

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6430364号
(P6430364)

(45) 発行日 平成30年11月28日 (2018.11.28)

(24) 登録日 平成30年11月9日 (2018.11.9)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)
A 6 1 K 31/708 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068
A 6 1 K 31/7072
A 6 1 K 31/7076
A 6 1 K 31/708
A 6 1 P 31/12

請求項の数 50 (全 326 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-501862 (P2015-501862)
(86) (22) 出願日 平成25年3月19日 (2013.3.19)
(65) 公表番号 特表2015-510946 (P2015-510946A)
(43) 公表日 平成27年4月13日 (2015.4.13)
(86) 国際出願番号 PCT/US2013/033018
(87) 国際公開番号 W02013/142525
(87) 国際公開日 平成25年9月26日 (2013.9.26)
審査請求日 平成28年3月17日 (2016.3.17)
(31) 優先権主張番号 61/613,836
(32) 優先日 平成24年3月21日 (2012.3.21)
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 13/721,988
(32) 優先日 平成24年12月20日 (2012.12.20)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507042604
アリオス バイオファーマ インク.
アメリカ合衆国 94080 カリフォル
ニア州 サウス サン フランシスコ グ
ランド アベニュー 260-イー 2階
(74) 代理人 100092783
弁理士 小林 浩
(74) 代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74) 代理人 100110663
弁理士 杉山 共永
(74) 代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

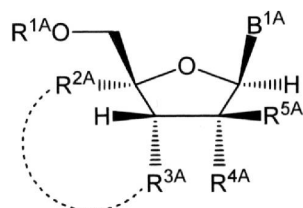
(54) 【発明の名称】 置換されたヌクレオシド、ヌクレオチドおよびそのアナログ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型およびヒトメタニューモウイルスからなる群より選択されるウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置するための医薬組成物であって、前記式 (I) の化合物が下記構造を有する：

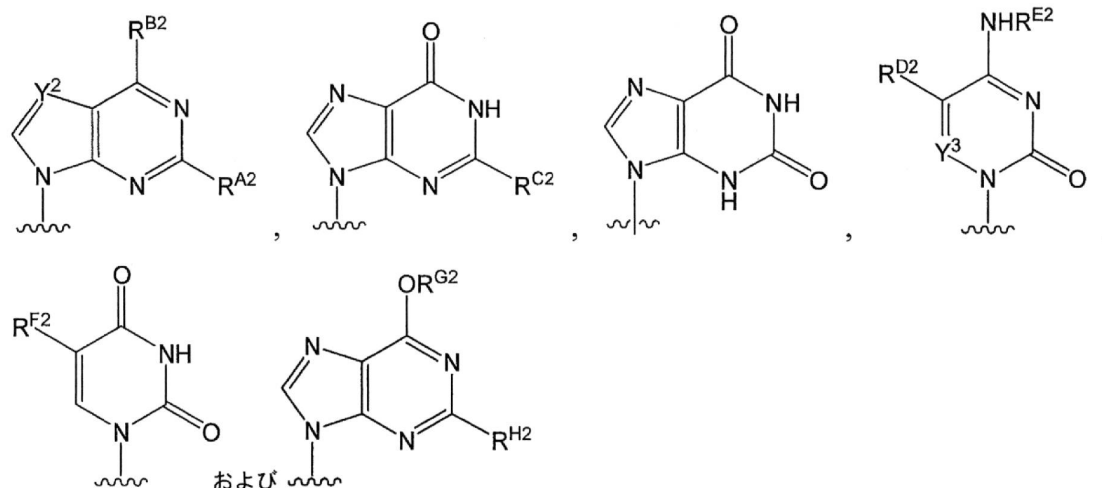
【化 1】



(I)

式中、
 B^{1A} が、

【化 2】



10

からなる群から選択され、

式中、

R^{A2} は、水素、ハロゲンおよび NHR^{J2} からなる群から選択され、ただし、この場合、 R^{J2} は、水素、 $-C(=O)R^{K2}$ および $-C(=O)OR^{L2}$ からなる群から選択される；

20

R^{B2} は、ハロゲンまたは NHR^{W2} であり、ただし、この場合、 R^{W2} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{M2}$ および $-C(=O)OR^{N2}$ からなる群から選択される；

R^{C2} は、水素または NHR^{O2} であり、ただし、この場合、 R^{O2} は、水素、 $-C(=O)R^{P2}$ および $-C(=O)OR^{Q2}$ からなる群から選択される；

R^{D2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択される；

R^{E2} は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{R2}$ および $-C(=O)OR^{S2}$ からなる群から選択される；

30

R^{F2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択される；

Y^2 および Y^3 は独立して、Nまたは CR^{I2} であり、ただし、この場合、 R^{I2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択される；

R^{G2} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである；

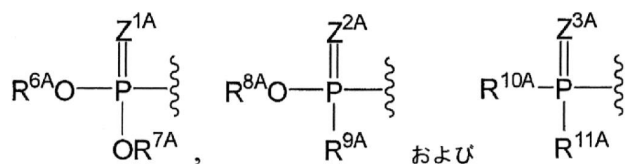
R^{H2} は、水素または NHR^{T2} であり、ただし、この場合、 R^{T2} は独立して、水素、 $-C(=O)R^{U2}$ および $-C(=O)OR^{V2}$ からなる群から選択される；

40

R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} および R^{V2} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール ($C_1 \sim 6$ アルキル)、ヘテロアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) およびヘテロアリシクリル ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から選択され；

R^{1A} は、水素、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいO-結合アミノ酸、

【化 3】



からなる群から選択される；

式 (I) の破線 (-----) が、非存在である；

$\text{R}^{2\text{A}}$ は、非置換の $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、ハロゲン置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、ヒドロキシ置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、アルコキシ置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、スルフェニル置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、非置換の $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_{3\sim 6}$ アルケニル、置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_{3\sim 6}$ アルキニルおよびシアノからなる群から選択される；

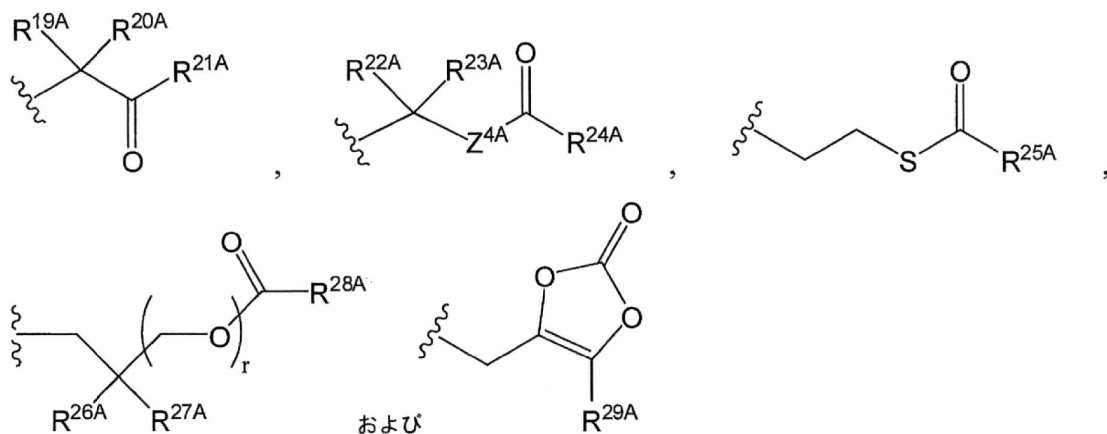
$\text{R}^{3\text{A}}$ は、 OH 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1\text{A}}$ および置換されていてもよい O -結合アミノ酸からなる群から選択される；

$\text{R}^{4\text{A}}$ は、フルオロまたはクロロである；

$\text{R}^{5\text{A}}$ は、水素またはハロゲンである；

$\text{R}^{6\text{A}}$ 、 $\text{R}^{7\text{A}}$ および $\text{R}^{8\text{A}}$ は独立して、非存在、水素、置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $\text{C}_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール ($\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル)、置換されていてもよい $-(\text{CR}^{15\text{A}}\text{R}^{16\text{A}})_p-\text{O}-\text{C}_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $-(\text{CR}^{17\text{A}}\text{R}^{18\text{A}})_q-\text{O}-\text{C}_{1\sim 24}$ アルケニル、

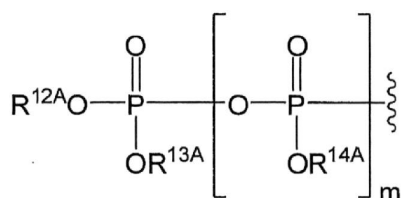
【化 4】



からなる群から選択される；あるいは

$\text{R}^{6\text{A}}$ は、

【化 5】



10

20

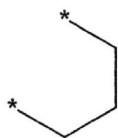
30

40

50

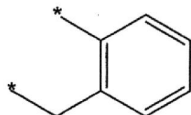
であり、 R^{7A} は、非存在または水素である；あるいは
 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、置換されていてもよい

【化 6】



および置換されていてもよい

【化 7】



からなる群から選択される成分を形成し、ただし、この場合、 R^{6A} および R^{7A} につな
 がっている酸素と、リンと、該成分とは、6員～10員環系を形成する；

R^{9A} は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$
 アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim}$
 6 シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニル、 $NR^{30A}R^{31}$
 A ；N-結合アラニン、N-結合アスパラギン、N-結合アスパラギン酸、N-結合シス
 テイン、N-結合グルタミン酸、N-結合グルタミン、N-結合グリシン、N-結合プロ
 リン、N-結合セリン、N-結合チロシン、N-結合アルギニン、N-結合ヒスチジン、
 N-結合イソロイシン、N-結合ロイシン、N-結合リシン、N-結合メチオニン、N-
 結合フェニルアラニン、N-結合トレオニン、N-結合トリプトファンおよびN-結合バ
 リンからなる群より選択される置換されていてもよいN-結合 α -アミノ酸；およびN-
 結合アラニン、N-結合アスパラギン、N-結合アスパラギン酸、N-結合システイン、
 N-結合グルタミン酸、N-結合グルタミン、N-結合グリシン、N-結合プロリン、N-
 結合セリン、N-結合チロシン、N-結合アルギニン、N-結合ヒスチジン、N-結合
 イソロイシン、N-結合ロイシン、N-結合リシン、N-結合メチオニン、N-結合フェ
 ニルアラニン、N-結合トレオニン、N-結合トリプトファンおよびN-結合バリンから
 なる群より選択されるN-結合 α -アミノ酸の、非置換の $C_{1 \sim 6}$ アルキルエステル、置
 換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルエステル、置換されていてもよい C_6 アリー
 ルエステル、置換されていてもよい C_{10} アリールエステルおよび置換されていてもよい
 ベンジルエステルからなる群から選択される；

R^{10A} および R^{11A} は独立して、N-結合アラニン、N-結合アスパラギン、N-結
 合アスパラギン酸、N-結合システイン、N-結合グルタミン酸、N-結合グルタミン、
 N-結合グリシン、N-結合プロリン、N-結合セリン、N-結合チロシン、N-結合ア
 ルギニン、N-結合ヒスチジン、N-結合イソロイシン、N-結合ロイシン、N-結合リ
 シン、N-結合メチオニン、N-結合フェニルアラニン、N-結合トレオニン、N-結合
 トリプトファンおよびN-結合バリンからなる群より選択される置換されていてもよいN
 -結合 α -アミノ酸；またはN-結合アラニン、N-結合アスパラギン、N-結合アスパ
 ラギン酸、N-結合システイン、N-結合グルタミン酸、N-結合グルタミン、N-結合
 グリシン、N-結合プロリン、N-結合セリン、N-結合チロシン、N-結合アルギニン
 、N-結合ヒスチジン、N-結合イソロイシン、N-結合ロイシン、N-結合リシン、N-
 結合メチオニン、N-結合フェニルアラニン、N-結合トレオニン、N-結合トリプト
 ファンおよびN-結合バリンからなる群より選択されるN-結合 α -アミノ酸の、非置換
 の $C_{1 \sim 6}$ アルキルエステル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルエステル、
 置換されていてもよい C_6 アリールエステル、置換されていてもよい C_{10} アリールエス
 テルまたは置換されていてもよいベンジルエステルである；

10

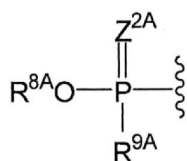
20

30

40

50

R^{12A} 、 R^{13A} および R^{14A} は独立して、非存在または水素である；
 各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} および各 R^{18A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルキルまたはアルコキシである；
 R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、および R^{23A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールからなる群から選択される；
 R^{21A} および R^{24A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O$ -アリールからなる群から選択される；
 R^{25A} および R^{29A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールからなる群から選択される；
 R^{26A} および R^{27A} は独立して、 $-C \equiv N$ 、または $C_{2 \sim 8}$ アルコキシカルボニルおよび $-C(=O)CH_3$ からなる群から選択される置換されていてもよい置換基である；
 R^{28A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択される；
 R^{30A} および R^{31A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択される；
 R'^A は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルキルである；
 m は、0 または 1 である；
 p および q は独立して、1、2 および 3 からなる群から選択される；
 r は、1 または 2 である；
 Z^1A 、 Z^2A 、 Z^3A および Z^4A は独立して、O または S である；
 ただし、式 (I) の破線 (-----) が、非存在であり； R^1A が、
 【化 8】

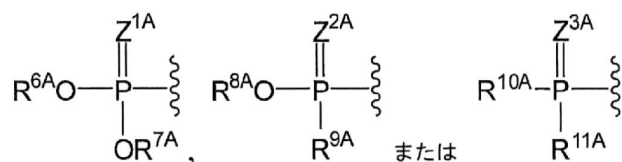


(式中、 R^8A は、非置換の $C_{1 \sim 4}$ アルキル、またはハロゲンもしくはメチルでパラ置換されていてもよいフェニルであり、 R^9A は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニンおよびプロリンからなる群から選択されるアミノ酸のメチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、 n -ブチルエステル、ベンジルエステルまたはフェニルエステルである) であり； R^3A が、OH であり； R^4A が、フルオロであり； R^5A が、フルオロまたは水素であり； B^1A が、非置換のウラシルであるとき； R^2A は、 $-OCH_3$ とすることができない；
 ただし、式 (I) の破線 (-----) が、非存在であり； R^1A が、H であり； R^3A が、OH であり； R^4A が、フルオロであり； R^5A が、フルオロであり； B^1A が、非置換のシトシンであるとき； R^2A は、エチニルとすることができない。

【請求項 2】

R^1A が、

【化 9】



である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

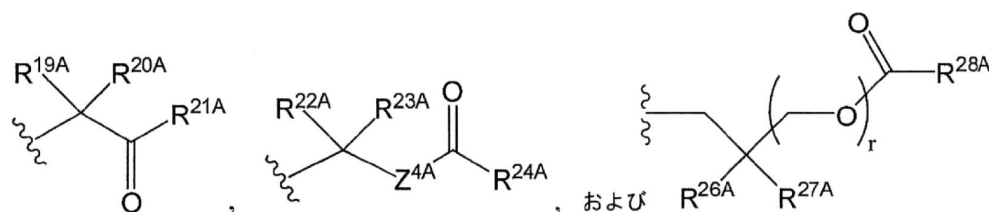
【請求項 3】

R^{6A} および R^{7A} がともに、水素または非存在である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

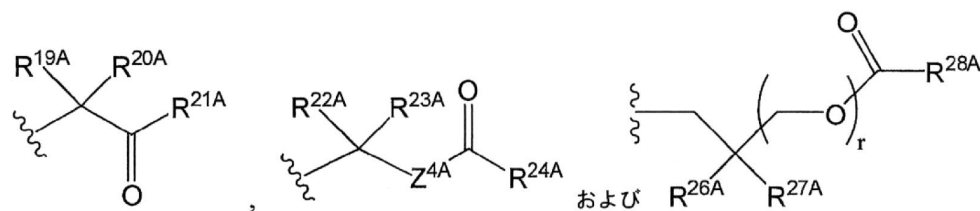
R^{6A} および R^{7A} の一方が、水素であり、R^{6A} および R^{7A} の他方が、置換されていてもよい C₁ ~ 2₄ アルキル、置換されていてもよい C₂ ~ 2₄ アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~ 2₄ アルキニル、置換されていてもよい C₃ ~ 6 シクロアルキル、置換されていてもよい C₃ ~ 6 シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび置換されていてもよいアリール (C₁ ~ 6 アルキル) からなる群から選択される；または、R^{6A} および R^{7A} の両方が独立して、置換されていてもよい C₁ ~ 2₄ アルキル、置換されていてもよい C₂ ~ 2₄ アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~ 2₄ アルキニル、置換されていてもよい C₃ ~ 6 シクロアルキル、置換されていてもよい C₃ ~ 6 シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび置換されていてもよいアリール (C₁ ~ 6 アルキル) からなる群から選択される；または、R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方が、

【化 10】



からなる群から選択される；および R^{6A} および R^{7A} の他方が、非存在、水素、置換されていてもよい C₁ ~ 2₄ アルキル、置換されていてもよい C₂ ~ 2₄ アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~ 2₄ アルキニル、置換されていてもよい C₃ ~ 6 シクロアルキル、置換されていてもよい C₃ ~ 6 シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび置換されていてもよいアリール (C₁ ~ 6 アルキル) からなる群から選択される；または、R^{6A} および R^{7A} の両方が独立して、

【化 11】



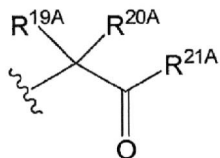
からなる群から選択される；または、R^{6A} および R^{7A} がともに、置換されていてもよい C₁ ~ 2₄ アルキルである；または、R^{6A} および R^{7A} がともに、置換されていてもよい C₂ ~ 2₄ アルケニルである；または、R^{6A} および R^{7A} がともに、*-(CR¹

$5^A R^{16A}$) $P-O-C_{1 \sim 24}$ アルキルである；または、 R^{6A} および R^{7A} がともに、 $*-(C R^{17A} R^{18A})_q-O-C_{2 \sim 24}$ アルケニルである；または、 R^{6A} および R^{7A} がともに、置換されていてもよいアリールである；または R^{6A} および R^{7A} がともに、置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R^{6A} および R^{7A} がともに、

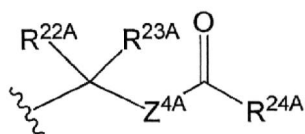
【化 1 2】



10

である；または、 R^{6A} および R^{7A} がともに、

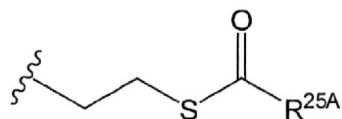
【化 1 3】



20

である；または、 R^{6A} および R^{7A} がともに、

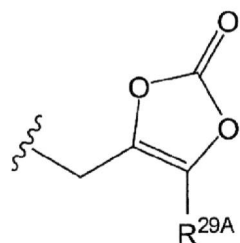
【化 1 4】



30

である；または、 R^{6A} および R^{7A} がともに、

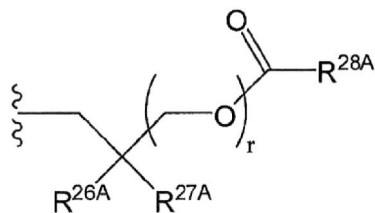
【化 1 5】



40

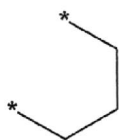
である；または、 R^{6A} および R^{7A} がともに、

【化 1 6】

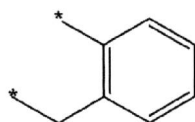


50

である；または、 R^{6A} および R^{7A} が一緒になって、置換されていてもよい
【化 17】



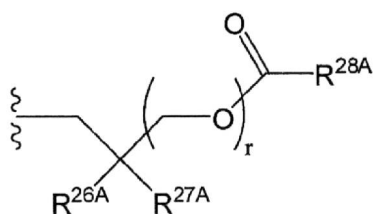
および置換されていてもよい
【化 18】



からなる群から選択される成分を形成し、ただし、この場合、 R^{6A} および R^{7A} につながっている酸素と、リンと、該成分とは、6員～10員環系を形成する、請求項2に記載の医薬組成物。

