61-7.54 (1H, m, H-6), 7.06-7.03 (13H, m, Ph-CH) 7.06-7.03 (2H, m, Ph-CH), 6.19-6.12 (1H, m, H-1'), 5.91-5.81 (1H, m, H-5), 5.14-5.09 (2H, m, Bn-CH_2), 4.65 (1H, br, H-2') 4.30-4.15 (3H, m, H-3'及びH-5'), 3.89-3.80 (1H, m, Phe-CH), 3.16-3.06 (1H, m, Bn- CH_2), 3.02-2.84 (1H, m, Bn-CH_2),

【０１６７】

実施例１２

２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－３）

【０１６８】

工程１：ベンジル２－アミノ－２－メチルプロパノアート塩酸塩（１４ｐ）

標記化合物を、２－アミノ－イソ酪酸（１０．０ｇ、０．０９７mmol）、ｐ－ＴｓＯＨ（２０．３ｇ、０．１０７mmol）、ベンジルアルコール（４０．０ml、０．３８８mmol）及びトルエン（２００ml）を使用して、実施例１に記載のように調製した。ベンジルエステル（１４ｐ）を白色の固体（１３．０ｇ、収率５９％）として単離した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ 9.04 (3H, bs, NH_3Cl), 7.42-7.38 (5H, m, Ph), 5.27 (2H, s, CH_2Ph), 1.76 (6H, s, $[CH_3]_2C$); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 24.3 ($[CH_3]_2C$), 58.0 ($C[CH_3]_2$), 68.5 (CH_2Ph), 128.6, 129.0, 129.1 (C-Ph), 135.2 ('ipso', C-Ph), 171.65 (C=O).

【０１６９】

工程２：フェニル－（ベンジルオキシ－２－アミノ－２－メチルプロパノアート）ホスホロクロリダート

標記化合物を、ＤＣＭ（５０ml）中の２－アミノイソブチラートベンジルエステル塩酸塩（１４ｐ、２．００ｇ、８．７mmol）、フェニルジクロロホスファート（１．３ml、８．７mmol）、ＴＥＡ（２．４ml、１７．４mmol）を使用し、実施例３に従って合成して、（１２ｐ）の２．６４ｇ（８２％）を油状物として得た。

^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 121 MHz):δ6.76 (s); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz):δ7.48-7.27 (10H, m, Ph), 5.28 (2H, s, CH_2Ph), 4.79, 4.75 (1H, bs, NH), 1.78, 1.75 (6H, s, [CH_3]C); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz):δ26.9, 26.9, 27.3, 27.3 ([CH_3]C), 58.9, 58.9 (C[CH_3]$_2$), 68.4 (CH_2Ph), 121.0, 121.0, 126.3, 128.6, 129.0, 129.1, 130.3, 135.5 (C-Ph), 150.2, 150.3 ('ipso', OPh), 175.0, 175.1 (C=O).

【０１７０】

工程３：４′－アジド－５′－［フェニル－（ベンジルオキシ－α，α－ジメチルグリシニル）］－ホスファートシチジン（Ｉ－３）

４′－アジド－シチジン一水和物（１３ｂ、３００mg、１．００mmol）を、無水ピリジン（４ml）に溶解し、溶媒を蒸発させた。この手順を３回繰り返した。ヌクレオシド１３ａを、無水ＴＨＦ（１０ml）と無水ピリジン（４ml）との混合物に溶解した。tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．０ml、２．０mmol）を０℃で加え、続いてフェニル－（ベンジルオキシ－α，α－ジメチルグリシニル）－ホスホロクロリダート（１２ｐ；ＴＨＦ中の０．５M溶液４ml、２．００mmol）を加えた。反応をＴＬＣ（$CHCl_3$／ＭｅＯＨ ８：２）によりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨの勾配（１５～２０％ＭｅＯＨ）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、同じ条件を使用して再クロマトグラフィーに付し、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－３を白色の固体（１３．４mg、収率２％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz):δ3.04, 3.07; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz):δ7.64, 7.61 (1H, d, J=7.5Hz H-6,), 7.36-7.16 (10H, m, Ph), 6.15-6.14 (1H, m, H-1'), 5.84, 5.83 (1H, d, J=7.5Hz, H-5), 5.16-5.14 (2H, m, CH_2-Ph), 4.34-4.13 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 1.51-1.30 (6H, m, [CH_3]C); ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz):δ27.9, 28.1, 28.2, 28.3 ([CH_3]C), 58.6 ([CH_3]C), 65.6, 68.7, 68.9, 69.1, 69.2 (C-5', CH_2-Ph), 73.7, 73.8, 74.7, 74.9 (C-2' C-3'), 93.9, 94.1 (C-1'), 97.2 (C-5), 99.0, 99.1, 99.0 (C-4'), 121.8, 121.9, 122.0, 126.7, 128.4, 129.7, 130.0, 131.2, 137.7 (C-Ph), 143.3, 143.5 (C-6), 152.4, 152.5 ('C-ipso'O-Ph), 158.6 (C-2), 168.0 (C-4), 176.8, 176.8 (C=O). MS (ES^+) m/e 638.3 (MNa^+). 精密質量: $C_{26}H_{30}N_7O_9NaP$ 要求値638.1740 実測値638.1733.

【０１７１】

実施例１３

２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－４）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１３ml）に溶解した４′－アジド－ウリジン（１３ａ；２９０mg、１．０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．５ml、１．５mmol）及びフェニル－（ベンジルオキシ－α，α－ジメチルグリシニル）－ホスホロクロリダート（１２ｐ、ＴＨＦ中の０．５M溶液３．０ml、１．５mmol）を使用して、実施例４に従って調製した。反応を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で展開するＴＬＣによりモニターした。さらに１時間後、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液０．５ml、０．５mmol）及び１２ｐ（ＴＨＦ中の０．５M溶液１．０ml、０．５mmol）を加え、反応物を一晩撹拌した。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－４を白色の固体（１３２．３mg、収率２１％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz):δ3.11, 3.14; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz):δ7.66, 7.62 (1H, d, J=8.1 Hz H-6,), 7.41-7.19 (10H, m, Ph), 6.17-6.16 (1H, m, H-1'), 5.68, 5.66 (1H, d, J=8.1, H-5), 5.18-5.17 (2H, m, CH_2-Ph), 4.43-4.15 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 1.53-1.52 (6H, m, [CH_3]C); ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz):δ27.9, 28.1, 28.2, 28

.3 ([CH_3]C), 58.7 ([CH_3]C), 68.7, 69.1, 68.9, 69.2 (C-5' CH_2-Ph), 74.2 (C-2', C-3'), 92.5, 92.7 (C-1'), 99.0, 99.1, 99.2 (C-4'), 104.0 (C-5), 121.8, 121.9, 121.9, 122.0, 126.7, 129.7, 129.7, 130.0, 130.6, 131.2, 137.7 (C-Ph), 143.0, 143.1 (C-6), 152.3, 152.4, 152.6 (C-2, 'C-ipso' O-Ph), 166.0 (C-4), 176.8, 176.9 (C=O). MS (ES$^+$) m/e 639.3 (MNa$^+$). 精密質量: $C_{26}H_{29}N_6O_{10}NaP$ 要求値639.1580 実測値639.1581

【０１７２】

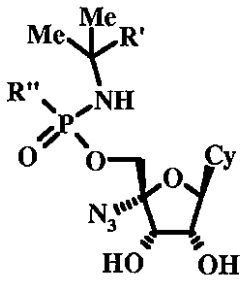
実施例１４

２－{［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸エチルエステル（Ｉ－１０）及び

２－{［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物（Ｉ－６９）

【０１７３】

【化２３】



I-10: R' = CO_2Et, R'' = OPh

I-69: R' = CO_2^- NH_4^+, R'' = O^- NH_4^+

【０１７４】

工程１：エチル２－アミノ－２－メチルプロパノアート塩酸塩

標記化合物を、２－アミノ－イソ酪酸（８．０ｇ、７７．６mmol）、塩化チオニル（１１．３ml、１５５．２mmol）及び無水ＥｔＯＨ（４５．５ml、７７６．０mmol）を使用して、実施例１（Ａ）に従って調製した。生成物１４ｎを白色の固体（９．１２ｇ、収率７０％）として単離した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ8.93 (3H, bs, NH_3Cl), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.72 (6H, s, [CH_3]$_2$C), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz): δ14.4 (OCH_2CH_3), 24.3 ([CH_3]$_2$C,) 57.8 (C[CH_3]$_2$), 63.0 (OCH_2CH_3), 171.5 (C=O).

【０１７５】

工程２：フェニル－（エチル－２－アミノ－２－メチルプロパノアート）ホスホロクロリダート

標記化合物を、ＤＣＭ（６０ml）中の１４ｎ（２．５０ｇ、１０．９mmol）、フェニルジクロロホスファート、（１１ａ、１．６ml、１０．９mmol）及びＴＥＡ（３．０ml、２１．８mmol）を使用し、実施例３の手順により合成して、純粋な１２ｎの３．１８ｇ（８０％）を油状物として得た。

^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 121 MHz): δ6.84 (s); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ7.43-7.23 (5H, m, Ph), 4.78, 4.75 (1H, bs, NH), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.73, 1.70 (6H, s, [CH_3]$_2$C), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz): δ14.5, 14.6 (CH_3CH_2O), 26.9, 27.0, 27.3, 27.3 ([CH_3]$_2$C), 58.7, 58.8 (C[CH_3]$_2$), 62.8 (OCH_2CH_3), 121.0, 121.1, 126.3, 126.3, 130.3 (Ph), 150.2, 150.4 ('ipso', OPh), 175.1, 175.3 (C=O).

【０１７６】

工程３：アジド－５′－［フェニル－（エチルオキシ－α，α－ジメチルグリシニル）］－ホスファートシチジン

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１０ml）と無水ピリジン（４ml）との混合物に溶解した４′－アジド－シチジン一水和物（１３ｂ、１．００ｇ、３．３１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液８．３ml、８．３mmol）及び１２ｎ（ＴＨＦ中の０．５M溶液１６．６ml、８．３mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応を$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８：２）で展開するＴＬＣによりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨの勾配（１５～２０％ＭｅＯＨ）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、同じ条件を使用して再クロマトグラフィーに付し、そして$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－１０を白色の固体（１３６．４mg、収率７％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz): δ3.12, 3.15; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ7.68, 7.64 (1H, d, J=7.5Hz H-6,), 7.41-7.17 (5H, m, Ph), 6.17-6.16 (1H, m, H-1'), 5.88, 5.86 (1H, d, J=7.5Hz, H-5), 4.40-4.12 (6H, m, H-2', H-3', H-5', OCH_2CH_3), 1.49-1.47 (6H, m, $[CH_3]C$), 1.26, 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz): δ14.8 (OCH_2CH_3), 27.9, 28.1, 28.2 ($[CH_3]C$), 58.6 ($[CH_3]C$), 63.0 (OCH_2CH_3), 69.0 (C-5'), 73.8, 73.9, 74.8 (C-2', C-3'), 94.0, 94.2 (C-1'), 97.2 (C-5), 99.0, 99.1 (C-4'), 121.8, 121.9, 122.0, 126.7, 131.2 (C-Ph), 143.4, 143.6 (C-6), 152.4 ('C- ipso' 0-Ph), 158.6 (C-2), 168.0 (C-4), 177.1, 177.1 (C=O). MS (ES^+) m/e 576.1 (MNa^+). 精密質量: $C_{21}H_{28}N_7O_9NaP$ 要求値576.1584 実測値576.1587.

【０１７７】

ホスホルアミダートＩ－１０（２２３．４mg、０．４０mmol）を、ＴＥＡ／H_2O（４／１）の混合物（６ml）に溶解し、反応混合物を室温で７日間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を、ｉ－ＰｒＯＨ／NH_3／H_2Oの勾配（９：０．３：０．７～８：０．７：１．３）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－６９を白色の固体（２９．５mg、収率１６％）として得た。

^{31}P-NMR (D_2O, 121 MHz): δ6.14; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): δ7.80 (1H, d, J=7.6Hz H-6), 6.12 (1H, d, J=3.5Hz H-1'), 6.01 (1H, d, J=7.6Hz, H-5), 4.39-4.31 (2H, m, H-2', H-3'), 4.00-3.72 (2H, m, H-5'), 1.30 (6H, s, $[CH_3]C$).

【０１７８】

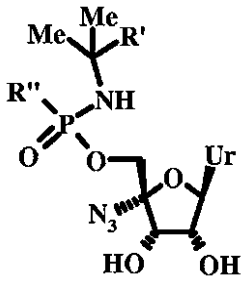
実施例１５

２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸エチルエステル（Ｉ－６）及び

２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物（Ｉ－６７）

【０１７９】

【化２４】



I-6 : R' = CO_2Et, R'' = OPh

I-67: R' = CO_2^- NH_4^+, R'' = O^- NH_4^+

【０１８０】

標記化合物Ｉ－６を、無水ＴＨＦ（１５ml）に溶解した４′－アジド－ウリジン（１３ａ；４００mg、１．４０mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．８ml、１．５mmol）及び１２ｎ（ＴＨＦ中の０．５M溶液５．６ml、２．８mmol）を使用して、実施例４に従って調製した。反応を$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で展開するＴＬＣによりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－６を白色の固体（２０３．５mg、収率２６％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz): δ3.17, 3.20; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ7.68, 7.64 (1H, d, J=8.1Hz H-6,), 7.42-7.18 (5H, m, Ph), 6.16-6.14 (1H, m, H-1'), 5.69, 5.66 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 4.42-4.11 (6H, m, H-2', H-3', H-5', OCH_2CH_3), 1.49-1.48 (6H, m, $[CH_3]C$), 1.26, 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz): δ14.8 (OCH_2CH_3), 27.9, 28.1, 28.2 ($[CH_3]C$), 58.6 ($[CH_3]C$), 63.1 (OCH_2CH_3), 69.2 (C-5'), 74.1 (C-2', C-3'), 92.5 (C-1'), 99.2 (C-5), 103.9, 104.0 (C-4'), 121.9, 121.9, 122.0, 126.7, 131.2 (C-Ph), 143.0, 143.1 (C-6), 152.4, 152.6 (C-'ipso' O-Ph, C-2), 166.3 (C-4), 177.1 (C=O). MS (ES^+) m/e 577.0 (MNa^+). 精密質量: $C_{21}H_{27}N_6O_{10}NaP$ 要求値577.1424 実測値577.1431.

【０１８１】

ビス－アンモニウム塩Ｉ－６７を、ＴＥＡ／H_2O（４／１、７．５ml）の混合物中でＩ－６（１５４．５mg、０．２８mmol）を加水分解することによって調製し、反応混合物を室温で４日間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を、ｉＰｒＯＨ／NH_3／H_2O（８：０．７：１．３）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－６７を白色の固体（５５．２mg、収率４１％）として得た。

^{31}P-NMR (D_2O, 121 MHz): δ6.07; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): δ7.69 (1H, d, J=8.1Hz H-6), 5.93 (1H, d, J=3.9Hz H-1'), 5.71 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 4.28-4.22 (2H, m, H-2', H-3'), 3.82-3.68 (2H, m, H-5'), 1.15 (6H, s, $[CH_3]C$); ^{13}C-NMR (D_2O; 75 MHz): δ27.2 ($[CH_3]C$), 57.4 ($[CH_3]C$), 65.3 (C-5'), 71.4, 73.0 (C-2', C-3'), 90.6 (C-1'), 98.2, 98.4 (C-4'), 103.1 (C-4'), 142.2 (C-6), 151.0 (C-2), 166.4 (C-4), 184.7 (C=O). MS (ES^-) m/e 449.0 (M^-).

【０１８２】

実施例１６

２－{［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ}－２－メチル－プロピオン酸イソプロピルエステル（Ｉ－１５）

【０１８３】

工程１：イソ－プロピル２－アミノ－２－メチルプロパノアート塩酸塩（１４ｏ）

標記化合物を、２－アミノ－イソ酪酸（８．０g、７７．６mmol）、塩化チオニル（１１．３ml、１５５．２mmol）及び無水ＩＰＡ（８．０g、７７．６mmol）を使用して、実施例１（Ａ）に従って合成した。エステル１４ｏを、白色の固体（９．１２g、収率７０％）として単離した。粗生成物をEt_2Oで粉砕したが、しかし固体は微量のｉ－ＰｒＯＨを含んでおり、化合物をＭｅＯＨに溶解し、溶媒を減圧下で除去した。次に生成物をEt_2Oで粉砕し、白色の固体（１０．２３g、収率７２％）として回収した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ8.97 (3H, bs, NH_3Cl), 5.13 (1H, sept, J=6.2Hz, CH-iPr), 1.75 (6H, s, $[CH_3]_2C$), 1.34 (6H, d, J=6.2 Hz, CH_3-iPr); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz): δ21.9, 24.2 ($[CH_3]_2C$, CH_3-iPr), 57.8 ($C[CH_3]_2$), 71.1 (CH-iPr), 171.0 (C=O).

【０１８４】

工程２：フェニル（エチル－２－アミノ－２－メチルプロパノアート）ホスホロクロリダート（１２ｏ）

標記化合物を、ＤＣＭ（４０ml）中の１４ｏ（１．７g、９．３６mmol）、フェニルジ

クロロホスファート（１１ａ、１．４ml、９．３６mmol）及びＴＥＡ（２．６０ml、１８．７２mmol）を使用し、実施例３の手順により合成して、１２ｏの１．５８ｇ（５３％）を油状物として得た。

^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 121 MHz):δ6.94 (s); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz):δ7.45-7.23 (5H, m, Ph), 5.13 (1H, sept, J=6.2Hz, CH-iPr), 4.83, 4.79 (1H, bs, NH), 1.74, 1.71 (6H, s, $[CH_3]_2C$, 1.34, 1.33 (6H, d, J=6.2Hz, CH_3-iPr); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz):δ22.0 (CH_3-iPr), 26.9, 27.3 ($[CH_3]_2C$), 58.7, 58.8 (C$[CH_3]$2), 70.5 (CH-iPr), 115.8, 120.6, 121.0, 121, 126.3, 127.0, 129.9, 130.3, 130.3, 130.5 (C-Ph), 150.2, 150.3 ('ipso', OPh), 174.6, 174.8 (C=O).

【０１８５】

工程３：４′－アジド－５′－［フェニル－（イソ－プロピルオキシ－α，α－ジメチルグリシニル）］－ホスファートシチジン（Ｉ－１５）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１５ml）に溶解した４′－アジド－シチジン一水和物（１３ｂ、３５０．０mg、１．１６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．９ml、２．９mmol）及び１２ｏ（ＴＨＦ中の０．５M溶液５．８ml、２．９mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応をＴＬＣ（８：２ $CHCl_3$：ＭｅＯＨ）によりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨの勾配（１５～２０％ＭｅＯＨ）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、同じ条件で再クロマトグラフィーに付し、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－１５を白色の固体（８９．２４mg、収率１３％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz):δ3.11, 3.16; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz):δ7.67, 7.64 (1H, d, J=7.5Hz H-6,), 7.41-7.17 (5H, m, Ph), 6.17-6.16 (1H, m, H-1'), 5.88, 5.85 (1H, d, J=7.5Hz, H-5), 5.51-4.94 (1H, m, H-iPr), 4.41-4.20 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 1.48-1.47 (6H, s, $[CH_3]$C), 1.25, 1.24 (6H, d, J=6.2Hz, CH_3-iPr); ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz):δ22.3 (CH_3-iPr), 27.8, 27.9, 28.1, 28.2 ($[CH_3]$C), 58.6 ($[CH_3]$C), 69.1 (C-5'), 70.8, 73.8, 73.8, 74.8 (C-2', C-3' CH-iPr), 94.0, 94.1 (C-1'), 97.3 (C-5), 99.1, 99.2 (C-4'), 121.9, 122.0, 122.0, 126.7, 131.2 (C-Ph), 143.4, 143.6 (C-6), 152.5 ('C-ipso'O-Ph), 158.6 (C-2), 168.0 (C-4), 176.6 (C=O).

【０１８６】

実施例１７

２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオン酸イソプロピルエステル（Ｉ－１２）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１３ml）に溶解した４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２１２．４mg、０．７５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ、（ＴＨＦ中の１M溶液１．５ml、１．５mmol）及び１２ｏ（ＴＨＦ中の０．５M溶液３．０ml、１．５mmol）を使用して、実施例４に従って調製した。反応を$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で展開するＴＬＣによりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、（Ｉ－１２）を白色の固体（１１４．０mg、収率２６％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz):δ3.18, 3.21; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz):δ7.67, 7.63 (1H, d, J=8.1Hz H-6,), 7.41-7.19 (5H, m, Ph), 6.16-6.14 (1H, m, H-1'), 5.68, 5.65 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 5.02-4.97 (1H, m, H-iPr), 4.40-4.20 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 1.48-1.47 (6H, s, $[CH_3]$C), 1.25, 1.24 (6H, d, J=6.2 Hz, CH_3-iPr); ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz):δ22.3 (CH_3-iPr), 27.8, 27.9, 28.1, 28.2, 28.2 ($[CH_3]$C), 58.6 ($[CH_3]$C), 69.2 (C-5'), 70.8, 74.2 (C-2', C-3', CH-iPr), 92.5, 92.8 (C-1'), 99.1, 99.1, 99.2, 99.2 (C-5), 104.0, 104.1 (C-4'), 121.9, 121.9, 122.0, 126.7, 131.3 (C-Ph), 143.0, 143.2 (C-6), 152.4, 152.5, 152.6 ('C-ipso'O-Ph, C-2), 166.3 (C-4),

176.6, 176.6 (C=O). MS (ES^+) m/e 591.1 (MNa^+). 精密質量: $C_{22}H_{29}N_6O_{10}NaP$ 要求値591.1580 実測値591.1589.

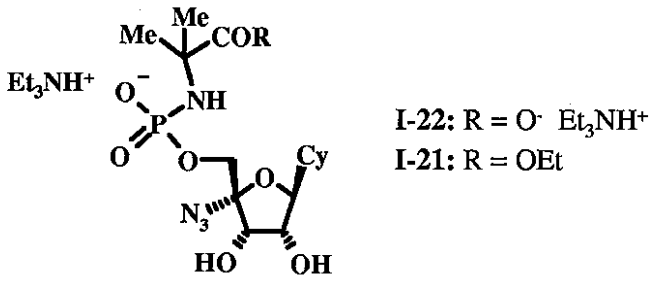
【０１８７】

実施例１８

２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－２－メチル－プロピオナート；トリエチルアミン（Ｉ－２２）

【０１８８】

【化２５】



I-22: R = O^- Et_3NH^+
I-21: R = OEt

【０１８９】

４′－アジド－５′－［フェニル－（エチル－α，α－ジメチルグリシニル）］－ホスファートシチジン（Ｉ－１０、９０．０mg、０．１６mmol）を、ＴＥＡ／H_2O（４／１）５mlに溶解し、反応混合物を室温で４日間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨの勾配（８：２～５：５）で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－２２を白色の固体（２１．０mg、収率１５％）として得た。

^{31}P-NMR (D_2O, 121 MHz): δ6.11; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz) : δ7.76 (1H, d, J=7.5Hz H-6), 6.05 (1H, d, J=3.5Hz H-1'), 5.95 (1H, d, J=7.5Hz, H-5), 4.32-4.24 (2H, m, H-2', H-3'), 4.32-4.24 (2H, m, H-5'), 3.05 (12H, q, J=7.3Hz, CH_2-Et_3NH^+), 1.23 (6H, s, [CH_3]C), 1.13 (18H, t, J=7.3Hz, CH_3-Et_3NH^+).

【０１９０】

４′－アジド－５′－（エチルオキシ－α，α－ジメチルグリシニル）－ホスファートシチジン（Ｉ－２１）をまた、副生成物としてクロマトグラフィーから単離した。

^{31}P-NMR (D_2O, 121 MHz): δ5.51; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): δ7.71 (1H, d, J=7.5Hz, H-6), 6.05 (1H, m, J=3.1Hz, H-1'), 5.97 (1H, d, J=7.5Hz, H-5), 4.35-4.29 (2H, m, H-2', H-3'), 4.04 (H-5', J=7.1Hz, OCH_2CH_3) 3.97-3.81 (2H, m, H-5'), 3.06 (6H, q, J=7.3Hz, CH_2-Et_3NH^+), 1.30 (6H, s, [CH_3]C), 1.18-1.13 (12H, m, CH_3-Et_3NH^+, OCH_2CH_3) . MS (ES^-) m/e 476.3 (M^-). 精密質量: $C_{15}H_{23}N_7O_9P$ 要求値476.1295 実測値476.1301.