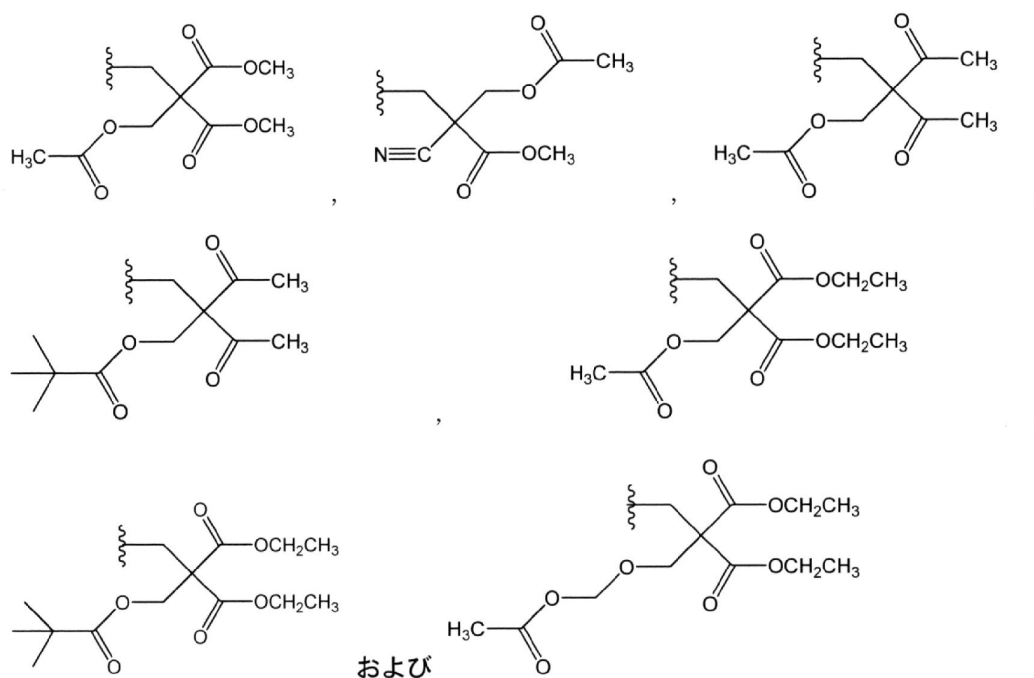
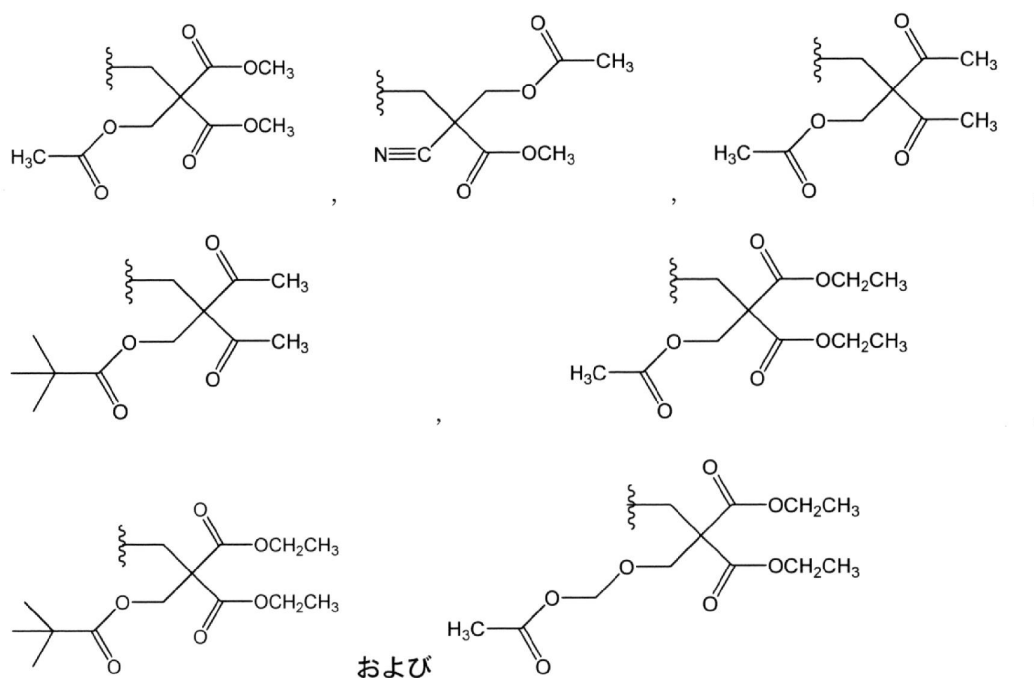
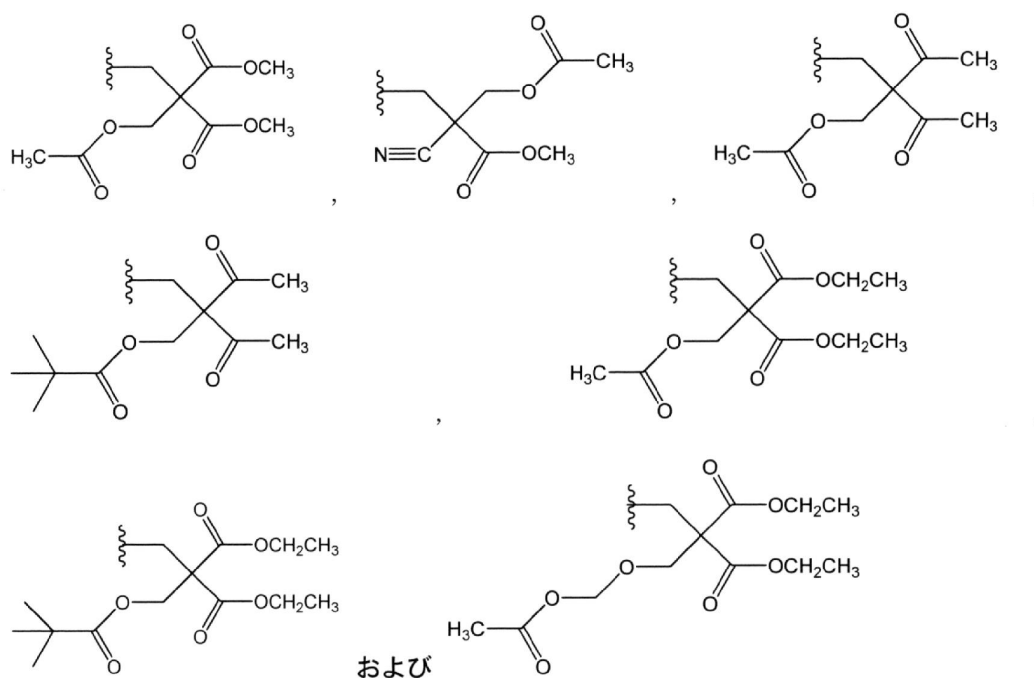
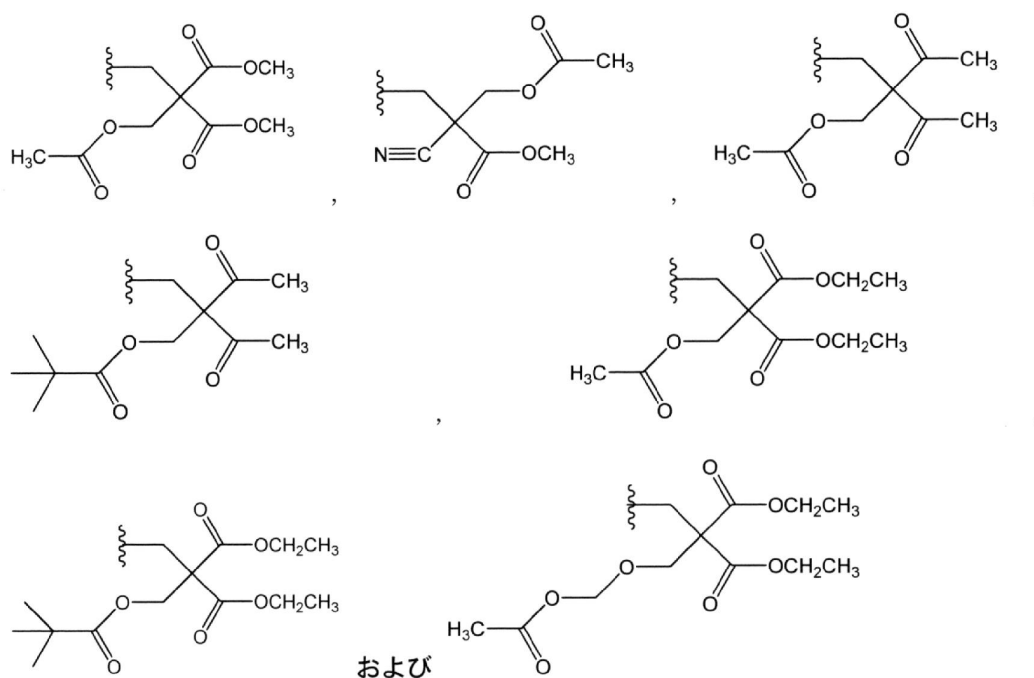
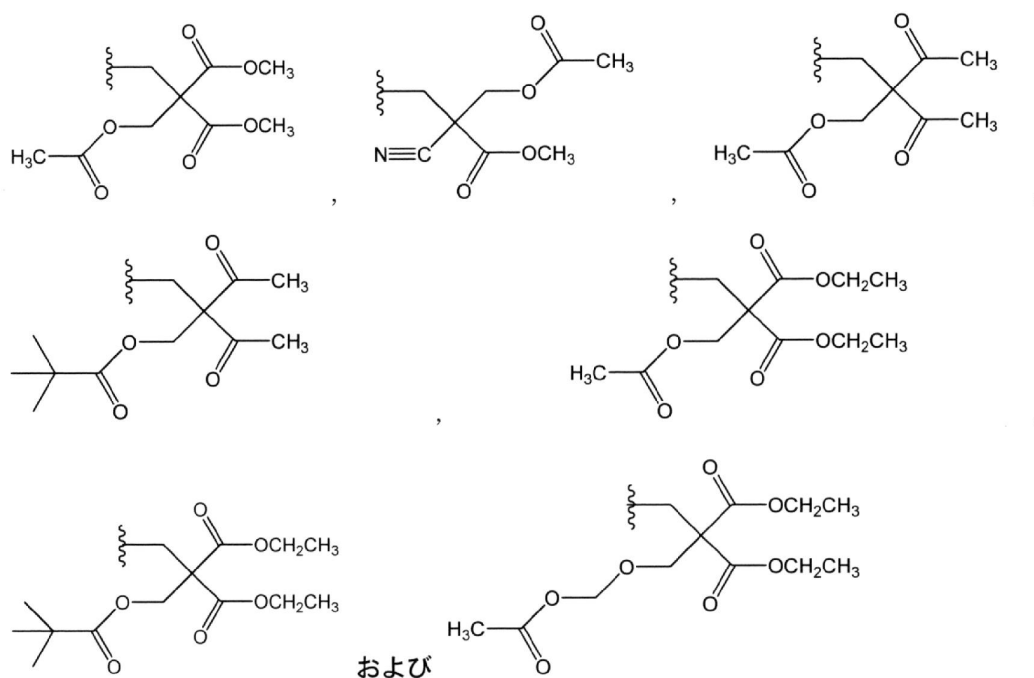
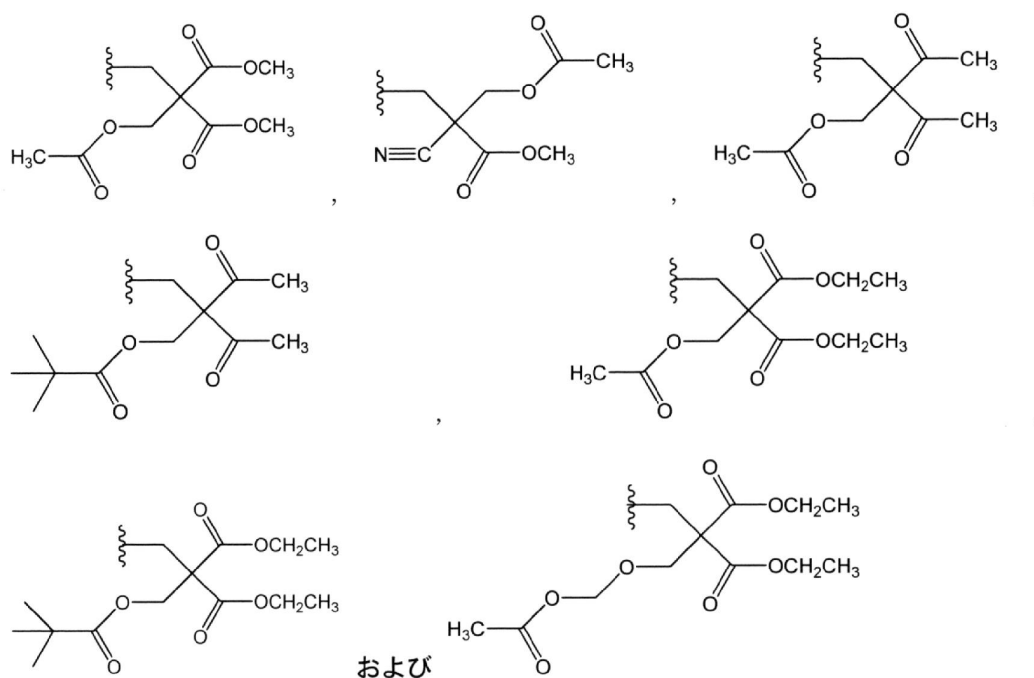
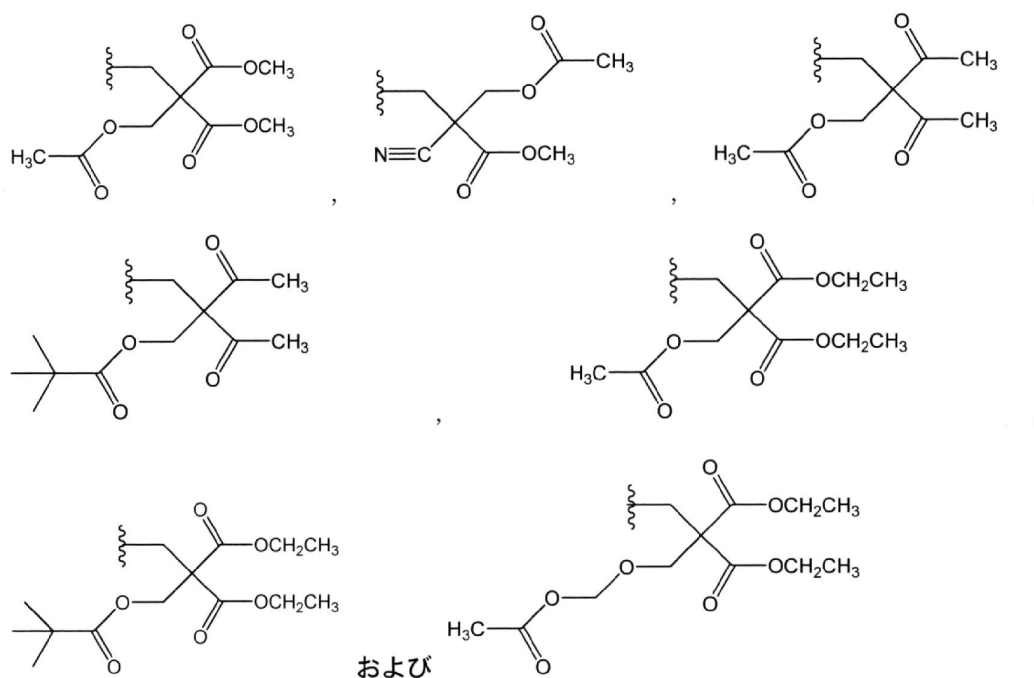
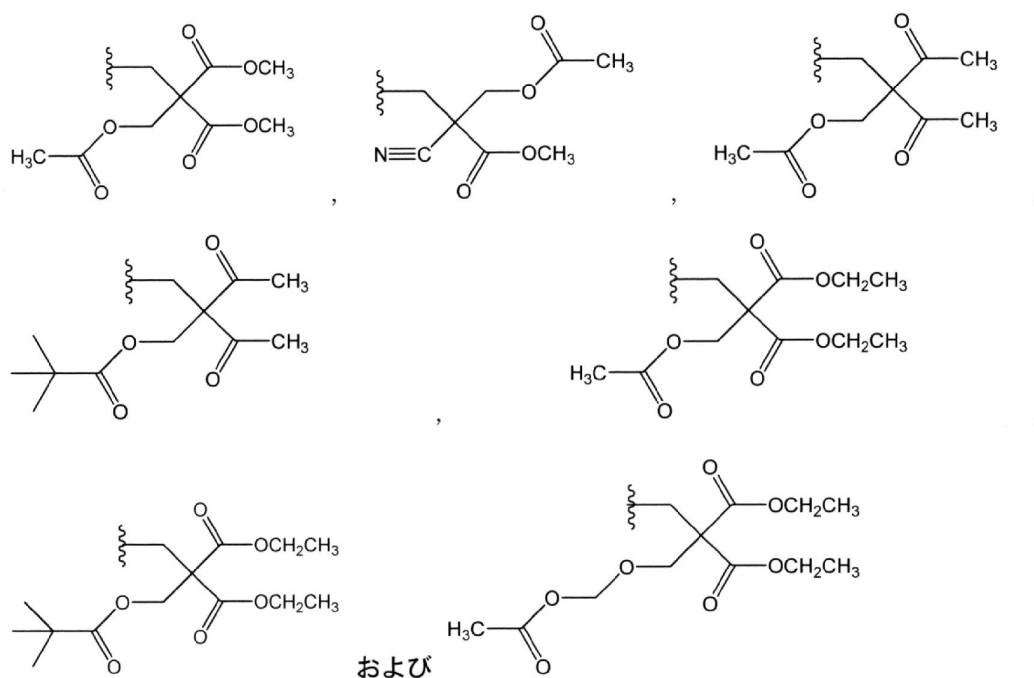
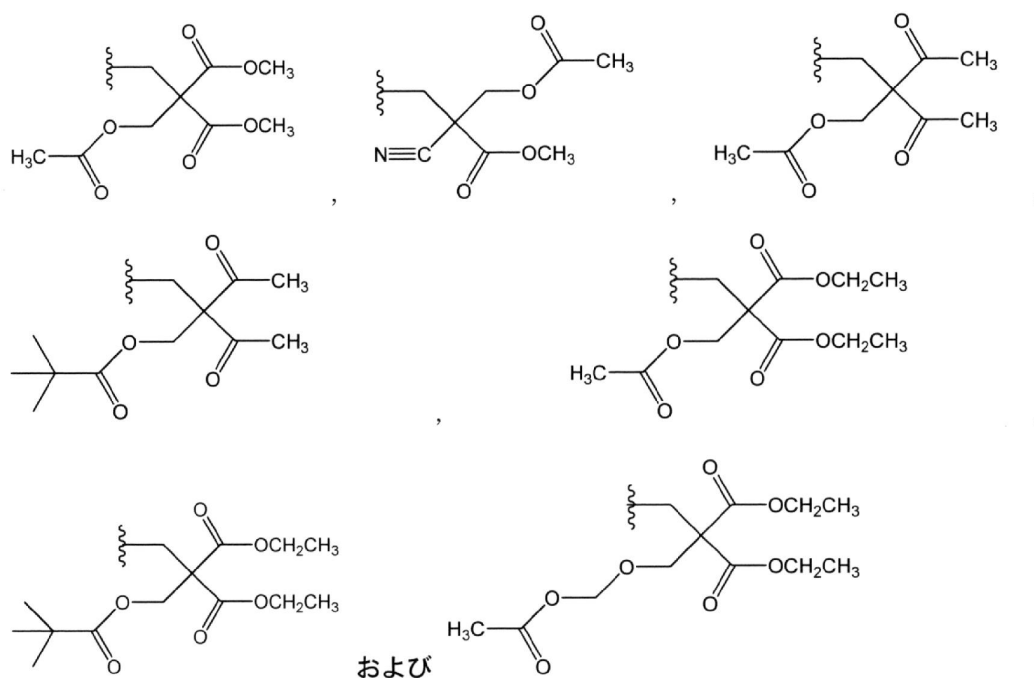
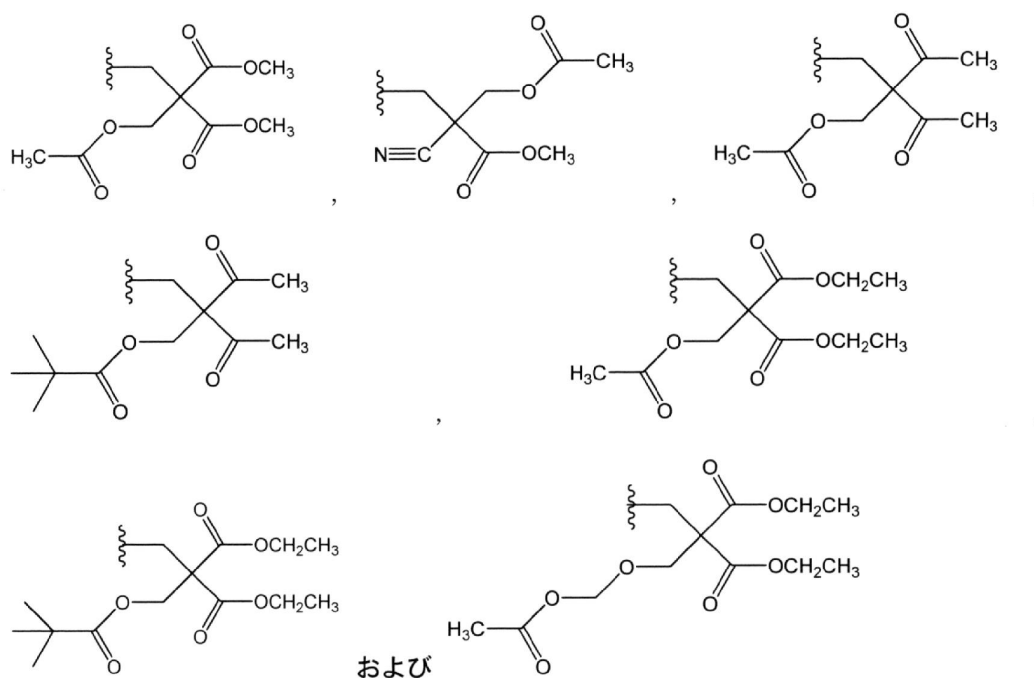
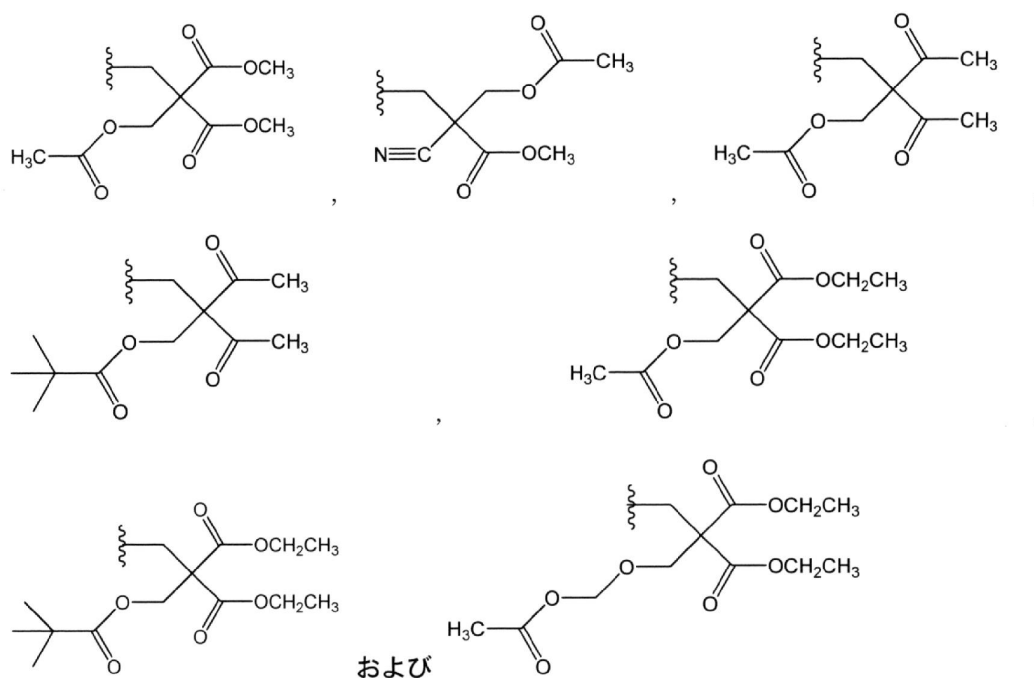
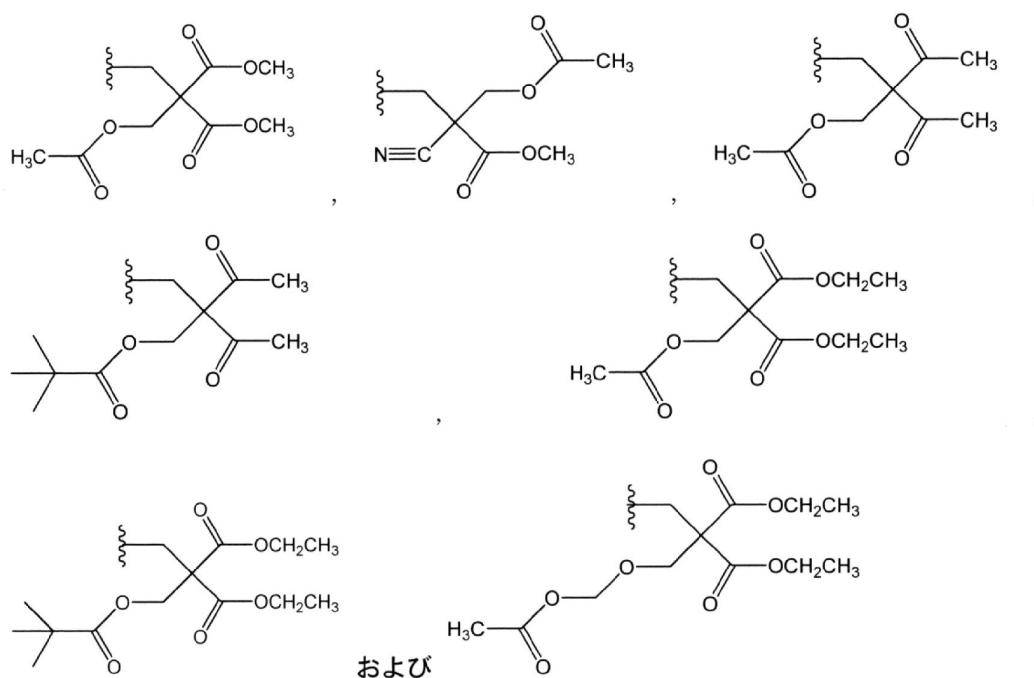
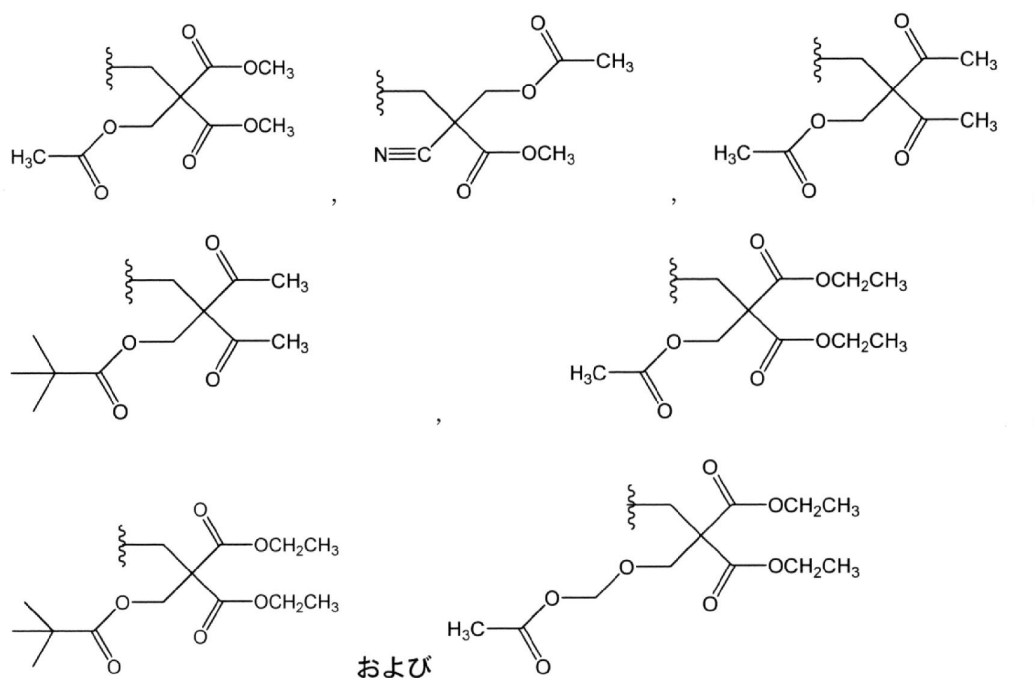
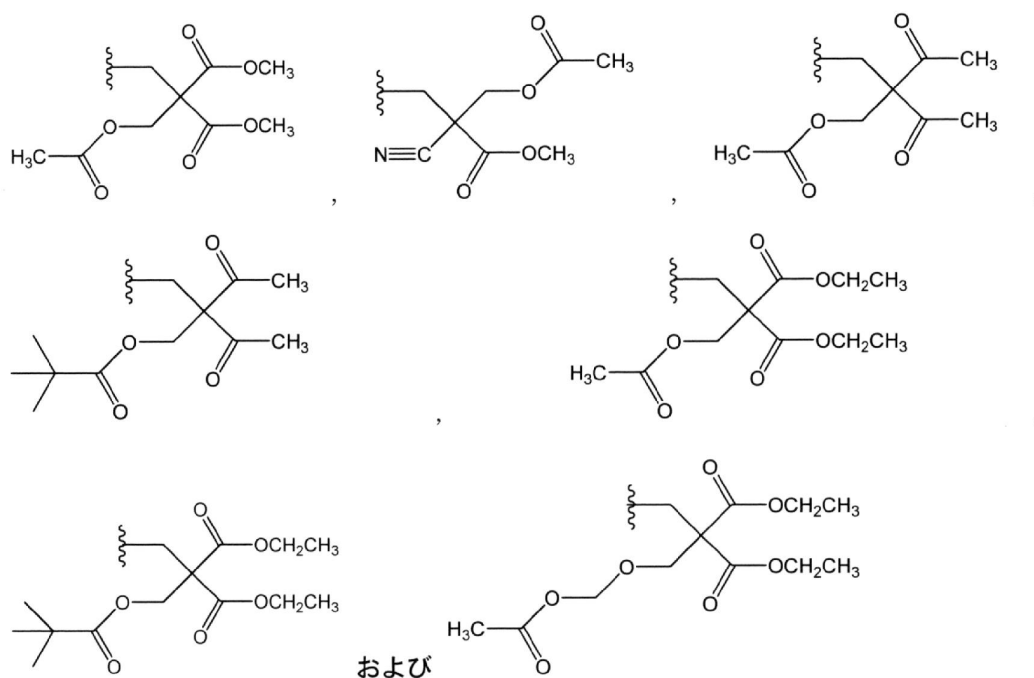
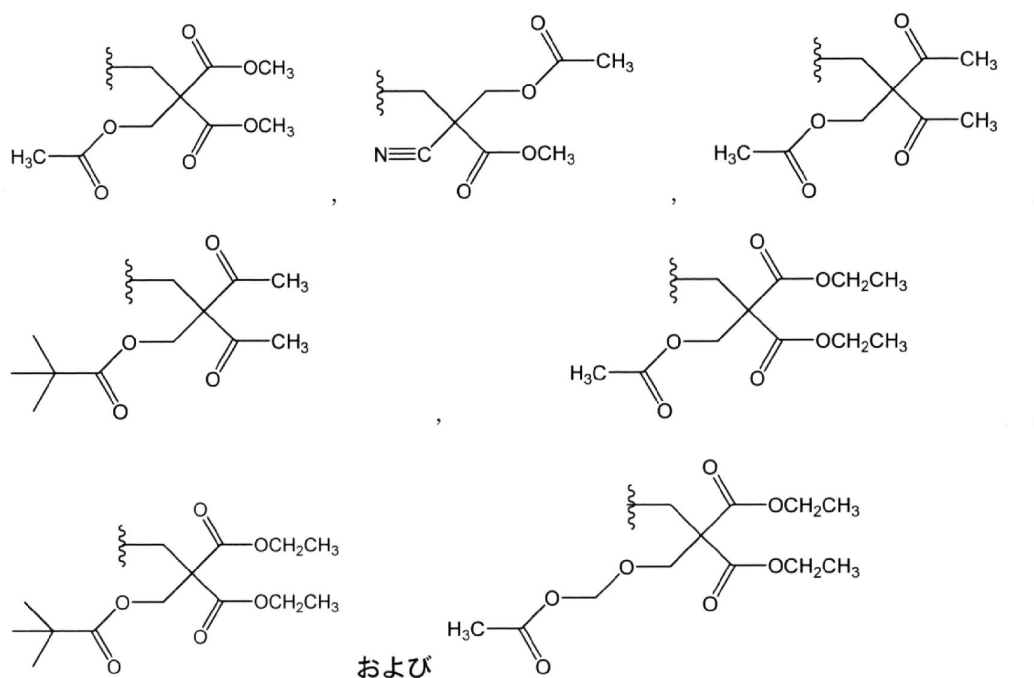
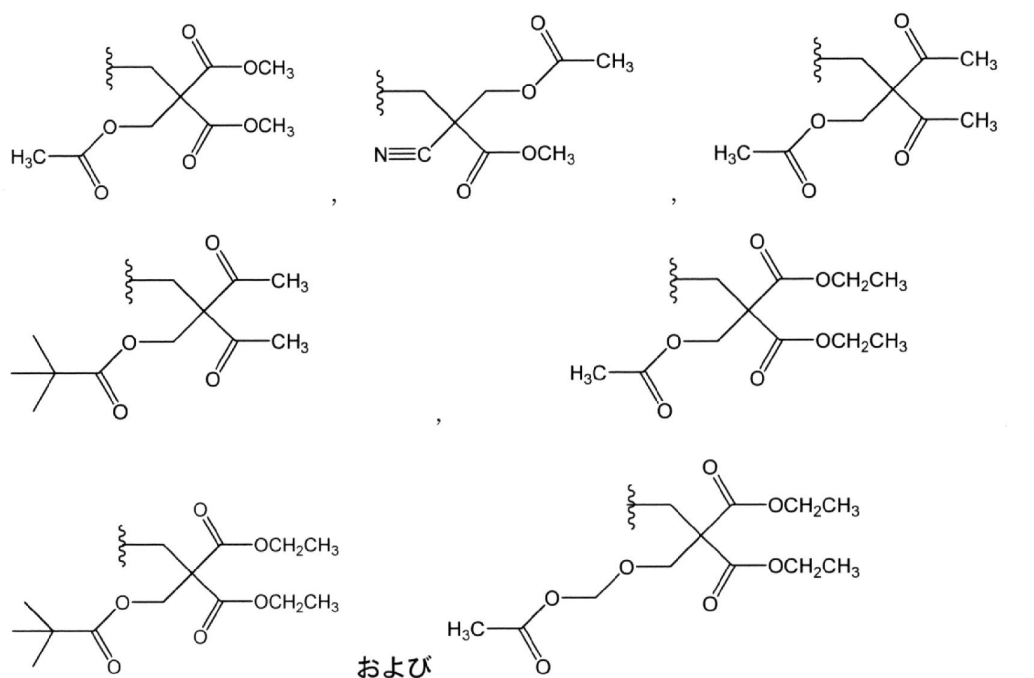
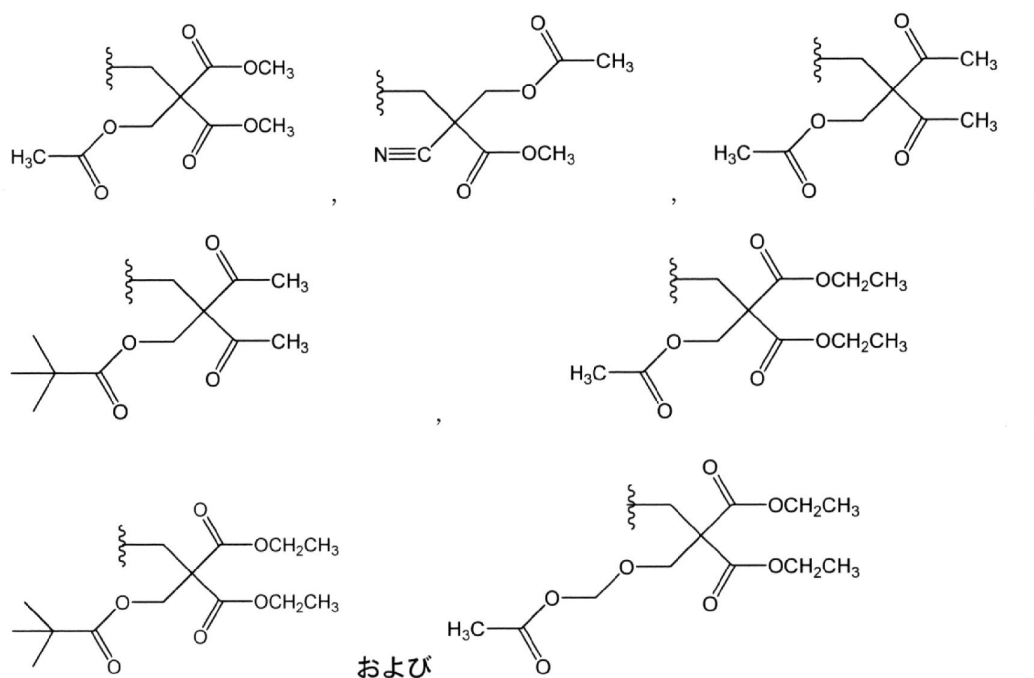
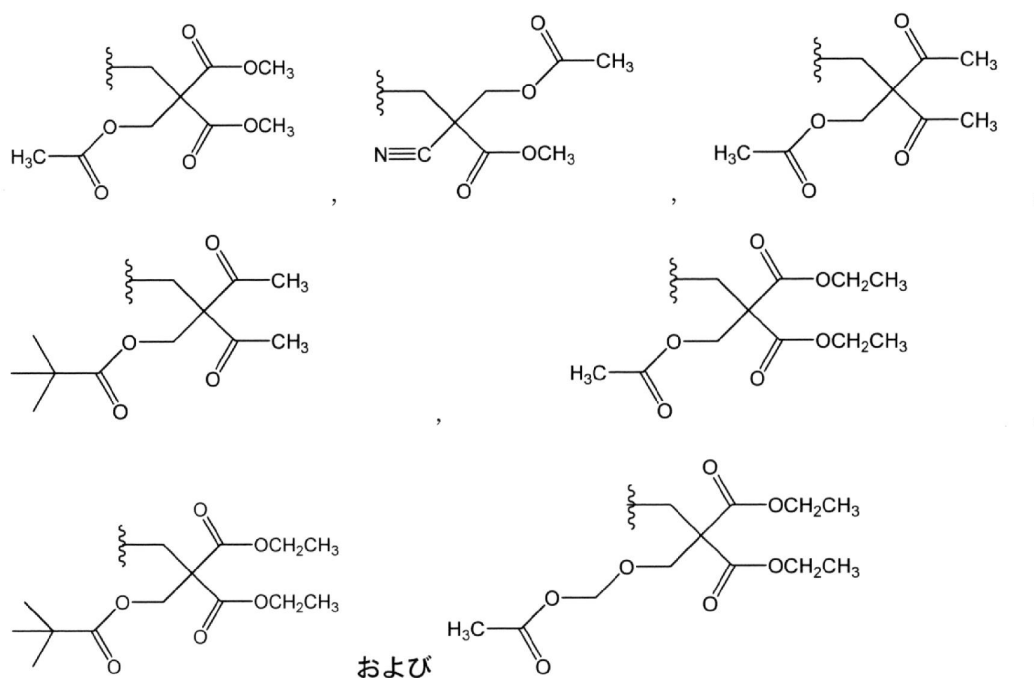
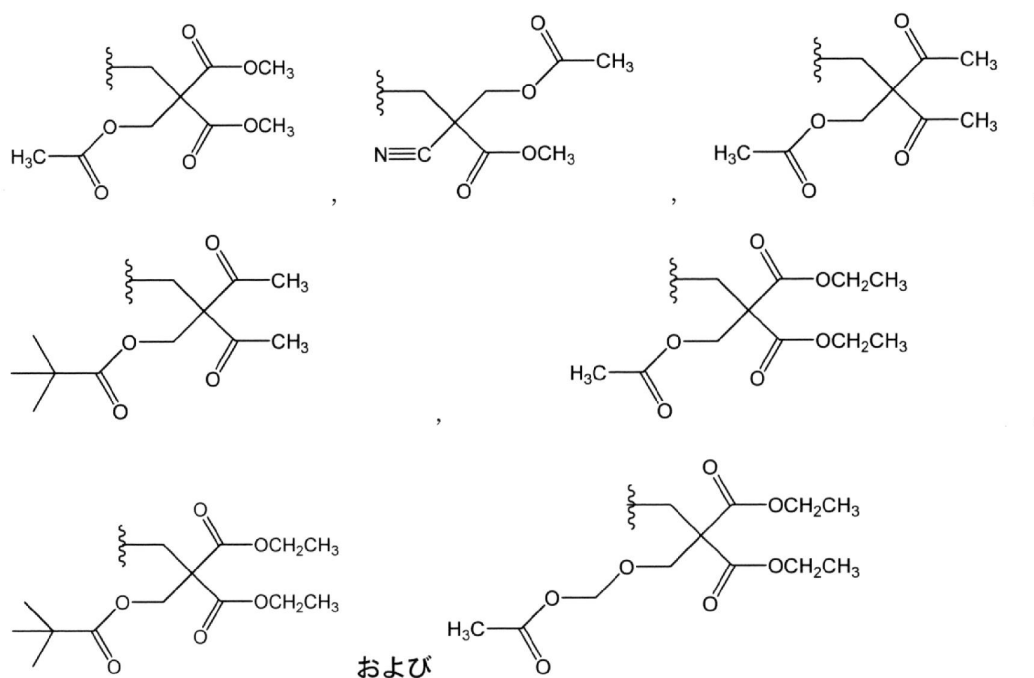
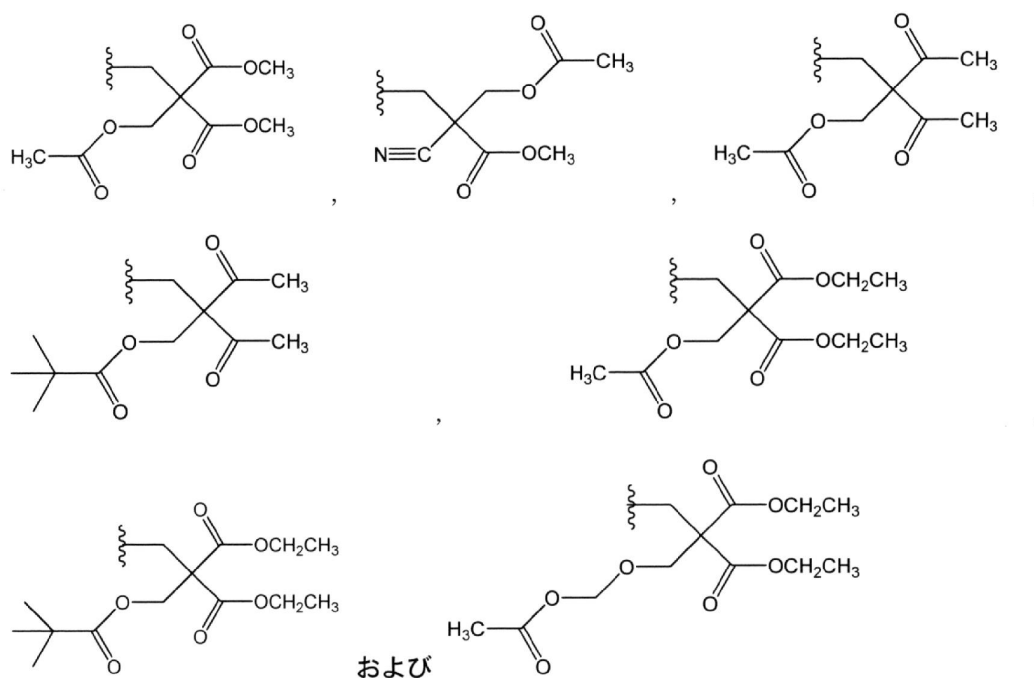
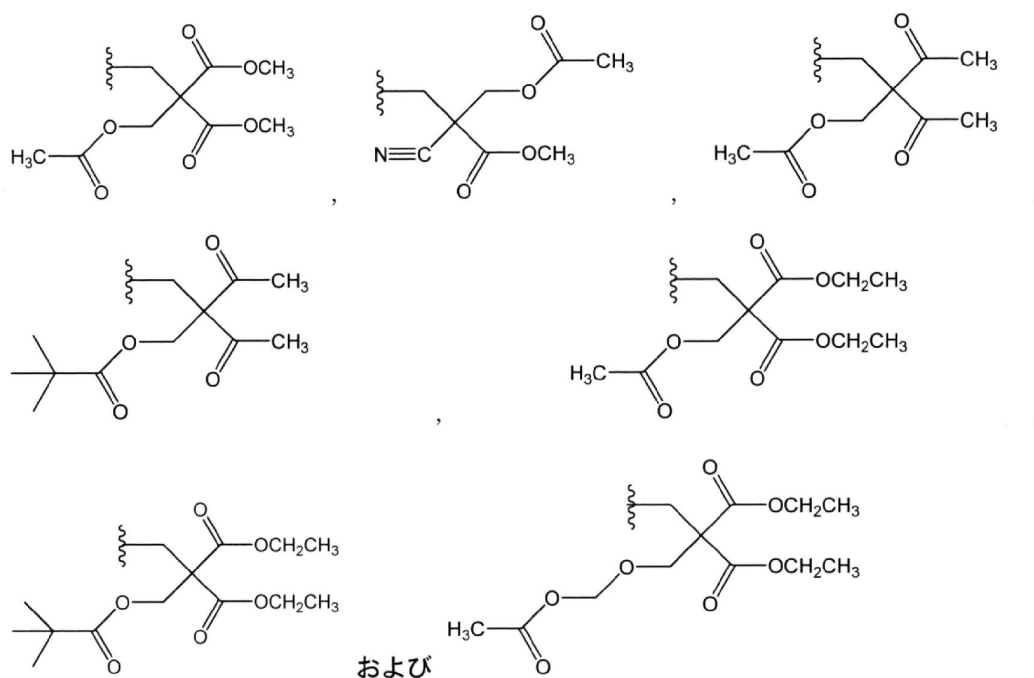
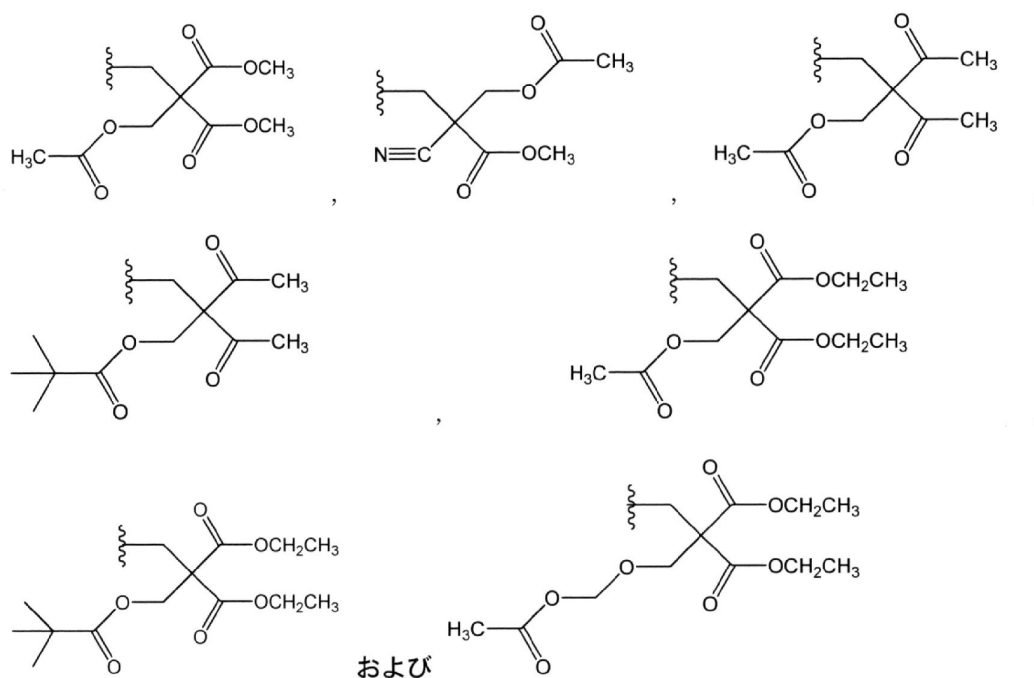
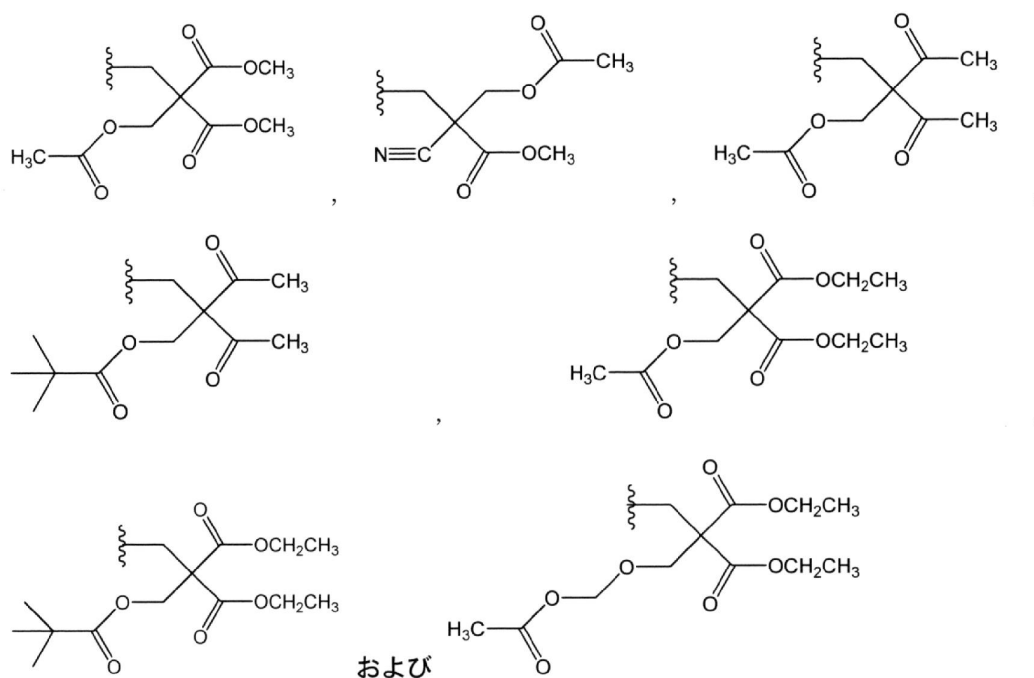
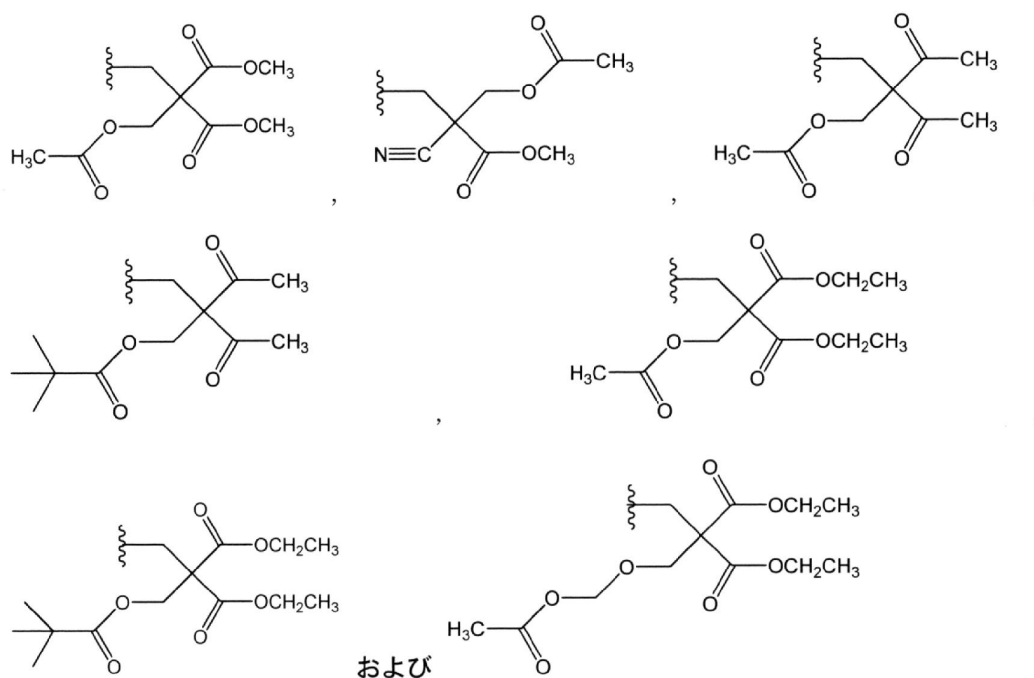
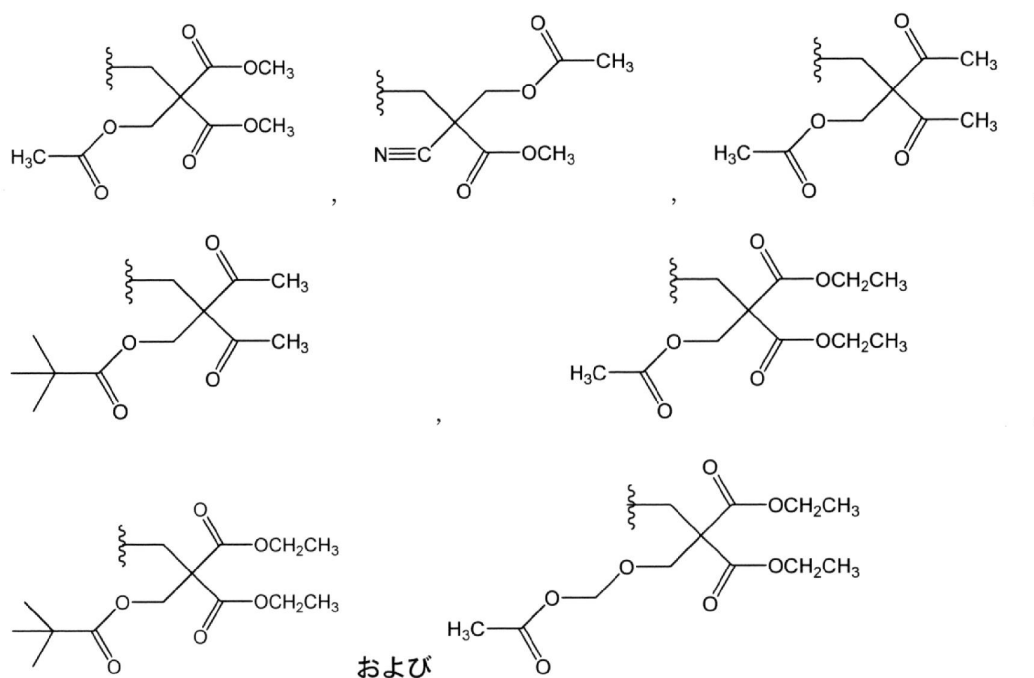
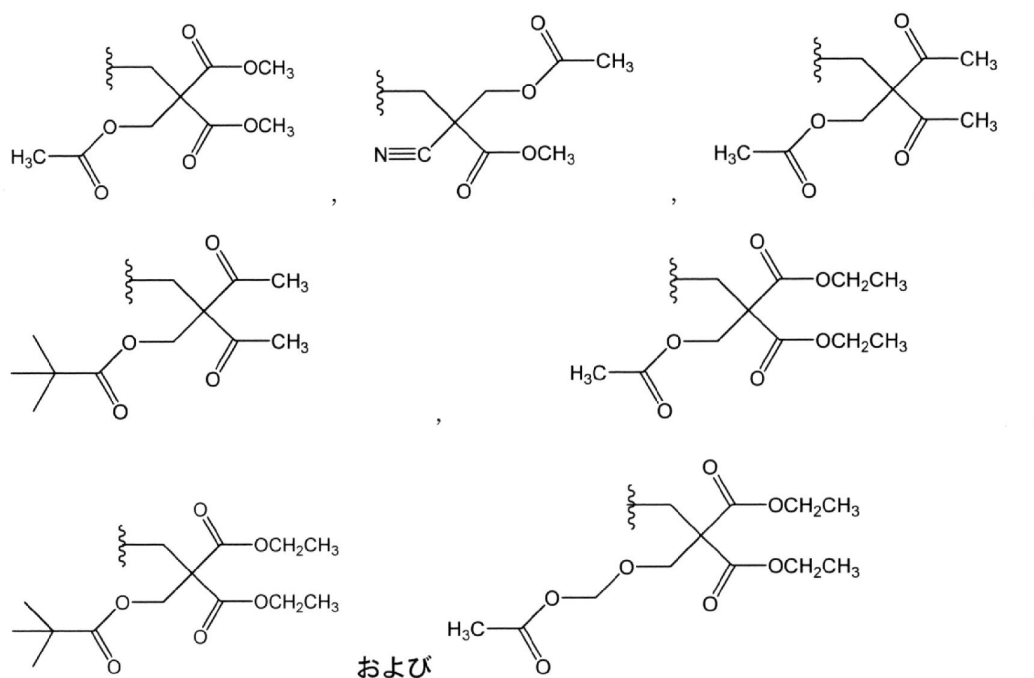
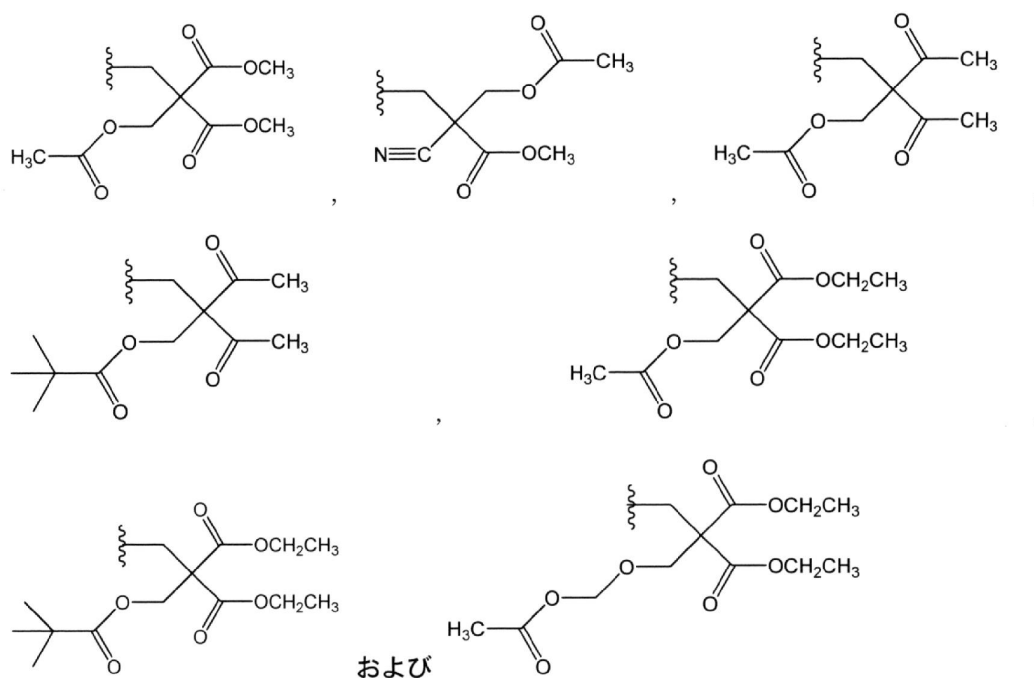