【０１９１】

実施例１９

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸sec－ブチルエステル（Ｉ－２８）

【０１９２】

工程１：２－ブチルオキシ－Ｌ－アラニン塩酸塩（１４ｇ）

標記化合物を、Ｌ－アラニン（８．０ｇ、８９．８mmol）、塩化チオニル（１１．３ml、１８０．mmol）、無水２－（Ｒ，Ｓ）－ブタノール（８２ml、９８mmol）及びトルエン（２００ml）を使用して、実施例１（Ａ）に記載のように合成した。２－ブチルエステル（１４ｇ）を黄色の泡状物（１３．９２ｇ、収率８５％）として単離し、それを次の工程

にさらなる精製をせずに使用した。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz):δ8.59 (3H, bs, NH_3Cl), 4.89-4.83 (1H, m, CH-2-ブチル), 4.17 (1H, bs, CH-Ala), 1.65 (3H, d, J=5.5Hz, CH-Ala), 1.60-1.50 (2H, m, CH_2-2-ブチル), 1.19-1.16 (3H, m, CHs-2-ブチル), 0.86-0.81 (3H, m, CH_3-2-ブチル); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz):δ20.8 (CH_3-Ala), 27.3 (CH_3-2-ブチル), 30.4, 30.5 (CH_3-2-ブチル), 39.8 (CH_2-2-ブチル), 60.6, 60.7 (CH-Ala), 86.1 (CH-2-ブチル), 181.0 (C=O). MS (ES^+) m/e 146 (MH^+).

【０１９３】

工程２：フェニル（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ｇ）

標記化合物を、ＤＣＭ（４０ml）中の１４ｇ（２．０ｇ、９．３６、１１．０mmol）、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．６ml、１１．０mmol）及びＴＥＡ（３．１ml、２２．０mmol）を使用し、実施例３の手順により合成して、１２ｇの２．３３ｇ（６６％）を油状物として得た。

^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 121 MHz):δ9.00, 9.35; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz):δ7.45-7.22 (5H, m, Ph), 5.02-4.94 (1H, m, CH-2-ブチル), 4.46, 4.36 (1H, bs, NH), 4.27-4.13 (CH-Ala), 1.73-1.48 (5H, m, CH_2-2-ブチル, CH_3-Ala), 1.39-1.27 (3H, m, CH_3-2-ブチル), 0.99-0.94 (3H, m, CH_3-2-ブチル); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz):δ10.0 (CH_3-Ala), 19.7, 19.8 (CH_3-2-ブチル), 21.1 (CH_3-2-ブチル), 29.1 (CH_2-2-ブチル), 51.0, 51.3 (CH-Ala), 74.8, 74.9 (CH-2-ブチル), 120.9, 121.0, 126.4, 130.1, 130.4 (C-Ph), 150.1, 150.2 ('ipso', OPh), 172.6 (C=O).

【０１９４】

工程３：４′－アジド－５′－［フェニル－（２－ブチルオキシ－Ｌ－アラニニル）］－ホスファートシチジン（Ｉ－２８）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１５ml）に溶解した４′－アジド－シチジン一水和物（１３ｂ、４００．０mg、１．３２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦの１M溶液３．３ml、２．９mmol）及び１２ｇ（ＴＨＦの０．５M溶液６．６ml、３．３mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応を$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８：２）で展開するＴＬＣによりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－２８を白色の固体（２３．１mg、収率３％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz):δ4.77, 4.61; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz):δ7.68, 7.64 (1H, d, J=7.5Hz, H-6), 7.41-7.19 (5H, m, Ph), 6.20-6.16 (1H, d, J=4.7Hz, H-1'), 5.92, 5.87 (1H, d, J=7.5Hz, H-5), 4.86-4.79 (1H, m, CH-2-ブチル), 4.62-4.15 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 4.01-3.90 (CH-Ala), 1.66-1.53 (5H, m, CH_2-2-bl), 1.38-1.30 (CH_3-Ala), 1.23- 1.19 (3H, m, CH_3-2-ブチル), 0.91, 0.90 (3H, t, J=7.5Hz, CH_3-2-ブチル). MS (ES^+) m/e 590.1 (MNa^+). 精密質量: $C_{22}H_{30}N_7O_9NaP$ 要求値590.1740 実測値590.1754.

【０１９５】

実施例２０

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル（Ｉ－３５）

【０１９６】

工程１：４′－アジド－２′，３′－イソプロピリデンシチジン－５′－Ｏ－［フェニル－（イソプロポキシ－Ｌ－アラニニル）］－ホスファート（ＩＶ－２）

標記化合物を、乾燥ＴＨＦ（１０ml）中の４′－アジド－２′，３′－イソプロピリデンシチジン（１３ｆ、５００mg、１．５４mmol）、^{t}ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液

３．８５ml、３．８５mmol）及びフェニル－（イソプロポキシ－Ｌ－アラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ｅ、３．８５mmol、ＴＨＦ中の１M溶液３．８５ml）を使用して、実施例４に従って調製した。粗物質を、ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配（１０～２０％ＭｅＯＨ）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１０：９０）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、ＩＶ－２を白色の固体（３００mg、３０％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.37, 4.25; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.65 (1H, dd, J=7.8, 4.5 Hz, H-6), 7.36 (2H, m, Ph-CH), 7.28 (3H, m, Ph-CH), 5.89 (2H, m, H-1'及びH-5), 5.18 (1H, dd, J=1.7, 6.4 Hz, H-2'), 5.09 (1H, m, H-3'), 4.35 (1H, m, ^{I}Pr-CH), 4.19-4.10 (2H, m, H-5'), 4.00 (1H, m, Ala-CH), 1.65 (3H, s, CH_3), 1.38 (6H, s, Ala-CH_3及びCH_3), 1.23 (6 H, m, ^{I}Pr-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ 175.46, 175.40, 175.33, 175.25 (C=O), 168.47 (C-4), 158.06, 158.02 (C-2), 152.07, 152.48, 152.42, 152.38 (Ph-C), 146.17, 145.75 (C-6), 131.22 (Ar-C), 126.7 (Ar-C), 121.96, 121.91, 121.90, 121.84 ((Ar-C), 116.97, 116.92 ($C(CH_3)_2$), 100.99, 100.85 (C-5), 97.01, 96.61 (C-4'), 86.03, 85.95 (C-2'), 84.73, 84.75 (C-3'), 70.27, 70.21 (C-5'), 62.87 (I-Pr-CH), 26.57, 26.50 (CH_3), 25.65, 25.62 (CH_3), 21.02, 20.94, 20.86, 20.77 (Ala-CH_3), 14.93 (i-Pr-$(CH_3)_2$).

【０１９７】

工程２：

標記化合物を、６０／４０ ＨＯＡｃ／水の混合物に溶解した４′－アジド－２′，３′－イソプロピリデンシチジン－５′－［フェニル－（イソプロポキシ－Ｌ－アラニニル）］－ホスファート（ＩＶ－２、７６mg、０．１２８mmol）を使用し、実施例７に従って調製して、９０℃に加熱した。真空下で溶媒を除去し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣ精製により精製して、Ｉ－３５を白色の固体（２１mg、３０％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 3.25, 3.06; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.67-7.59 (1H, m, H-6), 7.39-7.33 (2H, m, Ph-CH), 7.27-7.17 (3H, m, Ph-CH), 6.19- 6.13 (1H, dd, J=3.7及び13.5 Hz, H-1'), 5.89-5.83 (1H, m, H-5), 4.97 (1H, m, H-2'), 4.35 (1H, m, H-3'), 4.29-4.16 (3H, m, i-Pr-CH及びH-5'), 3.90 (1H, m, Ala-CH), 1.38-1.32 (3H, m, Ala-CH_3), 1.29-1.23 (6H, m, i-Pr-CH_3).

【０１９８】

実施例２１

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル（Ｉ－４３）

４－アミノ－１－（６－アジド－６－ヒドロキシメチル－２，２－ジメチル－テトラヒドロ－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル）－１Ｈ－ピリミジン－２－オン（１３ｆ）を、４′アジド－シチジンから、標準的な方法論（例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts; Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., J. T. Wiley & Sons: New York, NY, 1999, pp. 207-215を参照）により調製した。２－｛［６－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－アジド－２，２－ジメチル－テトラヒドロ－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステルを、実施例４に記載のように１３ｆと１２ｈの縮合により調製した。

【０１９９】

標記化合物を、２－｛［６－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－アジド－２，２－ジメチル－テトラヒドロ－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル（４０mg、０．０７mmol）を６０／４０ ＨＯＡｃ／水の混合物に溶解し、９０

℃に加熱することによって、実施例７に従って調製した。溶媒を真空下で除去し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣ精製により精製して、Ｉ－４３を白色の固体（１２mg、３２％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.86, 4.33; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.69-7.62 (1H, m, H-6), 7.41-7.35 (2H, m, Ph-CH), 7.29-7.19 (3H, m, Ph-CH), 6.21- 6.15 (m, 1H, H-1'), 5.92-5.86 (m, 1H, H-5), 4.47-4.06 (6H, m, H-2', H-3', H-5'及びCH_2CH_3), 3.99-3.86 (m, 1H, Ala-CH), 1.38-1.28 (m, 3H, Ala-CH_3), 1.26-1.23 (m, 3H, CH_2CH_3).

【０２００】

実施例２２

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－２０）

【０２０１】

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１３ml）に溶解した４′－アジド－シチジン一水和物（１３ｂ、５００．０mg、１．６４３mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液４．１１ml、４．１１mmol）及び１２ａｎ（ＴＨＦ中の１．０M溶液４．１１ml、４．１１mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。粗物質を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配（１０～２０％ＭｅＯＨ）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－２０を白色の固体（４９mg、収率５％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.70, 4.49; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.65-7.58 (1H, m, H-6), 7.36-7.34 (7H, m, Ph-CH), 7.26-7.19 (3H, m, Ph-CH), 6.20- 6.13 (1H, dd, J=4.7及び14.3 Hz, H-1'), 5.92-5.85 (1H, m, H-5), 5.20 (2H, s, Ph-CH_2), 4.37-4.29 (2H, m, H-2'及びH-3'), 4.23-4.11 (2H, m, H-5'), 4.01 (1H, m, Ala-CH), 1.41-1.25 (3H, m, Ala-CH_3). ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ 174.94, 174.88, 174.62, 174.56 (C=O), 167.62 (C-4), 158.34 (C-2), 152.05, 151.97 (Ph-C), 143.12, 142.93 (C-6), 137.41, 137.25 (Ar-C), 130.96, 130.17, 130.31, 130.171 (Ar-C), 129.66, 129.59, 129.41, 129.36, 129.29 (Ar-C), 126.44 (Ar-C), 124.34 (Ar-C), 123.92 (Ar-C) 121.66, 121.60, 121.47, 121.41 (Ar-C), 121.28, 121.22 (Ar-C), 98.83, 98.72, 98.60 (C-5), 97.04 (C-4'), 93.87, 93.42 (C-1'), 74.57, 74.37 (C-3'), 73.50 (C-2'), 68.82, 68.75 (Bn-CH_2), 68.12, 67.74 (Ala-CH), 20.52, 20.43, 20.30, 20.20 (Ala-CH_3).

【０２０２】

実施例２３

（Ｓ）－２－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－アジド－２，２－ジメチル－テトラヒドロ－フロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル（ＩＶ－１）

【０２０３】

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１０ml）に溶解した４′－アジド－２′，３′－イソプロピリデンシチジン（１３ｆ、２００mg、０．６２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．５４ml、１．５４mmol）及び１２ａｎ（ＴＨＦ中の１．０M溶液１．５４ml、１．５４mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。粗物質を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、ＩＶ－１を白色の固体（１７０mg、収率６７％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.31, 4.19; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.65-7.60 (1H, m, H-6), 7.32-7.21 (7H, m, Ph-CH), 7.32-7.21 (3H, m, Ph-CH), 5.88 (2H, m

, H-1'及びH-5), 5.15 (2H, m, H-2'及びBn-CH_2), 5.05 (2H, m, H-3'及びBn-CH_2), 4.29 (2H, m, H-5'), 4.06 (1H, m, Ala-CH), 1.66 (3H, s, CH_3), 1.38 (6H, m, CH_3及びAla-CH_3).

【０２０４】

実施例２４

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル（Ｉ－２９）

【０２０５】

工程１：フェニル－（ｔ－ブチルオキシ－Ｌ－アラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ｆ）

標記化合物を、ＤＣＭ（４０ml）中のtert－ブチルオキシ－Ｌ－アラニン塩酸塩（１４ｆ、１．３０ｇ、７．１６mmol）、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．１ml、７．１６mmol）及びＴＥＡ（２．０ml、１４．３２mmol）を使用し、実施例３の手順により合成して、１２ｆを１．４８ｇ（６６％）の油状物として得た。

^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 121 MHz): δ9.17, 9.54; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ7.52-7.26 (5H, m, Ph), 4.53, 4.41 (1H, bs, NH), 4.18-4.05 (1H, m, CH-Ala), 1.55, 1.54 (3H, s, CH_3-t-ブチル); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz): δ20.9, 21.0 (CH-Ala), 28.3 (CH_3-t-ブチル), 51.3, 51.7 (CH-Ala), 83.0, 83.1 (C[CH_3]$_3$), 120.9, 121.0, 126.3, 130.3, 130.7 (C-Ph), 150.1, 150.2, 150.2, 150.3 ('ipso', OPh), 172.1, 172.2, 172.3 (C=O).

【０２０６】

工程２：４′－アジド－５′－［フェニル－（ｔ－ブチルオキシ－Ｌ－アラニニル）］－ホスファートシチジン（Ｉ－２９）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１３ml）に溶解した４′－アジド－シチジン一水和物（１３ｂ、３５０．０mg、１．１５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．９ml、２．９mmol）及び１２ｆ（ＴＨＦ中の０．５M溶液５．８ml、２．９mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応をＴＬＣ（８：２ $CHCl_3$：ＭｅＯＨ）によりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、分取ＴＬＣ（８５：１５ $CHCl_3$：ＭｅＯＨ）によりさらに精製して、Ｉ－２９を白色の固体（１８．６mg、収率３％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz): δ3.15, 3.25; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ7.64, 7.61 (1H, d, J=7.5Hz, H-6), 7.39-7.17 (5H, m, Ph), 6.17, 6.13 (1H, d, J=4.8Hz, H-1'), 5.88, 5.86 (1H, d, J=7.5Hz, H-5), 4.36-4.11 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 3.89-3.78 (1H, m, CH-Ala), 1.43 (3H, s, CH_3-t-ブチル), 1.32-1.28 (3H, m, CH_3-Ala). MS(ES^+) m/e 590.0 (MNa^+). 精密質量: $C_{22}H_{30}N_7O_9NaP$ 要求値590.1740 実測値590.1751.

【０２０７】

実施例２５

｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル（Ｉ－３３）

工程１：フェニル（ベンジルオキシ－グリシニル）－ホスホロクロリダート（１２ａ）

標記化合物を、ＤＣＭ（５０ml）中のベンジルグリシナート塩酸塩（１４ａ、２．００ｇ、９．９１mmol）、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．５ml、９．９１mmol）及びＴＥＡ（２．８ml、１９．８mmol）を使用し、実施例３の手順により合成して、１２ａを２．４２ｇ（７２％）の油状物として得た。

^{31}P-NMR ($CDCl_3$, 121 MHz): δ9.95; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 300 MHz): δ7.50-7.24 (5H, m, Ph), 5.29 (2H, s, OCH_2-Ph), 4.40, 4.33 (1H, bs, NH), 4.04-3.97 (2H, m, CH_2-Gly); ^{1}

^{3}C-NMR ($CDCl_3$; 75 MHz): δ 43.6 (CH_2-Gly), 68.2 (CH_2-Ph), 120.9, 121.0, 121.1, 126.5, 126.5, 129.0, 129.1, 129.2, 130.4, 135.2 (C-Ph), 150.1, 150.2 ('ipso', OPh), 169.7, 169.8 (C=O).

【０２０８】

工程２：４′－アジド－５′－［フェニル（ベンジルオキシ－グリシニル）］－ホスファートウリジン（Ｉ－３３）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１３ml）に溶解した４′－アジド－ウリジン（１３ａ、３００．０mg、１．０５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．１ml、２．１０mmol）及び１２ａ（ＴＨＦ中の０．５M溶液４．２ml、２．１０mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応をＴＬＣ（９：１ $CHCl_3$：ＭｅＯＨ）によりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、分取ＴＬＣ（９：１ $CHCl_3$：ＭｅＯＨ）により更に精製して、Ｉ－３３を白色の固体（７８．２mg、収率１３％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz): δ 4.23, 4.44; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.63, 7.61 (1H, d, J=8.1Hz, H-6,), 7.37-7.15 (10H, m, Ph), 6.14-6.12 (1H, m, H-1'), 5.68, 5.63 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 5.16 (2H, s, OCH_2-Ph), 4.37-4.16 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 3.83-3.78 (2H, m, CH_2-Gly). MS (ES^+)m/e 611.0 (MNa^+). 精密質量: $C_{24}H_{25}N_6O_{10}NaP$ 要求値611.1267 実測値611.1254.

【０２０９】

実施例２６

（｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－メチル－アミノ）－酢酸エチルエステル（Ｉ－６１）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．８ml、１．８mmol）、１２ｂ（０．５１ｇ、１．７５mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する２回の分取ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－６１を白色の固体（０．０２ｇ、収率５．４％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ 4.39, 4.64; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ 7.99(1H, d, H6), 6.98-7.21 (5H, m, Ar-H), 6.21 (1H, dd, H1'), 5.83 (1H, dd, H5), 4.31-4.42 (2H, m, H2', H3'), 4.21 (2H, s, CH_2-CO_2Et), 4.11 (2H, q, O-CH_2-CH_3), 2.8 (3H, bs, N-CH_3), 1.46 (3H, t, O-CH_2-CH_3).

【０２１０】

実施例２７

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル（Ｉ－５０）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１０ml）に溶解した４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００．０mg、０．７０mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４０mmol）及び１２ｆ（ＴＨＦ中の０．５M溶液２．８ml、１．４０mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応をＴＬＣ（９：１ $CHCl_3$：ＭｅＯＨ）によりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－５０を白色の固体（４５．２mg、収率１１％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz) :δ4.99, 4.73; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) :δ7.67, 7.64 (1H, d, J=8.1Hz, H-6,), 7.37-7.15 (5H, m, Ph), 6.20-6.15 (1H, m, H-1'), 5.75, 5.68 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 4.24-4.14 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 3.91-3.84 (1H, m, CH-Ala), 1.48 (3H, s, CH_3-t-ブチル), 1.46-1.32 (3H, m, CH_3-Ala). ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz):δ21.1, 21.2 (CH_3-Ala), 28.6 ($C[CH_3]_3$) 52.5, 52.7 (CH-Ala), 69.2, 69.3 (C-5'), 74.0, 74.2 (C-2', C-3'), 83.1, 83.2 ($C[CH_3]_3$), 92.3, 92.8 (C-1'), 99.0, 99.1 (C-5), 104.0, 104.1 (C-4'), 121.7, 121.8, 126.8, 131.3, (C-Ph), 142.9, 143.0 (C-6), 152.4, 152.6 ('C-ipso'O-Ph, C-2), 166.2 (C-4), 174.4, 174.3 (C=O).

【０２１１】

実施例２８

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル（Ｉ－３４）

標記化合物を、実施例７の手順により合成した。４′－アジド－２′，３′－イソプロピリデンシチジン－５′－［フェニル－（エトキシ－Ｌ－アラニニル）］－ホスファート（ＩＶ－３、９５mg、０．１５９mmol）を、６０／４０ ＨＯＡｃ／水（５ml）に溶解し、９０℃に加熱した。溶媒を真空下で除去した後、粗生成物を分取ＴＬＣ精製（９：１ ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製し、Ｉ－３４を白色の固体（４０mg、４５％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH):δ4.75, 4.60; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH):δ7.69-7.62 (1H, m, H-6), 7.41-7.35 (2H, m, Ph-CH), 7.29-7.19 (3H, m, Ph-CH), 6.21- 6.15 (1H, m, H-1'), 5.92-5.86 (1H, m, H-5), 4.63-4.11 (6H, m, H'-2, H-3', H-5'及びCH_2CH_3), 3.96 (m, 1H, Ala-CH), 1.38-1.28 (m, 3H, Ala-CH_3), 1.26-1.23 (m, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH):δ175.56, 175.51, 175.29, 175.23 (C=O), 168.07 (C-4), 152.38, 152.30 (Ar-C), 143.52, 143.35 (C-6), 131.30 (Ar-C), 126.81 (Ar-C), 121.81, 121.74 (Ar-C), 99.13, 99.00, 98.89 (C-5), 97.34 (C-4'), 94.26, 93.87 (C-1'), 74.87, 74.70 (C-3'), 73.85 (C-2'), 69.22, 69.08, 69.02 (C-5'), 62.93 (CH_2CH_3), 52.15, 51.98 (Ala-CH, q).

【０２１２】

実施例２９

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル（Ｉ－４２）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１０ml）に溶解した４′－エチニル－ウリジン（１３ｃ、１５０．０mg、０．５６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．１ml、１．１０mmol）及び１２ｆ（ＴＨＦ中の０．５M溶液２．２ml、１．１２mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応をＴＬＣ（９：１ $CHCl_3$：ＭｅＯＨ）によりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、分取薄層クロマトグラフィーにより更に２回精製した。第１プレートは$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で展開し、第２プレートは$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９５：５）で展開して、Ｉ－４２を白色の固体（４３．９mg、収率１４％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz) :δ4.73, 4.58; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) :δ7.63, 7.60 (1H, d, J=8.1Hz, H-6,), 7.40-7.21 (5H, m, Ph), 6.03-6.00 (1H, m, H-1'), 5.69, 5.65 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 4.34-4.20 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 3.89-3.83 (1H, m, CH-Ala), 3.33-3.32 (1H, m, ≡CH), 1.46 (3H, s, CH_3-t-ブチル), 1.36-1.33 (3H, m, CH_3-Ala). ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz):δ20.3, 20.4, 20.5, 20.6 (CH_3-Ala), 28.1, 28.3 ($C[CH_3]_3$) 52.0, 52.2 (CH-Ala), 69.5, 69.6, 69.7, 69.7 (C-5'), 71.8, 73.9, 74.0

(C-2', C-3'), 78.6, 79.0, 79.4, 80.1, 82.6, 82.7, 82.9, 83.1, 83.2 (C≡CH, C≡CH, C-4', C[CH_3]$_3$), 91.0, 91.1 (C-1'), 103.3, 103.4 (C-5), 121.3, 121.4, 126.2, 130.7, (C-Ph), 142.5, 142.6 (C-6), 151.9, 152.0, 152.1, 152.2 ('C-ipso'O-Ph, C-2), 165.8 (C-4), 173.8, 173.9, 174.0, 174.2 (C=O). MS(ES$^+$) m/e 574.1 (MNa$^+$). 精密質量: $C_{24}H_{30}N_3O_{10}NaP$ 要求値574.1567 実測値574.1575.

【０２１３】

実施例３０

｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル（Ｉ－４９）

標記化合物を、無水ＴＨＦ（１０ml）に溶解した４′－エチニル－ウリジン（１３ａ、１０６．７mg、０．４０mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液０．８０ml、０．８０mmol）及び１２ａ（ＴＨＦ中の０．５M溶液１．６ml、０．８０mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応を$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で展開するＴＬＣによりモニターした。粗物質を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、分取薄層クロマトグラフィーにより更に２回精製した。第１プレートは$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９５：５）で２回展開し、第２プレートは$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９５：５）で４回展開して、Ｉ－４９を白色の固体（２５．２mg、収率１１％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz): δ5.89, 5.60; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ7.53, 7.48 (1H, d, J=8.1Hz, H-6), 7.32-7.10 (10H, m, Ph), 5.96-5.92 (1H, m, H-1'), 5.59, 5.54 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 5.43 (2H, s, OCH_2-Ph), 4.34-4.09 (4H, m, H-2', H-3', H-5'), 3.78-3.71 (2H, m, CH_2-Gly), 3.33 (1H, m, ≡CH).

【０２１４】

実施例３１

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－５６）

標記化合物を、４′－エチニル－ウリジン（１３ｃ、１５０mg、０．５６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．２ml、１．２mmol）、フェニル－（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ａｎ、ＴＨＦ中の１M溶液１．２ml、１．２mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－５６を白色の固体（４０mg、収率１２％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ4.64, 4.42; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ7.61-7.54 (1H, dd, J=8.2, 12.2 Hz, H-6), 7.39-7.29 (7H, m, Ph-CH), 7.26-7.08 (3H, m, Ph-CH), 6.02-5.99 (1H, m, H-1'), 5.70-5.60 (1H, dd, J=19.7, 8.0 Hz, H-5), 5.16 (2H, m, Bn-CH_2), 4.33-4.19 (4H, m, H-2', H-3'及びH-5'), 4.33-3.99 (1H, m, Ala-CH), 3.20 (1H, m, C≡C-H), 1.39-1.31 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ174.93 (C=O), 166.34 (C-4), 152.36 (C-2及びPh-C), 143.04 (C-6), 137.60 (Ar-C), 131.27 (Ar-C), 130.01, 129.72 (Ar-C), 126.71 (Ar-C), 121.85, 121.78 (Ar-C), 103.84 (C-5), 91.65, 91.55 (C-1'), 83.57, 83.45 (C≡C), 74.53, 74.43 (C-2'), 72.34, 72.29 (C-3'), 70.19 (C≡C), 68.45 (C-5' 及びBn-CH_2), 52.01 (Ala-CH), 20.86, 20.78 (Ala-CH_3).