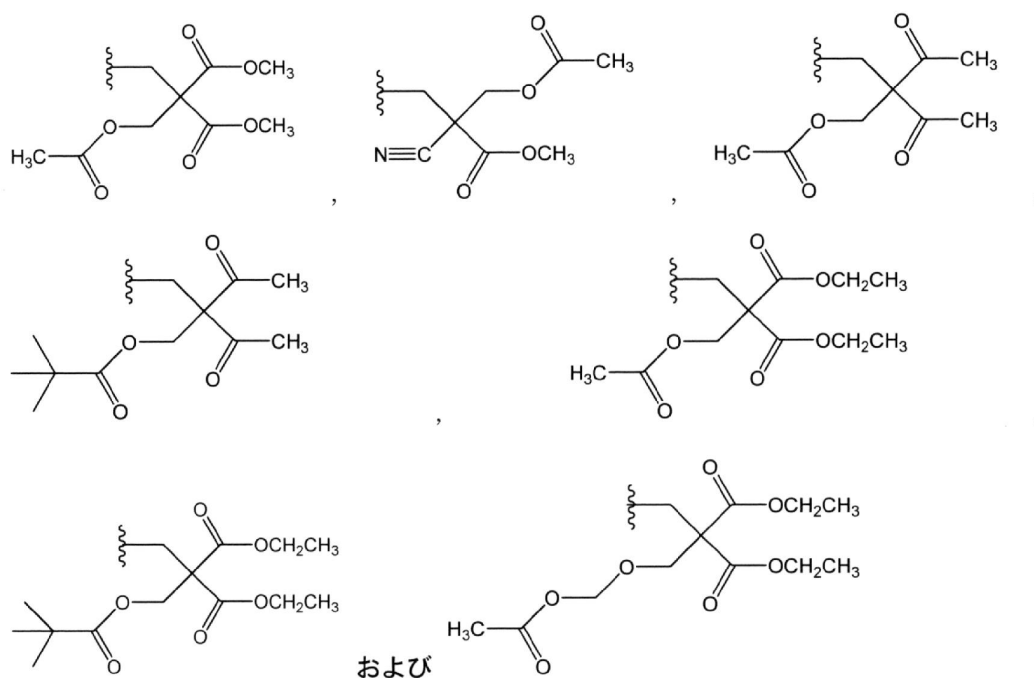
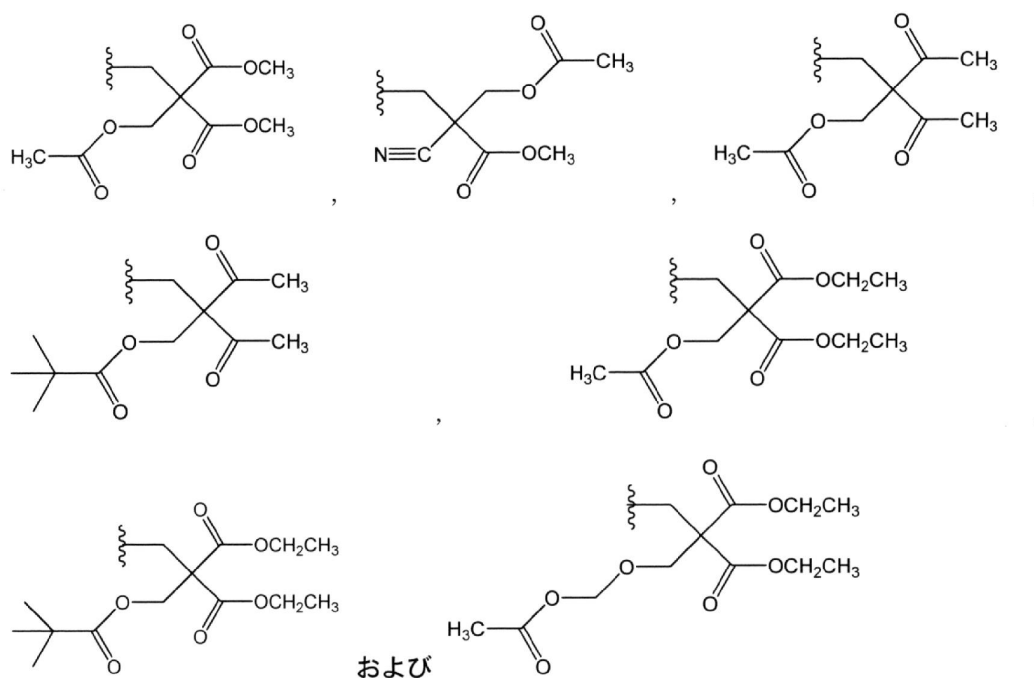
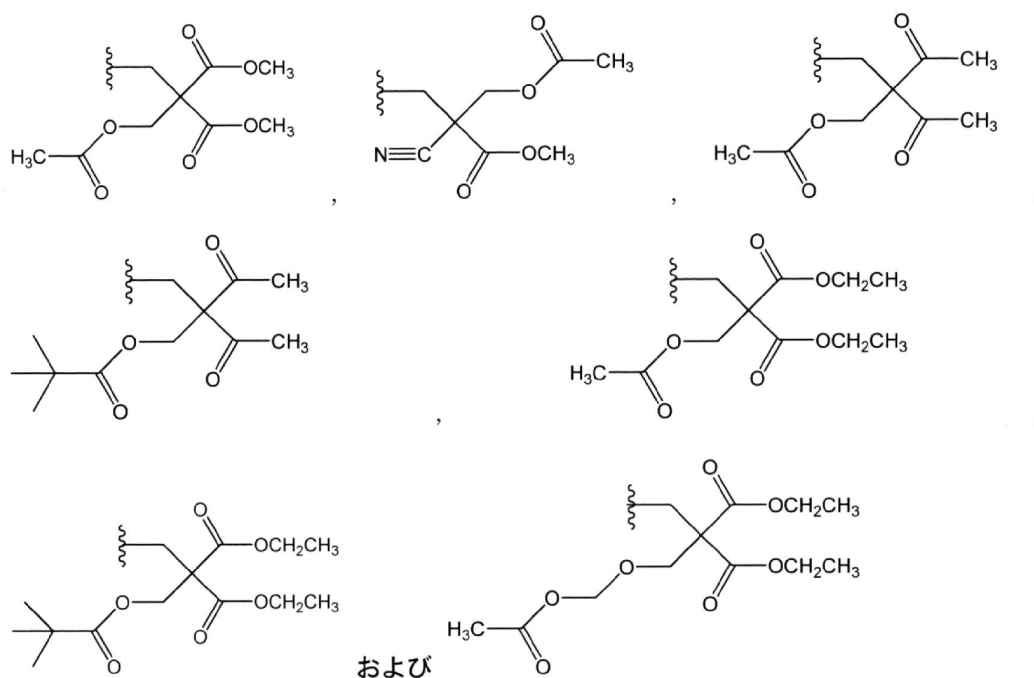
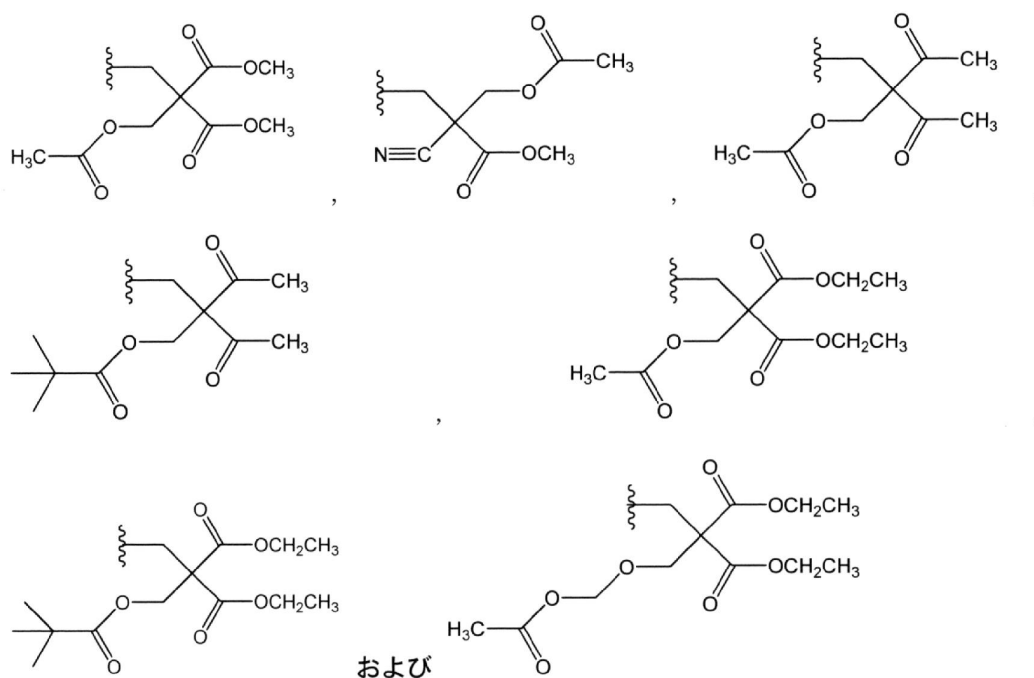
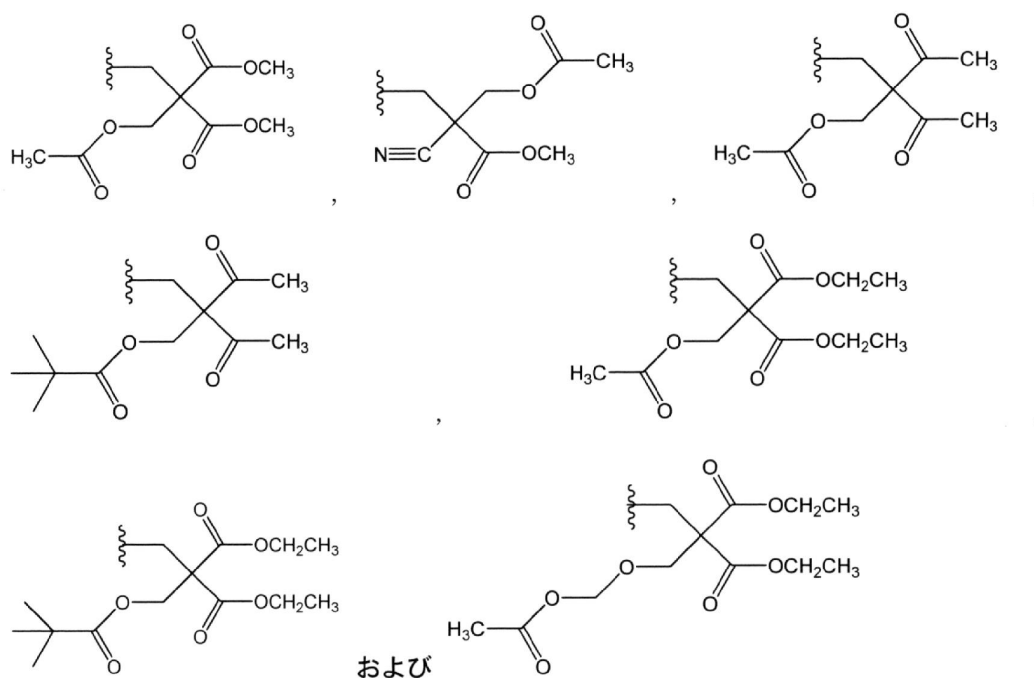
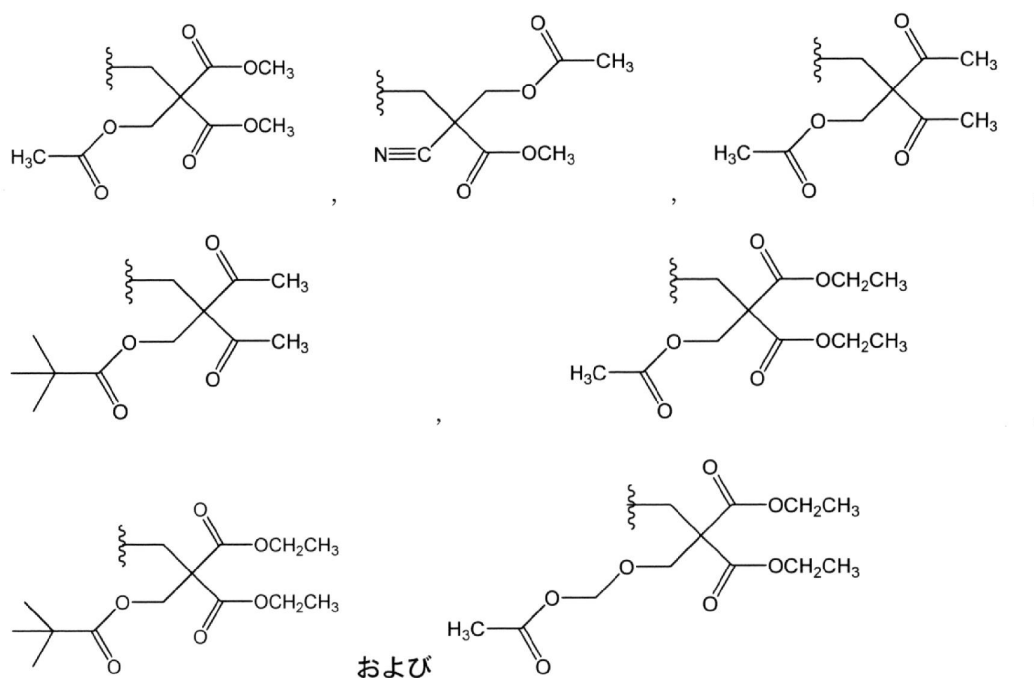
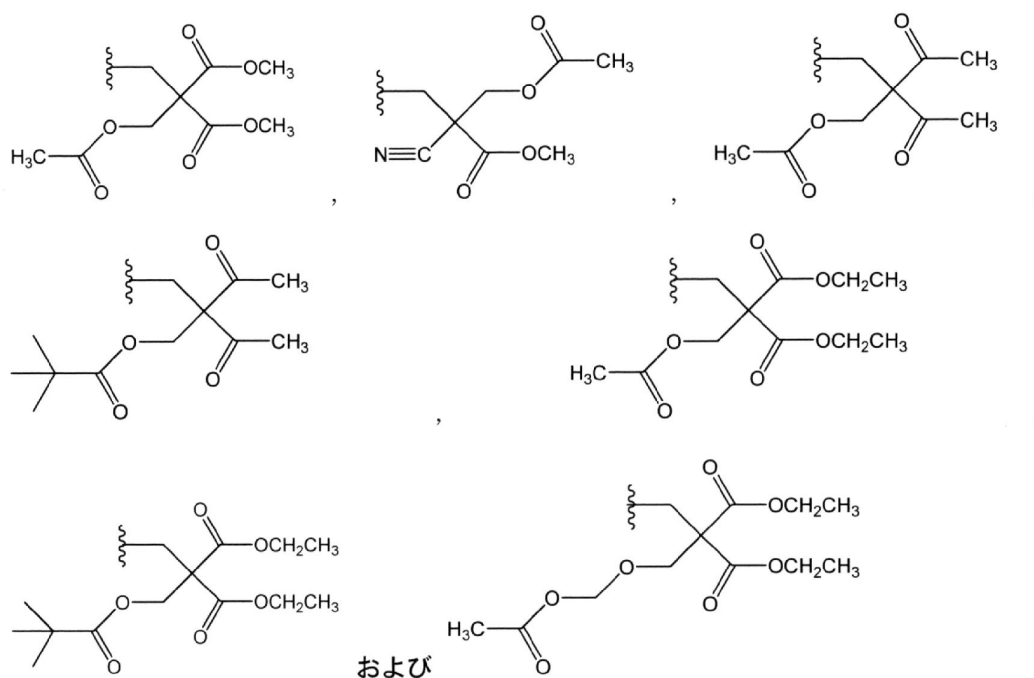
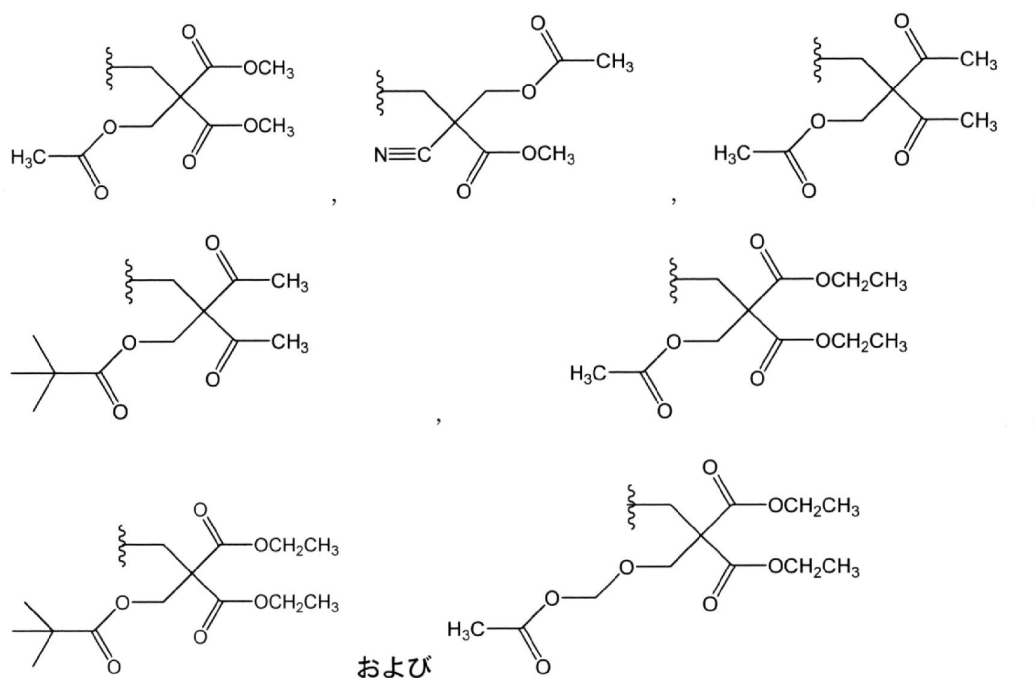
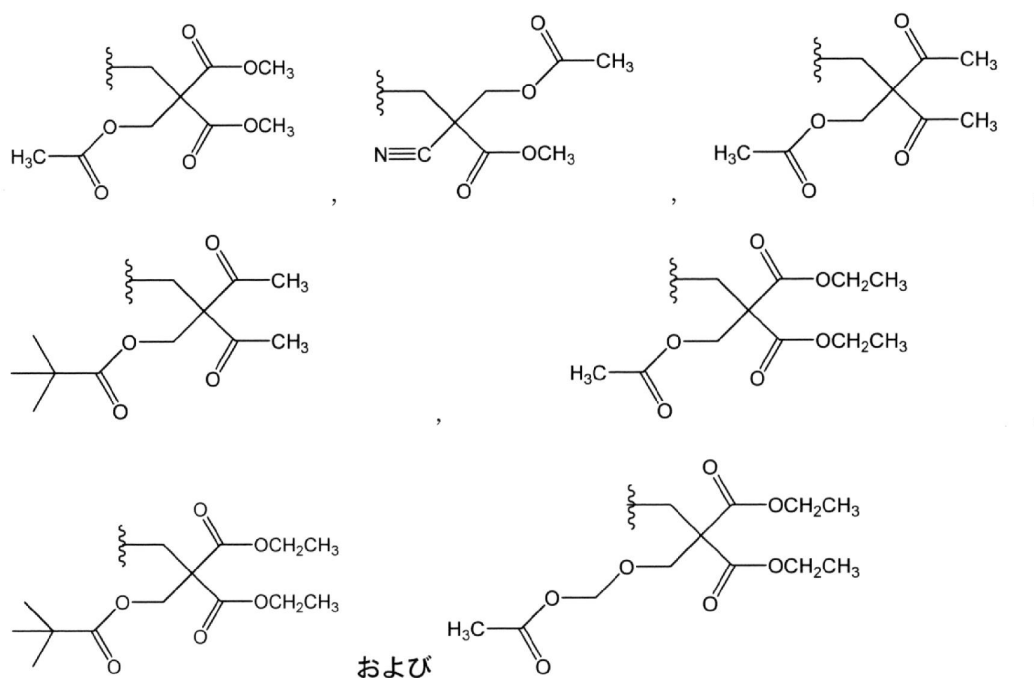
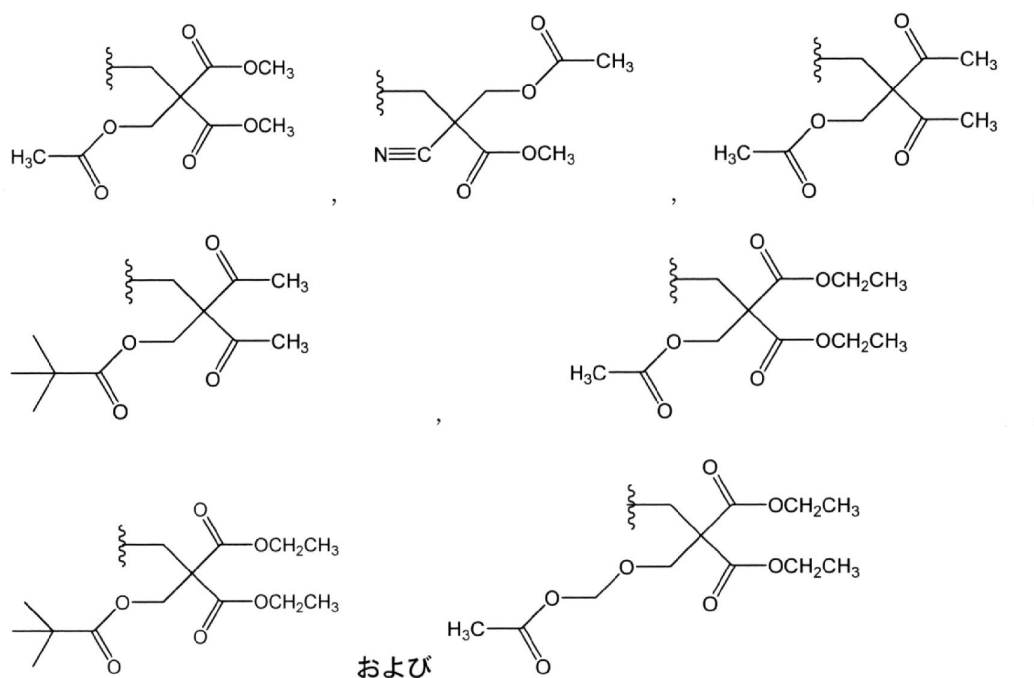
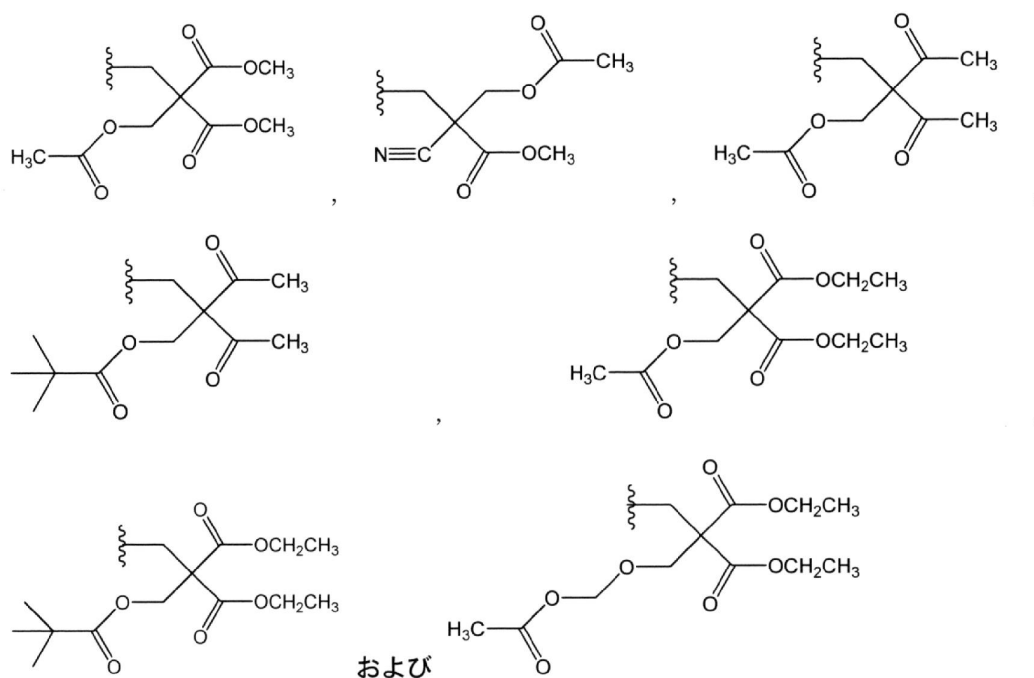
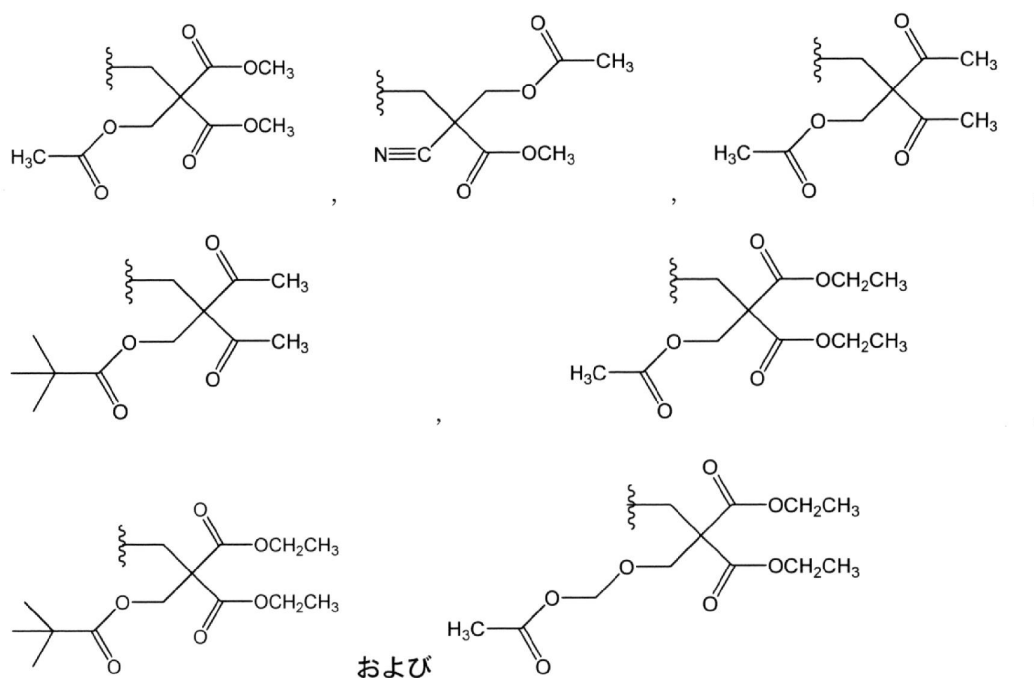
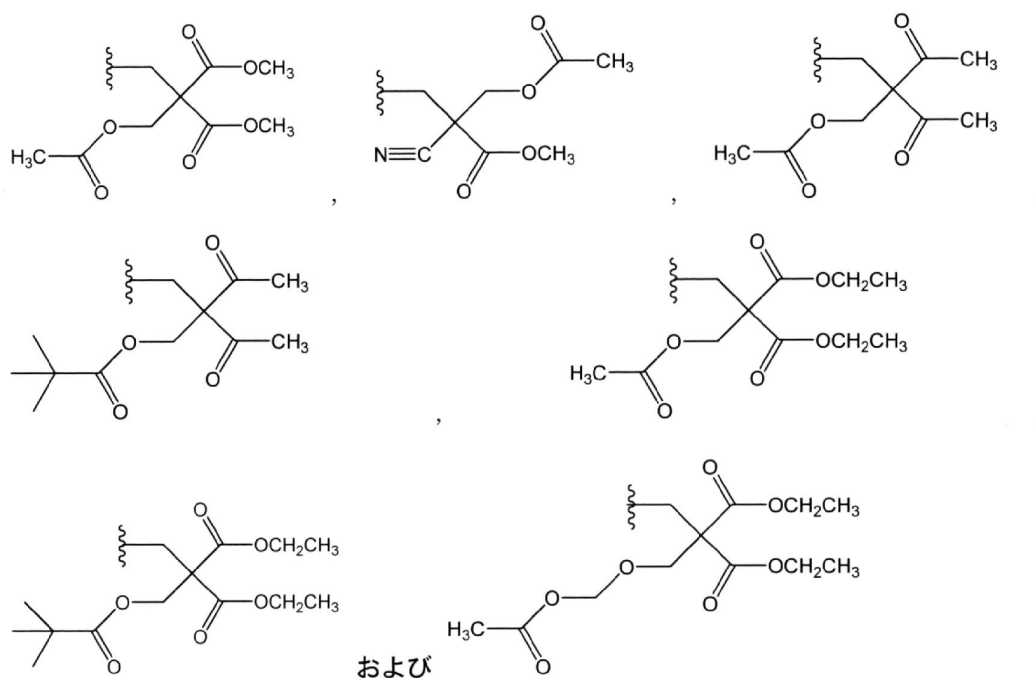