【０２１５】

実施例３２

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－４１）

標記化合物を、４′－エチニル－ウリジン（１３ｃ、１５０mg、０．５５９mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．１ml、１．１１９mmol）及びフェニル（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート（１２ｍ、ＴＨＦ中の１M溶液１．１ml、１．１１９mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$：ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより更に精製して、Ｉ－４１を白色の固体（１００mg、０．１７２３mmol、収率１７％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 4.80, 4.14; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.55 (1H, m, H6-ウリジン), 7.35 (7H, m, CH-フェニル), 7.23 (3H, m, CH-フェニル), 6.00 (1H, m, H1'-ウリジン), 5.65 (1H, m, H2-ウリジン), 5.16 (2H, s, CH_2-ベンジル), 4.32 (1H, m, H3'-シチジン), 4.28 (1H, m, H2'-シチジン), 4.15 (2H, m, H5'-シチジン), 4.05 (1H, m, CHα), 3.18 (1H, CH-エチニル), 1.36 (3H, m, CH_3-アラニン); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ 175.33, 175.28, 175.08, 175.01 (1C, C=O エステル), 166.37 (1C, C4-ウリジン), 152.68, 152.58, 152.39, 152.32 (1C, C2-ウリジン), 143.13, 143.06 (1C, C6-ウリジン), 137.62, 137.55 (1C, C-フェニル), 131.30, 131.27 (2C, CH-フェニル), 130.01 (2C, CH-フェニル), 129.78, 129.76, 129.71 (2C, CH-フェニル), 127.42 (1C, C-エチニル), 126.77 (1C,CH-フェニル), 121.91, 121.85, 121.77, 121.70 (2C, CH-フェニル), 103.87, 103.82 (1C, C5-ウリジン), 99.11, 98.98 (1C, C4'-ウリジン), 91.97, 91.41 (1C,C1'-ウリジン), 74.55, 74.44 (1C, C3'-ウリジン), 72.40, 71.99 (1C, C2'-ウリジン), 70.32, 70.25 (1C, CH-エチニル), 69.62, 69.56 (1C, CH_2-ベンジル), 68.53, 68.45 (1C, C5'-ウリジン), 52.17, 51.89 (1C, CHα), 20.87, 20.78, 20.68 (1C, CH_3-側鎖); MS (ES) m/e: 608.1 (MNa^+, 100%); 精密質量: $C_{27}H_{28}N_3O_{10}NaP$ 要求値608.1410, 実測値608.1402.

【０２１６】

実施例３３

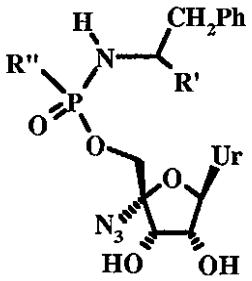
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル（Ｉ－７３）

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸；アンモニアを含む化合物（Ｉ－７２）及び

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸エチルエステル；アンモニアを含む化合物（Ｉ－７１）

【０２１７】

【化２６】



I-73: R' = CO_2Et, R" = OPh
I-72: R' = $CO_2^- NH_4^+$, R" = $O^- NH_4^+$
I-71: R' = CO_2Et, R" = $O^- NH_4^+$

【０２１８】

標記化合物Ｉ－７１を、無水ＴＨＦ（１３ml）に溶解した４′－アジド－ウリジン（１３ａ、３００mg、１．０５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．１ml、２．１mmol）及び１２ｕ（ＴＨＦ中の０．５M溶液４．２ml、２．１mmol）を使用して、実施例４の手順により合成した。反応をＴＬＣ（９：１ $CHCl_3$：ＭｅＯＨ）によりモニターした。ＰＳ－トリサミン(Trisamine)樹脂（１．５ｇ、６．１６mmol）を加え、反応混合物を１時間撹拌した。樹脂を濾過し、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得て、それを$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収した生成物を、$CHCl_3$：ＭｅＯＨ（９３：７）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより更に精製して、Ｉ－７３を白色の固体（７３．７mg、収率１１％）として得た。

^{31}P-NMR (CD_3OD, 121 MHz): δ 4.54, 4.31; ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.58, 7.55 (1H, d, J=8.0Hz H-6,), 7.38-7.07 (10H, m, Ph), 6.17, 6.11 (1H, d, J=5.3Hz, H-1'), 5.74, 5.64 (1H, d, J=8.0Hz, H-5), 4.33-3.74 (7H, m, H-2', H-3', H-5', CH-Phe, OCH_2CH_3), 3.55-2.86 (2H, m, CH_2-Phe), 1.24-1.16 (3H, m, OCH_2CH_3); ^{13}C-NMR (CD_3OD; 75 MHz): δ 14.8, 14.9 (OCH_2CH_3), 41.3, 41.4 (CH_2-Phe), 58.2, 58.4 (CH-Phe), 62.8, 62.9 (OCH_2CH_3), 68.8 (C-5'), 74.0, 74.2 (C-2', C-3'), 92.5 (C-1'), 98.7, 98.9 (C-5), 104.0, 104.1 (C-4'), 121.4, 121.5, 121.7, 121.8, 126.7, 128.4, 130.0, 130.9, 131.3, 138.5 (C-Ph), 142.6, 143.0 (C-6), 152.2, 152.3, 152.6 ('C-ipso'O-Ph, C-2), 166.2 (C-4), 174.2, 174.3 (C=O).

【０２１９】

Ｉ－７３（５４．４mg、０．０８９mmol）を、４：１ ＴＥＡ／H_2O（２．５ml）の溶液に溶解し、反応混合物を室温で２日間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を、ｉ－ＰｒＯＨ／NH_3／H_2O（９：０．３：０．７）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－７２を白色の固体（１５．８mg、収率３２％）として得た。

^{31}P-NMR (D_2O, 121 MHz): δ 7.33; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): δ 7.65 (1H, d, J=8.1Hz H-6), 7.21-7.10 (5H, m, H-Ph), 5.99 (1H, d, J=4.5Hz H-1'), 5.78 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 4.30-4.18 (2H, m, H-2', H-3'), 3.65-3.53 (3H, m, H-5', CH-Phe), 2.80-2.77 (2H, m, CH_2-Phe).

【０２２０】

Ｉ－７１もまた、Ｉ－７３の加水分解から白色の固体（２０．８mg、収率４２％）として単離した。

^{31}P-NMR (D_2O, 121 MHz) : δ 6.56; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz) : δ 7.70 (1H, d, J=8.1Hz H-6), 7.29-7.16 (5H, m, H-Ph), 6.09 (1H, d, J=4.1Hz H-1'), 5.84 (1H, d, J=8.1Hz, H-5), 4.69-4.62 (2H, m, H-2', H-3'), 4.40-3.64 (7H, m, H-5', CH-Phe, OCH_2CH_3), 3.19-3.12 (2H, m, CH_2-Phe), 1.14-1.02 (3H, m, OCH_2CH_3).

【０２２１】

実施例３４

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒド

ロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－フェニル－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－８）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７５ml、１．７５mmol）、乾燥ＴＨＦ（１０ml）、乾燥ＴＨＦ（１０ml）及び１２ｗ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７５ml、１．７５mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（１０～２０％ＭｅＯＨ）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－８を白色の固体（２０mg、収率１５％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$): δ 4.56, 4.47; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.55 (1H, m, H-6), 7.33-7.01 (15H, m, Ph-CH), 6.15-6.08 (1H, m, H-1'), 5.69-5.58 (1H, m, H-5), 5.08 (2H, m, Bn-CH_2), 4.50 (1H, br, H-2') 4.29-4.06 (2H, m, H-5'), 3.99-3.66 (2H, m, H-3'及びPhe-CH), 3.15-3.00 (1H, m, Bn-CH_2), 2.91-2.84 (1H, m, Bn-CH_2).

【０２２２】

実施例３５

１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステル（ＩＩ－３）

【０２２３】

工程１：シクロペンチルグリシンベンジルエステルｐ－トルエンスルホン酸塩

シクロペンチルグリシンベンジルエステルｐ－トルエンスルホン酸塩を、シクロペンチルグリシン（５．０ｇ、３９．０mmol）、ＴｓＯＨ一水和物（８．１５９ｇ、４２．９mmol）、ベンジルアルコール（２０．４ml、１９４mmol）及びトルエン（５０ml）から、実施例１（Ｃ）の手順により調製した。生成物１４ａｌを、白色の固体（９．１５ｇ、２３．４mmol、６０％）として単離した。

δ_H (d_4-CH_3OH): 8.56 (3H, s, NH_3^+-アミノ酸エステル), 7.72 (2H, d, トシラート, J=9.0 Hz), 7.4 (2H, m, CH-フェニル), 7.35-7.30 (5H, m, CH-フェニル), 7.25 (2H, d, CH-フェニル-トシラート, J=9.0 Hz), 5.28 (2H, s, CH_2-ベンジル), 2.37 (3H, s, CH_3-トシラート), 2.33 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.93 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.89 (2H, m, CH_2-シクロペンチル).

【０２２４】

工程２：フェニル－（ベンジルオキシ－シクロペンチルグリシニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．５６ml、７．６７mmol）、１４ａｌ（３．０ｇ、７．６７mmol）、乾燥ＴＥＡ（２．１３８ml、１５．３４mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。生成物１２ａｌを清澄な黄色の油状物（２．５７ｇ、６．５４mmol、８５％）として得た。

^{31}P NMR($CDCl_3$): δ 7.90; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.96 (2H, d, CH-フェニル, J=8.4 Hz), 7.44 (2H, m, CH-フェニル), 7.39 (4H, m, CH-フェニル), 7.27 (2H, d, CH-フェニル, J=8.4 Hz), 5.24 (2H, s, CH_2-ベンジル), 4.65 (1H, s, NH), 2.43 (4H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.98 (4H, CH_2-シクロペンチル).

【０２２５】

工程３：アジド－シチジン５′－Ｏ－［フェニル（ベンジルオキシ－シクロペンチルグリシニル）］ホスファート（ＩＩ－３）

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、３００mg、０．９８６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．４６ml、２．４６mmol）及びフェニル－（ベンジルオキシ－シクロペンチルグリシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｌ、ＴＨＦ中の１M溶液２．４６ml、２．４６mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗

物質を、溶離剤として第１カラムにはＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）を、第２カラムにはＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８０：２０）を使用するカラムクロマトグラフィーにより２回精製した。第２クロマトグラフィーからの生成物を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取シリカのＴＬＣにより更に精製して、ＩＩ－３を白色の固体（３０mg、０．０４７mmol、５％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ_p 3.70, 3.67; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ_H 7.55 (1H, m, H6-シチジン, J=7.3 Hz), 7.24 (7H, m, CH-フェニル), 7.13 (3H, m, CH-フェニル), 6.07 (1H, m, H1'-シチジン), 5.75 (1H, m, H5-シチジン, J=7.3 Hz), 5.05 (2H, s, CH_2-ベンジル), 4.23 (1H, m, H2'-シチジン), 4.15 (1H, m, H3'-シチジン), 4.10 (2H, m, H5'-シチジン), 2.00 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.92 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.63 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.55 (2H, m, CH_2-シクロペンチル); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ_c 176.82 (1C, C=O エステル), 167.99 (1C, C4-シチジン), 158.56 (1C, C2-シチジン), 152.49, 152.42 (1C, C-フェニル), 143.48, 143.36 (1C, C6-シチジン), 137.74, 137.73 (1C, C-フェニル), 131.73, 131.55, 131.20 (2C, CH-フェニル), 130.20, 129.98 (1C, CH-フェニル), 129.73, 129.71, 129.71, 129.69 (2C, CH-フェニル), 129.59, 129.45 (1C, CH-フェニル), 127.37, 126.70 (1C, CH-フェニル), 122.05, 121.99, 121.92 (1C, フェニル), 99.16, 99.04, 99.02 (1C, C5-シチジン), 97.24 (1C, C4'-シチジン), 93.87, 93.75 (1C, C1'-シチジン), 74.88, 74.84 (1C, C3'-シチジン), 73.79, 73.70 (1C, C2'-シチジン), 69.16, 69.07, 68.99, 68.76 (1C, C5'-シチジン), 68.72 (1C, C- シクロペンチル), 68.61 (1C, CH_2-Ph), 40.34, 40.23, 40.16, 40.05 (1C, CH_2-シクロペンチル), 39.62, 39.56, 39.50 (1C, CH_2-シクロペンチル), 25.10, 25.00 (1C, CH_2-シクロペンチル), 24.98 (1C, CH_2-シクロペンチル).

【０２２６】

実施例３６

１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステル（ＩＩ－１）

【０２２７】

工程１：シクロペンチルグリシンエチルエステル塩酸塩

シクロペンチルグリシンエチルエステル塩酸塩を、シクロペンチルグリシン（５．０ｇ、３８．７mmol）、塩化チオニル（６．０ml、７７．４mmol）及びＥｔＯＨ（３４．１０ml、５８．１mmol）を使用して、実施例１（Ｂ）の手順により調製した。エチルエステル１４ａｊを白色の固体（２．２５ｇ、１０．８６mmol、５６％）として得た。

^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ_H 8.82 (3H, s, NH_3^+-アミノ酸エステル), 4.19 (2H, m, CH_2-エチル, J=7.1 Hz), 2.08 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.96 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.89 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.72 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.23 (3H, t, CH_3-エチル, J=7.1 Hz).

【０２２８】

工程２：フェニル－（エトキシ－シクロペンチルグリシニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、２．６４ml、１２．９mmol）、１４ａｊ（２．５ｇ、１２．９mmol）、乾燥ＴＥＡ（３．６０ml、２５．８mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａｊを清澄な白色の固体（３．３７ｇ、１０．１９mmol、７９％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ_p 8.09; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 5H 7.47 (1H, m, CH-フェニル), 7.34(2H, m, CH-フェニル), 7.30 (2H, m, CH-フェニル), 4.74 (1H, s, NH), 4.27 (2H, m, CH_2-エチル, J=6.7 Hz), 2.30 (4H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.92 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.87 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.35 (3H, t, CH_3-エチル, J=6.7 Hz).

【０２２９】

工程３：アジド－シチジン５′－Ｏ－［フェニル（エトキシ－シクロペンチルグリシニル

）ホスファート（ＩＩ－１）
標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、３００mg、０．９８６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．４６ml、２．４６mmol）及び１２ａｊ（ＴＨＦ中の１M溶液２．４６ml、２．４６mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、ＩＩ－１を白色の固体（１００mg、０．１７２mmol、１８％）として得た。
^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ_p 3.74; 1H NMR (d_4-CH_3OH): 5_H 7.70 (1H, m, H6-シチジン, J=7.6 Hz), 7.38 (2H, m, CH-フェニル), 7.36 (1H, m, CH-フェニル), 7.25 (2H, m, CH-フェニル), 6.19 (1H, m, H1'-シチジン), 5.87 (1H, m, H2-シチジン, J=7.6 Hz), 4.37 (2H, m, CH_2-エチル), 4.28 (1H, m, H2'-シチジン), 4.26 (1H, m, H3'-シチジン), 4.15 (2H, m, H5'- シチジン), 2.00 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.92 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.63 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.55 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.25 (3H, m, CH_3-エチル); 13C NMR (d_4-CH_3OH): δ_c 177.05 (1C, C=O エステル), 168.05 (1C, C4-シチジン), 158.62 (1C, C2-シチジン), 152.52, 152.43 (1C, C-フェニル), 143.51, 143.43 (1C, C6-シチジン), 131.00 (2C, CH-フェニル), 126.70 (1C, CH-フェニル), 122.07, 122.00, 121.93 (2C, CH-フェニル), 99.22, 99.19, 99.09, 99.05 (1C, C5-シチジン), 97.21 (1C, C4'-シチジン), 93.86, 93.79 (1C, C1'-シチジン), 74.86 (1C, C3'-シチジン), 73.87, 73.79 (1C, C2'-シチジン), 69.20, 69.12, 69.05 (1C, C5'-シチジン), 68.72, 68.69 (1C, C-シクロペンチル), 62.93 (1C, CH_2-エチル), 40.35, 40.23 (IC, CH_2-シクロペンチル), 40.10, 39.54 (1C, CH_2-シクロペンチル), 25.11, 25.00 (1C, CH_2-シクロペンチル), 24.98 (1C, CH_2-シクロペンチル), 14.86 (1C, CH_3-エチル).
【０２３０】
実施例３７
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステル；トリエチル－アミン；（ＩＩ－６）
ＴＥＡ（２ml、０．０１４mmol）及び水（８ml、０．４４４mmol）の撹拌溶液に、アジド－シチジン５′－Ｏ－［フェニル（エトキシ－シクロペンチルグリシニル）ホスファート（ＩＩ－１、（２４０mg、０．４１４mmol）を加えた。反応物を３日間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、白色の固体を得、それをアセトンから結晶化して、ＩＩ－６を白色の固体沈殿物（５．６mg、０．００９６mmol、２％）として得た。
^{31}P NMR (D_2O): δ4.67; ^{1}H NMR (D_2O): δ7.73 (1H, d, H6-シチジン, J=7.6 Hz), 6.05 (1H, d, H1'-シチジン), 5.98 (1H, d, H5-シチジン, J=7.6 Hz), 4.35 (2H, s, H2'-シチジン, H3'-シチジン), 4.05 (2H, m, CH_2-エチル, J=7.1 Hz), 3.90 (2H, m, H5'-シチジン), 3.08 (6H, m, CH_2-NH^+-トリエチルアンモニウム塩), 1.90 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.78 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.60 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.55 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.18 (3H, m, CH_3-エチル, J=7.1 Hz), 1.14 (9H, m, CH_3-NH^+-Et_3NH 塩).
【０２３１】
実施例３８
１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸ベンジルエステル（ＩＩ－４）
標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、３００mg、１．０５２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．１０ml、２．１０mmol）及びフェニル（ベンジルオキシ－シクロペンチルグリシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｌ、ＴＨＦ中の１

M溶液２．１０ml、２．１０mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で展開するシリカゲル分取ＴＬＣにより精製して、ＩＩ－４を白色の固体（１３０mg、０．２０２mmol、２０％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ3.77, 3.74; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.58 (1H, m, H6-ウリジン, J=8.13 Hz), 7.28 (7H, m, 5 CH-フェニル, 2 CH-ベンジル), 7.15 (3H, m, CH-ベンジル), 6.09 (1H, m, H1'-ウリジン), 5.55 (1H, m, H5-ウリジン, J=8.13 Hz), 5.08 (2H, s, CH_2-フェニル), 4.29 (1H, m, H2'-ウリジン), 4.24 (1H, m, H3'-ウリジン), 4.09 (2H, m, H5'-ウリジン), 2.04 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.98 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.64 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.55 (2H, m, CH_2-シクロペンチル); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ176.83 (1C, C=O エステル), 166.20 (1C, C4-ウリジン), 152.62, 152.48, 152.39 (1C, C2-ウリジン), 143.00, 142.88 (1C, C6-ウリジン), 137.75, 137.73 (1C, C-フェニル), 131.22 (2C, CH-フェニル), 129.98 (1C, C-ベンジル), 129.73 (2C, CH-フェニル), 129.69 (1C, CH-フェニル), 126.74 (2C, CH-ベンジル), 122.00 (1C, Ch-ベンジル), 121.98, 121.93 (2C, CH-ベンジル), 103.99, 103.96 (1C, C5-ウリジン), 99.23, 99.20, 99.06 (1C, C4'-ウリジン), 92.32, 92.13 (1C, C1'-ウリジン), 74.86 (1C, C3'-ウリジン), 69.32 (1C, C2'-ウリジン), 69.25, 68.79, (1C, C5'-ウリジン), 68.75, 68.62 (2C, CH_2-ベンジル), 40.35, 40.24 (1C, CH_2-シクロペンチル), 40.07, 39.55 (1C, CH_2-シクロペンチル), 25.10 (1C, CH_2-シクロペンチル), 24.99 (1C, CH_2-シクロペンチル).

【０２３２】

実施例３９

１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸エチルエステル（ＩＩ－５）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、３００mg、１．０５２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．１０ml、２．１０mmol）及びフェニル－（エトキシ－シクロペンチルグリシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｊ、ＴＨＦ中の１M溶液２．１０ml、２．１０mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で展開するシリカゲル分取ＴＬＣにより精製して、ＩＩ－５を白色の固体（１００mg、０．１７２３mmol、１６％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ3.85, 3.83; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.69 (1H, m, H6-ウリジン, J=8.1 Hz), 7.38 (2H, m, CH-フェニル), 7.27 (1H, m, CH-フェニル), 7.23 (2H, m, CH-フェニル), 6.18 (1H, m, H1'-ウリジン), 5.87 (1H, m, H5-ウリジン, J=8.1 Hz), 4.40 (2H, m, CH_2-エチル) 4.35 (1H, m, H2'-ウリジン), 4.22 (1H, m, H3'-ウリジン), 4.17 (2H, m, H5'-ウリジン), 2.11 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.97 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.73 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.64 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.25 (3H, m, CH_3-エチル); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ177.05 (1C, C=O エステル), 166.22 (1C, C4-ウリジン), 152.63, 152.51, 152.42 (1C, C2-ウリジン), 143.06, 142.94 (1C, C6-ウリジン), 131.23 (2C, CH-フェニル), 126.75 (1C, CH-フェニル), 122.05, 121.99, 121.93 (2C, CH-フェニル), 103.94 (1C, C5-ウリジン), 99.29, 99.24, 99.15, 99.10 (1C, C4'-ウリジン), 92.23, 92.14 (1C, C1'-ウリジン), 74.30, 74.24 (1C, C3'-ウリジン), 69.34 (1C, C2'-ウリジン), 68.75 (1C, C5'-ウリジン), 62.95 (1C, C-シクロペンチル), 55.20 (1C, CH_2-エチル), 40.37, 40.25 (1C, CH_2-シクロペンチル), 40.12, 39.52, 39.47 (1C, CH_2-シクロペンチル), 25.10, (1C, CH_2-シクロペンチル), 24.99 (1C, CH_2-シクロペンチル), 14.85 (1C, CH_3-エチル)。

【０２３３】

実施例４０

１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－シクロペンタンカルボン酸イソプロピルエステル（ＩＩ－７）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、３００mg、１．０５２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．１０ml、２．１０mmol）及びフェニル－（エトキシ－シクロペンチルグリシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｋ、ＴＨＦ中の１M溶液２．１０ml、２．１０mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で展開するシリカゲル分取ＴＬＣにより精製して、ＩＩ－７を白色の固体（１１０mg、０．１９９５mmol、１２％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 3.87, 3.83; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.69 (1H, m, H6-ウリジン, J=8.1 Hz), 7.37 (2H, m, CH-フェニル), 7.27 (1H, m, CH-フェニル), 7.24 (2H, m, CH-フェニル), 6.18 (1H, m, H1'-ウリジン), 5.66 (1H, m, H5-ウリジン, J=8.1 Hz), 5.01 (1H, m, CH-イソプロピル, J=3.4 Hz), 4.40 (1H, m, H2'-ウリジン), 4.35 (1H, m, H3'-ウリジン), 4.24 (2H, m, H5'-ウリジン), 2.10 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 2.02 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.73 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.67 (2H, m, CH_2-シクロペンチル), 1.24 (6H, d, 2 CH_3-イソプロピル, J=3.4 Hz); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ 176.58 (1C, C=O エステル), 166.20 (1C, C4-ウリジン), 152.64 (1C, C2-ウリジン), 152.52, 152.43 (1C, C4-ウリジン), 143.10, 142.95 (1C, C6-ウリジン), 131.26 (1C, CH-フェニル), 126.76 (1C, C-フェニル), 122.07, 122.08, 121.95 (1C, C-フェニル), 104.00, 103.95 (1C, C5-ウリジン) , 99.26, 99.17, 99.12 (1C, C4'-ウリジン) , 92.35, 92.15 (1C, C1'-ウリジン), 74.86 (1C, C3'-ウリジン), 70.65 (1C, C2'-ウリジン), 69.37, 69.30, 68.76 (1C,C5'-ウリジン), 67.31 (1C, C-シクロペンチル), 40.35, 40.24 (1C, CH_2-シクロペンチル), 39.51 (1C, CH_2-シクロペンチル), 25.19 (1C, CH_2-シクロペンチル), 25.10(1C, CH_2-シクロペンチル), 22.35 (2C, 2 CH_3-イソプロピル)。

【０２３４】

実施例４１

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－５）

【０２３５】

工程１：ロイシンエチルエステルホスホロルクロリダート（１２ｑ）

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（０．７６ml、５．１mmol）、Ｌ－ロイシンエチルエステル塩酸塩（１４ｑ、１．０００ｇ、５．１mmol）、乾燥ＴＥＡ（１．１ml、７．６mmol）及び乾燥ＤＣＭ（２０ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ｑを黄色の油状物（１．５８ｇ、収率９３％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 9.50, 9.72.

【０２３６】

工程２：アジド－ウリジン５′－Ｏ－［フェニル（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスファート（Ｉ－５）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）、１２ｑ（ＴＨＦ溶液０．２７／ｇ／mlの２．５ml、２．１mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製し、Ｉ－５を清澄な無色の油状物として得て、それを白色の泡状物（０．０１ｇ、収率３５％）に凝固させた。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ4.22, 4.25; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ8.32(1H, d, H6), 6.9-7.2(5H, m, Ar-H), 6.27(1H, dd, H1'), 5.68(1H, dd, H5), 4.3-4.5(2H, m, H2', H3'), 4.06(2H, q, CH_3-CH_2), 3.45(1H, t, NH-CH-CO_2Et)), 1.9(3H, m, CH_2-CH(CH_3)$_2$), 1.24(3H, t, CH_3- CH_2) 0.97-1.00(6H, m, CH_2-CH(CH_3)$_2$); ^{13}C NMR (CD_4OD): δ173.2,165.8, 156.7, 153.2, 142.1, 130.0, 128.7, 121.3,118.1, 111.1, 87.2, 82.2, 63,2, 58.3, 43.2, 42.8, 34.7, 25.8, 23.2, 22.9, 22.1, 11.1.

【０２３７】

実施例４２

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－２７）

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、４００mg、１．３２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液３．３ml、３．３mmol）、１２ｑ（１．０５ｇml、３．３１mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製し、Ｉ－２７を清澄な無色の油状物として得て、それを白色の泡状物（０．０１ｇ、収率３５％）に凝固させた。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ3.22, 3.53; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ8.10 (1H, d, H6), 6.9-7.2 (5H, m, Ar-H), 6.24 (1H, dd, H1'), 5.85 (1H, dd, H5), 4.2-4.3 (2H, m, H2', H3'), 3.96 (2H, q, CH_3-CH_2), 3.74 (1H, t, NH-CH-CO_2Et)), 1.6-1.8 (3H, m, CH_2-CH(CH_3)$_2$), 1.43 (3H, t, CH_3-CH_2) 0.96-1.00 (6H, m, CH_2-CH(CH_3)$_2$) ;^{13}C NMR (CD_4OD): δ168, 158, 143, 131.3, 126.7, 121.7, 121.6, 98.9, 97.2, 94.0, 74.8, 73.9, 62.7, 54.9, 31.1, 26.0, 23.5, 22.3, 14.8.

【０２３８】

実施例４３

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸イソプロピルエステル（Ｉ－５７）

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、４００mg、１．３２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液３．３ml、３．３mmol）、１２ｒ（１．０５ｇml、３．３１mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製してＩ－５７を白色の固体（０．０２４ｇ、収率３％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ4.35, 4.51; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ8.18 (1H, d, H6), 6.72-7.05 (5H, m, Ar-H), 6.32 (1H, dd, H1'), 5.76 (1H, dd, H5), 4.15-4.36 (2H, m, H2', H3'), 4.29 (1H, m, O-CH-(CH_3)$_2$), 3.56 (1H, t, NH-CH-CO_2Et)), 1.79 (2H, m, CH_2-CH(CH_3)$_2$), 1.35-1.48 (6H, m, O-CH-(CH_3)$_2$),) 0.95-1.1 (6H, m, CH_2-CH(CH_3)$_2$).

【０２３９】

実施例４４

｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－酢酸ベンジルエステル（Ｉ－５８）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、４００mg、１．３２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液３．３ml、３．３mmol）、１２ｒ（１．２６ｇml、３．３３mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーに

より、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する３回の分取ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－５８を白色の固体（０．０６ｇ、収率８％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ4.11, 4.34; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ_H 8.42 (1H, d, H6), 6.72-7.05 (5H, m, Ar-H), 6.32 (1H, dd, H1'), 5.76 (1H, dd, H5), 4.15-4.36 (2H, m, H2', H3'), 4.29 (1H, m, O-CH-$(CH_3)_2$), 3.56 (1H, t, NH-CH-CO_2Et)), 1.79 (2H, m, CH_2-CH($CH_3)_2$), 1.35-1.48 (6H, m, O-CH-$(CH_3)_2$),) 0.95-1.1 (6H, m, CH_2-CH$(CH_3)_2$);

【０２４０】

実施例４５

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸ベンジルエステル（Ｉ－１９）

【０２４１】

工程１：ロイシンベンジルエステルホスホロルクロリダート

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、０．５５ml、３．７mmol）、Ｌ－ロイシンベンジルエステルトルエンスルホナート（１４ｓ、１．０１ｇ、３．７mmol）、乾燥ＴＥＡ（１．０ml、７．４mmol）及び乾燥ＤＣＭ（２０ml）を使用して、実施例Ｂに記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ｓを、黄色の油状物（１．５０ｇ、収率９１％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ9.36, 9.60.

【０２４２】

工程２：アジド－シチジン５′－Ｏ－［フェニル（ベンジルオキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスファート（Ｉ－１９）

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、４００mg、１．３２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液３．３ml、３．３mmol）、１２ｓ（１．４１ｇ、３．３mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する３回の分取ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－１９を白色の固体（０．０４ｇ、収率３５％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ4.66, 5.00; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ7.82 (5H, m, Ar-H, 7.35(1H, s, H6), 7.28 (5H, m, Ar-H), 6.31 (1H, dd, H1'), 5.79 (1H, dd, H5), 5.19 (2H, s, CH_2-Ph), 4.1-4.3 (2H, m, H2', H3'), 4.1 (1H, t, NH-CH-CO_2Et)), 3.91 (2H, q, CH_3-CH_2), 1.5-1.7 (3H, m, CH_2-CH$(CH_3)_2$), 0.98 (6H, m, CH_2-CH$(CH_3)_2$) 175.8, 154.5, 131.33, 131.27, 130.72, 130.42, 129.8, 126.9, 126.8, 124.8, 121.9, 121.8, 121.7, 121.63, 121.57, 26.0, 25.8, 23.6, 23.5, 22.3, 21.9, 14.9, 14.86, 9.6.

【０２４３】

実施例４６

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－酪酸ベンジルエステル（Ｉ－３６）

【０２４４】

工程１：バリンベンジルエステルホスホロルクロリダート（１２ａｑ）

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．２２ml、８．２mmol）、Ｌ－バリンベンジルエステル塩酸塩（２．０００ｇ、８．２mmol）、乾燥ＴＥＡ（２．３ml、１６．４mmol）及び乾燥ＤＣＭ（２０ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａｑを黄色の油状物（２．９７ｇ、収率９５％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ10.30, 10.87

【０２４５】

工程２：

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、４００mg、１．３２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液３．３ml、３．３mmol）、１２ａｑ（１．２６ｇ、３．３mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する３回の分取ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－３６を白色の固体（０．０８ｇ、収率１０％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ5.36, 5.66; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ8.12 (1H, s, H6), 7.31 (5H, m, Ar-H), 7.2 (5H, m, Ar-H), 6.24 (1H, m, H1'), 5.89 (1H, m, H5), 5.21 (2H, s, CH_2-Ph), 4.3-4.4 (2H, m, H2', H3'), 3.52 (CH-$CH(CH_3)_2$), 2.10 (1H, m,-$CH(CH_3)_2$), 0.7-1.0 (m, 6H,-$CH(CH_3)_2$),).

【０２４６】

実施例４７

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－酪酸ベンジルエステル（Ｉ－４６）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．８ml、１．８mmol）、１２ａｑ（０．６６９ｇ、１．７５mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４　Ｃ１に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８８：１２）で展開する分取ＴＬＣクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－４６を白色の固体（０．０５５ｇ、収率１５％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ5.21, 5.40; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ8.20(1H, s, H6), 7.3-7.4(5H, m, Ar-H), 7.1-7.35(5H, m, Ar-H), 6.10(1H, m, H1'), 5.81(1H, m, H5), 5.27(2H, s, CH_2-Ph), 4.1-4.4(2H, m, H2', H3'), 3.62(CH-$CH(CH_3)_2$), 2.1-2.2(1H, m,-$CH(CH_3)_2$), 0.7- 1.0 (m, 6H,-$CH(CH_3)_2$),).

【０２４７】

実施例４８

（２Ｓ，３Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－３－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－１１）

【０２４８】

工程１：Ｌ－イソロイシンエチルエステル塩酸塩

Ｌ－イソロイシンエチルエステル塩酸塩を、Ｌ－イソロイシン（５．０ｇ、３８．１mmol）、塩化チオニル（８．３ml、１１．４４mmol）及びＥｔＯＨ（３３．５４ml、５７．１５mmol）を使用して、実施例１（Ｂ）の手順により調製した。エチルエステル１４ｔを無色の油状物（２．５ｇ、１４．９１mmol、３９％）として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ8.71 (3H, s, NH_3-アミノ酸エステル), 4.21 (2H, m, CH_2-エチル), 3.97 (1H, m, CHα), 2.15 (1H, m, CH-側鎖), 1.48 (2H, m, CH_2-側鎖) 1.25 (3H, s, CH_3-エチル), 1.04 (3H, s, CH_3-側鎖), 0.90 (3H, s, CH_3-側鎖).

【０２４９】

工程２：フェニル－（エトキシ－Ｌ－イソロイシニル）ホスホロクロリダート（１２ｔ）

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．００ml、６．７６mmol）、１４ｔ（１．４ｇ、６．７６mmol）、乾燥ＴＥＡ（１．８８ml、１３．５２mmol）及び

乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ｔを清澄な白色の固体（１．６ｇ、４．８mmol、７１％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ10.64, 10.01; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.26 (1H, m, CH-フェニル), 7.19 (2H, m, CH-フェニル), 7.16 (2H, m, CH-フェニル), 7.28 (1H, m, CH-フェニル), 4.76 (1H, m, NH), 4.15 (2H, m, CH_2-エチル, J=7.08 Hz), 3.89 (1H, m, CHα), 1.82 (1H, m, CH-側鎖), 1.43 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.16 (3H, m, CH_3-エチル), 0.87-0.86 (6H, 2 CH_3-側鎖).

【０２５０】

工程３：アジドーシチジン５′－Ｏ－［フェニル（エトキシ－Ｌ－イソ－ロイシニル）ホスファート（Ｉ－１１）

標記化合物を、４′－アジドーシチジン（１３ｂ、３００mg、０．９８６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．４６ml、２．４６mmol）及び１２ｔ（ＴＨＦ中の１M溶液２．４６ml、２．４６mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－１１を白色の固体（２０mg、０．０３４mmol、３％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ5.55, 5.30; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.62 (1H, m, H6-シチジン, J=7.7 Hz), 7.34 (2H, m, CH-フェニル), 7.23 (1H, m, CH-フェニル), 7.17 (2H, m, CH-フェニル), 6.14 (1H, m, H1'-シチジン, J=9.51 Hz), 5.83 (1H, m, H5-シチジン, J=7.7 Hz), 4.31 (2H, m, CH_2-エチル), 4.19 (1H, m, H2'-シチジン), 4.13 (1H, m, H3'-シチジン), 4.08 (2H, m, H5'-シチジン), 3.71 (1H, m, CHα), 1.74 (1H, m, CH-側鎖), 1.45 (2H, m, CH_2-側鎖) 1.15 (3H, m, CH_3-エチル), 0.85-0.82 (6H, m, 2 CH_3-側鎖).

【０２５１】

実施例４９

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸メチルエステル（Ｉ－１）

標記化合物を、６０／４０ 酢酸／水の混合物に溶解した４′－アジド－２′，３′－イソプロピリデンシチジン－５′－［フェニル－（メトキシ－Ｌ－アラニニル）］－ホスファート（ＩＶ－４、１４０mg、０．２４８mmol）を使用し、実施例７に従って調製して、９０℃に加熱した。溶媒を真空下で除去し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣ精製により精製して、Ｉ－１を白色の固体（３７mg、２２％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ4.71, 4.54; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ7.71-7.63 (1H, m, H-6), 7.39-7.35 (2H, m, Ph-CH), 7.28-7.20 (3H, m, Ph-CH), 6.20-6.14 (1H, dd, J=4.5及び14.5 Hz, H-1'), 5.94-5.87 (1H, m, H-5), 4.40-4.19 (4H, m, H-2', H-3'及びH-5'), 4.02-3.97 (1H, m, Ala-CH), 3.71 (3H, m, -OCH_3), 1.37-1.33 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ175.09, 175.04, 174.81, 174.75 (C=O), 167.17 (C-2), 157.72 (C-4), 151.53, 151.44, 151.43 (Ph-C), 142.62, 142.48 (C-6), 130.41 (Ar-C), 125.92 (Ar-C), 120.94, 120.88 (Ar-C), 98.27, 98.16, 98.14, 98.03 (C-5), 96.46 (C- 4'), 93.36, 92.94 (C-1'), 74.00, 73.83 (C-3'), 72.99 (C-2'), 68.31, 68.24, 68.19, 68.12 (C- 5'), 52.40 (OCH_3), 51.16, 51.01 (Ala-CH), 20.02, 19.93, 19.79, 19.69 (Ala-CH_3)。

【０２５２】

実施例５０

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸メチルエステル（Ｉ－５４）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）、乾燥ＴＨＦ（１０ml）及び１２ｃ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－５４を白色の固体（２９mg、収率１０％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.78, 4.57; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.68-7.61 (1H, m, H-6), 7.42-7.36 (2H, m, Ph-CH), 7.28-7.20 (3H, m, Ph-CH), 6.18-6.11 (1H, m, H-1'), 5.75-5.66 (1H, m, H-5), 4.42-4.35 (2H, m, H-2'及びH-3'), 4.23-4.16 (2H, m, H-5'), 4.06-3.95 (1H, m, Ala-CH), 3.70 (3H, m, -OCH_3), 1.38-1.33 (3H, m, AIa-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ 176.01, 175.96, 175.70 (C=O), 166.25 (C-2), 152.66, 152.59, 152.40, 152.31 (Ph-C), 143.12 (C-6), 131.32 (Ar-C), 126.82 (Ar-C), 121.80, 121.73 (Ar-C), 104.09, 104.01 (C-5), 99.19, 99.05, 98.92 (C-4'), 92.83, 92.44 (C- 1'), 74.00, 73.84 (C-3'), 74.20, 74.15, 74.04 (C-2'), 69.28, 69.21, 69.13, 69.06 (C-5'), 53.30 (-OCH_3), 52.03, 51.87 (Ala-CH), 20.91, 20.83, 20.68, 20.58 (Ala-CH_3).

【０２５３】

実施例５１

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－３２）

【０２５４】

工程１：フェニル－（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート（１２ｍ）

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、０．６３７ml、４．２７mmol）、Ｄ－アラニンベンジルエステルスルホン酸塩（１４ｍ、０．９ｇ、４．２７mmol）、乾燥ＴＥＡ（１．１９ml、８．５４mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ｍを澄明な油状物（１．１５ｇ、３．２５mmol、７６％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 9.29, 9.05; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.41 (6H, m, 5 CH-フェニル, 1 CH-ベンジル), 7.32-7.30 (4H, m, CH-ベンジル), 5.26 (2H, d, CH_2-ベンジル), 4.66 (1H, m, NH), 4.34 (1H, m, CHα), 1.57 (3H, m, CH_3-アラニン).

【０２５５】

工程２：アジド－シチジン５′－Ｏ－［フェニル（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスファート

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、３００mg、０．９８６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．４６ml、２．４６mmol）及び１２ｍ（ＴＨＦ中の１M溶液２．４６ml、２．４６mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－３１を白色の固体（２０mg、０．０３３mmol、３％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 4.80, 4.26; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.63 (1H, m, H6-シチジン, J=7.6 Hz), 7.35 (6H, m, 5 CH-フェニル, 1 CH-ベンジル), 7.23 (4H, m, CH-ベンジル), 6.15 (1H, m, H1'-シチジン), 5.89 (1H, m, H5-シチジン, J=7.6 Hz), 5.16 (2H, s, CH_2-ベンジル), 4.35 (2H, m, H5'-シチジン), 4.26 (1H, m, H2'-シチジン), 4.23 (1H, m, H3'-シチジン), 4.16 (1H, m, CHα), 1.34 (3H, m, CH_3-アラニン).

【０２５６】

実施例５２

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル（Ｉ－２４）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７４ml、１．７４mmol）及び１２ｄ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７４ml、１．７４mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－２４を白色の固体（１７mg、収率５％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.84, 4.61; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.69-7.62 (1H, m, H-6), 7.42-7.36 (2H, m, Ph-CH), 7.29-7.20 (3H, m, Ph-CH), 6.19-6.11 (1H, m, H-1'), 5.75-5.66 (1H, m, H-5), 4.82 (1H, s, H-2'), 4.25 (1H, m, H-3'), 4.17-4.12 (2H, m, H-5'), 4.00-3.92 (1H, m, Ala-CH), 1.38-1.32 (3H, m, Ala-CH_3), 1.29-1.23 (3H, m, CH_2CH_3).

【０２５７】

実施例５３

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸tert－ブチルエステル（Ｉ－５３）

【０２５８】

工程１：フェニル－（tert－ブトキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．６４０ml、１１．００mmol）、Ｄ－アラニンtert－ブチルエステル塩酸塩（１４ｊ、２．００ｇ、１１．００mmol）、乾燥ＴＥＡ（１．６１ml、２２．００mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ｊを、澄明な油状物（１．４３ｇ、４．４６mmol、４１％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 9.48, 9.30; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.37-7.12 (5H, m, 5 CH-フェニル), 4.84 (1H, m, NH), 4.80 (1H, m, CHα), 1.93 (9H, s, CH_3-tert-ブチル), 1.39 (3H, d, CH_3- アラニン, J=4.2 Hz).

【０２５９】

工程２：アジド－シチジン５′－Ｏ－［フェニル（tert－ブトキシ－Ｄ－アラニニル）ホスファート

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、２５０mg、０．８２１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．０５ml、２．０５４mmol）及び１２ｊ（ＴＨＦ中の１M溶液２．０５ml、２．０５４mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－５３を白色の固体（３．５mg、０．００３３mmol、１％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 4.91, 4.45; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.67 (1H, m, H6-シチジン, J=7.5 Hz), 7.45 (5H, m, CH-フェニル), 6.17 (1H, m, H1'-シチジン), 5.92 (1H, m, H5-シチジン, J=7.5 Hz), 4.40-4.18 (2H, m, H2'-シチジン, H3'-シチジン, H5'-シチジン), 3.85 (1H, m, CHα), 1.45 (9, s, CH_3-tert-ブチル), 1.37 (3H, m, CH_3-アラニン); MS(ES) m/e: 590 (MNa^+, 100%); 精密質量: $C_{22}H_{30}N_7O_9NaP$ 要求値590.1761, 実測値590.1740.

【０２６０】

実施例５４

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒド

ロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－１３）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７５ml、１．７５mmol）及び１２ａｎ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７５ml、１．７５mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－１３を白色の固体（２９mg、収率７％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.80, 4.54; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.65-7.58 (1H, m, H-6), 7.36-7.34 (7H, m, Ph-CH), 7.26-7.19 (3H, m, Ph-CH), 6.17-6.13 (1H, m, H-1'), 5.72-5.64 (1H, m, H-5), 5.16 (2H, s, Bn-CH_2), 4.35 (2H, m, H-2'及びH-3'), 4.17-4.12 (2H, m, H-5'), 4.05 (1H, m, Ala-CH), 1.41-1.34 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ 176.98, 174.97, 174.89 (C=O), 166.34 (C-4), 152.66, 152.31 (Ph-C), 143.04, 142.82 (C-6), 137.77, 173.58 (Ar-C), 131.30 (Ar-C), 130.51, 130.00, 129.92, 129.70 (Ar-C), 126.77 (Ar-C), 124.25 (Ar-C), 122.02 (Ar-C), 121.96, 1221.82, 121.78, 121.72 (Ar-C), 104.10, 104.00 (C-5), 99.04, 98.91 (C-4'), 92.80, 92.33 (C-1'), 74.24, 74.14, 74.05 (C-2'及びC-3'), 69.28 (C-5'), 68.46, 68.06 (Bn-CH_2), 52.20, 52.02 (Ala-CH), 21.89, 21.82, 20.87, 20.78 (Ala-CH_3).

【０２６１】

実施例５５

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－４０）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４０２mmol）及びフェニル（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート（１２ｍ、ＴＨＦ中の１M溶液２．１０ml、２．１０mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－４０を白色の固体（１００mg、０．１７２３mmol、１６％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 4.89, 4.29; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.61 (1H, m, H6-ウリジン), 7.36 (7H, m, CH-フェニル), 7.25 (3H, m, CH-フェニル), 6.15 (1H, m, H1'-ウリジン), 5.68 (1H, m, H5-ウリジン), 5.17 (2H, s, CH_2-ベンジル), 4.38 (1H, m, H3'-シチジン), 4.32 (1H, m, H2'-シチジン), 4.23 (2H, m, H5'-シチジン), 4.05 (1H, m, CHα), 1.36 (3H, m, CH_3-アラニン); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ 175.34, 175.29, 175.07, 175.01 (1C, C=O エステル), 166.22 (1C, C4-ウリジン), 152.65, 152.56, 152.40, 152.36, 152.31, 152.27 (1C, C2-ウリジン), 142.94, 142.86 (1C, C6-ウリジン), 137.60, 137.54 (1C, C-フェニル), 131.31 (2C, CH-フェニル), 130.00 (2C, CH-フェニル), 129.79, 129.76, 129.72 (2C, CH-フェニル), 126.79 (1C, CH-フェニル), 121.83, 121.77, 121.71, 121.64 (2C, CH-フェニル), 104.03,103.99 (1C, C5-ウリジン), 99.11, 98.98 (1C, C4'-ウリジン), 92.69, 92.43 (1C, C1'-ウリジン), 74.22, 74.16 (1C, C3'-ウリジン), 74.13, 73.93 (1C, C2'-ウリジン), 69.28, 69.21 (1C, CH_2-ベンジル), 68.71, 68.65, 68.54, 68.48 (1C, C5'-ウリジン), 52.17, 51.92 (1C, CHα), 20.80, 20.70, 20.59 (1C, CH_3-側鎖): MS(ES) m/e: 625.1 (MNa^+, 100%); 精密質量: $C_{25}H_{27}N_6O_{10}NaP$ 要求値625.1424, 実測値625.1424.

【０２６２】

実施例５６

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－

３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル（Ｉ－６０）

【０２６３】

工程１：Ｄ－アラニンイソ－プロピルエステル塩酸塩

Ｄ－アラニンイソ－プロピルエステル塩酸塩を、Ｄ－アラニン（７．０ｇ、７８．６mmol）、塩化チオニル（１１．４２ml、１５７．２mmol）及びＩＰＡ（９０ml、１．１７８mmol）を使用して、実施例１（Ｂ）の手順により調製した。イソ－プロピルエステル１４ａｐを白色の固体（８．３ｇ、４９．７０mmol、６４％）として得た。

^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 8.70 (3H, s, NH_3^+-アミノ酸エステル), 4.87 (1H, m, CH-イソ-プロピル, J=6.3 Hz), 1.54 (3H, m, CH_3-アラニン), 1.25 (6H, d, CH_3 イソ-プロピル, J=6.3 Hz).

【０２６４】

工程２：フェニル－（イソプロポキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．７９ml、１２．０mmol）、１４ａｐ（２．０ｇ、１２．０mmol）、乾燥ＴＥＡ（３．３４ml、２４．０mmol）及び乾燥ＤＣＭ（２５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａｐを清澄な黄色の油状物（０．７７ｇ、２．５２mmol、２１％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 9.41, 9.09; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.43 (2H, m, CH-フェニル), 7.25 (1H, m, CH-フェニル), 6.80 (2H, m, CH-フェニル), 5.00 (1H, m, NH), 4.97 (1H, m, CH-イソプロピル), 1.48 (3H, m, CH_3-アラニン), 1.27 (6H, m, CH_3-イソプロピル).

【０２６５】

工程３：アジド－ウリジン５′－Ｏ－［フェニル（イソプロポキシ－シクロペンチルグリシニル）］ホスファート（Ｉ－６０）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．０ml、１．０５２mmol）及び１２ａｐ（ＴＨＦ中の１M溶液１．０ml、１．０５２mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－６０を白色の固体（１９．７mg、０．０３５５mmol、４％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 4.97, 4.41; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.71 (1H, m, H6-ウリジン), 7.30 (2H, m, CH-フェニル), 7.27 (1H, m, CH-フェニル), 7.20 (2H, m, CH-フェニル), 6.18 (1H, m, H1'-ウリジン), 5.66 (1H, m, H5-ウリジン), 4.98 (1H, m, CH-イソプロピル, J=3.4 Hz), 4.42 (1H, m, H2'-ウリジン), 4.37 (1H, m, H3'-ウリジン), 4.24 (2H, m, H5'-ウリジン), 1.45 (3H, m, CH_3-アラニン), 1.24 (6H, d, 2 CH_3-イソプロピル, J=3.4 Hz).