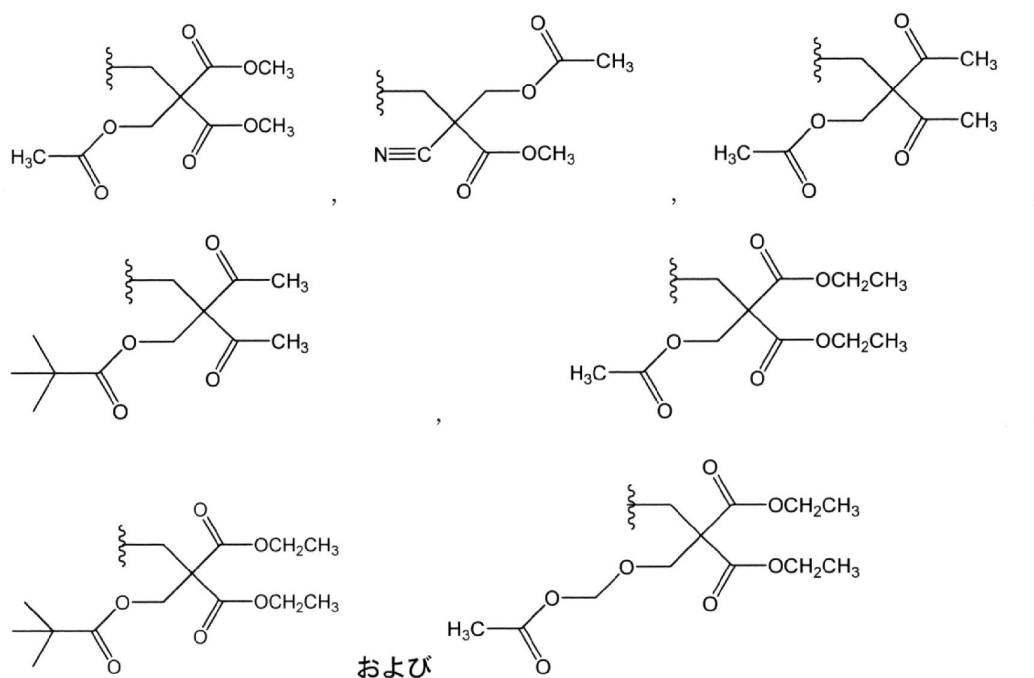
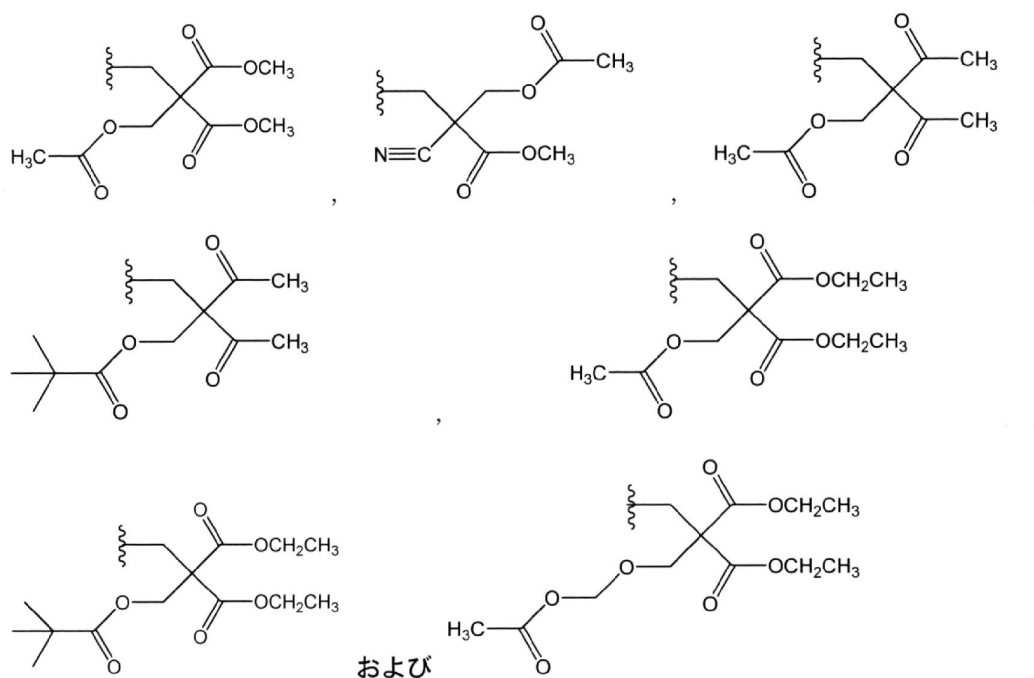
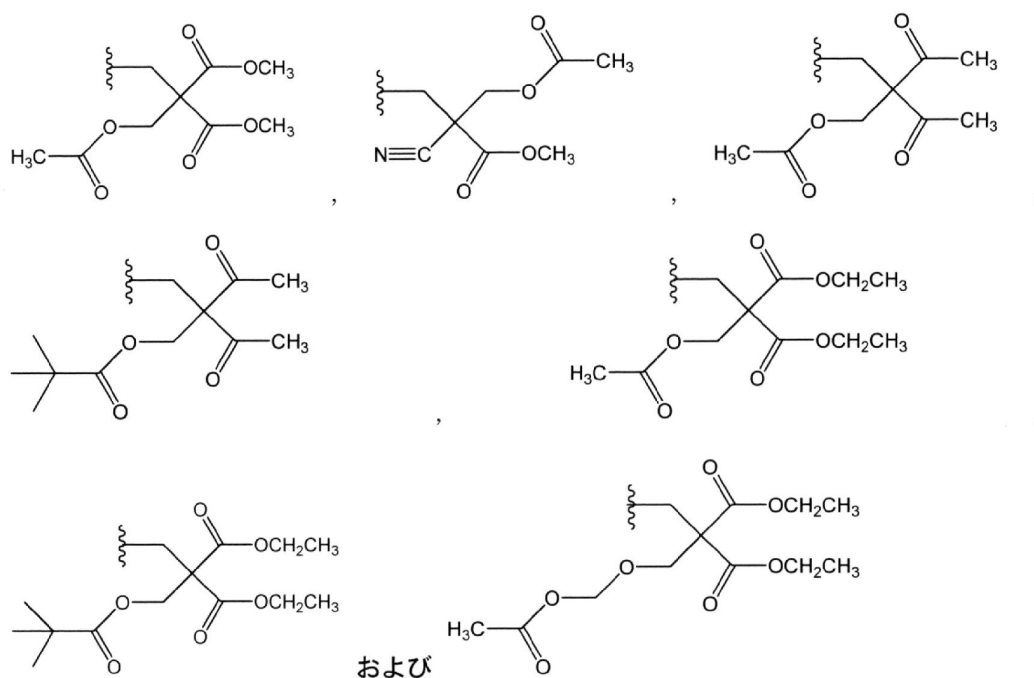
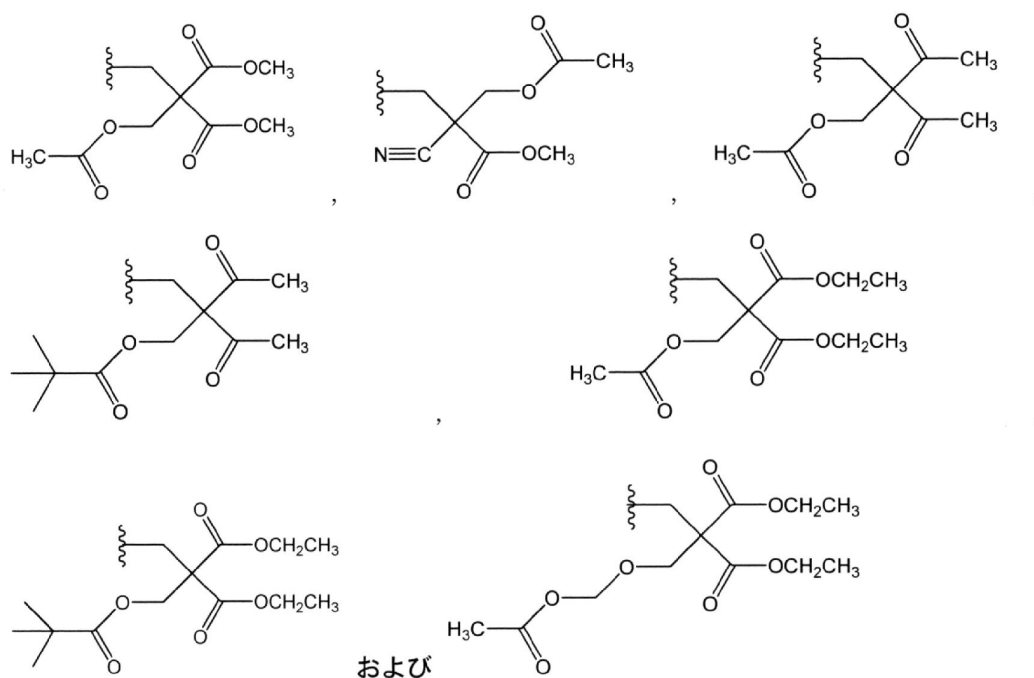
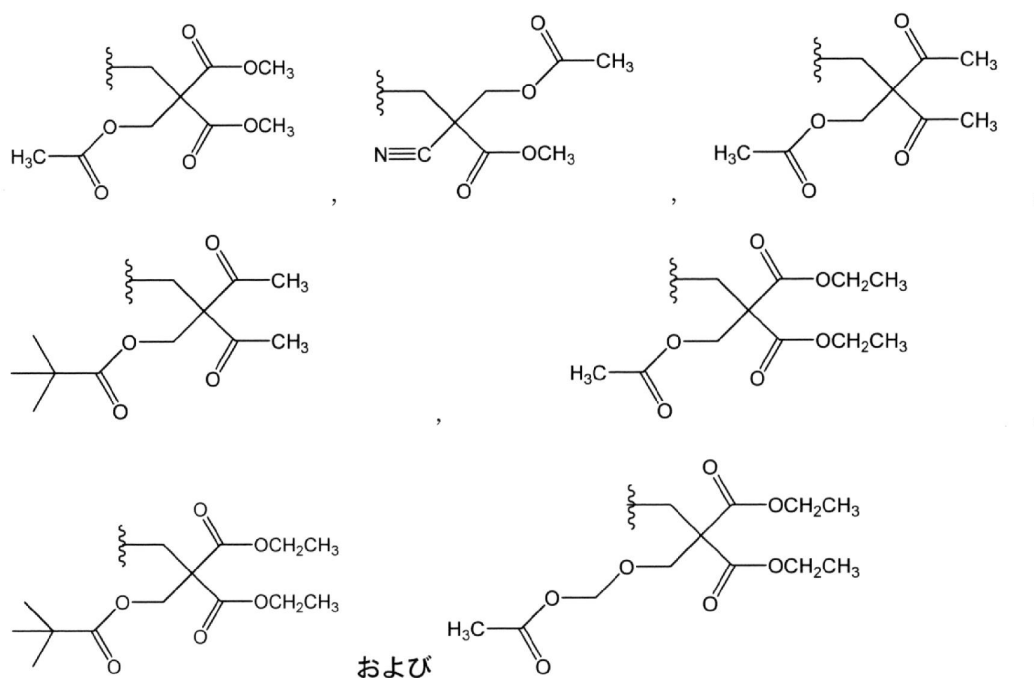
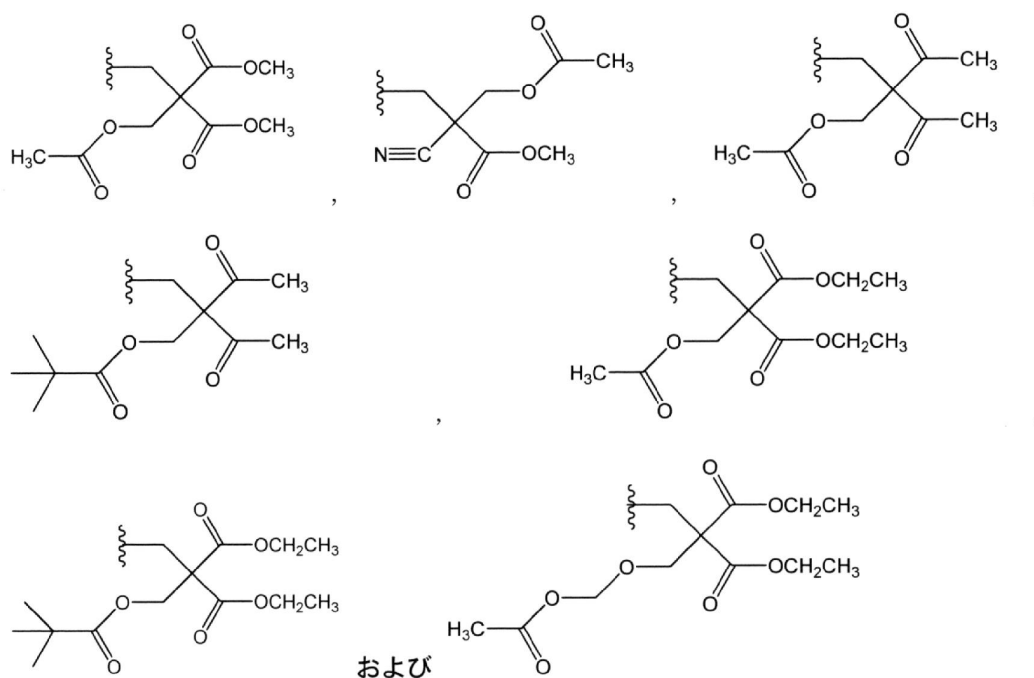
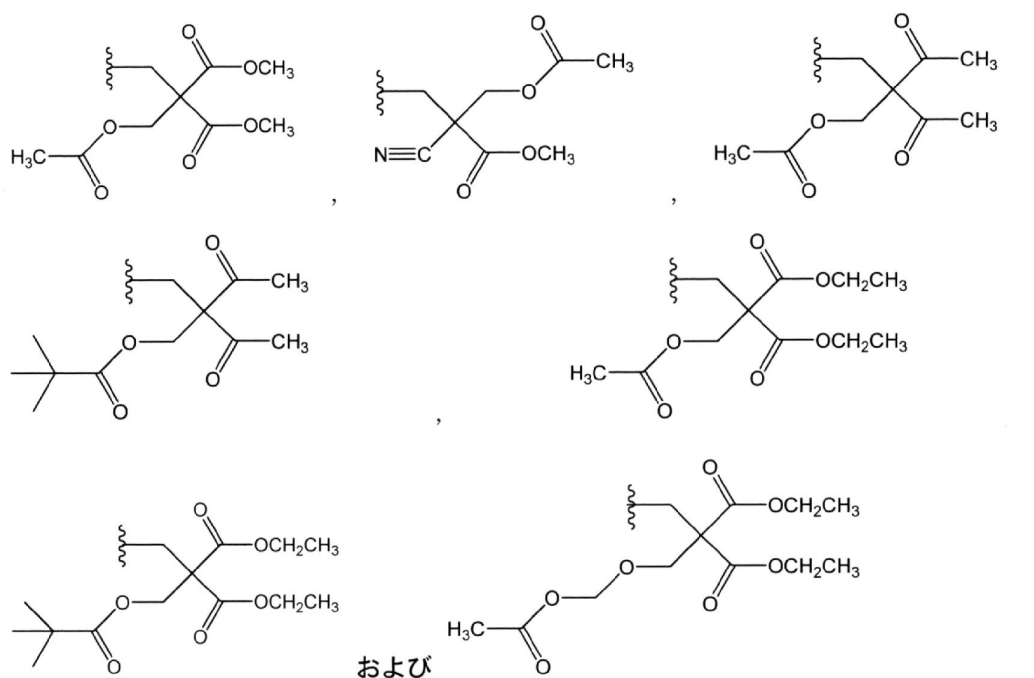
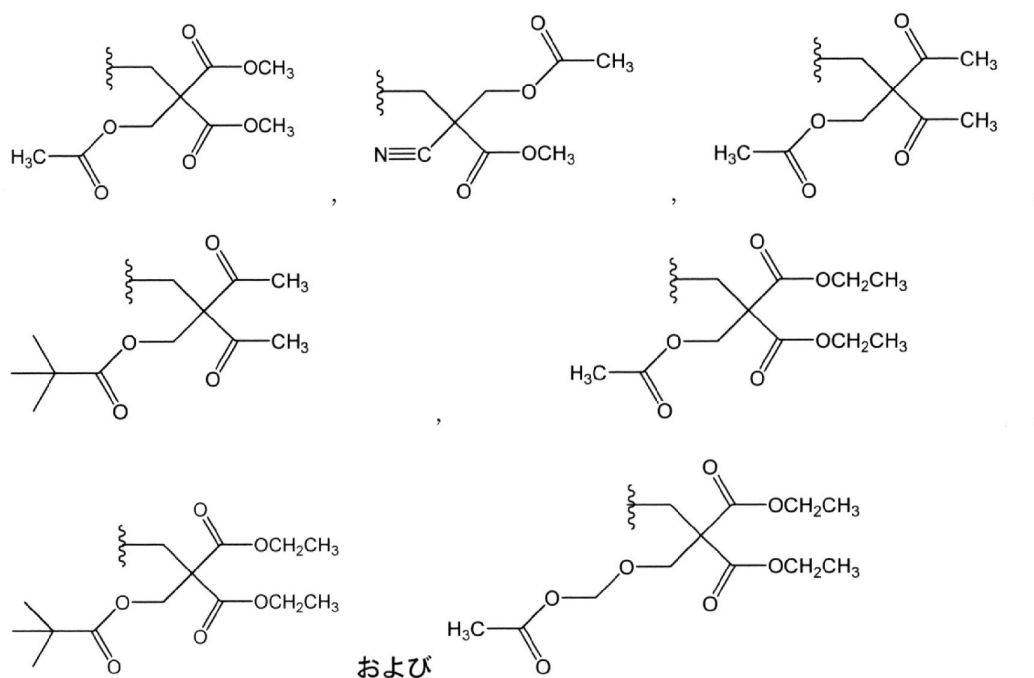
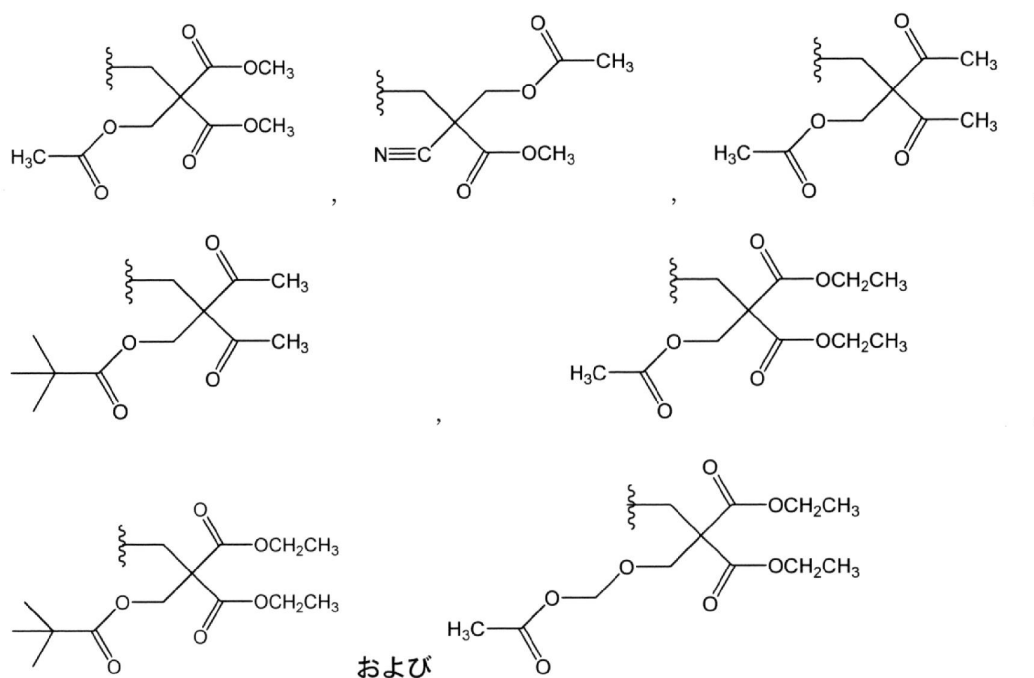
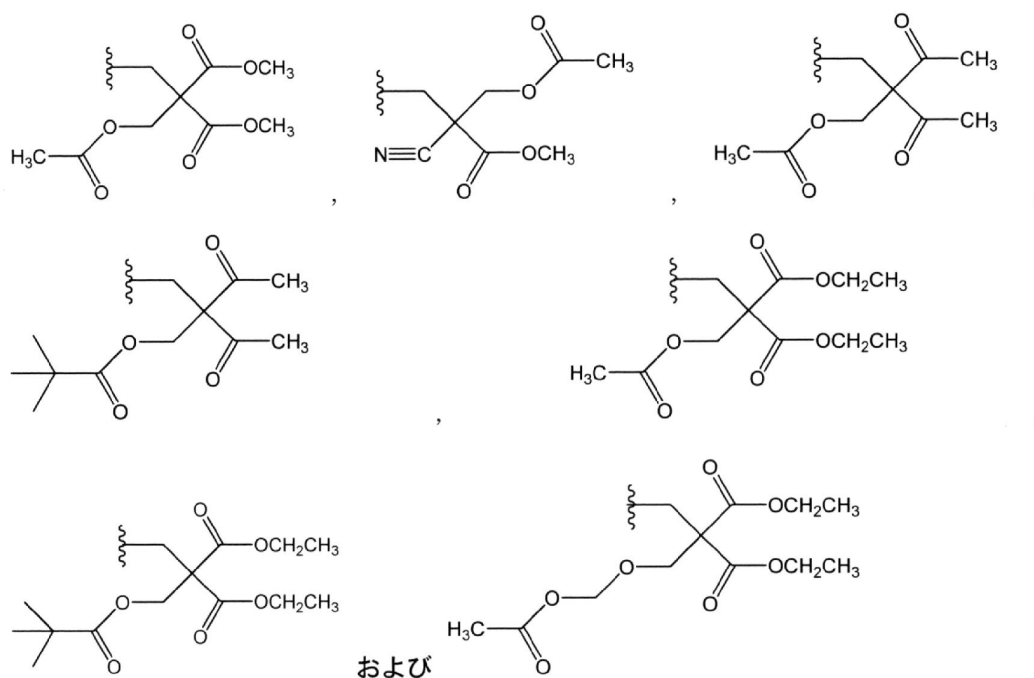
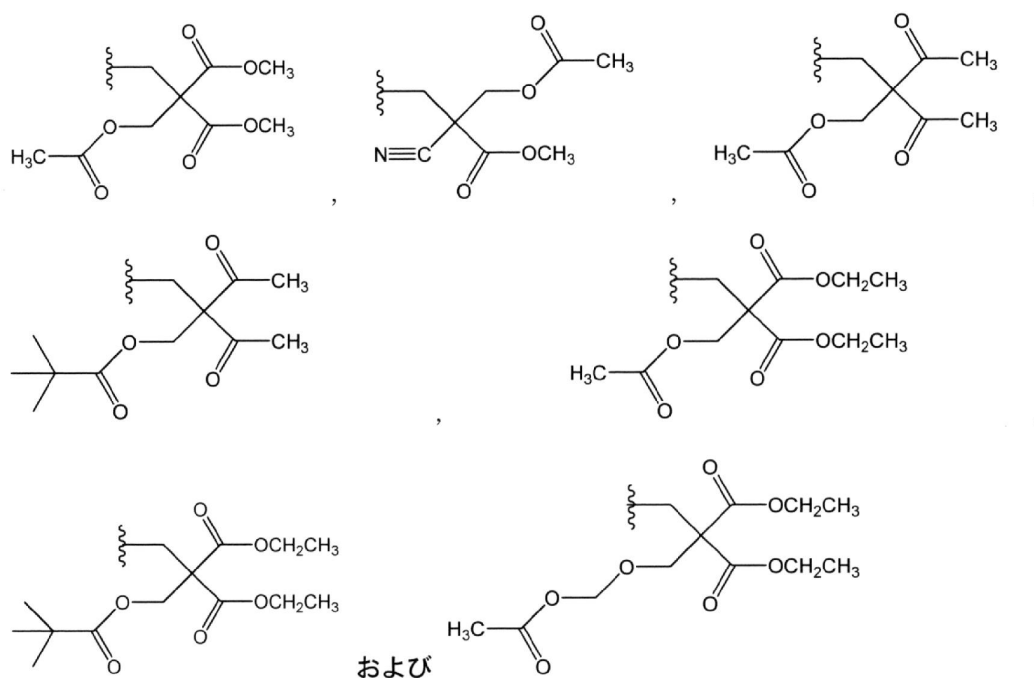
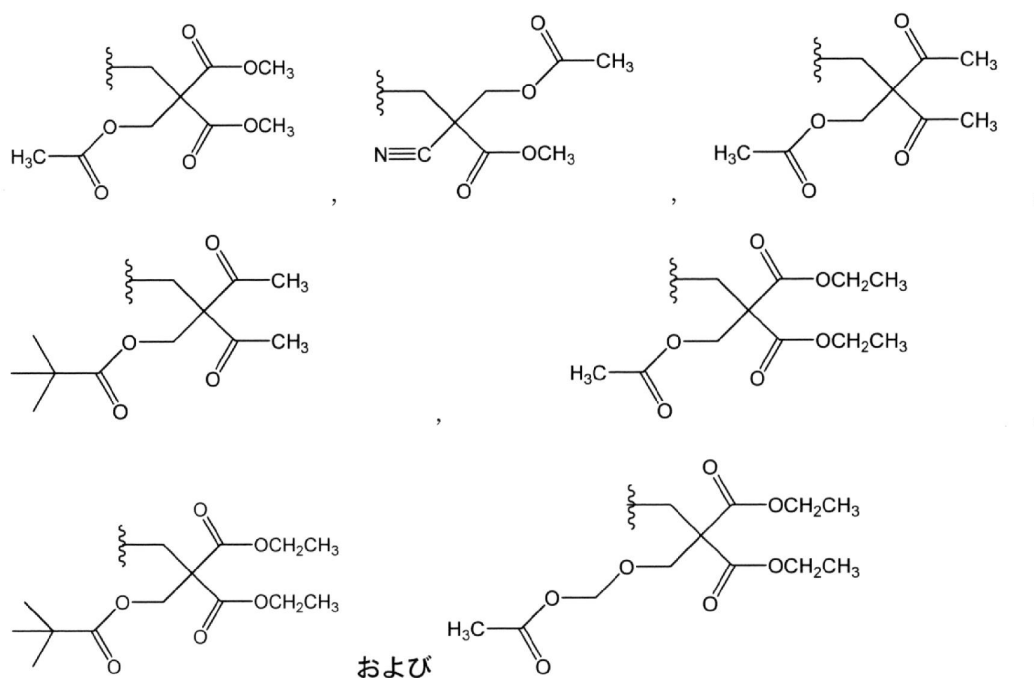
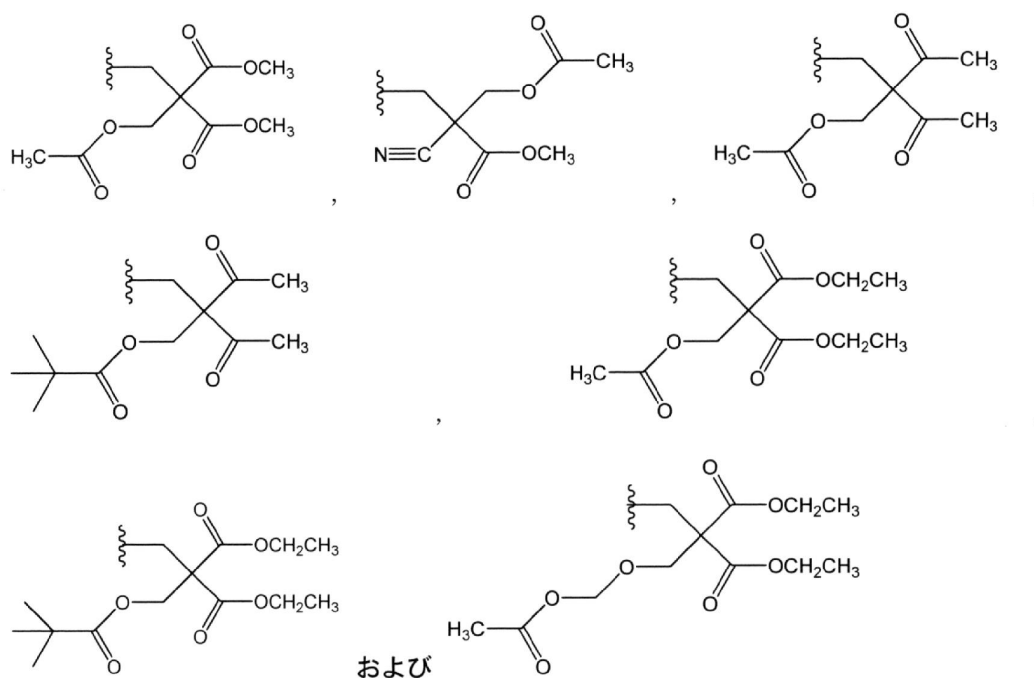