【０２６６】

実施例５７

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸イソプロピルエステル（Ｉ－１４）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、１００mg、０．３５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液０．８７ml、０．８７mmol）及び１２ｅ（ＴＨＦ中の１M溶液０．８７、０．８７mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－１４を白色の固体（３３．６mg、収率１７％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.87, 4.64; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.64 (1H, m, H-6), 7.39 (2H, m, Ph-CH), 7.29 (3H, m, Ph-CH), 6.15 (1H, m, H-1'), 5.66 (

1H, m, H-5), 4.97 (1H, s, H-2'), 4.37 (2H, m, イソ-Pr-CH及びH-3'), 4.17-4.12 (2H, m, H-5'), 3.99-3.92 (1H, m, Ala-CH), 1.34 (3H, m, Ala-CH_3), 1.24 (6H, m, イソ-Pr-CH_3).

【０２６７】

実施例５８

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ｓｅｃ－ブチルエステル（Ｉ－６２）

【０２６８】

工程１：Ｄ－アラニン２－ブチルエステルｐ－トルエンスルホナート塩

Ｄ－アラニン２－ブチルエステルｐ－トルエンスルホナート塩を、Ｄ－アラニン（５．０ｇ、５６．１mmol）、ｐＴｓＯＨ一水和物（１１．７４７ｇ、６１．７mmol）、２－ブタノール（２６ml、２８０mmol））及びトルエン（５０ml）から、実施例１（Ｃ）の手順により調製した。生成物１４ｋを白色の固体（１２．４４ｇ、３９．２mmol、７０％）として単離した。

^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ8.49 (3H, s, NH_3^+-アミノ酸エステル), 7.85 (2H, d, トシラート, J=8.0 Hz), 7.15 (2H, d, CH-トシラート, J=8.0 Hz), 4.20-4.00 (2H, CHα, CH-2-ブチル), 2.42 (3H, s, CH_3-トシラート), 1.49 (3H, d, CH_3-アラニン, J=9.0 Hz), 1.24-1.20 (5H, m, CH_2-2-ブチル, CH_3-2-ブチル), 0.94 (3H, m, CH_3-2-ブチル).

【０２６９】

工程２：フェニル－（２－ブトキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、１．４０ml、９．４５mmol）、１４ｋ（３．０ｇ、９．４５mmol）、乾燥ＴＥＡ（２．６３ml、１８．９０mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ｋを清澄な黄色の油状物（２．７０ｇ、８．４４mmol、７１．９３％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ9.51, 9.32; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.37-7.12 (5H, m, 5 CH-フェニル), 4.96-4.76 (1H, m, NH, CHα), 4.05 (1H, m, CH-2-ブチル), 1.41 (3H, d, CH_3-アラニン), 1.24-1.19 (5H, m, CH_2-2-ブチル, CH_3-2-ブチル), 0.92 (3H, m, CH_3-2-ブチル).

【０２７０】

工程３：アジド－ウリジン５′－Ｏ－［フェニル（２－ブトキシ－Ｄ－アラニニル）ホスファート（Ｉ－６２）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４０２mmol）及び１２ｋ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４０ml、１．４０２mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗生成物を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－６２を白色の固体（１８．２mg、０．０３３mmol、５％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ4.97, 4.96, 4.45, 4.41; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.70 (1H, m, H6-シチジン, J=10.0 Hz), 7.42-7.21 (5H, m, CH-フェニル), 6.15 (1H, m, H1'-シチジン), 5.72 (1H, m, H5-シチジン, J=10.0 Hz), 4.40-4.15 (2H, m, H2'-シチジン, H3'-シチジン, H5'-シチジン), 3.91 (1H, m, CHα), 1.61 (3H, d, CH_3-アラニン), 1.40-1.19 (5H, m, CH_2-2- ブチル, CH_3-2-ブチル), 0.91 (3H, m, CH_3-2-ブチル); ^{13}C NMR dept (d_4-CH_3OH): δ143.03, 142.94 (1C, C6-ウリジン), 131.32 (1C, CH-フェニル), 121.86, 121.79 (2C, CH-フェニル), 121.72, 121.66 (2C, CH-フェニル), 104.05 (1C, C5-シチジン), 92.60-92.43 (1C, C1'-ウリジン), 75.30, 74.84 (1C, C3'-ウリジン), 74.27, 74.15, 74.09, 74.04 (1C, C2'-ウリジン), 69.26 (1C, C5'-ウリジン), 68.86 (1C, CH-2-ブチル), 52.01 (1C, CH-α), 30.20, 30.16 (1C, CH_2-2-ブチル), 20.53, 20.47 (1C

, CH_3-側鎖), 20.18, 20.14 (1C, CH_3-2-ブチル), 20.05, 19.97 (1C, CH_3-2-ブチル).

【０２７１】

実施例５９

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ドデシルエステル（Ｉ－６４）

工程１：Ｄ－アラニンドデシルエステルｐ－トルエンスルホナート塩

Ｄ－アラニンドデシルエステルｐ－トルエンスルホナート塩（１４１）を、Ｄ－アラニン（２．５ｇ、２８．０mmol）、ＴｓＯＨ一水和物（５．８７ｇ、３０．９mmol）、ドデシルアルコール（１３．０ｇ、２８０mmol）及びトルエン（５０ml）から、実施例１（Ｃ）の手順により調製した。生成物を白色の固体（７．９２ｇ、１８．４８mmol、６６％）として単離した。

^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 8.45 (3H, s, NH_3^+-アミノ酸エステル), 7.82 (2H, d, トシラート, J=8.1 Hz), 7.19 (2H, d, CH-トシラート, J=8.1 Hz), 4.16-4.00 (3H, CHα, CH_2-ドデシル), 2.40 (3H, s, CH_3-トシラート), 1.49 (3H, d, CH_3-アラニン, J=7.2 Hz), 1.30 (22H, m, CH_2-ドデシル), 0.94 (3H, t, CH_3-ドデシル, J=6.3 Hz).

【０２７２】

工程２：フェニル－（ドデシルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、０．５２１ml、３．４９mmol）、Ｄ－アラニンドデシルエステルトシラート塩（１４１、１．５ｇ、３．４９mmol）、乾燥ＴＥＡ（０．９５９mL、６．８８mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２１を澄明な油状物（１．００ｇ、２．３４mmol、６７％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 9.38, 9.15; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.41-7.19 (5H, m, 5 CH-フェニル), 4.78 (1H, m, NH), 4.25-4.00 (3H, m, CHα, CH_2-ドデシル), 1.54 (3H, m, CH_3-アラニン), 1.28 (22H, m, 11 CH_2-ドデシル), 0.91 (3H, t, CH_3-ドデシル, J=6.3 Hz).

【０２７３】

工程３：アジド－シチジン５′－Ｏ－［フェニル（ドデシルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスファート

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、２００mg、０．６５７mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．６４ml、１．６４０mmol）及び１２１（ＴＨＦ中の１M溶液１．６４ml、１．６４mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－６４を白色の固体（２２．６mg、０．０３３mmol、５％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 4.80, 4.33; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ_H 7.65 (1H, m, H6-シチジン, J=9.0 Hz), 7.42-7.18 (5H, m, 5H, CH-フェニル), 6.18 (1H, m, H1'-シチジン), 5.90 (1H, m, H5-シチジン), 4.40-3.95 (2H, m, H2'-シチジン, H3'-シチジン, H5'-シチジン, CHα, CH_2-ドデシル), 1.54 (3H, m, CH_3-アラニン), 1.30 (22H, m, 11 CH_2-ドデシル), 0.92 (3H, t, CH_3-ドデシル, J=6.5 Hz).

【０２７４】

実施例６０

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ドデシルエステル（Ｉ－６３）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４０ml、１．４０２mmol）及びフェニル（ドデシル－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート（１２１、ＴＨＦ中の１M溶液１．４０ml

、１．４０２mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９５：５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－６３を白色の固体（１８．２mg、０．０３３mmol、４％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 4.92, 4.38; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.67 (1H, m, H6-ウリジン, J=8.7 Hz), 7.42-7.22 (5H, m, 5H, CH-フェニル), 6.15 (1H, m, H1'-シチジン), 5.73 (1H, m, H5-シチジン, J=8.7 Hz), 4.40-3.95 (2H, m, H2'-シチジン, H3'-シチジン, H5'-シチジン, CHα, CH_2-ドデシル), 1.64 (3H, m, CH_3-アラニン), 1.30 (22H, m, 11 CH_2- ドデシル), 0.92 (3H, t, CH_3-ドデシル).

【０２７５】

実施例６１

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチルスルファニル－酪酸エチルエステル（Ｉ－４８）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．８０ml、１．８mmol）、フェニル（エトキシ－Ｌ－メチノニル）ホスホロクロリダート（１２ｘ、０．６１５ｇ、１．７５mmol）及びＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－４８を白色の固体（０．４２ｇ、０．０７mmol、１０％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ 4.23, 4.35; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ 8.21 (1H, d, H6), 6.7-7.1 (5H, m, Ar-H), 6.02 (1H, dd, H1'), 5.76 (1H, dd, H5), 4.08 (2H, q, O-CH_2-CH_3), 3.6-3.9 (2H, m, H2', H3'), 3.29 (1H, t, NH-CH-CO_2Et)), 2.3-2.4 (4H, m, CH_2, CH_2-S-CH_3), 1.98 (3H, s, S-CH_3) 1.28 (3H, t, OCH_2-CH_3)

【０２７６】

実施例６２

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチルスルファニル－酪酸エチルエステル（Ｉ－４７）

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、４００mg、１．３２mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液３．３ml、３．３mmol）、フェニル（エトキシ－Ｌ－メチノニル）ホスホロクロリダート（１２ｘ、１．１６ｇ、３．３mmol）及びＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－４７を白色の固体（０．２３ｇ、０．０３８mmol、３％）として得た。

^{31}P NMR (CD_4OD): δ 4.01, 4.27; ^{1}H NMR (CD_4OD): δ 7.96 (1H, d, H6), 6.5-7.1 (5H, m, Ar-H), 6.23 (1H, dd, H1'), 5.94 (1H, dd, H5), 4.15 (2H, q, O-CH_2-CH_3), 3.7-3.9 (2H, m, H2', H3'), 3.39 (1H, t, NH-CH-CO_2Et)), 2.2-2.45 (4H, m, CH_2, CH_2-S-CH_3), 2.07 (3H, s, S-CH_3) 1.21 (3H, t, OCH_2-CH_3)

【０２７７】

実施例６３

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ｝－ペンタン二酸ジエチルエステル（Ｉ－８３）

【０２７８】

工程１：フェニル－（エトキシ－Ｌ－エチルアスパルチル）ホスホロクロリダート
標記化合物を、フェニルジクロロホスファート（１１ａ、０．６７０ml、４．４９mmol）、Ｌ－エチルアスパラタートエチルエステル塩酸塩（１４ｙ、１．０ｇ、４．４９mmol）、乾燥ＴＥＡ（１．２５ml、８．９８mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ｙを、澄明な油状物（１．１３７ｇ、３．１４３mmol、７０％）として得た。
^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ9.78, 9.54; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.31-7.06 (5H, m, 5 CH-フェニル), 4.86 (1H, m, NH), 4.25-4.00 (5H, m, CHα, CH_2-エチル, CH_2-エチル 側鎖), 2.78 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.23 (6H, m, CH_3-エチル, CH_3-エチル側鎖).

【０２７９】

工程２：アジド－シチジン５′－Ｏ－［フェニル（エトキシ－Ｌ－エチルアスパルチル）ホスファート
標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、３００mg、０．９８６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．９７ml、１．９７２mmol）及び１２ｙ（ＴＨＦ中の１M溶液１．９７ml、１．９７２mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－８３を白色の固体（３０．１５mg、０．０４９３mmol、５％）として得た。
^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ4.67, 4.40; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.70 (1H, m, H6-シチジン), 7.40-7.16 (5H, m, CH-フェニル), 6.16 (1H, m, H1'-シチジン), 5.85 (1H, m, H5-シチジン), 4.40-4.00 (8H, m, H2'-シチジン, H3'-シチジン, H5'-シチジン, CHα, CH_2-エチル, CH_2-エチル側鎖), 2.78 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.23 (6H, m, CH_3-エチル, CH_3-エチル側鎖); MS (ES) m/e: 634.1 (MNa^+, 100%); 精密質量: $C_{23}H_{30}N_7O_{11}NaP$ 要求値634.1639, 実測値634.1624.

【０２８０】

実施例６４
（Ｓ）－１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－ピロリジン－２－カルボン酸エチルエステル（ＩＩＩ－１）
標記化合物を、６０／４０ 酢酸／水の混合物に溶解した４′－アジド－２′，３′－イソプロピリデンシチジン－５′－［フェニル－（エトキシ－Ｌ－プロリニル）］－ホスファート（７０mg、０．１０５mmol）から、実施例７に従って調製して、９０℃に加熱した。真空下で溶媒を除去し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）で展開する分取ＴＬＣ精製により精製して、ＩＩＩ－１を白色の固体（１４mg、３５％）として得た。
^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ2.79, 2.43; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ7.72-7.61 (1H, dd, J=7.1, 25.0 Hz, H-6), 7.42-7.36 (2H, m, Ph-CH), 7.31-7.20 (3H, m, Ph-CH), 6.21-6.02 (1H, dd, J=4.6, 50 Hz, H-1'), 5.93-5.86 (1H, dd, J=14.2, 8.1 Hz, H-5), 4.45-4.09 (6H, m, H-5', Pro-CH及びAla-CH), 3.46-3.34 (2H, m, CH_2CH_3), 2.28-2.14 (1H, m, Pro-CH), 2.05-1.82 (3H, m, Pro-CH), 1.33-1.20 (3H, m, CH_2CH_3).

【０２８１】

実施例６５
（Ｓ）－１－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリル｝－ピロリジン－２－カルボン酸エチルエステル（ＩＩＩ－２）
標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４４０ml、１．４０mmol）、乾燥ＴＨＦ（１０ml）、乾燥ＴＨＦ（１０ml）及び１２ａｍ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４０ml、１．４０mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨの勾

配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、続いてＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、ＩＩＩ－２を白色の固体（１７mg、収率５％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 2.83, 2.46; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.71-7.61 (1H, dd, J=8.1, 19.0 Hz, H-6), 7.43-7.38 (2H, m, Ph-CH), 7.31-7.21 (3H, m, Ph-CH), 6.19-6.05 (1H, dd, J=5.4, 37 Hz, H-1'), 5.77-5.65 (1H, dd, J=25.1, 8.2 Hz, H- 5), 4.43-4.27 (3H, m, H-5'及びPro-CH) 4.26-4.11 (4H, m, Pro-CH及びAla-CH), 3.34- 3.31 (2H, m, CH_2CH_3), 2.29-2.17 (1H, m, Pro-CH), 2.04-1.85 (3H, m, Pro-CH), 1.32- 1.22 (3H, m, CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ 175.13 (C=O), 166.22 (C-4), 158.87 (C-2), 152.46 (Ph-C), 142.98, 142.77 (C-6), 131.46, 131.33 (Ar-C), 126.85 (Ar-C), 121.75, 121.69, 121.44, 121.38 (Ar-C), 103.90 (C-5), 98.97, 98.85 (C-4'), 92.83, 92.27 (C- 1'), 74.25, 74.01, 73.83 (C-2'及びC-3'), 69.57 (C-5'), 62.93, 62.78 (Pro-CH), 62.25, 62.16 (Pro-CH), 32.84, 32.72 (Pro-CH), 26.54, 26.42 (Pro-CH), 14.85 (CH_2CH_3).

【０２８２】

実施例６６

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－１６）

【０２８３】

工程１：ｐ－クロロ－フェニルジクロロホスファート

ｐ－クロロ－フェニルジクロロホスファートを、ｐ－クロロフェノール（３．０ｇ、０．０２３mol）、ＰＯＣｌ$_3$（２．１７ml、０．０２３mol）及びＴＥＡ（３．２５ml、０．０２３mol）及び乾燥Ｅｔ$_2$Ｏ（２５ml）から、実施例２に記載のように調製した。ジクロロホスファート１１ｂを黄色の清澄な油状物（４．１５ｇ、０．０１６９mol、４０％）として得て、更に精製しないで使用した。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ 5.00; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.44 (2H, m, CH-フェニル), 7.30 (2H, m, CH-フェニル).

【０２８４】

工程２：ｐ－クロロ－フェニル（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｂ）

標記化合物を、ｐ－クロロフェニルジクロロホスファート（１１ｂ、１．８８ml、７．６６mmol）、Ｌ－ロイシンエチルエステル塩酸塩（１４ｑ、１．５ｇ、７．６６mmol）、乾燥ＴＥＡ（２．１４ml、１５．３２mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３Ｂに記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａｂを澄明な油状物（２．１６ｇ、５．８７mmol、７７％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ_p 9.75, 9.73; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ_H 7.23 (2H, m, CH-フェニル), 7.12 (2H, m, CH-フェニル), 4.37 (1H, m, NH), 4.13 (2H, m, CH_2-エチル), 3.99 (1H, m, CH-α, 1.78 (1H, m, CH-側鎖), 1.53 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.16 (6H, m, CH_3-側鎖), 0.82 (3H, m, CH_3-エチル).

【０２８５】

工程３：アジド－シチジン５′－Ｏ－［ｐ－クロロ－フェニル（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスファート

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、３５０mg、１．１５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液２．８７ml、２．８７６mmol）及び１２ａｂ（１．０６ｇ、２．８８mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－１６を白色の固体（１００mg、０．１６２mmol、１４％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ_p 5.19, 4.92; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.74 (1H, m, H6-シチジ

ン，J=7.4 Hz)，7.36 (2H，m，CH-フェニル)，7.24 (2H，m，CH-フェニル)，6.15 (1H，m，H1'シチジン)，5.96 (1H，m，H5-シチジン，J=7.4 Hz)，4.37 (1H，m，H2'-シチジン)，4.25 (1H，m，H3'-シチジン)，4.15 (2H，m，CH_2-エチル)，4.13 (2H，m，H5'-シチジン)，3.88 (1H，m，CH-α)，1.73 (1H，m，CH-側鎖)，1.55 (2H，m，CH_2-側鎖)，1.25 (3H，m，CH_3-側鎖)，1.19 (3H，m，CH_3-側鎖)，0.90 (3H，m，CH_3-エチル)；MS (ES) m/e：638.1 (MNa^+，100%)；精密質量：$C_{23}H_{31}N_7O_9NaPCl$ 要求値638.1495，実測値638.1507.

【０２８６】

実施例６７

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－３０）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２５０mg、０．８７６mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７５ml、１．７５３mmol）及び１２ａｂ（０．６４４ｇ、１．７５３mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－３０を白色の固体（１００mg、０．１６２mmol、１４％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH)：3.76，3.46；^1H NMR (d_4-CH_3OH)：δ7.67 (1H，m，H6-シチジン，J=10.4 Hz)，7.38 (2H，d，CH-フェニル，J=9.0 Hz)，7.26 (2H，d，CH-フェニル，J=9.0 Hz)，6.15 (1H，m，H1'シチジン)，5.72 (1H，m，H5-シチジン，J=10.4 Hz)，4.38 (1H，m，H2'-シチジン)，4.36 (1H，m，H3'-シチジン)，4.17 (2H，m，CH_2-エチル)，4.13 (2H，m，H5'-シチジン)，3.89 (1H，m，CH-α)，1.73 (1H，m，CH-側鎖)，1.55 (2H，m，CH_2-側鎖)，1.26 (3H，m，CH_3-側鎖)，1.23 (3H，m，CH_3-側鎖)，0.91 (3H，m，CH_3-エチル)；MS (ES) m/e：639.1 (MNa^+，100%)；精密質量：$C_{23}H_{31}N_7O_9NaPCl$ 要求値639.1348，実測値639.1347.

【０２８７】

実施例６８

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－４５）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）、乾燥ＴＨＦ（１０ml）、及び１２ｚ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－４５を白色の固体（２５mg、収率６％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz，d_4-MeOH)：δ4.81，4.67；^1H NMR (300 MHz，d_4-MeOH)：δ7.57-7.49 (1H，m，H-6)，7.27-7.20 (7H，m，Ph-CH)，7.16-7.08 (2H，m，Ph-CH)，6.06-5.95 (1H，m，H-1')，5.64-5.55 (1H，m，H-5)，5.05 (2H，m，Bn-CH_2)，4.28 (2H，m，H-5')，4.15-4.03 (2H，m，H-2'及びH-3')，3.99-3.89 (1H，m，Ala-CH)，1.32-1.20 (3H，m，Ala-CH_3)；^{13}C NMR (75.5 MHz，d_4-MeOH)：δ173.19，173.14，172.90，172.83 (C=O)，164.22 (C-2)，150.61，150.53 (Ph-C)，145.80，145.70 (C-6)，141.23，141.01 (Ar-C)，135.54 (Ar-C)，129.98，129.19，128.59 (Ar-C)，127.99，127.76，127.21，127.70 (Ar-C)，126.37 (Ar-C)，121.43，121.36 (Ar-C)，116.05 (Ar-C)，102.04，101.95 (C-5)，97.08，96.96，96.83 (C-4')，91.21，90.75 (C-1')，72.09，71.93 (C-3')，67.38，67.21，67.15，66.46 (C-2')，66.46 (Bn-CH_2)，50.15，50.00 (Ala-CH)，18.86，18.77，18.63，18.52 (Ala-CH_3).

【０２８８】

実施例６９
（Ｒ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－５１）
【０２８９】
工程１：ｐ－クロロ－フェニル－（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート
標記化合物を、ｐ－クロロフェニルジクロロホスファート（１１ｂ、１．４０ml、５．６９mmol）のＤＣＭ中の１M溶液５．７ml、Ｄ－アラニンベンジルエステルトシラート塩（１４ｍ、２ｇ、５．６９mmol）、乾燥ＴＥＡ（１．６ml、１１．３８mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａａを、澄明な油状物（２．１６ｇ、５．８７mmol、７７％）として得た。
^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ9.37, 9.11; ^{1}H NMR δ_H ($CDCl_3$): 7.39 (9H, m, CH-フェニル),5.18 (2H, d, CH_2-ベンジル), 4.52 (1H, m, NH), 4.18 (1H, m, CH-α), 1.45 (3H, m, CH_3-側鎖).
【０２９０】
工程２：アジド－ウリジン５′－Ｏ－［ｐ－クロロ－フェニル（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）ホスファート
標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２１５mg、０．７５４mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．１ml、１．１３０mmol）及びｐ－クロロ－フェニル－（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート（１２ａａ、０．４００ｇ、２．８８mmol）の１M溶液１．１mlを使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開するシリカゲルでの分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－５１を白色の固体（１０mg、０．１６２mmol、２％）として得た。
^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ_p 4.92, 4.43; ^{1}H NMR ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.62 (1H, m, H6-シチジン), 7.36 (6H, m, CH-フェニル), 7.24 (3H, m, CH-フェニル), 6.12 (1H, m, H1'シチジン), 5.70 (1H, t, H5-シチジン, J=7.41 Hz), 5.16 (2H, CH_2-ベンジル), 4.39 (1H, m, H2'-シチジン), 4.22 (1H, m, H3'-シチジン), 4.15 (2H, m, CH_2-エチル), 4.05 (2H, m, H5'- シチジン), 3.68 (1H, m, CH-α), 1.35 (3H, m, CH_3-側鎖); ms (ES) m/e: 659.0 (MNa^+, 100%); 精密質量: $C_{25}H_{26}N_6O_{10}NaPCl$ 要求値659.1029, 実測値659.1034.
【０２９１】
実施例７０
（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－クロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－１７）
【０２９２】
工程１：３，４－ジクロロ－フェニルジクロロホスファート
３，４－ジクロロ－フェニルジクロロホスファートを、ｐ－クロロフェノール（３．７９ｇ、０．０２３mol）、ＰＯＣｌ$_3$（２．１７ml、０．０２３mol）及びＴＥＡ（３．２５ml、０．０２３mol）及び乾燥Ｅｔ$_2$Ｏ（２５ml）から、実施例２に記載のように調製した。ジクロロホスファート１１ｃを黄色の清澄な油状物（２．９３ｇ、０．０１０５mol、４５％）として得て、更に精製しないで使用した。
^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ4.79; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.41 (1H, m, CH-フェニル), 7.38 (1H, m, CH-フェニル), 7.33 (1H, m, CH-フェニル).
【０２９３】

工程２：３，４－ジクロロ－フェニル－（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、３，４－ジクロロ－フェニルジクロロホスファート（１１ｃ、ＤＣＭ中の１Ｍ溶液７．６ml、２．１４ｇ、７．６６mmol）、Ｌ－ロイシンエチルエステル塩酸塩（１４ｑ、１．５ｇ、７．６６mmol）、乾燥ＴＥＡ（２．１４ml、１５．３２mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａｃを澄明な油状物（２．２８ｇ、５．６６mmol、７５％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ9.84, 9.78;1H NMR ($CDCl_3$): δ7.41 (1H, m, CH-フェニル), 7.38 (1H, m, CH-フェニル), 7.33 (1H, m, CH-フェニル), 4.59 (1H, m, NH), 4.28 (1H, m, CHα), 4.09 (2H, m, CH_2-エチル), 3.88 (1H, m, CH-a), 1.70 (1H, m, CH-側鎖), 1.45 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.03 (6H, m, CH_3-側鎖), 0.78 (3H, m, CH_3-エチル).