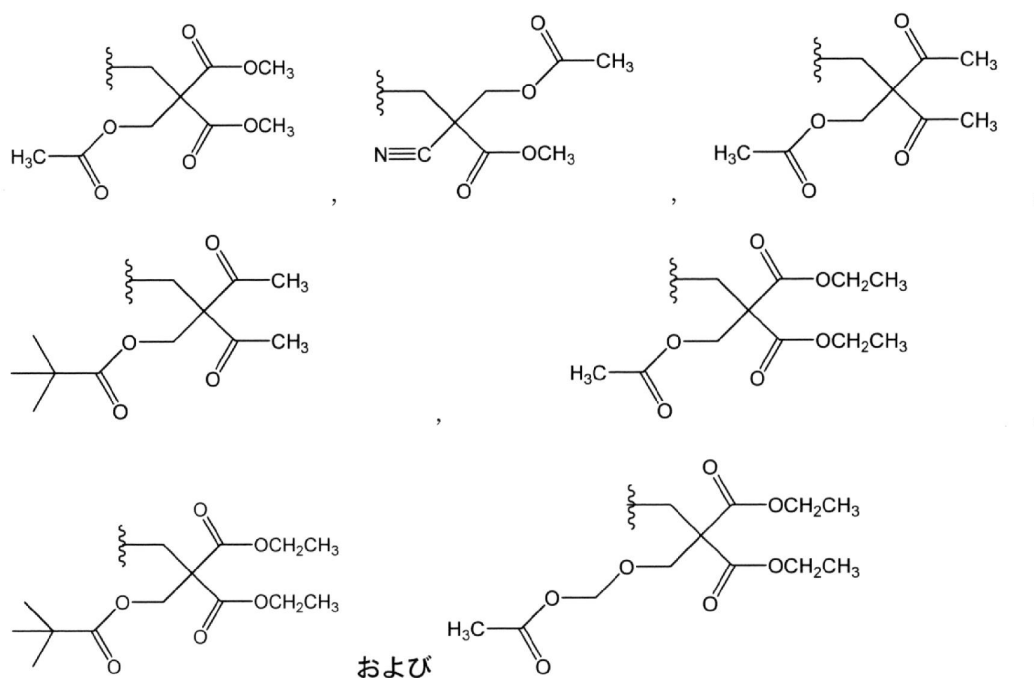
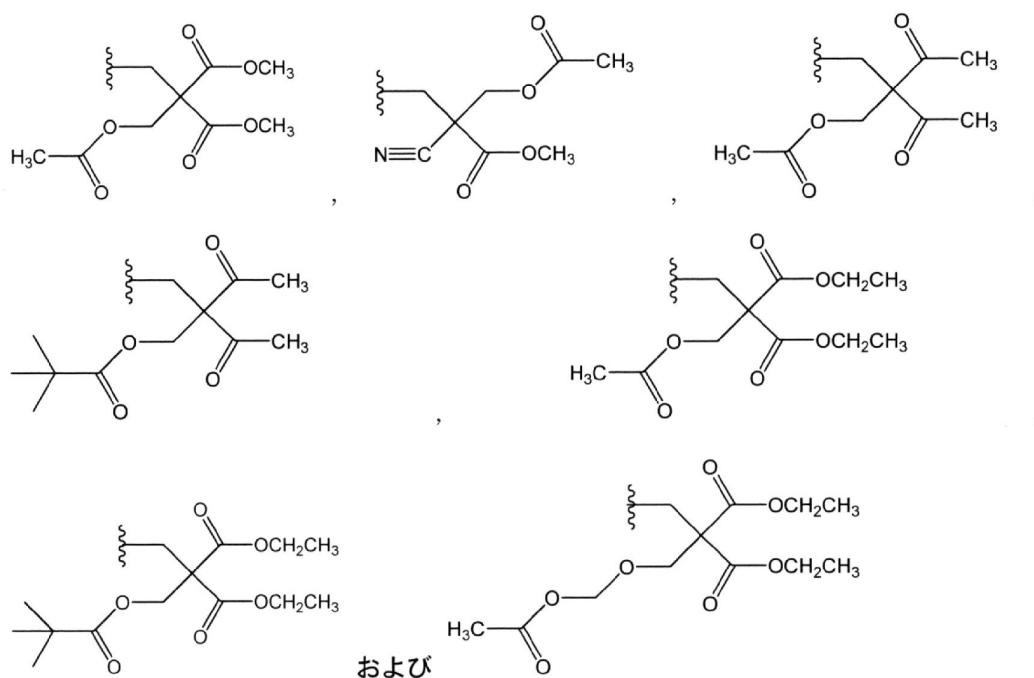
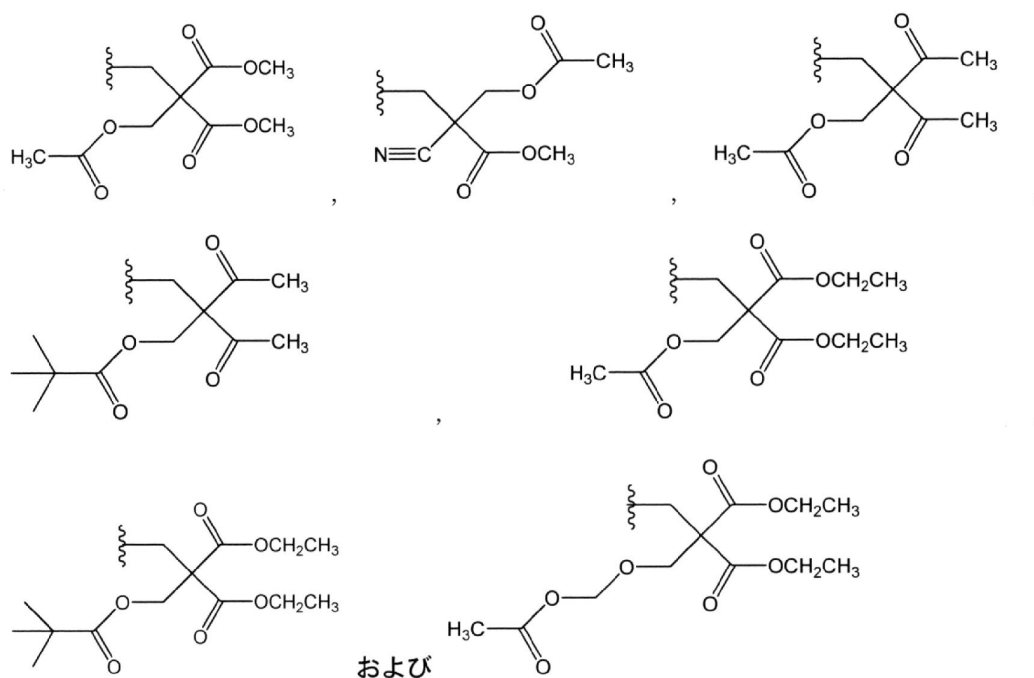
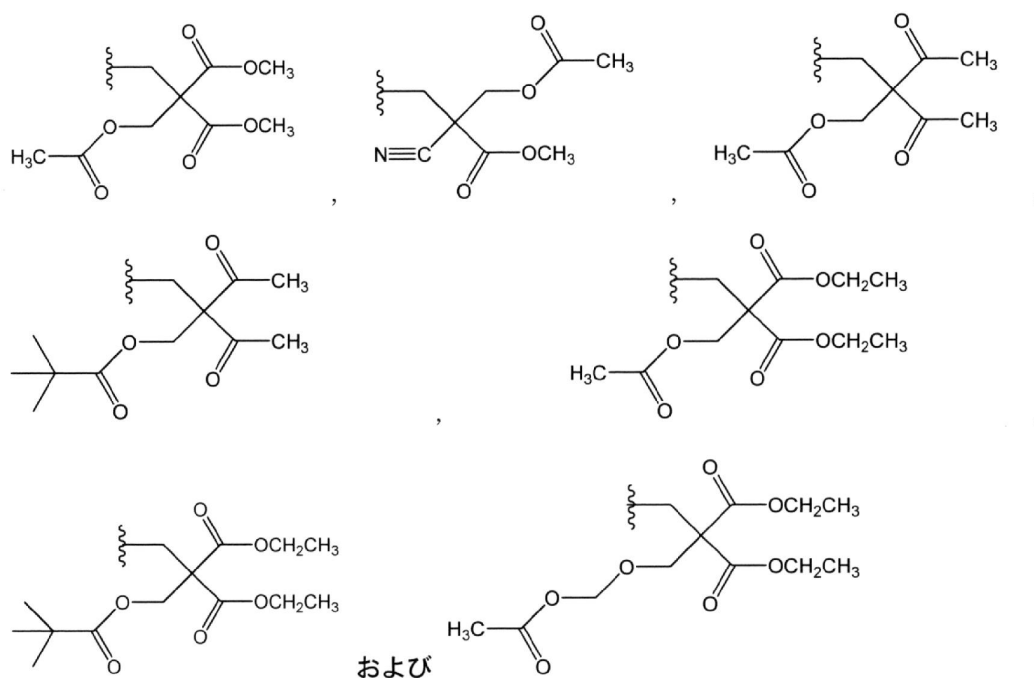
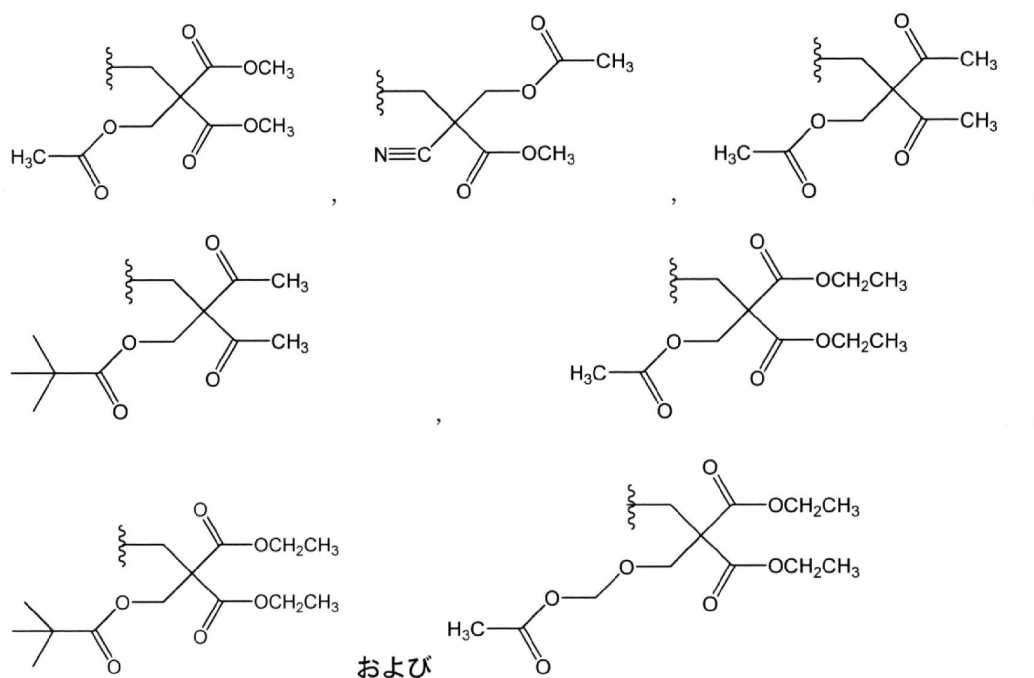
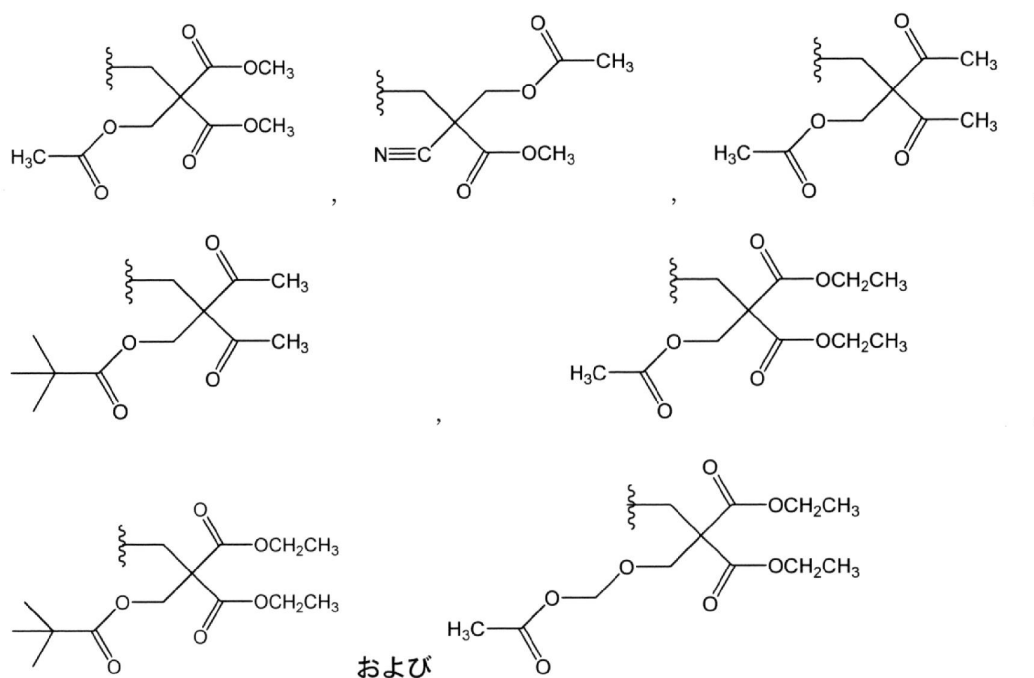
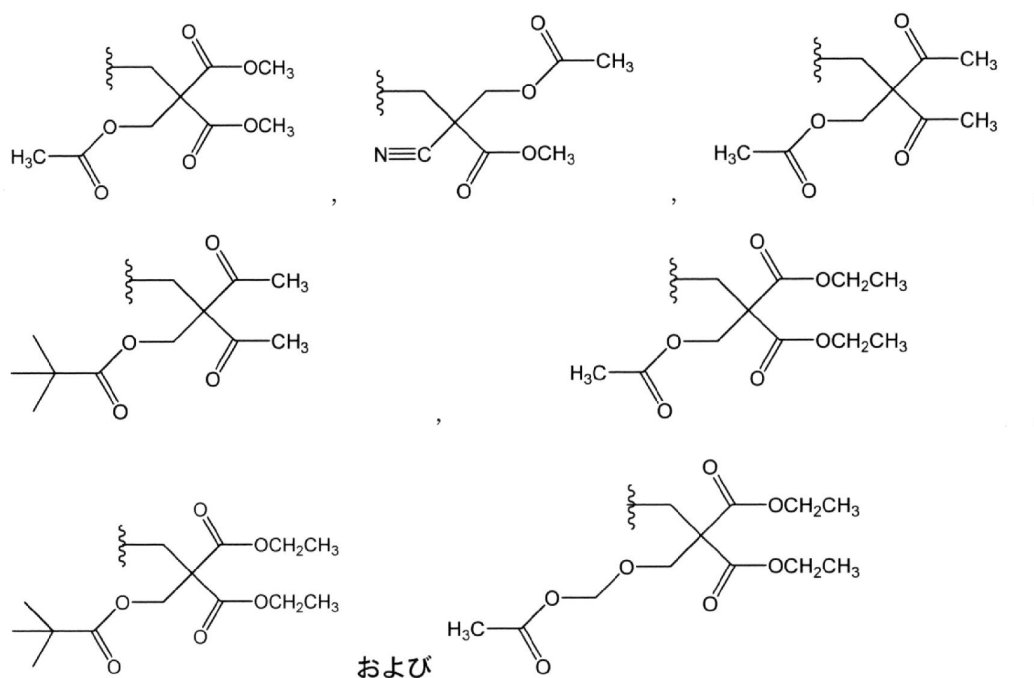
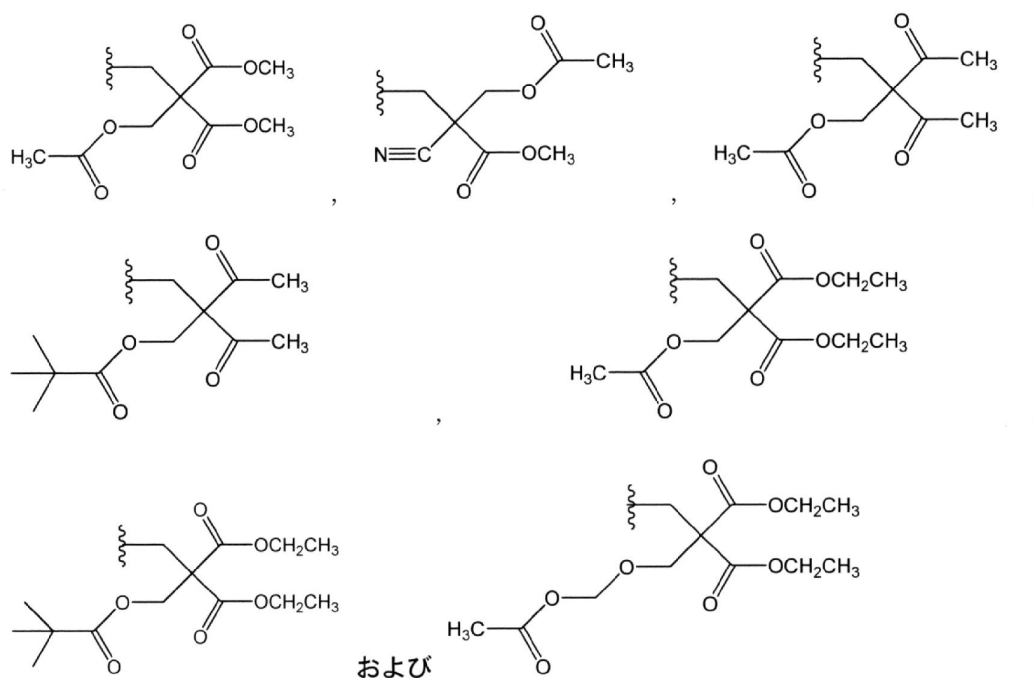
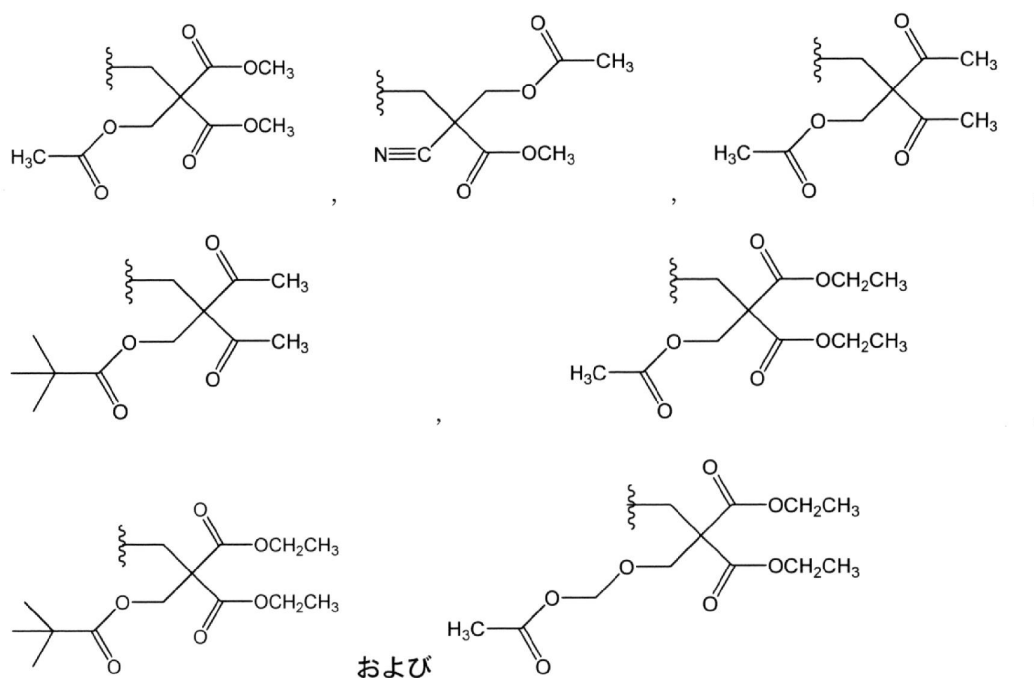
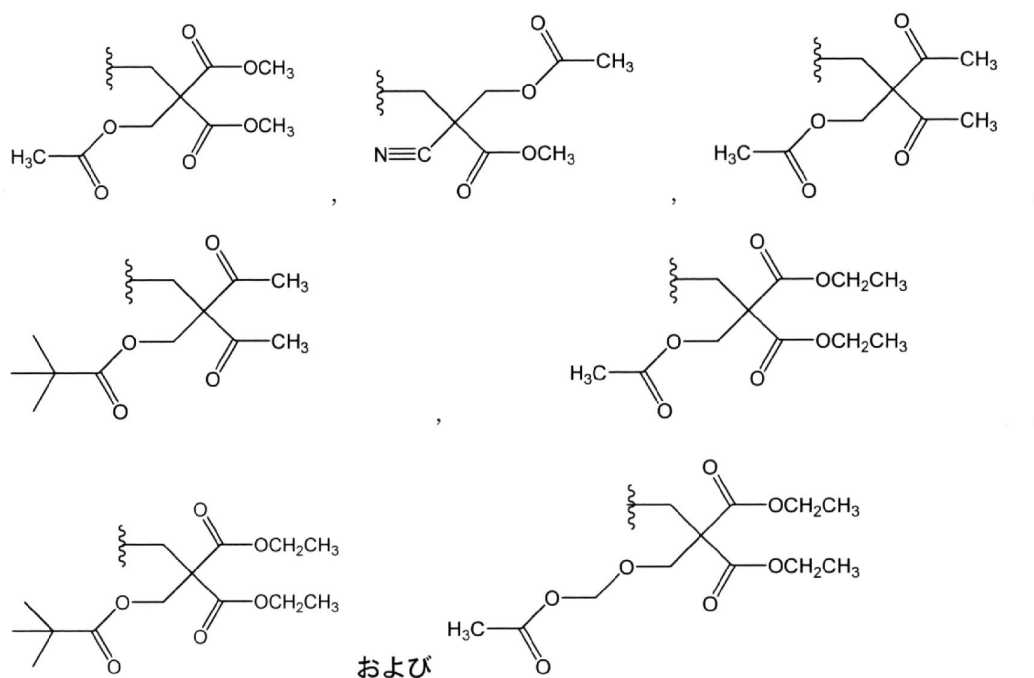
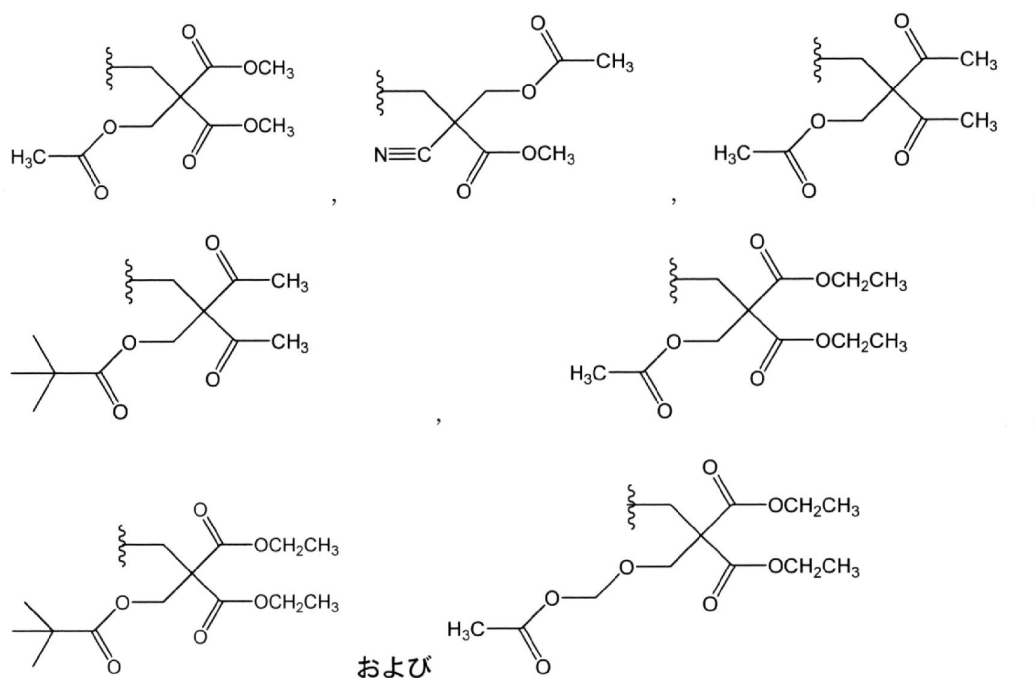
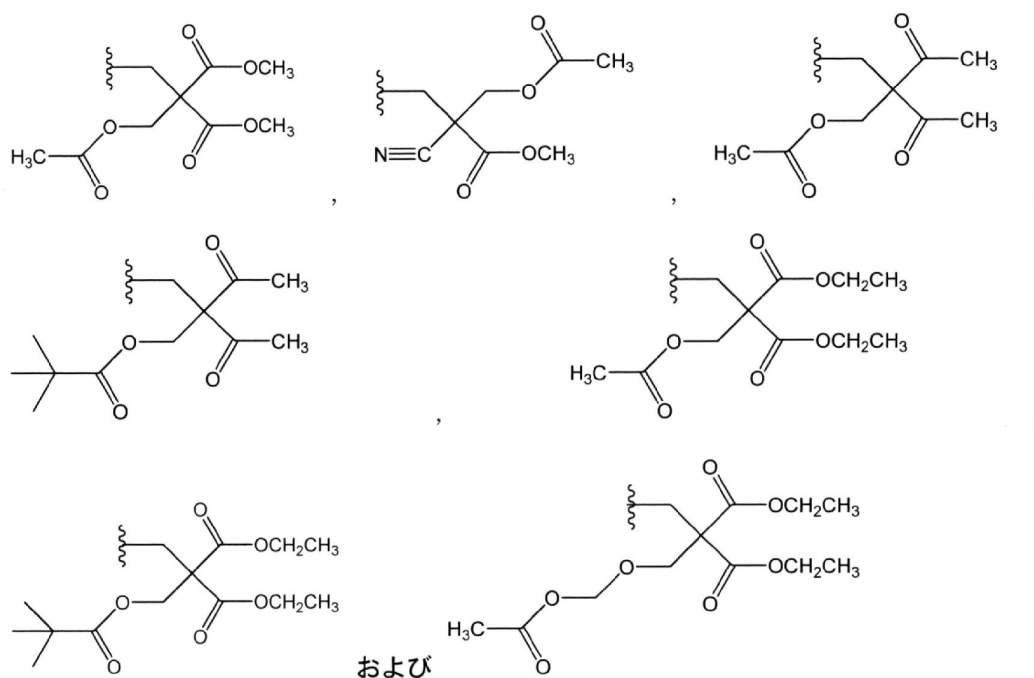
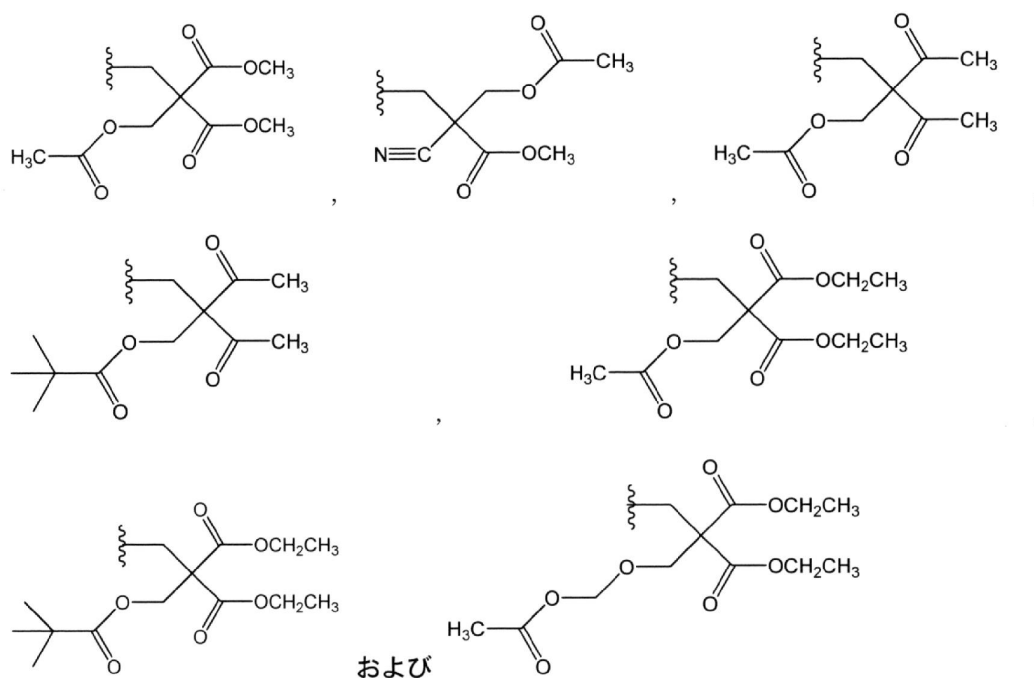
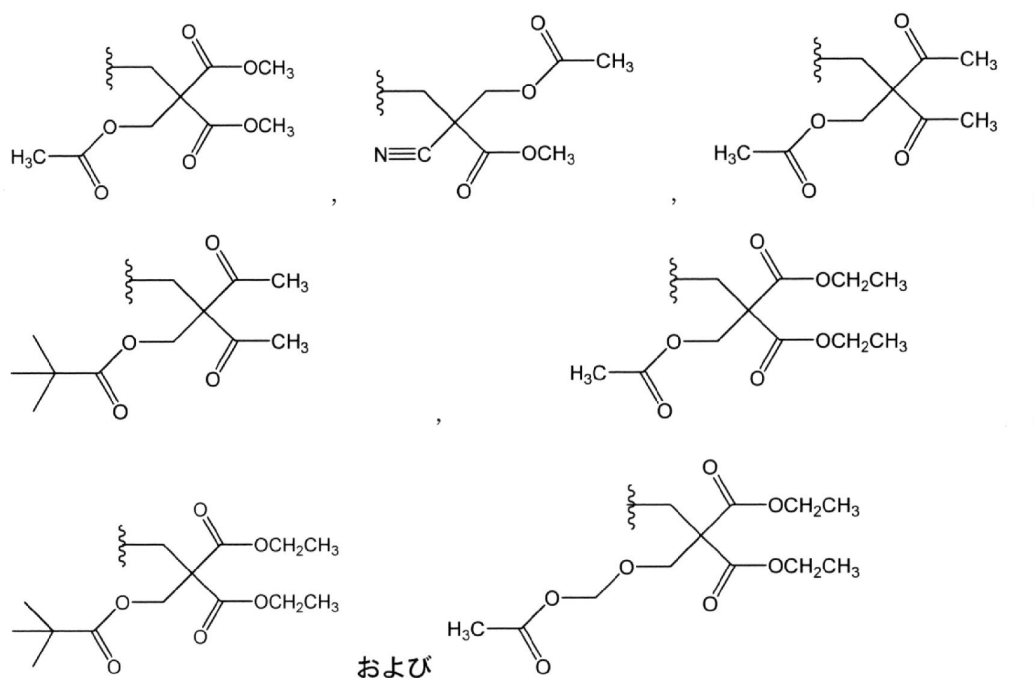
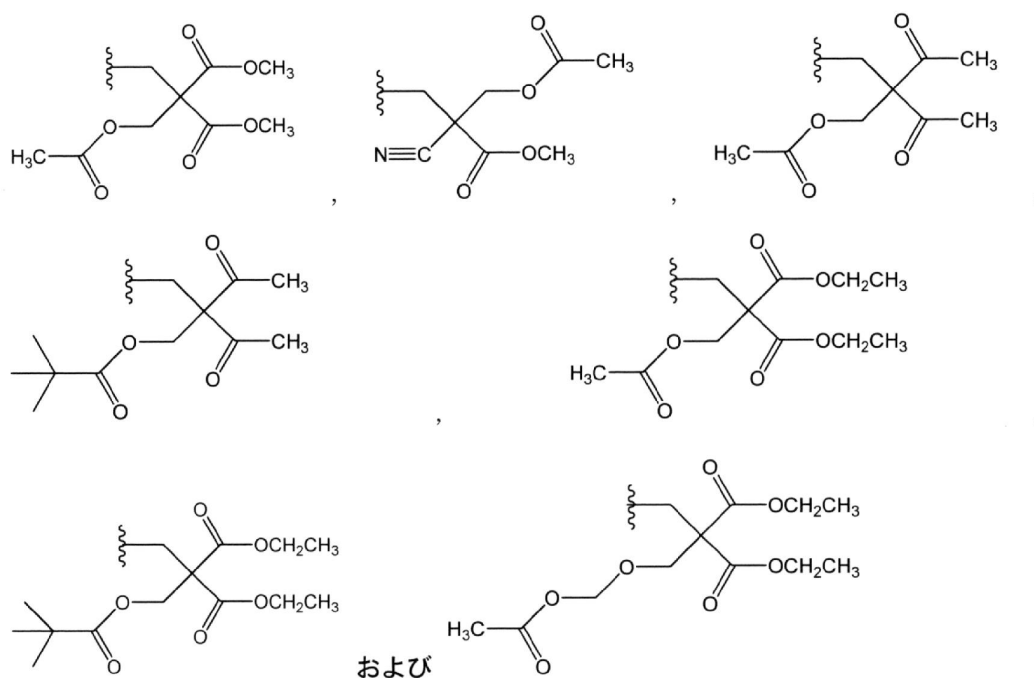
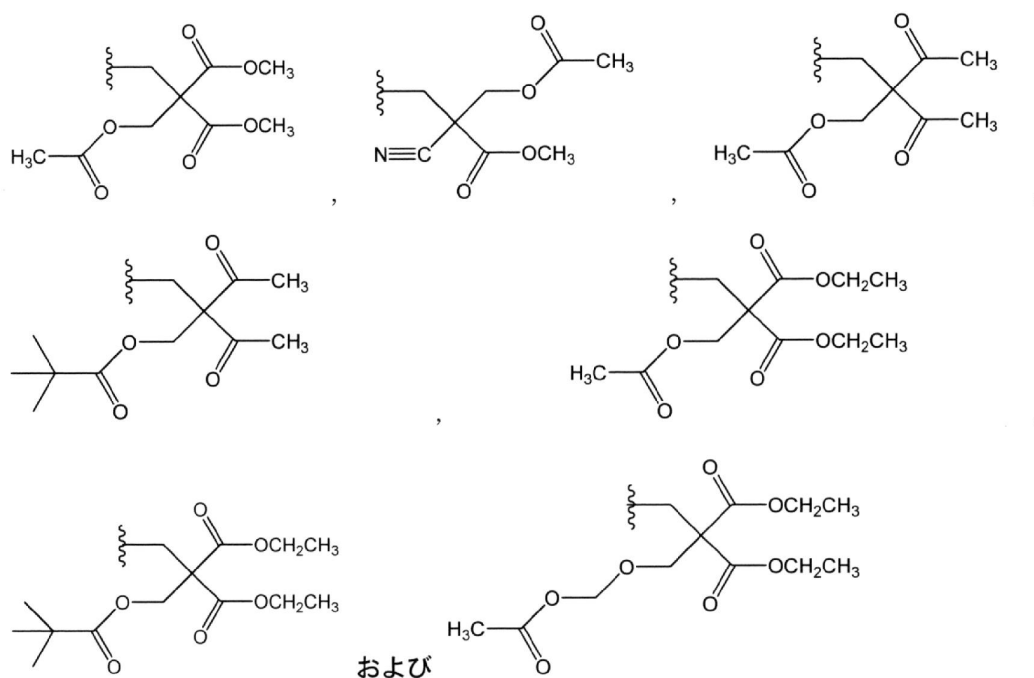
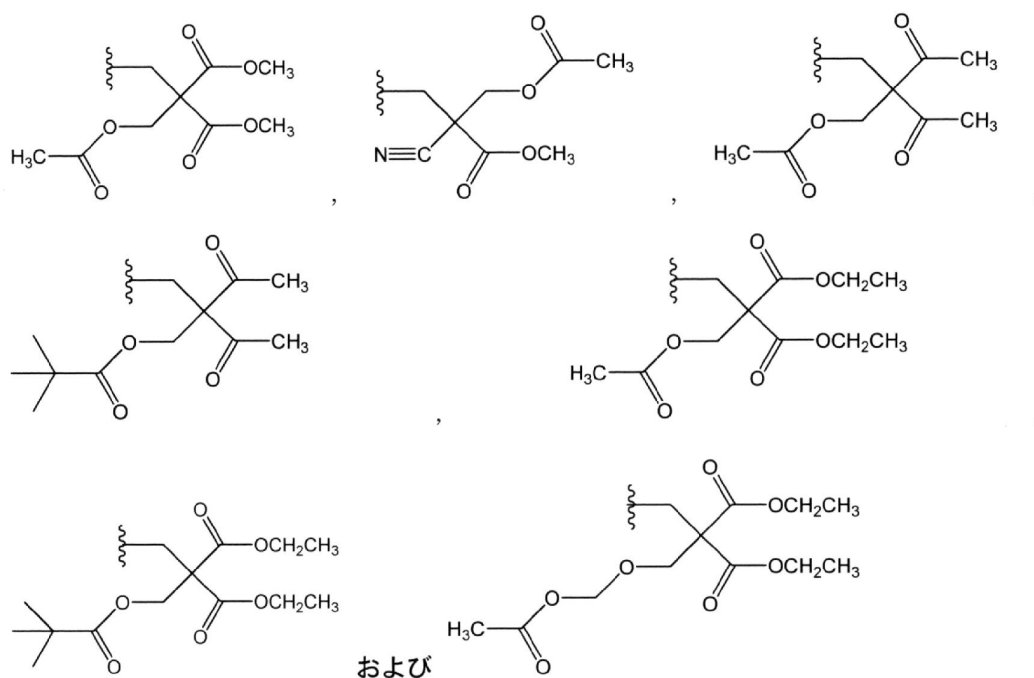
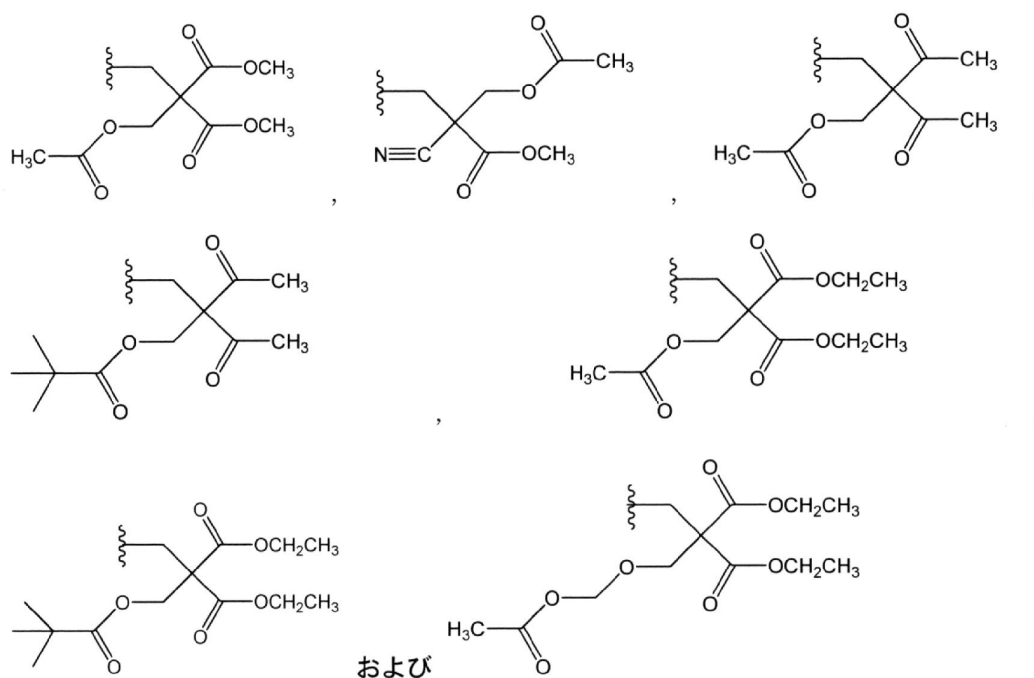
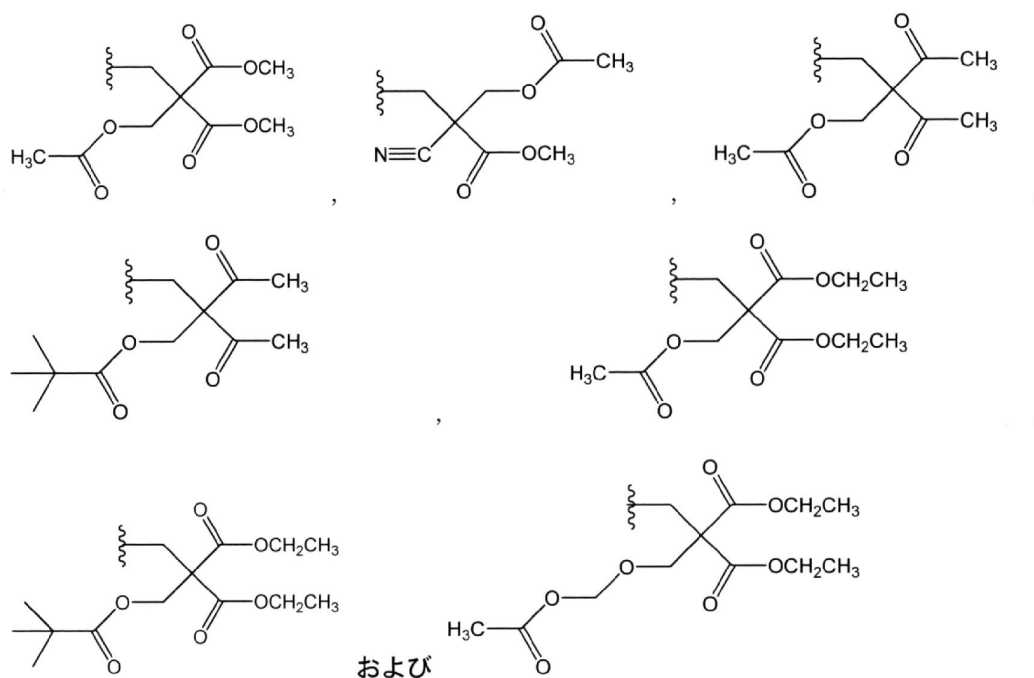
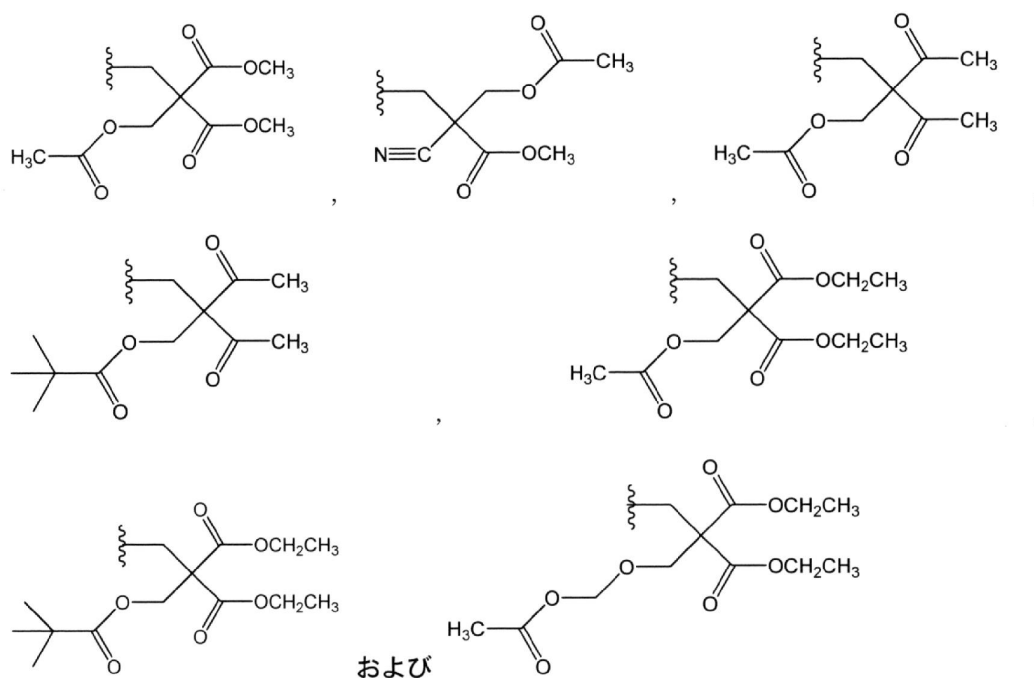
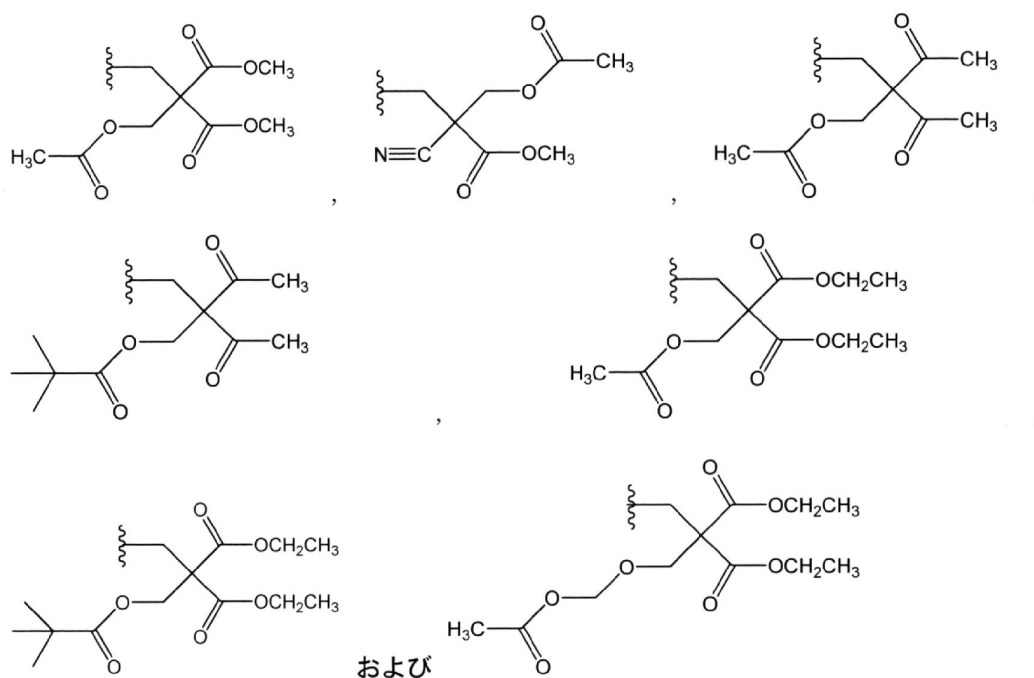
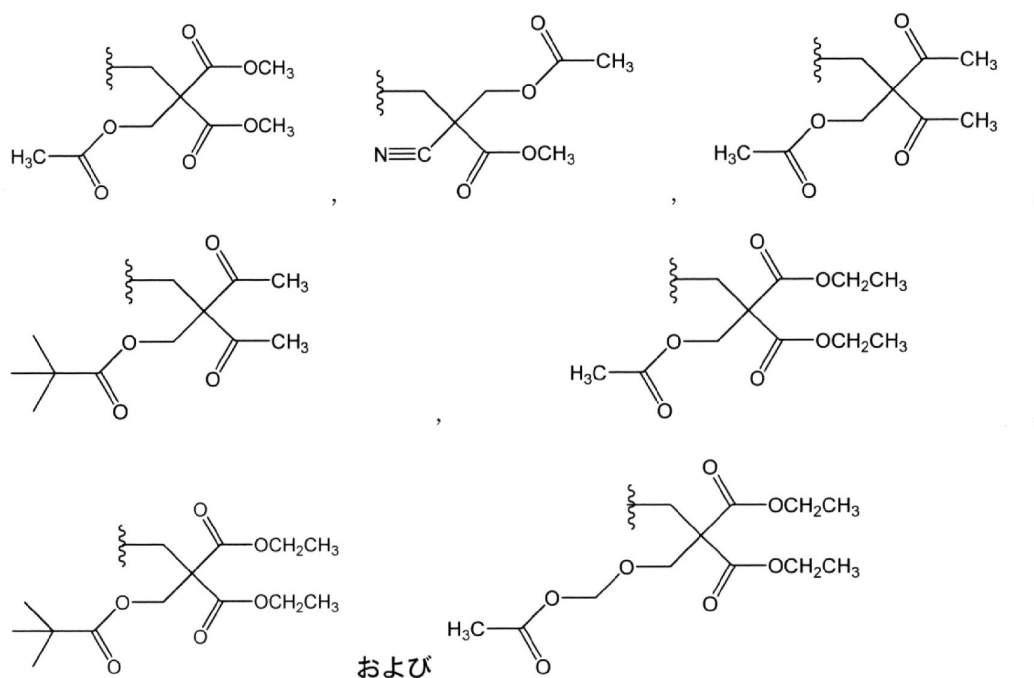
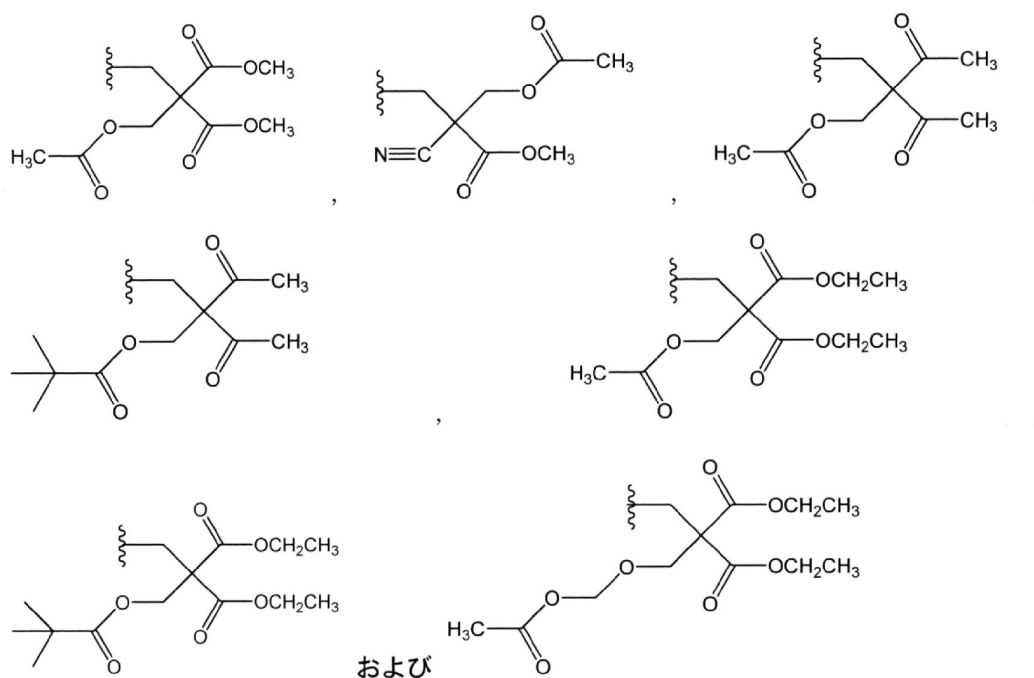
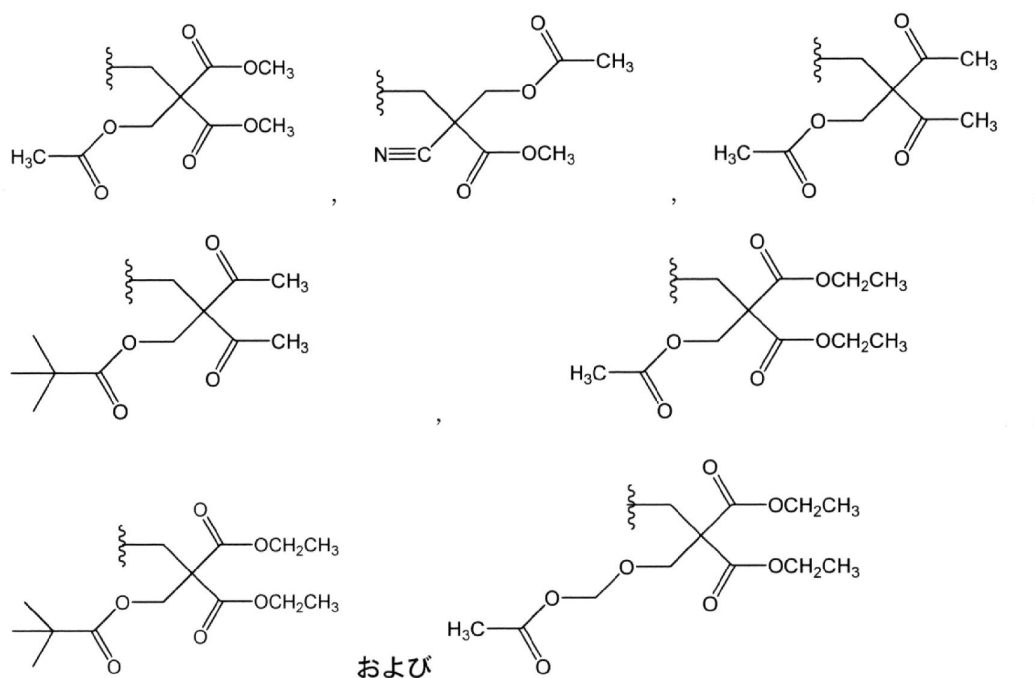
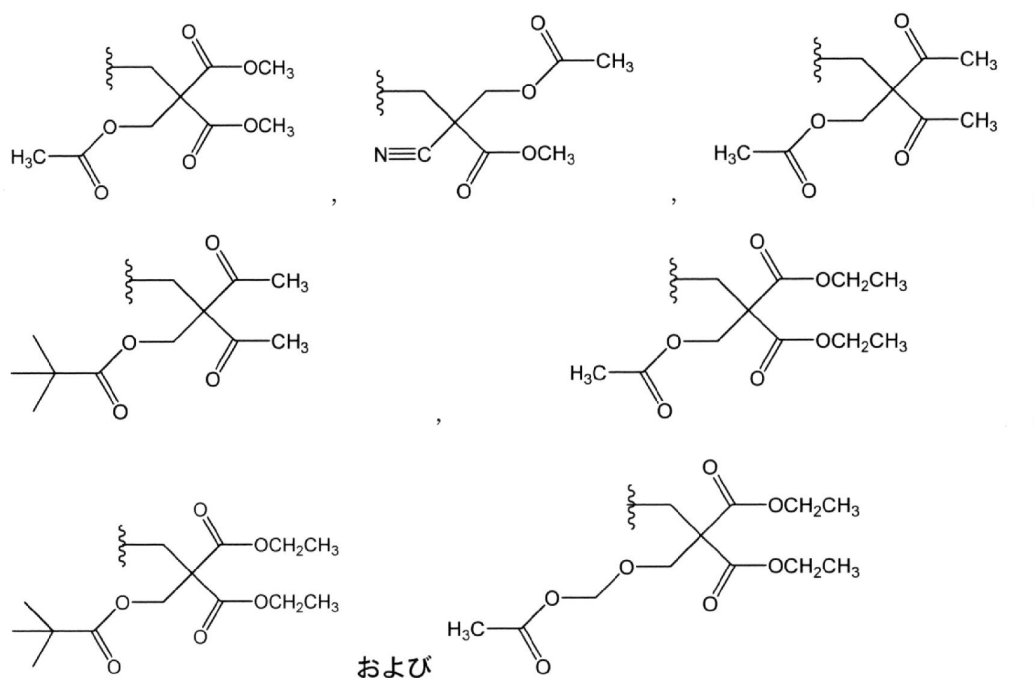
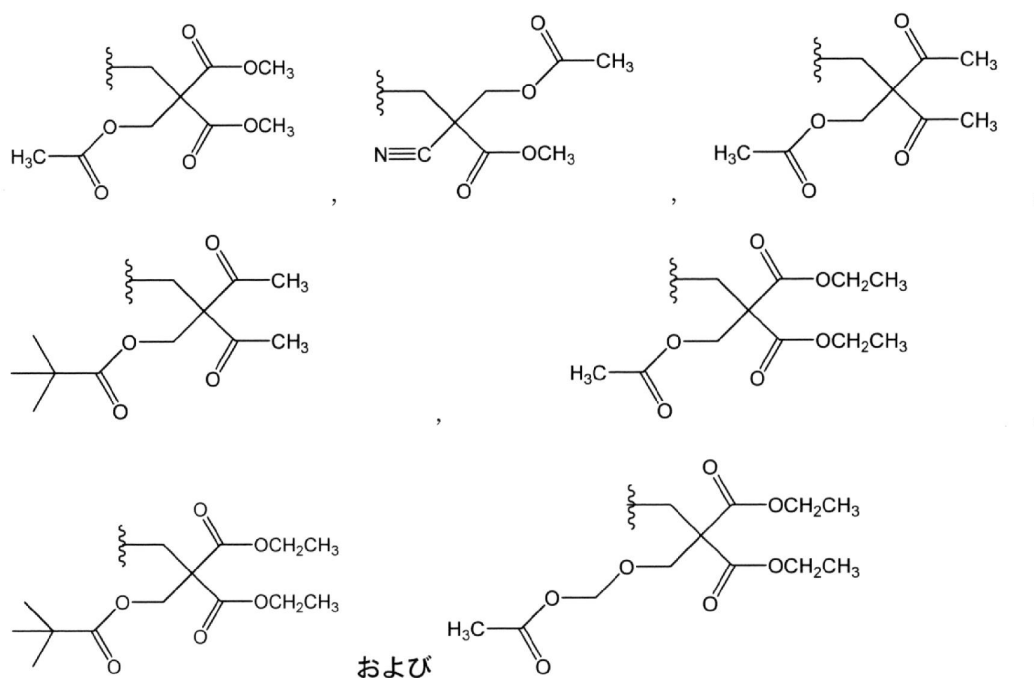
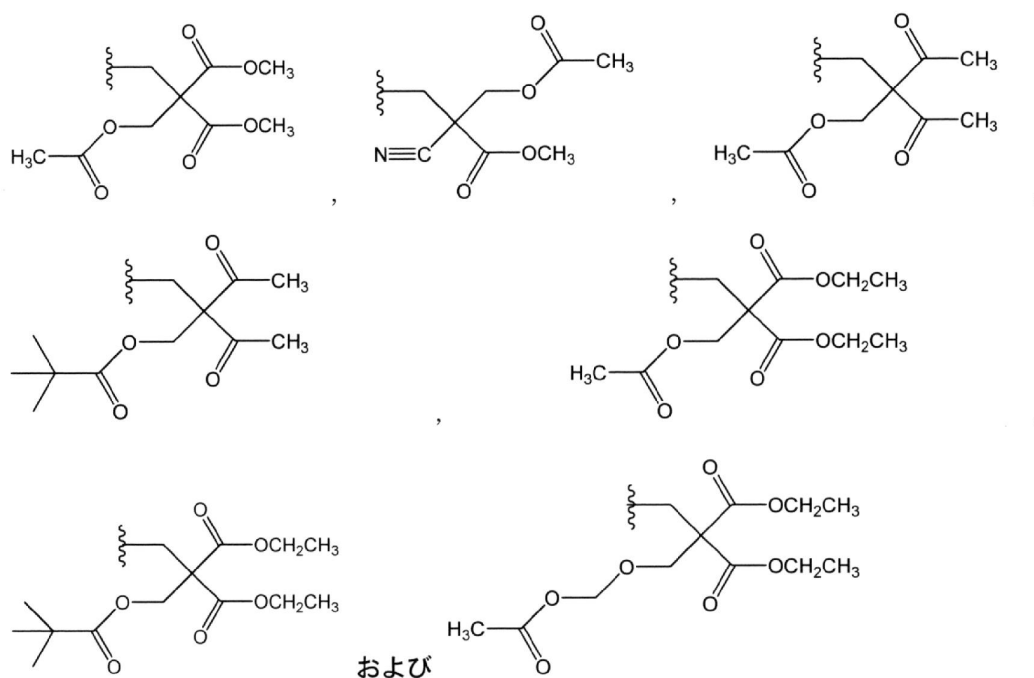