【０２９４】

工程３：アジド－シチジン５′－Ｏ－［３，４－ジクロロ－フェニル（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスファート

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、３５０mg、１．１５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液２．８７ml、２．８７６mmol）及び３，４－ジクロロ－フェニル－（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｃ、１．０６ｇ、２．８８mmol）の１Ｍ溶液２．８７mlを使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－１７を白色の固体（４０mg、０．０６１mmol、５％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ5.27, 4.99; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.70 (1H, m, H6-シチジン, J=7.5 Hz), 7.54-7.48 (2H, m, CH-フェニル), 7.25, 7.18 (1H, m, CH-フェニル), 6.13 (1H, m, H1'シチジン), 5.93 (1H, t, H5-シチジン, J=7.5 Hz), 4.39 (1H, m, H2'-シチジン), 4.28 (1H, m, H3'-シチジン), 4.13 (2H, m, CH_2-エチル), 4.11 (2H, m, H5'-シチジン), 3.89 (1H, m, CH-α), 1.74 (1H, m, CH-側鎖), 1.56 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.28 (3H, m, CH_3-側鎖), 0.90 (3H, m, CH_3-エチル); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ175.19 (1C, C=Oエステル), 168.05 (1C, C4-シチジン), 156.62 (1C, C2-シチジン), 151.31 (1C, C-フェニル), 143.96, 143.49 (1C, C6-シチジン), 132.70 (2C, CH-フェニル), 131.85 (1C, CH-フェニル), 124.17, 124.10 (1C, CH-フェニル), 122.32, 122.13, 122.06 (1C, CH-フェニル), 98.96, 98.83 (1C, C5-シチジン), 97.35, 97.23 (1C, C4'-シチジン), 94.14 (1C, C1'-シチジン), 74.84, 74.55 (1C, C3'-シチジン), 73.94, 73.81 (1C, C2'-シチジン), 69.65, 69.58 (1C, C5'-シチジン), 62.87, 62.78 (1C, CH_2-エチル), 55.05, 54.98 (1C, CH-α), 44.38, 44.29 (1C, CH_2-側鎖), 26.04, 25.91 (1C, CH-側鎖), 23.68, 23.62, 23.52 (1C, CH_3-側鎖), 22.23, 21.84 (1C, CH_3-側鎖), 14.86 (1C, CH_3-エチル); MS (ES) m/e: 672.1 (MNa^+, 100%), 674.1 (MNa^+, 48%); 精密質量: $C_{23}H_{30}N_7O_9NaPCl_2$ 要求値672.1101, 実測値672.1117.

【０２９５】

実施例７１

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３，４－ジクロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－３１）

【０２９６】

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２５０mg、１．７５３５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液１．７５ml、１．７５３mmol）及び３，４－ジクロロ－フェニル－（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｃ、０．７０６ｇ、１．７５３mmol）の１Ｍ溶液２．８７mlを使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物をＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開するシリカゲルでの分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－３１を白色の固体（４０mg、０．０６１

mmol、５％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ3.84, 3.52; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.67 (1H, m, H6-シチジン, J=12.0 Hz), 7.53 (1H, d, CH-フェニル, J=9.0 Hz), 7.48 (1H, m, CH-フェニル), 7.22 (1H, d, CH-フェニル, J=9.0 Hz), 6.12 (1H, m, H1'-シチジン), 5.72 (1H, m, H5-シチジン, J=12.0 Hz), 4.39 (1H, m, H2'-シチジン), 4.36 (1H, m, H3'-シチジン), 4.22 (2H, m, CH_2-エチル), 4.12 (2H, m, H5'-シチジン), 3.88 (1H, m, CH-α), 1.72 (1H, m, CH-側鎖), 1.55 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.30 (3H, m, CH_3-側鎖), 1.25 (3H, m, CH_3-側鎖), 0.92 (3H, m, CH_3-エチル); ^{13}C NMR dept (d_4-CH_3OH): δ141.92 (1C, C6-ウリジン), 131.19 (1C, C5-ウリジン), 122.61, 122.55 (1C, CH-フェニル), 120.56, 120.49(1C, CH-フェニル), 102.44 (1C, Ch-フェニル), 98.65 (1C, C5-ウリジン), 92.03 (1C, C1'-ウリジン), 72.77, 72.66 (1C, C3'-ウリジン), 72.56, 72.41 (1C, C2'-ウリジン), 68.15 (1C, C5'-ウリジン), 61.26 (1C, CH_2-エチル), 53.44 (1C, CH-α), 42.85, 42.76 (1C, CH_2-側鎖), 24.53 (1C, CH-側鎖), 22.15, 22.08 (1C, CH_3-側鎖), 20.68, 20.28 (1C, CH_3- 側鎖), 13.32 (1C, CH_3-エチル); MS(ES) m/e: 673.1 (MNa^+, 100%); 精密質量: $C_{23}H_{30}N_7O_9NaPCl_2$ 要求値673.0968, 実測値673.0958.

【０２９７】

実施例７２

（Ｒ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３，４－ジクロロ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－５２）

【０２９８】

工程１：３，４－ジクロロ－フェニル－（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、ＤＣＭ中の３，４－ジクロロフェニルジクロロホスファート（１１ｃ、１．１９ｇml、４．２６７mmol）の１M溶液４．３ml、Ｄ－アラニンベンジルエステルトシラート塩（１．５ｇ、４．２６７mmol）、乾燥ＴＥＡ（１．２ml、８．５３４mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａｄを澄明な油状物（１．２６ｇ、３．２４mmol、７６％）として得た。

^{31}P NMR ($CDCl_3$): δ9.52, 9.35; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.40 (8H, m, CH-フェニル), 5.26 (2H, d, CH_2-ベンジル), 4.59 (1H, m, NH), 4.28 (1H, m, CH-α), 1.58 (3H, m, CH_3-側鎖).

【０２９９】

工程２：アジド－ウリジン５′－Ｏ－［３，４－ジクロロ－フェニル（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）ホスファート

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２１５mg、０．７５４mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．１ml、１．１３０mmol）及び３，４－ジクロロ－フェニル（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスホロクロリダート（１２ａｄ、０．４００ｇ、２．８８mmol）の１M溶液１．１mlを使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開するシリカゲルでの分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－５２を白色の固体（１０mg、０．１６２mmol、２％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ4.85, 4.56; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.62 (1H, m, H6-シチジン), 7.35 (8H, m, CH-フェニル), 6.08 (1H, m, H1'シチジン), 5.69 (1H, t, H5-シチジン), 5.17 (2H, CH_2-ベンジル), 4.39 (1H, m, H2'-シチジン), 4.24 (1H, m, H3'-シチジン), 4.20 (2H, m, CH_2-エチル), 4.05 (2H, m, H5'-シチジン), 3.70 (1H, m, CH-α), 1.38 (3H, m, CH_3-側鎖); MS (ES) m/e: 693.0 (MNa^+, 100%); 精密質量: $C_{25}H_{25}N_6O_{10}NaPCl_2$ 要求値693.0630, 実測値693.0645.

【０３００】

実施例７３
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸エチルエステル（Ｉ－７７）
標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）、ｐ－メチルフェニル－（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ａｅ、１．４mmol）の１M溶液１．４ml及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－７７を白色の固体（３１mg、８％）として得た。
^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ 4.97, 4.73; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ 7.72-7.63 (1H, m, H-6), 7.25-7.15 (5H, m, Ph-CH), 6.23-6.17 (1H, m, H-1'), 5.78-5.69 (1H, m, H-5), 4.41 (2H, m, H-5'), 4.24-4.15 (4H, m, H-2', H-3'及びCH_2CH_3), 4.05-3.98 (1H, m, Ala-CH), 2.38 (3H, br s, Ar-CH_3), 1.47-1.38 (3H, m, CH_2CH_3) 1.32-1.20 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ 175.52, 175.26, 175.19 (C=O), 166.25 (C-2), 152.62 (Ph-C), 150.19, 150.10 (C-6), 143.01, 142.83 (Ar-C), 136.66 (Ar-C), 131.68 (Ar-C), 121.51, 121.44 (Ar-C), 104.09, 104.01 (C-5), 99.22, 99.07, 98.94 (C-4'), 92.68, 92.24 (C-1'), 74.25, 74.18, 74.08 (C-3'), 69.23, 69.17 (C-2'), 62.89 (O-CH_2), 52.14, 51.96 (Ala-CH), 55.20 (Ar-CH_3), 21.14, 20.96, 20.87, 20.63 (Ala-CH_3), 14.84 (CH_2CH_3).
【０３０１】
実施例７４
（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－２５）
【０３０２】
工程１：ｐ－メチル－フェニルジクロロホスファート
ｐ－メチルフェニルジクロロホスファートを、ｐ－クレゾール（４．００ｇ、０．０３７mol）、$POCl_3$（３．４５ml、０．０３７mol）及びＴＥＡ（５．１５ml、０．０３７mol）及び乾燥Et_2O（２５ml）から、実施例２に記載のように調製した。ジクロロホスファート１１ｅを黄色の清澄な油状物（７．９１ｇ、０．０２７mol、７２％）として得て、更に精製しないで使用した。
^{31}P NMR ($CHCl_3$): δ 4.98; ^{1}H NMR ($CHCl_3$): δ 7.22 (4H, m, CH-フェニル), 2.39 (3H, s, CH_3-p-クレゾール).
【０３０３】
工程２：ｐ－メチル－フェニル（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート
標記化合物を、ｐ－メチルフェニルジクロロホスファート（１１ｅ、ＤＣＭ中の１M溶液７．６ml、１．７２ｇ、７．６６mmol）、Ｌ－ロイシンエチルエステル塩酸塩（１４ｑ、１．５ｇ、７．６６mmol）、乾燥ＴＥＡ（２．１４ml、１５．３２mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａｇを澄明な油状物（２．２８ｇ、５．６６mmol、７５％）として得た。
^{31}P NMR ($CHCl_3$): δ 10.06, 9.63; ^{1}H NMR ($CHCl_3$): δ 7.05 (2H, d, CH-フェニル), 7.00 (2H, m, CH-フェニル), 4.67 (1H, m, NH), 4.26 (1H, m, CHα), 4.12 (2H, m, CH_2-エチル), 1.87 (1H, m, CH-側鎖), 1.69 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.45 (3H, m, CH_3-エチル), 1.32 (3H, m, CH_3-側鎖), 1.02 (3H, m, CH_3-側鎖).
【０３０４】

工程３：アジド－シチジン５′－Ｏ－［ｐ－メチル－フェニル（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスファート

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、３５０mg、１．１５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．８７ml、２．８７６mmol）及びｐ－メチル－フェニル－（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｇ、１M溶液２．８７ml、１．０６ｇ、２．８８mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－７４を白色の固体（１４mg、０．０６１mmol、４％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ 5.24, 4.90; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ 7.65 (1H, m, H6-シチジン, J=7.5 Hz), 7.15 (2H, m, CH-フェニル), 7.06 (2H, m, CH-フェニル), 6.20 (1H, m, H1'シチジン), 5.89 (1H, t, H5-シチジン, J=7.5 Hz), 4.32 (1H, m, H2'-シチジン), 4.23 (1H, m, H3'-シチジン), 4.17 (2H, m, CH_2-エチル), 4.11 (2H, m, H5'-シチジン), 4.07 (1H, m, CH-α), 2.26 (3H, s, CH_3-p-フェニル), 1.72 (1H, m, CH-側鎖), 1.55 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.25 (3H, m, CH_3-側鎖), 1.18 (3H, m, CH_3-側鎖), 0.91 (3H, m, CH_3-エチル); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ 175.31 (1C, C=O エステル), 167.97 (1C, C4-シチジン), 150.11 (1C, C2-シチジン), 143.31, 143.08 (1C, C6-シチジン), 131.65, 131.60 (1C, C-フェニル), 130.86 (2C, CH-フェニル), 121.65, 121.59 (1C, C-フェニル), 121.47, 121.41 (2C, CH-フェニル), 98.92 (1C, C5-シチジン), 97.35 (1C, C4'-シチジン), 93.89 (1C, C1'-シチジン), 75.03, 74.83 (1C, C3'-シチジン), 73.89 (1C, C2'-シチジン), 69.26, 69.07 (1C, C5'-シチジン), 62.78, 62.72 (1C, CH_2-エチル), 54.96 (1C, CHα), 44.54 (1C, CH_2-側鎖), 26.03, 25.81 (1C, CH-側鎖), 23.65, 23.56, 23.44 (1C, CH_3, 側鎖), 23.18, 22.39 (1C, CH_3, 側鎖), 14.67, 14.45 (1C, CH_3-エチル).

【０３０５】

実施例７５

（Ｓ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ｐ－トリルオキシ－ホスホリルアミノ｝－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－３７）

標記化合物を、４′－アジド－ウリジン（１３ａ、２５０mg、１．７５３mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７５ml、１．７５３mmol）及びｐ－メチル－フェニル－（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｅ、１M溶液１．７５ml、０．６１０ｇ、１．７５３mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－３７を白色の固体（５０mg、０．０８４mmol、５％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH) : δ 5.63, 5.22; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH) : δ 7.55 (1H, m, H6-シチジン), 7.08 (2H, m, CH-フェニル), 7.04 (2H, m, CH-フェニル), 6.08 (1H, m, H1'シチジン), 5.60 (1H, m, H5-シチジン), 4.25 (1H, m, H2'-シチジン), 4.23 (1H, m, H3'-シチジン), 4.08 (2H, m, CH_2-エチル), 4.04 (2H, m, H5'-シチジン), 3.79 (1H, m, CH-α), 2.23 (3H, s, CH_3-フェニル), 1.64 (1H, m, CH-側鎖), 1.47 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.15 (3H, m, CH_3-側鎖), 1.13 (3H, m, CH_3-側鎖), 0.80 (3H, m, CH_3-エチル); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ 175.34 (1C, C=O エステル), 166.19 (1C, C4-ウリジン), 152.71, 152.59 (1C, C2-ウリジン), 142.95, 142.66 (1C, C6-ウリジン), 131.68, 131.63 (2C, CH-フェニル), 121.65 (1C, C-フェニル), 121.59 (1C, C-フェニル), 121.43, 121.36 (2C, CH-フェニル), 99.29, 99.04, 98.91 (1C, C5-ウリジン), 92.52 (1C, C4'-ウリジン), 91.76 (1C, C1'-ウリジン), 74.45, 74.36 (1C, C3'-ウリジン), 74.19, 74.13 (1C, C2'-ウリジン), 69.33, 69.26 (1C, C5'-ウリジン), 62.81, 62.76, 62.66 (1C, CH_2-エチル), 55.07, 54.93 (1C, CHα), 44.53, 44.44 (1C, CH_2-側鎖), 44.10, 43.99 (1C, CH_3-フェニル), 26.22, 26.04, 25.82 (1C, CH_2-側鎖), 23.67, 23.58, 23.46 (1C, CH_3, 側鎖), 22.87, 22.39, 21.99, 21.17 (1C, CH_3, 側鎖), 14.93, 14.87 (1C, CH_3-エチル);

MS (ES) m/e: 619.1 $(M+Na)^+$, 100%; 精密質量: $C_{24}H_{34}N_7O_9NaP$ 要求値619.1891, 実測値619.1893.

【０３０６】

実施例７６

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－２６）

【０３０７】

工程１：ｐ－メトキシ－フェニルジクロロホスファート

ｐ－メトキシフェニルジクロロホスファート（１１ｄ）を、ｐ－メトキシフェノール（４．００ｇ、０．０３２mol）、$POCl_3$（３．００ml、０．０３２mol）及びＴＥＡ（４．４９ml、０．０３２mol）及び乾燥Et_2O（２５ml）から、実施例２に記載のように調製した。ジクロロホスファート１１ｄを黄色の清澄な油状物（５．１ｇ、０．０２１mol、６７％）として得て、更に精製しないで使用した。

^{31}P NMR ($CHCl_3$): δ5.45; ^1H NMR ($CHCl_3$): δ7.10 (2H, d, CH-フェニル, J=9.1 Hz), 6.80 (2H, d, J=9.1 Hz), 3.69 (3H, s, CH_3O-p-フェノール).

【０３０８】

工程２：ｐ－メトキシ－フェニル－（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート

標記化合物を、ｐ－メトキシフェニルジクロロホスファート（１１ｄ、ＴＨＦ中の１M溶液７．６ml、１．８５ｇ、７．６６mmol）、Ｌ－ロイシンエチルエステル塩酸塩（１４ｑ、１．５ｇ、７．６６mmol）、乾燥ＴＥＡ（２．１４ml、１５．３２mmol）及び乾燥ＤＣＭ（１５ml）を使用して、実施例３に記載のように調製した。ホスホロクロリダート１２ａｉを澄明な油状物（１．７１ｇ、４．７０mmol、６１％）として得た。

^{31}P NMR ($CHCl_3$): δ10.54, 10.22; ^1H NMR ($CHCl_3$): δ7.12 (2H, d, CH-フェニル, J=9.0 Hz), 6.85 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.46 (1H, m, NH), 4.28 (1H, m, CHα), 3.85 (3H, s, CH_3O-p-フェニル), 1.86 (1H, m, CH-側鎖), 1.65 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.37 (3H, m, CH_3-エチル), 1.32 (3H, m, CH_3-側鎖), 0.96 (3H, m, CH_3-側鎖).

【０３０９】

工程３：アジド－シチジン５′－Ｏ－［ｐ－メトキシ－フェニル（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスファート

標記化合物を、４′－アジド－シチジン（１３ｂ、３５０mg、１．１５mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．８７ml、２．８７６mmol）及びｐ－メトキシ－フェニル－（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｉ、ＴＨＦ中の１M溶液２．８７ml、１．０５ｇ、２．８７６mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－２６を白色の固体（２０mg、０．０３２mmol、３％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ5.59, 5.22; ^1H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.71 (1H, m, H6-シチジン, J=7.6 Hz), 7.17 (2H, m, CH-フェニル), 6.91 (2H, m, CH-フェニル), 6.22 (1H, m, H1'シチジン), 5.96 (1H, m, H2-シチジン, J=7.6 Hz), 4.36 (1H, m, H2'-シチジン), 4.34 (1H, m, H3'-シチジン), 4.17 (2H, m, CH_2-エチル), 4.10 (2H, m, H5'-シチジン), 3.91 (1H, m, CH-α, 3.79 (3H, s, CH_3O-フェニル), 1.74 (1H, m, CH-側鎖), 1.56 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.27 (3H, m, CH_3-側鎖), 1.21 (3H, m, CH_3-側鎖), 0.92 (3H, m, CH_3-エチル); ^{13}C NMR (d_4-CH_3OH): δ175.33 (1C, C=Oエステル), 167.50 (1C, C4-シチジン), 158.99 (1C, C2-シチジン), 145.85, 145.76 (1C, C-フェニル), 143.64, 143.42 (1C, C6- シチジン), 122.85, 122.79 (1C, C-フェニル), 122.67, 122.61 (2C, CH-フェニル), 157.11 (1C, C-フェニル), 99.30, 99.10, 98.97 (1C, C5-シチジン), 97.47, 97.39 (1C, C4'-シチジン), 93.90 (1C, C1'-シチジン), 74.99, 74.75, 74.05 (1C, C3'-シチジン), 73.90 (1C, C2'-シチジン), 69.22, 69.15 (1C, C5'-シチジン), 62.80, 62.73

, 62.23 (1C, CH_2-エチル), 56.53, 56.44 (1C, CH_3O-フェニル), 55.10, 54.96 (1C, CH α), 44.55, 44.45 (1C, CH_2-側鎖), 26.04, 25.81 (1C, CH-側鎖), 23.69, 23.59, 23.46, 23.23 (1C, CH_3, 側鎖), 22.41, 21.97 (1C, CH_3, 側鎖), 14.78, 14.56 (1C, CH_3-エチル).

【０３１０】

実施例７７

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－６６）

標記化合物を、４'－アジド－シチジン（１３ｂ、３００mg、０．９９９mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液２．０ml、２．８７６mmol）、ｐ－メトキシフェニル－（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ａｈ、ＴＨＦ中の１M溶液２．０ml、２．０mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１５ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離する２回のカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－６６を白色の固体（４０mg、６％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ$_p$5.17, 4.94; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ7.64-7.56 (1H, dd, J=7.1, 14.2 Hz, H-6), 7.35-7.23 (5H, m, Ph-CH), 7.17-7.09 (2H, m, Ph-CH), 6.89-6.85 (2H, m, Ph-CH), 6.18-6.12 (1H, dd, J=5.3, 13.7 Hz, H-1'), 5.72-5.65 (1H, dd, J=14.2, 8.1 Hz, H-5), 5.16 (2H, m, Bn-CH_2), 4.43-4.30 (2H, m, H-2'及びH-3'), 4.14 (2H, m, H-5'), 4.05-3.99 (1H, m, Ala-CH), 3.83 (3H, m, -OCH_3), 1.39-1.31 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ175.00, 174.93 (C=O), 168.02 (C-2), 158.89, 158.58 (C-4), 145.80 (C-6), 143.45, 143.27 (Ar-C), 137.60 (Ar-C), 130.00, 129.92, 129.73, 129.69, 129.61 (Ar-C), 122.73, 122.67 (Ar-C), 116.13, 115.53 (Ar-C), 99.16, 99.05, 98.93 (C-4'), 94.14, 93.70 (C-1'), 74.90, 74.72, 73.86 (C-3'), 69.05 (C-2'), 68.43 (Bn-CH_2), 56.48 (-OCH_3), 52.20, 52.03 (Ala-CH), 20.90, 20.81, 20.57 (Ala-CH_3).

【０３１１】

実施例７８

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－４－メチル－ペンタン酸エチルエステル（Ｉ－３８）

標記化合物を、４'－アジド－ウリジン（１３ａ、２５０mg、１．７５３mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．７５ml、１．７５３mmol）及びｐ－メトキシ－フェニル－（エトキシ－Ｌ－ロイシニル）ホスホロクロリダート（１２ａｉ、０．６３８ｇ、ＴＨＦ中の１M溶液１．７５ml、１．７５３mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－３８を白色の固体（４２mg、０．０６９mmol、４％）として得た。

^{31}P NMR (d_4-CH_3OH): δ5.64, 5.23; ^{1}H NMR (d_4-CH_3OH): δ7.65 (1H, m, H1-シチジン, J=16 Hz), 7.18 (2H, m, CH-フェニル), 6.91 (2H, m, CH-フェニル), 7.22 (1H, d, CH-フェニル), 6.17 (1H, m, H1'シチジン), 5.71 (1H, m, H2-シチジン, J=16 Hz), 4.36 (1H, m, H2'-シチジン), 4.34 (1H, m, H3'-シチジン), 4.18 (2H, m, CH_2-エチル), 4.14 (2H, m, H5'-シチジン), 3.89 (1H, m, CH-α), 3.78 (3H, s, CH_3O-フェニル), 1.75 (1H, m, CH-側鎖), 1.57 (2H, m, CH_2-側鎖), 1.26 (3H, m, CH_3-側鎖), 0.97 (3H, m, CH_3-側鎖), 0.90 (3H, m, CH_3-エチル); ^{13}C NMR dept (d_4-CH_3OH): δ142.95, 142.67 (1C, C6-ウリジン), 122.83, 122.77, 122.63, 122.56 (2C, CH-フェニル), 116.16, 116.12

(2C, CH-フェニル), 104.18, 104.08 (1C, C5-ウリジン), 92.52 (1C, C4'-ウリジン), 91.78 (1C, C1'-ウリジン), 74.44, 74.37 (1C, C3'-ウリジン), 74.19, 74.12 (1C, C2'-ウリジン), 69.33, 69.26 (1C, C5'-ウリジン), 62.81, 62.76, 62.47 (1C, CH_2-エチル), 56.52 (1C, CH_3O-フェニル), 55.08, 54.93 (1C, CHα), 45.16, 44.56 (1C, CH_2-側鎖), 44.46, 43.99 (1C, CH_3-フェニル), 26.25, 26.05, 25.82 (1C, CH_2-側鎖), 23.71, 23.61, 23.54 (1C, CH_3, 側鎖), 22.90, 22.41, 21.98 (1C, CH_3, 側鎖), 14.90 (1C, CH_3-エチル);MS (ES) m/e: 635.1 (MNa^+, 100%); 精密質量: $C_{21}H_{34}N_7O_{10}NaP$ 要求値635.1852, 実測値635.1843.

【０３１２】

実施例７９

（Ｓ）－２－［［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（４－メトキシ－フェノキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－６５）

標記化合物を、４'－アジド－ウリジン（１３ａ、２００mg、０．７０１mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）、乾燥ＴＨＦ（１０ml）及び１２ａｈ（ＴＨＦ中の１M溶液１．４ml、１．４mmol）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより、続いて$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより精製して、Ｉ－６５を白色の固体（５５mg、収率１２％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ= 5.24, 4.97; ^1H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ7.64-7.56 (1H, dd, J=7.1, 14.2 Hz, H-6), 7.35-7.23 (5H, m, Ph-CH), 7.17-7.09 (2H, m, Ph-CH), 6.89-6.85 (2H, m, Ph-CH), 6.18-6.12 (1H, dd, J=5.3, 13.7 Hz, H-1'), 5.72-5.65 (1H, dd, J=14.2, 8.1 Hz, H-5), 5.16 (2H, m, Bn-CH_2), 4.38-4.30 (2H, m, H-2'及びH-3'), 4.14 (2H, m, H-5'), 4.05-3.99 (1H, m, Ala-CH), 3.77 (3H, m,-OCH_3), 1.39-1.31 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ175.33, 175.01, 174.94 (C=O), 166.23 (C-2), 158.87 (C-4), 152.69, 152.61 (Ph-C), 145.80, 145.70 (C-6), 142.98, 142.77 (Ar-C), 137.58 (Ar-C), 130.00, 129.74, 129.71, 129.68, 129.60 (Ar-C), 128.66, 128.39 (Ar-C), 122.72, 122.69, 122.63 (Ar-C), 116.15 (Ar-C), 104.10, 104.01 (C-5), 99.05, 98.92 (C-4'), 92.67, 92.22 (C-1'), 74.25, 74.16, 74.06 (C-3'), 69.21, 69.15 (C-2'), 68.45 (Bn-CH_2), 56.48 (-OCH_3), 52.20, 52.02 (Ala-CH), 20.91, 20.82, 20.68 (Ala-CH_3).

【０３１３】

実施例８０

（Ｒ）－２－｛［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－ヒドロキシ－ホスホリルアミノ｝－プロピオン酸ベンジルエステル；アンモニアを含む化合物（Ｉ－６８）

【０３１４】

工程１：アジド－シチジン５'－一リン酸

標記化合物を、$PO(OEt)_3$（１ml）中の４'－アジド－シチジン（１３ｂ、２００mg、０．６５７mmol）、$POCl_3$（０．０９２ml、０．９８５mmol）、ＤＭＡＰ（１２０．３４mg、０．９８５mmol）を使用して、実施例５に記載のように調製した。粗物質を、イソ－ＰｒＯＨ／濃NH_3／H_2O（８：１．２：０．８）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、アジド－シチジン一リン酸を黄色の純粋な固体（１８０mg、０．４９７mmol、７６％）として得た。

^{31}P NMR (D_2O): δ3.56; ^1H NMR (D_2O): δ7.84 (1H, d, H6-シチジン, J=7.5 Hz), 6.08 (1H, d, H1'-シチジン, J=3.9 Hz), 6.00 (1H, d, H5-シチジン, J=7.5 Hz), 4.39-4.29 (2H, s, H2'-シチジン, H3'-シチジン), 3.95-3.78 (2H, m, H5'-シチジン); ^{13}C NMR (

d_4-CH_3OH): δ166.16 (1C, C4-シチジン), 157.34 (1C, C2-シチジン), 142.15 (1C, C6-シチジン), 98.44 (1C, C5-ウリジン), 96.97 (1C, C4'-ウリジン), 91.67 (1C, C1'-ウリジン), 73.40 (1C, C3'-ウリジン), 71.14 (1C, C2'-ウリジン), 65.34 (1C, C5'-ウリジン); MS (ES) m/e: 363.2 (M^-, 100%); 精密質量: $C_9H_{12}N_6O_8P$ 要求値363.0454 実測値363.0454.

【０３１５】

工程２：アジド－シチジン５′－Ｏ－（ベンジルオキシ－Ｄ－アラニニル）ホスファート

標記化合物を、tert－ＢｕＯＨ（５ml）及び$Ｈ_2Ｏ$中のアジド－シチジン一リン酸（１００mg、０．２９４mmol）、Ｄ－アラニンベンジルエステルトシラート塩（１４m、３６８．８３mg、２．０５８mmol）、ＤＣＣ（３０２．８２mg、１．４７mmol）を使用して、実施例５に記載のように調製した。粗物質を、イソ－ＰｒＯＨから出発してイソ－ＰｒＯＨ／濃$ＮＨ_3$／$Ｈ_2Ｏ$（９０：７：３、８５：１０：５及び８０：１２：８）への勾配で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－６８を白色の固体（７．８mg、０．０１３９mmol、７％）として得た。

^{31}P NMR (D_2O): δ6.52; ^{1}H NMR (D_2O): δ7.63 (1H, d, H6-シチジン, J=7.8 Hz), 7.25 (5H, CH-ベンジル), 5.91 (1H, d, H1'-シチジン, J=3.0 Hz), 5.86 (1H, d, H5-シチジン, J=7.8 Hz), 5.00 (2H, s, CH_2-ベンジル), 4.25-4.13 (2H, m, H2'-シチジン, H3'-シチジン), 3.84 (2H, m, CH_2 (2H, m, H5'-シチジン), 3.71 (1H, m, CHα), 1.37 (3H, d, CH_3-側鎖); MS (ES) m/e: 524.0 (M^-, 100%); 精密質量: $C_{19}H_{23}N_7O_9P$ 要求値524.1295 実測値524.1295.

【０３１６】

実施例８１

２－{［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（Ｚ）－２－クロロ－ビニル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－フェノキシ－ホスホリルアミノ}－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－３９）

標記化合物を、cis－４′－（２－クロロエテニル）－ウリジン（１３ｅ、１００mg、０．３３mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液０．７ml、０．７mmol）、フェニル－（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）－ホスホロクロリダート（１２ａｎ、ＴＨＦ中の１M溶液０．７ml、０．７mmol）及び乾燥ＴＨＦ（１０ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$ＣＨＣｌ_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０：１０～８０：２０）で溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を$ＣＨＣｌ_3$／ＭｅＯＨ（９０：１０）で展開する分取ＴＬＣにより更に精製して、Ｉ－３９を白色の固体（１９mg、収率９％）として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ4.98, 4.67; ^{1}H NMR (300 MHz, d_4-MeOH): δ7.73-7.66 (1H, dd, J=7.1, 13.4 Hz, H-6), 7.39-7.34 (7H, m, Ph-CH), 7.33-7.18 (2H, m, Ph-CH), 6.89-6.85 (2H, m, Ph-CH), 6.18-6.12 (1H, dd, J=5.3, 13.7 Hz, H-1'), 6.02-5.96 (2H, m, C=C-H), 5.70-5.61 (1H, dd, J=18.8, 8.1 Hz, H-5), 5.19-5.15 (2H, m, Ph-CH_2), 4.45-4.31 (3H, m, H-5'及びH'-3), 4.25-4.22 (1H, t, J=5.4 Hz, H'-2), 4.07-3.98 (1H, m, Ala-CH), 1.39-1.31 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ175.24, 174.90 (C=O), 166.37 (C-4), 158.87 (C-2), 152.88, 152.45 (Ph-C), 142.78, 142.73 (C-6), 137.64, 137.59 (Ar-C), 131.29, 131.01, 130.01, 129.74, 129.71, 129.69, 129.58, 129.54 (Ar-C), 128.38 (Ar-C), 126.75 (Ar-C), 122.60, 122.53 (Ar-C), 121.83, 121.79, 121.76, 121.73 (Ar-C), 103.81, 103.75 (C-5), 90.17 (C-1'), 88.56, 88.51, 88.44, 88.40 (C=C), 75.39, 75.32 (C- 3'), 72.99, 72.90 (C-2'), 68.79, 68.44, 68.40 (C-5'), 65.62 (Bn-CH_2), 52.19, 52.02 (Ala-CH), 20.95, 20.67, 20.57 (Ala-CH_3).

【０３１７】

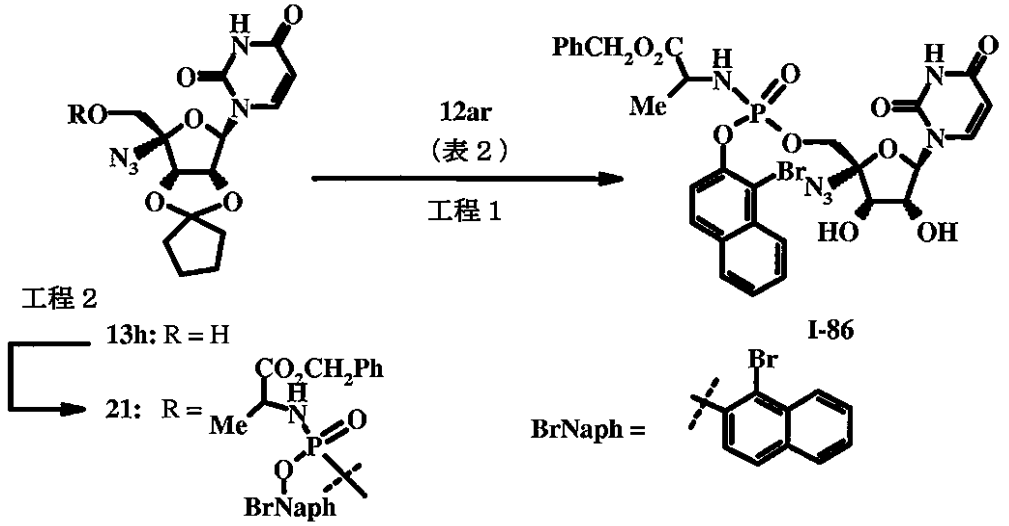
実施例８２

２－［［２－アジド－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－

１－イル）－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（３－ブロモ－ナフタレン－２－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－８６）

【０３１８】

【化２７】



【０３１９】

工程１：シクロペンチリデンケタールとしてリボース糖の２′，３′－ジオールの脱保護は、標準方法論（T. W. Greene and P. G. M. Wuts; Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., J. T. Wiley & Sons: New York, NY, 1999, pp. 215-217）を使用してヌクレオシドから簡単に達成することができる。ホスホルアミド２１を、１３ｈ（１４０mg、０．４mmol）、tert－ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１M溶液０．８ml、０．８mmol）、１２ａｒ（３８７mg、０．８mmol）及び乾燥ＴＨＦ（８ml）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９８：２）で溶離するSiO_2でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２１の３１０mg（９７％）を白色の泡状物として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ_p = 2.99; ^{1}H NMR (500 MHz, d_4-MeOH): δ_H 8.25-8.21 (1H, m, Ar-CH), 7.88-7.84 (5H, m, Ar-CH), 7.69-7.52 (3H, m, Ar-CH及びH-6), 7.34-7.27 (3H, m, Ar-CH), 5.94-5.88 (1H, m, H-1'), 5.66-5.60 (1H, m, H-5), 5.15-4.95 (4H, m, Bn-CH_2及びH-5'), 4.39-4.29 (2H, m, H-2'及びH-3'), 4.21-4.20 (1H, m, Ala-CH), 2.10-2.06 (2H, m, CyPt-CH), 1.71-1.62 (6H, m, CyPt-H), 1.44-1.42 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ_c 174.75, 174.71, 174.61 (C=O), 165.98 (C-4), 151.84, 151.77 (C-2), 147.34 (Ar-C), 145.11, 144.73 (C-6), 137.11 (Ar-C), 134.08, 134.03 (Ar-C), 133.20 (Ar-C), 130.32, 130.28, (Ar-C) 129.64, 129.60, 129.51, 129.39, 129.34, 129.28, 129.25, (Ar-C), 127.78, 127.76, 127.36, (Ar-C), 126.18 (Ar-C), 121.27, 121.24 (Ar-C), 114.04, 113.97 (Ar-C), 103.39, 103.23 (C-5), 100.58, 100.51 (C-4'), 95.20, 94.79 (C-1'), 85.12, 85.08 (C-2'), 84.77, 83.62 (C-3'), 70.00, 69.95 (C-5'), 68.18, 68.12 (Bn-CH_2), 51.80, 51.66 (Ala-CH), 37.28, 37.13 (CyPt-CH_2), 36.29, 36.18 (CyPt-CH_2), 24.85 (CyPt- CH_2), 24.06 (CyPt-CH_2), 20.66, 20.61, 20.53, 20.47 (Ala-CH_3).

【０３２０】

工程２：２１の溶液（３１０mg、０．３９mmol）及び６０／４０ HCO_2H／H_2Oの混合物（１５ml）を、室温で８時間撹拌した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（勾配、１００：０～９７：３）で溶離するSiO_2でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－８６を１８６mg（６４％）の白色の泡状物として得た。

^{31}P NMR (121.5 MHz, d_4-MeOH): δ_p=3.50, 3.27; ^{1}H NMR (500 MHz, d_4-MeOH): δ_H 8.2

5-8.23 (1H, m, Ar-CH), 7.92-7.87 (2H, m, Ar-CH), 7.71-7.63 (3H, m, Ar-CH及びH-6), 7.58-7.53 (1H, m, Ar-CH), 7.35-7.27 (5H, m, Ar-CH), 6.17-6.11 (1H, m, H-1'), 5.69-5.53 (1H, m, H-5), 5.14-5.07 (2H, m, Bn-CH_2), 4.43-4.37 (2H, m, H-5'), 4.36-4.26 (2H, m, H-2'及びH-3'), 4.22-4.13 (1H, m, Ala-CH), 1.42-1.40 (3H, m, Ala-CH_3); ^{13}C NMR (75.5 MHz, d_4-MeOH): δ_c 174.20 (C=O), 165.78 (C-4), 152.24 (C-2), 147.24, 147.22 (Ar-C), 142.54, 142.40 (C-6), 137.12 (Ar-C), 134.02 (Ar-C), 133.22 (Ar-C), 130.46, 130.42 (Ar-C), 129.62, 129.60, 129.53, 129.53, 129.30 (Ar-C), 127.69, 127.47, 127.44 (Ar-C), 121.02, 120.97 (Ar-C), 113.80 (Ar-C), 103.81, 103.61 (C-5), 98.73, 98.65 (C-4'), 92.33, 91.85 (C-1'), 73.99, 73.86, 73.65 (C-2'及びC-3'), 69.31, 69.28 (C-5'), 68.16, 68.12 (Bn-CH_2), 51.86, 51.70 (Ala-CH), 20.55, 20.50, 20.32, 20.25 (Ala-CH_3).

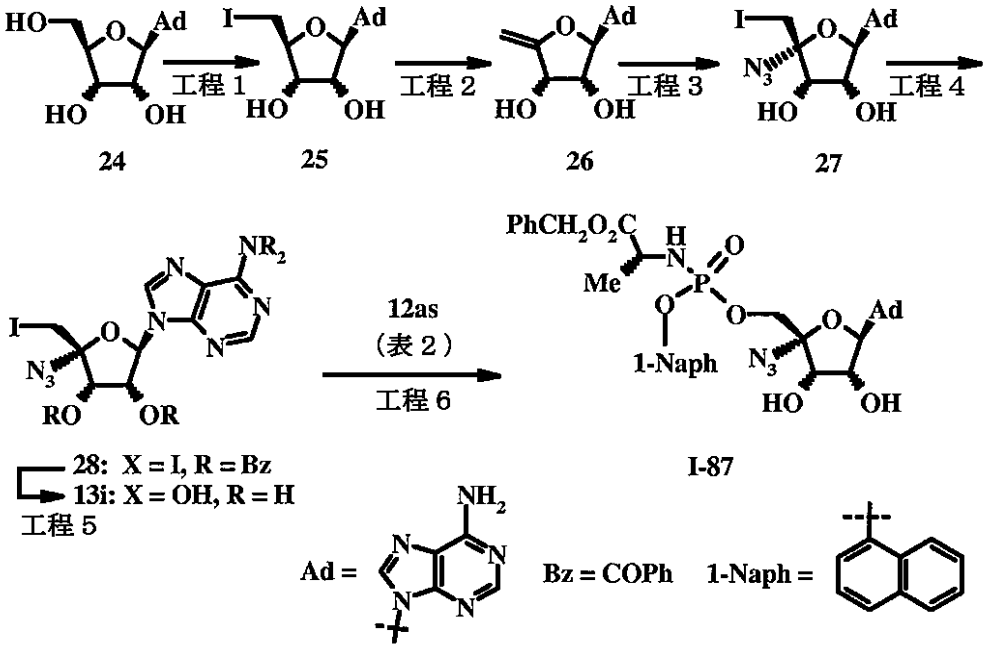
【０３２１】

実施例８３

２－［［５－（６－アミノ－プリン－９－イル）－２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（ナフタレン－１－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－８７）

【０３２２】

【化２８】



【０３２３】

工程１：ヨウ素（３５．４３ｇ、０．１４０mol）及びPh_3P（３６．８０ｇ、０．１４０mol）を、ピリジン（２００ml）中のアデノシン（２４、２５ｇ、０．０９３mol）の溶液に加えた。２時間後、$Na_2S_2O_3$飽和溶液を加え、溶媒を真空下で除去し、黄色の固体を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するSiO_2でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２５を６０ｇ（＞１００％）得たが、それは続く工程で使用するのに十分に純粋であった。

^{1}H NMR δ_H (d_6-$(CH_3)_2SO$): 8.82 (1H, s, NH_2-アデノシン), 8.59 (1H, s, H2-アデノシン), 8.36 (1H, s, H8-アデノシン), 5.95 (1H, d, H1'-アデノシン, J=5.6 Hz), 4.75 (1H, t, H2'-アデノシン), 4.16 (1H, t, H3'-アデノシン), 4.01 (1H, m, H4'-アデノシン), 3.60 (1H, m , H5'-アデノシン), 3.46 (1H, m, CH5'-アデノシン).

【０３２４】

工程２：ピリジン（２００ml）中の５′－デオキシ－５′－ヨード－アデノシン（２５、３５ｇ、０．０９３mol）の溶液に、カリウムtert－ブトキシド（４７．０ｇ、０．４１

８mol）を加え、反応物を８０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、黒色の固体をＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨの勾配（９０％～７０％ＣＨＣｌ$_3$）で溶離するＳｉＯ$_2$でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２６を１８．５４ｇ（８０％）の褐色の固体として得た。

^{1}H NMRδ_H (d_6-$(CH_3)_2SO$): 8.37 (1H, s, H2-アデノシン), 8.16 (1H, s, H8-アデノシン), 7.32 (2H, s, NH_2-アデノシン), 6.16 (1H, d, H1'-アデノシン, J=5.3 Hz), 5.73 (1H, s, OH 2'-アデノシン), 5.58 (1H, s, OH 3'-アデノシン), 4.83 (1H, t, H2'-アデノシン), 4.73 (1H, t, H3'-アデノシン), 4.31 (1H, s, H5'-アデノシン), 4.21 (1H, s, H5'-アデノシン).

【０３２５】

工程３：ナトリウムアジド（１１．７３ｇ、０．１８０４mol）を、ＤＭＦ（５０ml）中のＩＣｌ（１４．６５ｇ、０．０９０２mol）の溶液に加え、得られた溶液を３０℃で２０分間撹拌した。次にＤＭＦ（２００ml）中の１－（５－デオキシ－β－Ｄ－グリセロ－ペンター４－エノフラノシル）－アデノシン（２６、９ｇ、０．０３６１mmol）溶液を３０分間かけて滴下した。１時間後、ＮａＳ$_S$Ｓ$_2$Ｏ$_3$の飽和溶液を加え、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をＭｅＯＨに溶解し、いかなる沈殿物も濾過により除去した。ＭｅＯＨを真空下で除去し、黄色の固体をＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するＳｉＯ$_2$でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２７を１９ｇ（＞１００％）の黄色の固体として得た。

^{1}H NMRδ_H (d_4-CH_3OH): 8.86 (1H, s, H2-アデノシン), 8.78 (1H, s, H8-アデノシン), 6.26 (1H, d, H1'-アデノシン, J=5.1 Hz), 5.28 (1H, m, H2'-アデノシン), 4.73 (1H, t, H3'-アデノシン), 3.71 (1H, s, H5'-アデノシン), 3.68 (1H, s, H5'-アデノシン); ^{13}C NMRδ_c (d_4- CH_3OH): 157.39 (1C, C4-アデノシン), 154.17 (1C, CH_2-アデノシン), 153.80 (1C, CH8-アデノシン), 150.68 (1C, C6-アデノシン), 120.70 (1C, C5-アデノシン), 98.77 (1C, C4'-アデノシン), 91.22 (1C, CH1'-アデノシン), 75.30 (1C, CH3'アデノシン), 73.98 (1C, CH2'-アデノシン), 9.61 (1C, CH $_2$5'-アデノシン).

【０３２６】

工程４：

ピリジン中の２７の溶液に、ベンゾイルクロリドを加えた。１５時間後、溶媒を減圧下で除去し、得られた暗色の固体をＥｔＯＡｃ／ヘキサン（３：７）で溶離するＳｉＯ$_2$でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２８ａを８．５ｇ（３５％）の黄色の固体として得た。

^{1}H NMRδ_H (d_4-CH_3OH): 8.76 (1H, s, H2-アデノシン), 8.67 (1H, s, H8-アデノシン), 8.06-7.86 (1OH, m, ベンゾイル) ,7.63-7.40 (1OH, m , ベンゾイル), 6.88 (1H, d, H3'-アデノシン, J=3.0 Hz), 6.60-6.59 (2H, m, H2'-アデノシン, H1'-アデノシン), 3.93 (1H, m, H5'-アデノシン); ^{13}C NMRδ_c (d_4-CH_3OH): 166.46 (1C, C=O-ベンゾイル), 166.07 (1C, C=O-ベンゾイル), 153.94 (1C, C=O-ベンゾイル), 153.32 (1C, C=O-ベンゾイル), 135.39 (2C, C-ベンゾイル), 135.15 (1C, CH-ベンゾイル), 135.08 (1C, CH-ベンゾイル), 134.38 (1C, CH-ベンゾイル), 134.03 (1C, CH- ベンゾイル), 131.07 (2C, CH-ベンゾイル), 131.07 (2C, CH-ベンゾイル), 130.90 (4C, CH-ベンゾイル), 130.74 (2C, CH-ベンゾイル), 130.55 (2C, CH-ベンゾイル), 129.91 (2C, CH-ベンゾイル), 129.80 (2C, CH-ベンゾイル), 129.73 (2C, CH-ベンゾイル), 129.46 (2C, CH-ベンゾイル), 97.93(1C, C4'-アデノシン), 89. 94 (1C, CH3'-アデノシン), 74.74 (1C, CH2'-アデノシン), 74.67 (1C, CH1'-アデノシン), 6.70 (1C, CH5'-アデノシン).

【０３２７】

工程５：

ＤＣＭ（１％水で飽和している）２０ml中の４－Ｎ，Ｎ－ジベンゾイル、２′，３′－Ｏ，Ｏ－ジベンゾイル－４′－アジド－５′－デオキシ－５′－ヨード－アデノシン（２８ａ、２．２０ｇ、２．６４mmol）溶液に、８５％ＭＣＰＢＡ（３．６３ｇ、１５．８４mmol）を加え、反応物を４０℃で１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加え、得られた溶液をＮ

a_S S_2O_3の飽和溶液で洗浄した。ＥｔＯＡｃ溶液を乾燥し（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空下で除去した。黄色の固体を１Ｎナトリウムメトキシドのメタノール溶液６ｍｌに溶解し、１時間撹拌した。揮発性溶媒を真空下で除去し、得られた粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（９：１、１％濃NH_4OHを含有）で溶離するSiO_2でのクロマトグラフィーにより精製して、１３ｉを２００ｍｇ（２４％）得た。

^1H NMRδ_H (d_4-CH_3OH): 8.31 (1H, s, H2-アデノシン), 8.19 (1H, s, H8-アデノシン), 6.25 (1H, d, H1'-アデノシン, J=6.4 Hz), 5.00 (1H, t, H2'-アデノシン), 4.53 (1H, d, H3'-アデノシン), 3.77 (1H, d, H5'-アデノシン, J=12.2 Hz), 3.60 (1H, d, H5'-アデノシン, J=12.2 Hz);低分解能質量分析(ES) m/e: 331.1 (MNa^+, 100%); 高分解能質量分析: $C_{10}H_{12}N_8O_4Na$に関して、要求値 331.0879, 実測値 331.0886.

【０３２８】

工程６：

標記化合物を、４′－アジド－アデノシン（１３ｉ、１６５．６ｍｇ、０．０５３７ｍｍｏｌ）、^{t}ＢｕＭｇＣｌ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液１．３４ｍｌ、１．３４３ｍｍｏｌ）及びα－ナフチル－（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）ホスホロクロリダート（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液１．３４ｍｌ、１．３４３ｍｍｏｌ）を使用して、実施例４に記載のように調製した。粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨ（８５：１５）で溶離するSiO_2での分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｉ－８７を２０．２ｍｇ（６％）の白色の固体として得た。

^{31}P NMRδ_p (d_4-CH_3OH): 3.71, 3.67; ^1H NMRδ_H (d_4-CH_3OH): 8.26 (1H, d, H2-アデノシン), 8.17 (1H, s, H8-アデノシン), 8.17 (1H, s, CH-ナフチル), 7.88 (1H, d, CH-ナフチル, J=7.9 Hz), 7.69 (1H, m, CH-ナフチル), 7.53-7.43 (4H, m, 3 CH-ナフチル, 1 CH-フェニル), 7.38-7.25 (5H, CH-ナフチル, 4 CH-フェニル), 6.28 (1H, d, H1'-アデノシン, J=5.1 Hz), 5.05 (2H, m, CH_2-ベンジル), 4.95 (1H, m, H2'-アデノシン), 4.70 (1H, d, H3'-アデノシン, J=5.4 Hz), 4.40 (2H, m, H5'- アデノシン), 4.05 (1H, m, CHα), 1.28 (3H, m ,CH_3- アラニン); 低分解能質量分析(ES) m/e: 698.1 (MNa^+, 100%); 高分解能質量分析: $C_{30}H_{30}N_9O_7Na$に関して、要求値 698.1853, 実測値 698.1852.

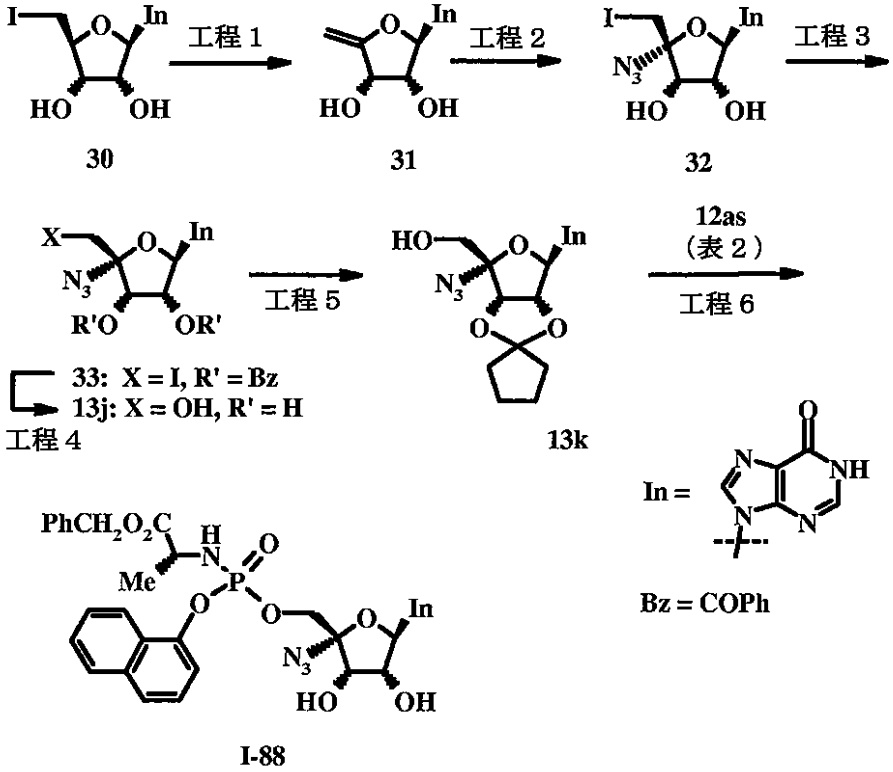
【０３２９】

実施例８４

２－［［２－アジド－３，４－ジヒドロキシ－５－（６－オキソ－１，６－ジヒドロ－プリン－９－イル）－テトラヒドロ－フラン－２－イルメトキシ］－（ナフタレン－１－イルオキシ）－ホスホリルアミノ］－プロピオン酸ベンジルエステル（Ｉ－８８）

【０３３０】

【化２９】



【０３３１】

工程１：

ピリジン（２００ml）中のイノシン（２０．００ｇ、７４．５６mmol）の懸濁液に、Ｐｈ$_3$Ｐ（３０．４０ｇ、１１３．３４mmol）及びＩ$_2$（２８．７７、１１３．３４mmol）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、ＭｅＯＨを加え、溶媒を真空下で蒸発した。粗物質を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨの勾配（１０～２０％ＭｅＯＨ）で溶離するＳｉＯ$_2$でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた固体をＥｔＯＨに懸濁し、０．５時間還流し、濾過して、３０を２０．３２ｇ（７２％）の白色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$; 500 MHz): δ 12.42 (1H, bs, H-1), 8.35 (1H, s, H-8), 8.10 (1H, s, H-2), 5.91 (1H, d, ^{3}J=5.8 Hz, H-1'), 4.71 (1H, Ψt, ^{3}J=5.4 Hz, H-2'), 4.13 (1H, Ψd, ^{3}J=4.6 Hz, H-3'), 4.01 (1H, m, H-4'), 3.62-3.59及び3.48-3.44 (2H, 2m, H-5'); ^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$; 125.7 MHz): δ 7.65 (C-5'), 73.08, 73.17 (C-3'+C-2'), 83.98 (C-4'), 87.39 (C-1'), 124.41 (C-5), 139.02 (C-8), 146.00 (C-2), 148.33 (C-4), 156.51 (C-6).

【０３３２】

工程２：

ナトリウムメトキシドの１M溶液（３２ml）を、ＭｅＯＨ（１００ml）中の５′－デオキシ－５′－ヨードイノシン（３０、３．１１ｇ、８．２２mmol）の懸濁液に加えた。溶液を５時間加熱還流し、室温で冷却し、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨの勾配（１０～２０％ＭｅＯＨ）で溶離するＳｉＯ$_2$でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３１を１．２５ｇ（６１％）の白色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$; 500 MHz): δ 12.44 (1H, bs, H-1), 8.35 (1H, s, H-8), 8.11 (1H, s, H-2), 6.35 (1H, d, ^{3}J=4.3 Hz, H-1'), 5.83 (1H, bs, OH-2'), 5.58 (1H, bs, OH-3'), 4.76 (1H, m, H-2'), 4.65 (1H, m, H-3'), 4.33, 4.23 (2H, 2s, H-5'); ^{13}C-NMR (MeOD; 125.7 MHz): δ 69.45 (C-3'), 72.27 (C-2'), 85.01 (C-5'), 87.73 (C-1'), 124.65 (C-5), 139.20 (C- 8), 146.17 (C-2), 148.30 (C-4), 156.52 (C-6), 161.89 (C-4'); MS (ES+) m/e 273.07 (MNa$^+$, 100%).

【０３３３】

工程３：
ナトリウムアジド（１．５５ｇ、２３．９mmol）を、アルゴン下、ＤＭＦ（３０ml）中の一塩化ヨウ素（１．９４ｇ、１１．９５mmol）の撹拌した溶液に室温で加えた。混合物を室温で２０分間撹拌し、この後、ＤＭＦ（３００ml）中の９－（５－デオキシ－β－Ｄ－エリスロ－ペンター４－エノフラノシル）ヒポキサンチン（３１、１．２０ｇ、４．７８mmol）の溶液を３０分間かけて滴下した。混合物を４時間撹拌し、次に重炭酸ナトリウムの飽和溶液を、続いてチオ硫酸ナトリウムを加えた。溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物を$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（２０～３０％ＭｅＯＨ）で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３２を１．１６ｇ（５８％）の白色の固体（１．１６ｇ、５８％）として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6; 500 MHz): δ 12.41 (1H, bs, H-1), 8.46 (1H, s, H-8), 8.12 (1H, s, H-2), 6.41 (1H, bs, OH-2'), 6.17 (1H, d, ^{3}J=7.0 Hz, H-1'), 5.88 (1H, bs, OH-3'), 5.02- 4.99 (1H, m, H-2'), 4.47-4.46 (1H, m, H-3'), 3.73, 3.60 (2H, 2d, ^{2}J=11.1 Hz, H-5'); ^{13}C- NMR (MeOD; 125.7 MHz): δ 11.33 (C-5'), 72.18 (C-2'), 74.57 (C-3'), 87.51 (C-1'), 97.42 (C-4'), 124.61 (C-5), 139.29 (C-8), 146.28 (C-2), 148.43 (C-4), 156.50 (C-6).

【０３３４】
工程４：
ピリジン（２０ml）中の３２（１．１０ｇ、２．６２mmol）及びＰＴＳＡ（８１mg、０．６６mmol）の溶液に、ベンゾイルクロリド（１．４７ｇ、１０．４８mmol、１２１６μＬ）を加え、反応物を室温で３．５時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（２～５％ＭｅＯＨ）で溶離するSiO_2でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３３を１．４９ｇ（９１％）の黄色の固体として得た。

^{1}H-NMR (MeOD; 500 MHz): δ 8.34 (1H, s, H-8), 8.20 (1H, s, H-2), 8.05-7.38 (1OH, m, Bz), 6.80-6.79 (1H, m, H-1'), 6.54-6.53 (1H, m, H-3'), 6.50-6.48 (1H, m, H-2'), 3.96, 3.90 (2H, 2d, ^{2}J=11.4 Hz, H-5').

【０３３５】
工程５：
水－飽和ＤＣＭ中の３３（４．０８ｇ、６．５０mmol）及びＭＣＰＢＡ（５．８３ｇ、４．４９mmol）の溶液を、加熱還流し、４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ナトリウムメタ－亜硫酸水素塩溶液で、続いて飽和$NaHCO_3$で洗浄した。有機相を乾燥し（$MgSO_4$）、蒸発させて、泡状物を得た。泡状物をＭｅＯＨ（３０ml）に溶解し、メタノール中のナトリウムメトキシド１M溶液を加え（５ml）、反応物を室温で１時間撹拌した。反応物をＤＯＷＥＸ（登録商標）樹脂で中和し、濾過し、溶媒を真空下で除去した。粗物質を、ＥｔＯＡｃ／ＩＰＡ／H_2O（８８／１０／２）で溶離するSiO_2での２回の連続するカラムクロマトグラフィーにより精製して、１３ｊを２１７mg（１１％）得た。

^{1}H-NMR (MeOD; 500 MHz): δ 8.36 (1H, s, H-8), 8.12 (1H, s, H-2), 6.30 (1H, d, ^{3}J=5.8 Hz, H-1'), 4.88-4.86 (1H, m, H-2'), 4.43 (1H, d, ^{3}J=5.4 Hz, H-3'), 3.69 (1H, m, H- 5'); ^{13}C-NMR (MeOD; 125.7 MHz): δ 65.69 (C-5'), 74.31 (C-3'), 75.22 (C-2'), 91.04 (C-1'), 101.42 (C-4'), 126.10 (C-5), 141.10 (C-8), 147.09 (C-2), 149.81 (C-4), 154.84 (C-6); ms (ES+) m/e 332.08 (MNa^+, 100%).

【０３３６】
工程６：シクロペンチリデン保護基を、１３ｊをＭｅＣＮ中のシクロペンタノン、$HC(OMe)_3$及びｐＴＳＡとで処理して組み入れた。ホスホルアミドを、１３ｊ（６５mg、０．１７mmol）、１－ナフチル（ベンジルオキシ－Ｌ－アラニニル）－ホスホクロリダート（１２ａｓ、ＴＨＦ中の１M溶液、０．４３３mmol、４３３μＬ）、tert－ブチルマグネシウムクロリド（ＴＨＦ中の１M溶液、４３３μＬ）及びＴＨＦ（１５ml）を使用し、実施例４の手順を使用して導入した。反応物を４時間撹拌し、溶媒を除去し、粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（５％ＭｅＯＨで出発）で溶離するSiO_2のカラムクロマ

トグラフィーにより精製した。適切な画分を回収し、溶媒を減圧下で除去して、３５を７５mg（５９％）の白色の固体として得た。

^{31}P-NMR (MeOD; 202.5 MHz):δ3.69, 3.56; ^{1}H-NMR (MeOD; 500 MHz):δ8.18, 8.17 (1H, 2s, H-8), 8.15-7.23 (13H, m, ナフチル, $PhCH_2$及びH-2), 6.45-6.41 (1H, 2s, H-1'), 5.36-5.02 (2H, m, $PhCH_2$+H-2'+H-3'), 4.37-4.32 (1H, m, H-5'), 4.11-4.04 (1H, m, CH_3CH), 2.29-2.12 (2H, m, シクロペンチリデン), 1.89-1.61 (6H, m, シクロペンチリデン), 1.5- 1.34 (3H, m, CH_3CH).

【０３３７】

工程７：

３５（７５mg、０．１０１mmol）及びＨＣＯＯＨ（水中の８０％ v/v溶液、１０ml）の溶液を、室温で１０時間撹拌した。溶媒を除去し、粗物質を、$CHCl_3$／ＭｅＯＨの勾配（５～８％ＭｅＯＨ）で溶離するSiO_2のカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｉ－８８を４５mg（６６％）の白色の固体として得た。

^{31}P-NMR (MeOD; 202.5 MHz) :δ3.76, 3.65; ^{1}H-NMR (MeOD; 500 MHz) :δ8.22, 8.21 (1H, 2s, H-8), 8.13-7.24 (13H, m, ナフチル, $PhCH_2$及びH-2), 6.28-6.26 (1H, m, H-1'), 5.09-5.01 (2H, m, $PhCH_2$), 4.92-4.89 (1H, m, H-2'), 4.67-4.64 (1H, m, H-3'), 4.39- 4.28 (1H, m, H-5'), 4.06-4.01 (1H, m, CH_3CH), 1.30 (3H, d, ^{3}J=7.05, CH_3CH); ^{13}C-NMR (MeOD; 125.7 MHz):δ20.20, 20.26, 20.38, 20.43 (CH_3CH), 51.68, 51.79 (CH_3CH), 67.97, 68.03 ($PhCH_2$), 68.75, 68.79, 68.91 (C-5'), 73.95, 74.08, 74.16 (C-2'+C+3'), 91.26, 91.37 (C-1'), 99.18, 99.26 (C-4'), 116.16, 116.28, 116.30, 122.53, 122.66, 126.08, 126.30, 126.35, 126.47, 127.48, 127.57, 127.68, 127.73, 127.79, 127.83, 128.83, 128.93, 129.20, 129.24, 129.28, 129.52, 129.54, 136.16, 136.25, 137.10, 137.15 (ナフトール, $PhCH_2$及びC-5), 141.29 (C-8), 146.85, 146.95 (C-2), 147.70, 147.76 ('ipso', ナフトール), 149.83 (C-4), 158.81 (C-6), 174.82, 174.85 (COOBn).

【０３３８】

実施例８５

ウミシイタケルシフェラーゼアッセイ

このアッセイは、式Ｉの化合物がＨＣＶ　ＲＮＡの複製を阻害する能力、従ってＨＣＶ感染を治療するその潜在的有用性を計測する。アッセイは、細胞内ＨＣＶレプリコンＲＮＡレベルの単純な読み取りにレポーターを使用する。レプリコン構築体ＮＫ５．１（Kriegerら、J. Virol. 75:4614）の第一の読み枠中、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）配列の直後にウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を導入し、口蹄疫ウイルス由来自己切断ペプチド２Ａを介してネオマイシンホスホトランスフェラーゼ（ＮＰＴＩＩ）遺伝子に融合した（RyanおよびDrew, EMBO Vol 13:928-933）。インビトロ転写後、ヒト肝細胞腫Ｈｕｈ７細胞中にそのＲＮＡを電気穿孔し、Ｇ４１８耐性コロニーを単離し増殖させた。安定して選択した細胞系２２０９－２３には、複製されたＨＣＶサブゲノムＲＮＡが含まれ、そのレプリコンによって発現されたウミシイタケルシフェラーゼの活性はその細胞内ＲＮＡレベルを反映する。並行して化学物質の抗ウイルス活性および細胞毒性を測定するために、アッセイは、一つは不透明白色のプレート、そして一つは透明プレートである二つ組プレートで実施し、観察された活性が細胞増殖の減少によるものではないことを確実にした。

【０３３９】

５％ウシ胎仔血清（FCS, GibcoBRL社カタログ番号１０１０６－１６９）を添加したダルベッコＭＥＭ（GibcoBRL社カタログ番号３１９６６－０２１）で培養したウミシイタケルシフェラーゼＨＣＶレプリコン細胞（２２０９－２３）を９６ウェルプレートにウェル当たり５０００細胞で播種し、終夜インキュベートした。２４時間後に、増殖培地を用いて様々に希釈した化合物を細胞に加え、次いでこれをさらに３７℃で３日間インキュベートした。インキュベーション時間の最後で、白色プレート中の細胞を採取し、デュアルルシフェラーゼレポーターアッセイ系（Promega社カタログ番号Ｅ１９６０）を使用してル

シフェラーゼ活性を測定した。以下の段落に記載した試薬は全て、メーカーのキットに含まれ、試薬の調製についてはメーカーの使用説明書に従った。ウェル当たり２００μLのリン酸緩衝食塩水（ｐＨ７．０）（ＰＢＳ）で細胞を２回洗浄し、１倍のパッシブ溶解緩衝液２５μLに溶解した後、室温で２０分間インキュベーションした。それぞれのウェルに１００μLのＬＡＲ　ＩＩ試薬を加えた。次いで、ＬＢ　９６Ｖマイクロプレートルミノメーター（MicroLumatPlus, Berthold）にプレートを挿入し、各ウェルに１００μLのStop & Glo（登録商標）試薬を注射し、２秒遅れ１０秒測定プログラムを使用しシグナルを測定した。未処理細胞対照値に対してレプリコンレベルを５０％減少させるのに必要な薬剤濃度であるIC_{50}は、薬剤濃度に対するルシフェラーゼ活性の減少率をプロットして割り出すことができる。

【０３４０】

細胞毒性アッセイとして、Roche Diagnostic社製WST-1試薬（カタログ番号１６４４８０７）を使用した。ブランクとして培地のみを含むウェルを含む、それぞれのウェルに１０μLのWST-1試薬を加えた。次いで、１～１．５時間３７℃で細胞をインキュベートし、ＯＤ値は、９６ウェルプレートリーダーにより４５０nm（基準フィルターは６５０nm）で測定した。再度、未処理細胞対照値に対して細胞増殖を５０％減少させるのに必要な薬剤濃度であるCC_{50}は、薬剤濃度に対するWST-1値の減少率をプロットして割り出すことができる。

【０３４１】

【表７】

化合物番号	ルシフェラーゼ活性 C_{50} (μM)
I-34	0.382
I-28	0.615
I-13	0.754
I-14	0.864
I-35	0.991

【０３４２】

実施例８６

数種の経路により投与するための本化合物医薬組成物を本実施例に記載したように調製した。

【０３４３】

【表８】

経口投与用組成物（A）

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

【０３４４】

成分を混合し、各約１００mgを含むカプセルに分注する。一つのカプセルは一日分の合計投薬量に近いものであろう。

【０３４５】

【表９】

経口投与用組成物（Ｂ）

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
クロスカルメロースナトリウム	2.0%
乳糖	76.5%
PVP（ポリビニルピロリジン）	1.0%

【０３４６】

成分を混合しメタノールなどの溶媒を使用し造粒する。次いでその製剤を乾燥し、適切な打錠機を用いて錠剤（約２０mgの活性化合物を含む）を形成する。

【０３４７】

【表１０】

経口投与用組成物（Ｃ）

成分	% wt./wt.
活性化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール（70%溶液）	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
風味料	0.035 ml
着色剤	0.5 mg
蒸留水	100 ml にするのに十分な量

【０３４８】

成分を混合して経口投与用懸濁液を形成する。

【０３４９】

【表１１】

非経口製剤（Ｄ）

成分	% wt./wt.
活性成分	0.25 g
塩化ナトリウム	等張にするのに十分な量
注射用水	100 ml

【０３５０】

注射用水の一部に本活性成分を溶解する。次いで、十分な量の塩化ナトリウムを攪拌し

ながら混合して溶液を等張にする。残りの注射用水でその溶液を嵩増し、０．２μ薄膜フィルターでろ過し、滅菌条件下でパッケージ化する。

【０３５１】

【表１２】

座薬製剤（Ｅ）

成分	% wt./wt.
活性成分	1.0%
ポリエチレングリコール 1000	74.5%
ポリエチレングリコール 4000	24.5%

【０３５２】

成分を一緒に溶融し、スチームバスで混合し、鋳型に注入するが、全重量２．５gが含まれる。

【０３５３】

具体的な形で、あるいは開示した機能を実施するための手段、または開示した結果を得るための方法またはプロセスに関して表現した、上記説明または添付の請求項の範囲に開示した特質は、その多様な形態で本発明を実現するために、必要に応じて、別々に、または該特質を任意に組み合わせて使用することができる。

【０３５４】

明白性および分かりやすさを求めて、説明および実施例として一部詳細に前記発明を記載した。添付の特許請求の範囲内で変更および修正可能であることは当業者であれば明らかである。従って、上記説明が例示的なものであり、限定するものではないことは理解されたい。従って、本発明の範囲は、上記説明に関連させて決定すべきではなく、むしろその請求項が権利を有する同等物の全範囲に加えて、以下の添付の特許請求の範囲に関連させて決定すべきである。

【０３５５】

本出願で引用した特許、特許出願、および刊行物は全ての内容は、それぞれ個々の特許、特許出願、または刊行物がそのように別個に示されているかのように、それと同程度に事実上、そのまま参照により本明細書に援用される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/7064 A61K31/7076 C07H19/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07H

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/100415 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application abstract claims page 3, line 22 - page 4, line 5 page 4, line 14 ; compounds 1,2, 10,13, 16-18, 24, 26-29,43-48 ----- -/--	1-15

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 July 2007	16/08/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gohlke, Pascale

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/065021

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WAGNER C R ET AL: "PRONUCLEOTIDES: TOWARD THE IN VIVO DELIVERY OF ANTIVIRAL AND ANTICANCER NUCLEOTIDES" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 6, 2002, pages 417-450, XP008067852 ISSN: 0198-6325 cited in the application "Part D. page 438 - page 441 line 15 figure 17	1-15
Y	JONES ROBERT J ET AL: "Minireview: Nucleotide prodrugs" ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 27, no. 1-2, 1995, pages 1-17, XP002442541 ISSN: 0166-3542 cited in the application page 7, last paragraph - page 8, paragraph FIRST; figure 5	1-15
A	WO 01/74827 A (PURDUE RESEARCH FOUNDATION [US]) 11 October 2001 (2001-10-11) abstract claims	1-15
A	WO 01/18013 A (METS ASIS THERAPEUTICS INC [US]) 15 March 2001 (2001-03-15) abstract claims	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/065021

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100415 A	19-12-2002	AT 315938 T	15-02-2006
		BG 108439 A	31-03-2005
		BR 0210350 A	20-07-2004
		CA 2449572 A1	19-12-2002
		CN 1516590 A	28-07-2004
		CZ 20033543 A3	15-09-2004
		DE 60208794 T2	31-08-2006
		DK 1404347 T3	29-05-2006
		EP 1404347 A2	07-04-2004
		ES 2256494 T3	16-07-2006
		HR 20031003 A2	30-06-2004
		HU 0401291 A2	28-10-2004
		JP 2004536817 T	09-12-2004
		MA 27040 A1	20-12-2004
		MX PA03011192 A	26-02-2004
		NZ 529695 A	19-12-2003
		PL 366726 A1	07-02-2005
		PT 1404347 T	31-05-2006
		SK 16222003 A3	01-12-2004
		US 2003236216 A1	25-12-2003
		YU 98103 A	25-05-2006
		ZA 200309169 A	25-02-2005
WO 0174827 A	11-10-2001	AT 317846 T	15-03-2006
		AU 784462 B2	06-04-2006
		AU 4961601 A	15-10-2001
		CA 2397203 A1	11-10-2001
		EP 1268493 A1	02-01-2003
		JP 2004538240 T	24-12-2004
WO 0118013 A	15-03-2001	AU 7361400 A	10-04-2001
		EP 1210354 A1	05-06-2002
		JP 2003508539 T	04-03-2003
		US 6752981 B1	22-06-2004
		US 2005101775 A1	12-05-2005

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　31/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 クランプ，クラウス
アメリカ合衆国、カリフォルニア　９４０４０、マウンテン・ビュー、デル・メディオ・アベニュー　４４４
(72)発明者 マーチン，ジョーゼフ・アームストロング
イギリス国、ハートフォードシャー　エーエル５　２ビーエヌ、ハーペンデン、ウェスト・コモン、ザ・チャウンズ　１０
(72)発明者 マクギガン，クリストファー
イギリス国、カーディフ　シー１４　２イーエイチ、ウイットチャーチ、アルフラーダ・ロード　２
(72)発明者 スミス，デービッド・バーナード
アメリカ合衆国、カリフォルニア　９４４０３、サン・マテオ、ウェスト・４０ティーエイチ・アベニュー　２１８

Ｆターム(参考) 4C057 AA18 BB02 CC03 DD01 LL09 LL10 LL19 LL21 LL28 LL41 LL44
4C086 AA01 AA02 AA03 EA17 EA18 MA01 MA04 NA14 ZB33