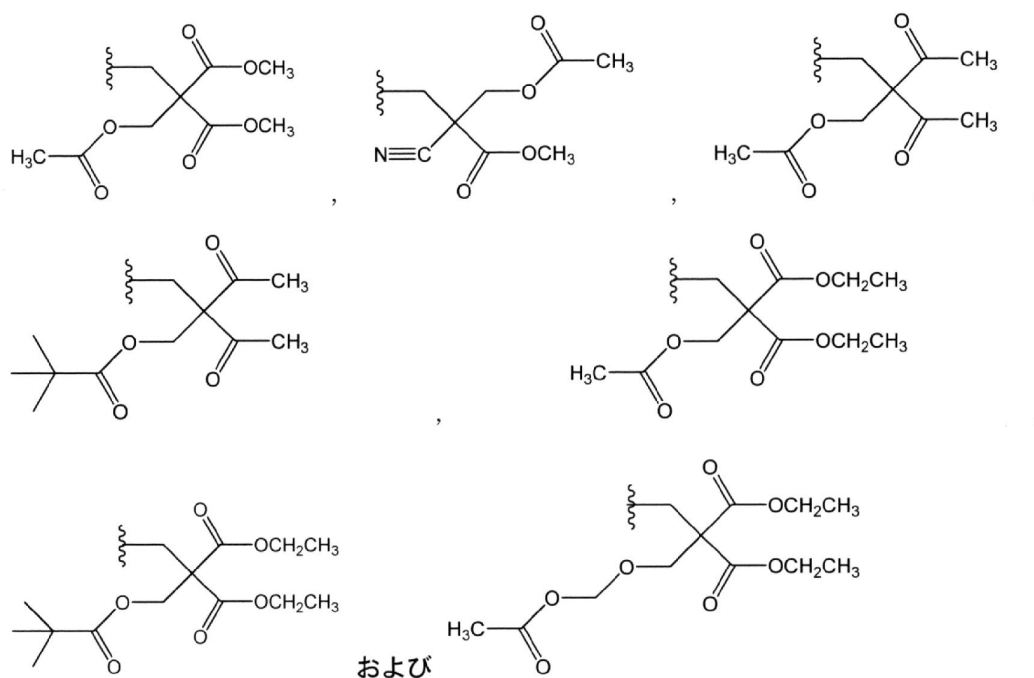
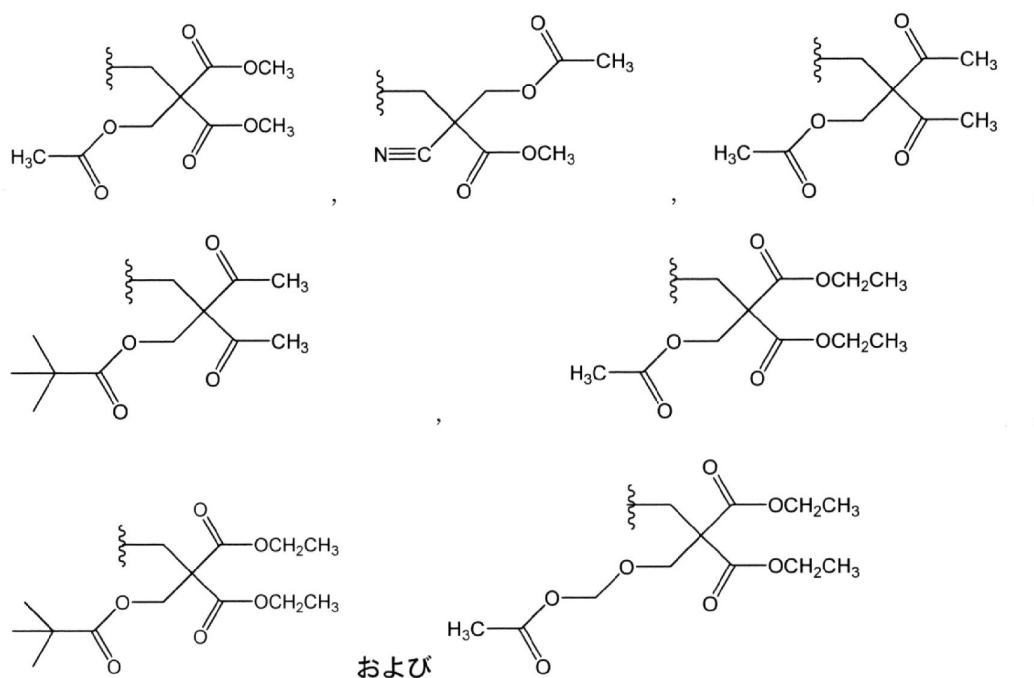
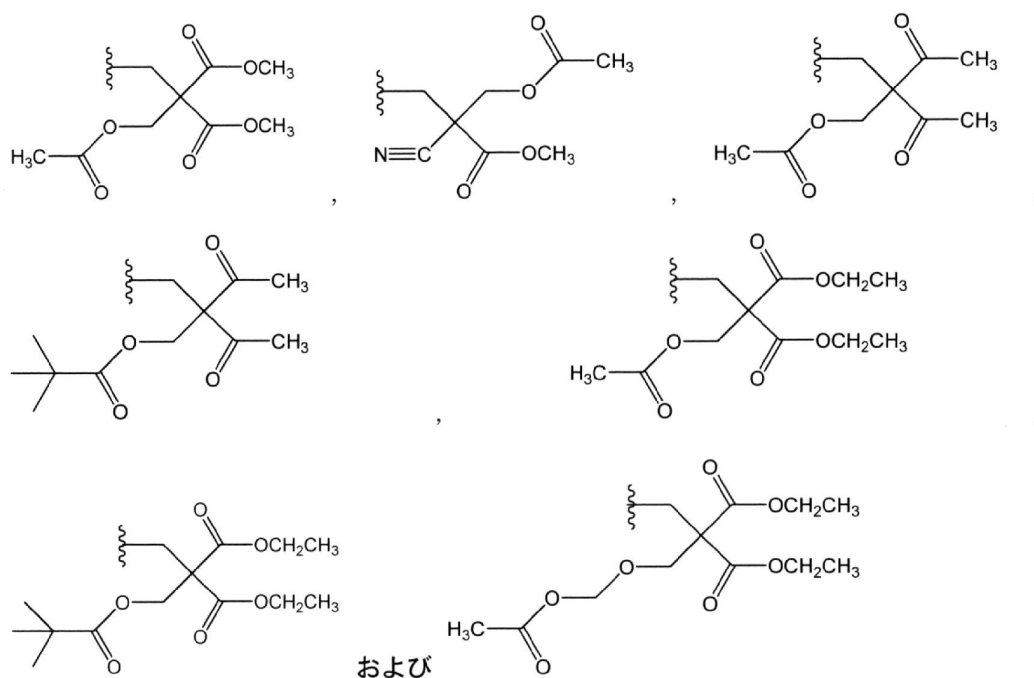
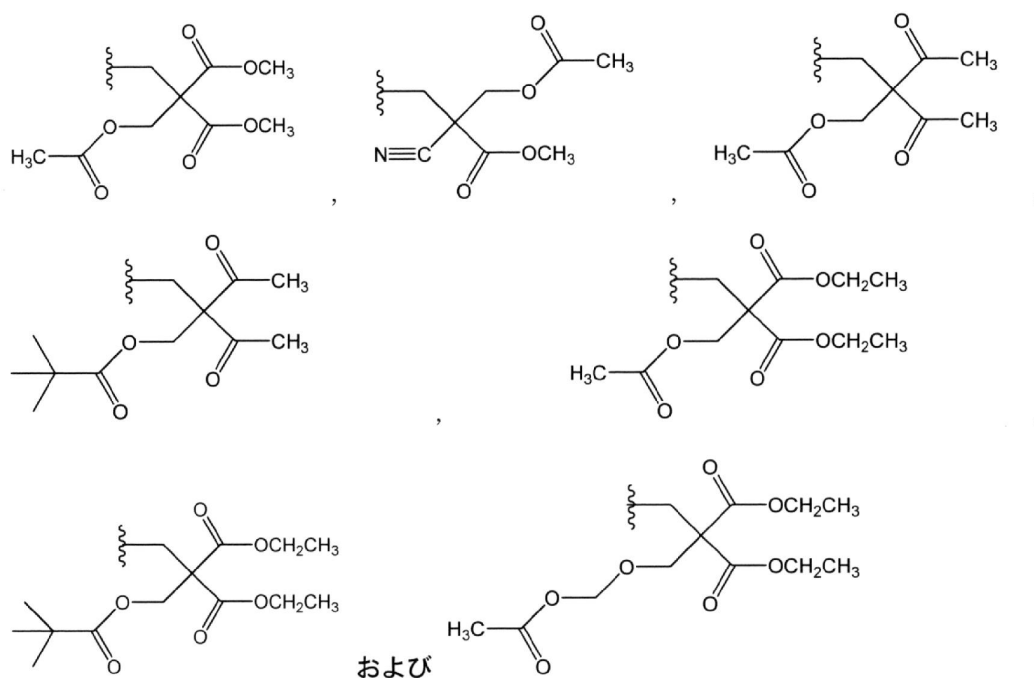
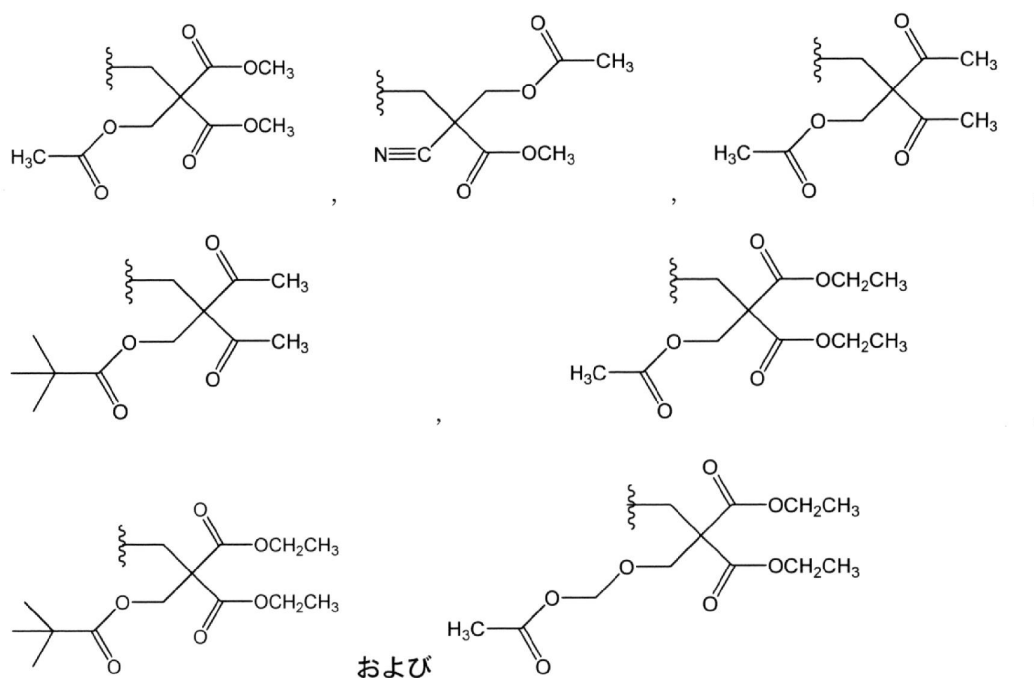
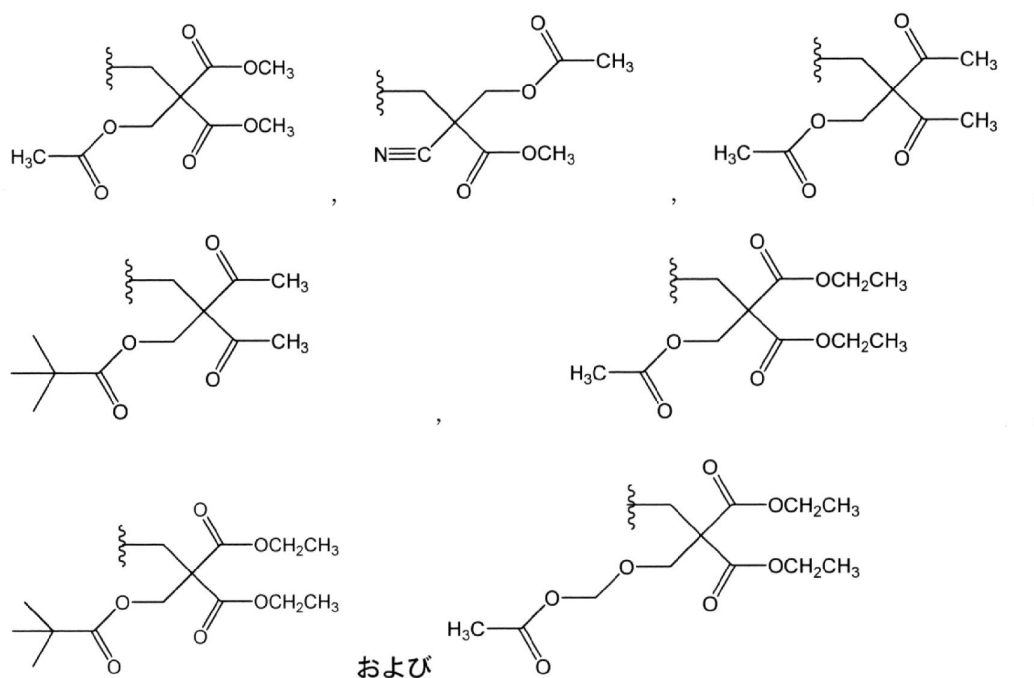
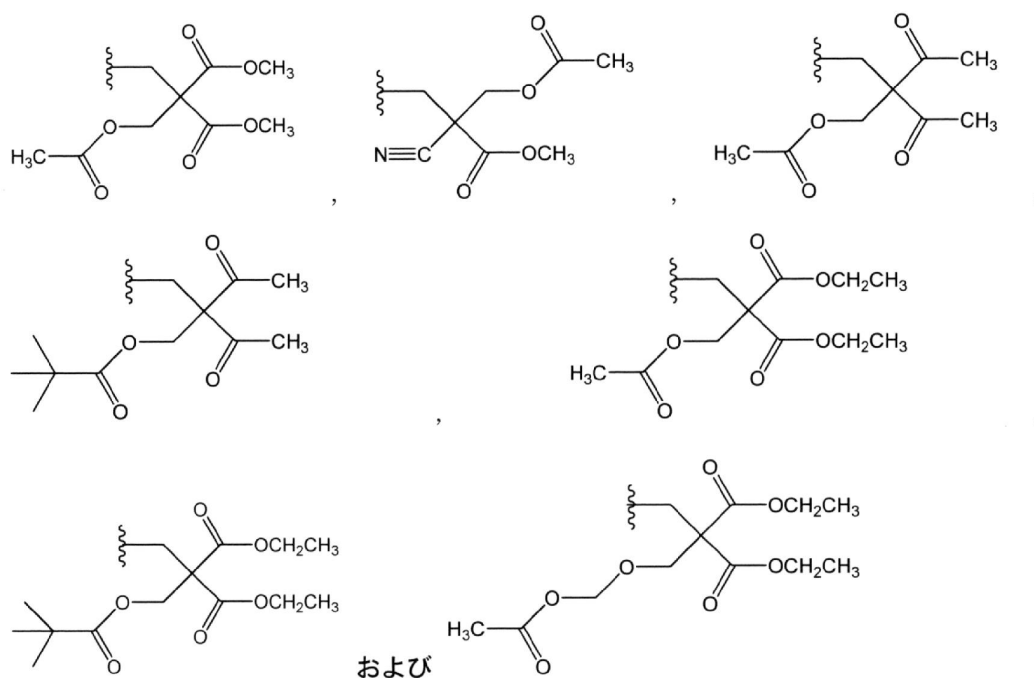
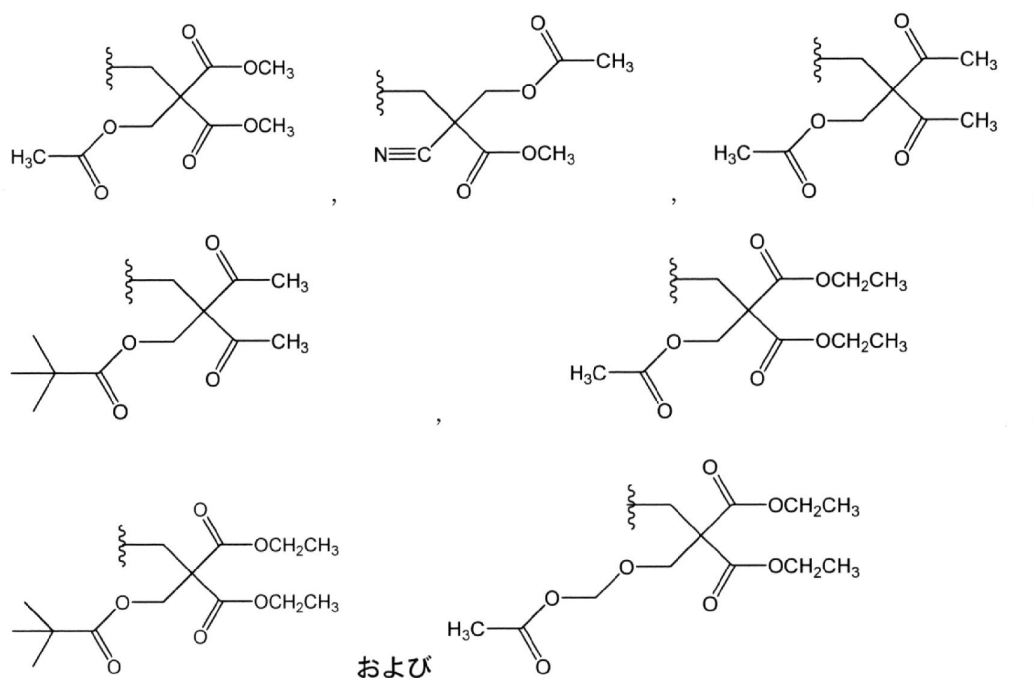
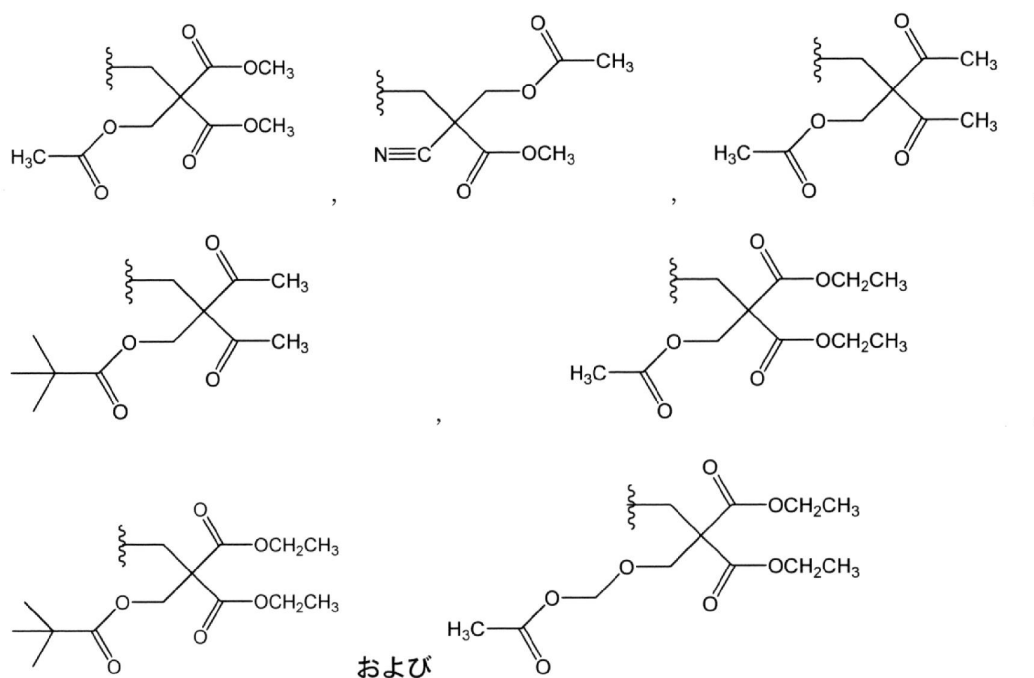
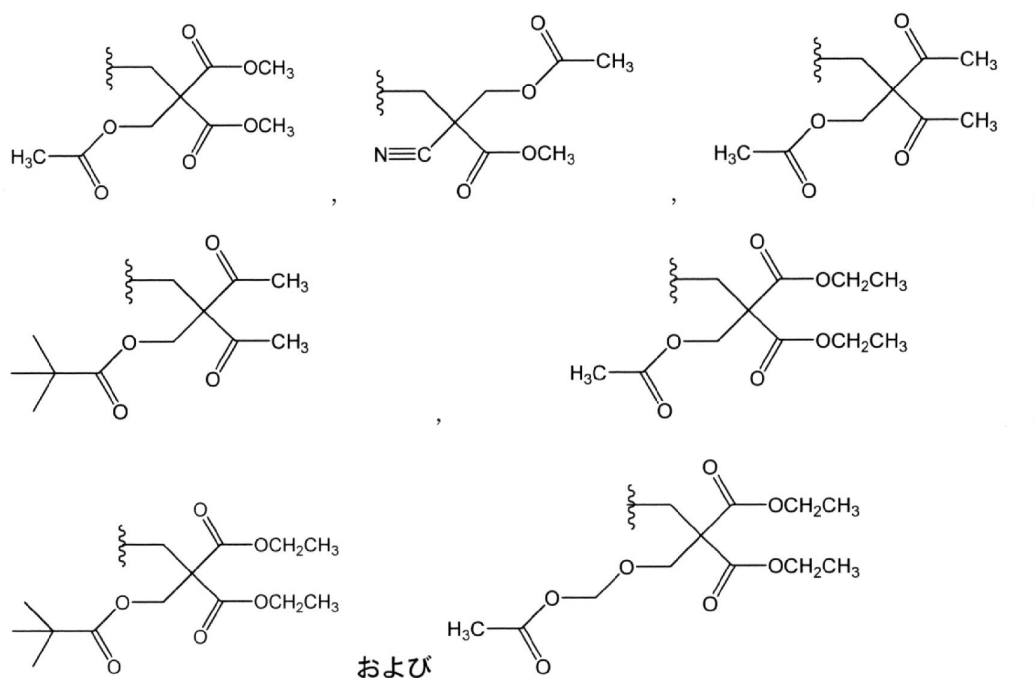
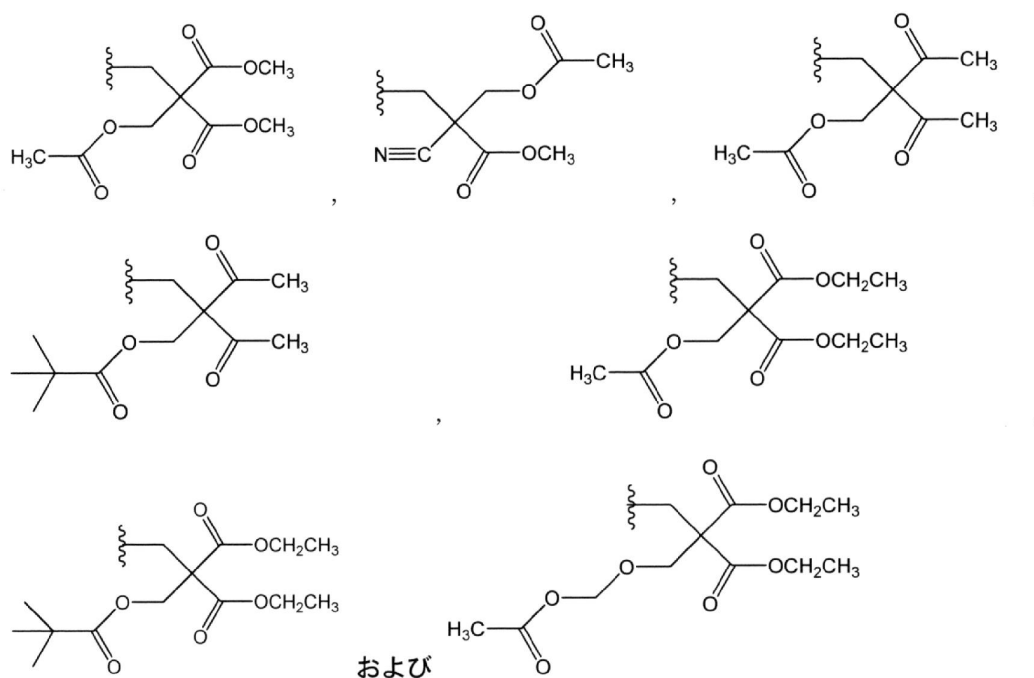
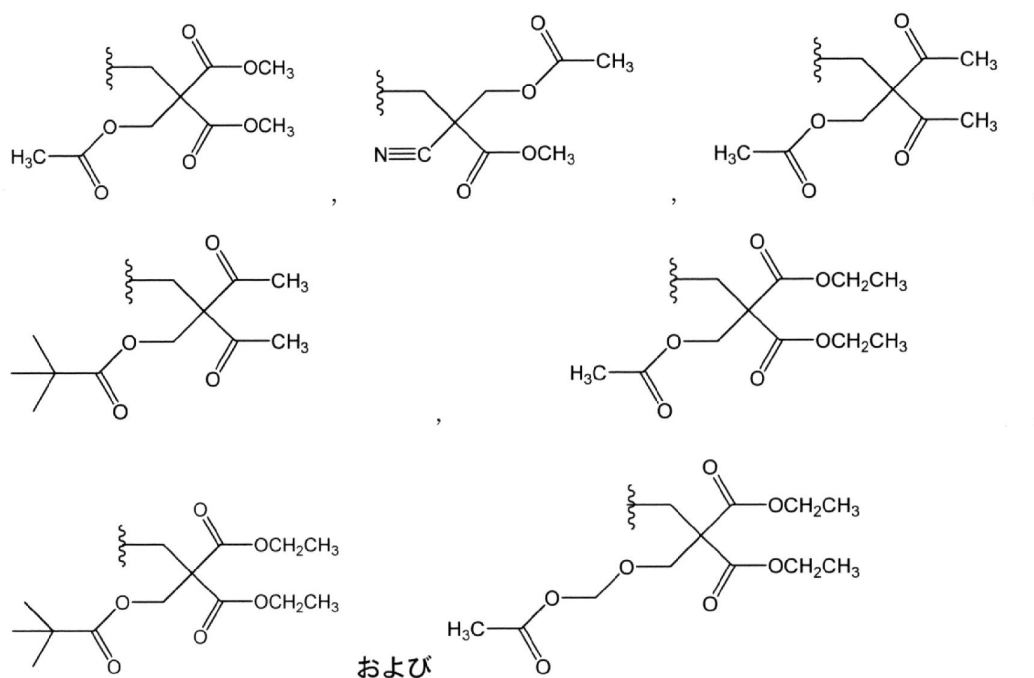
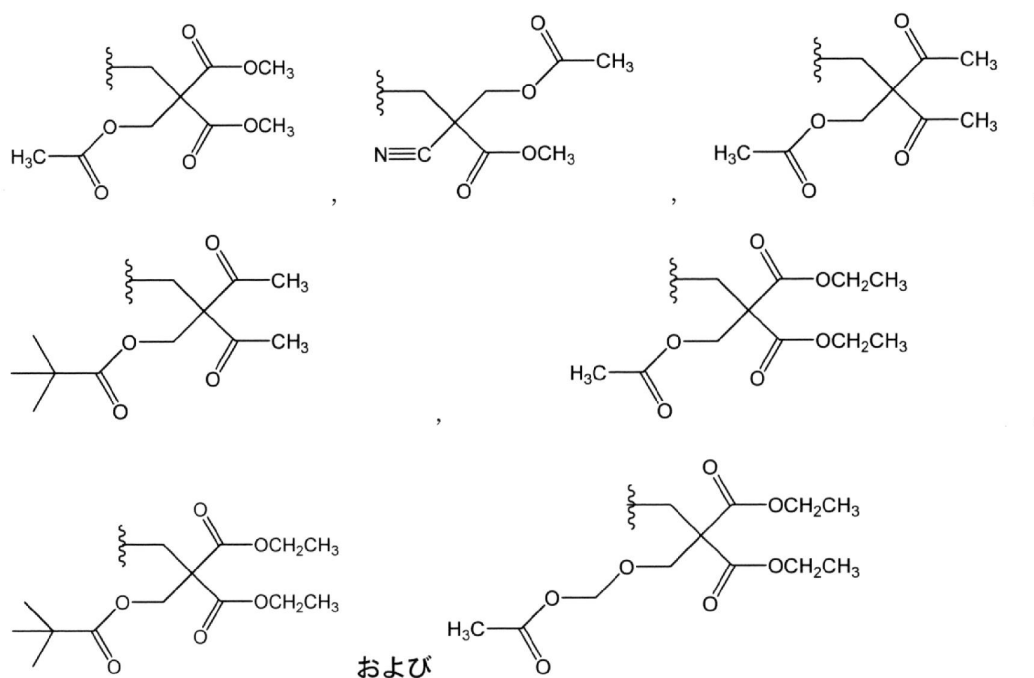
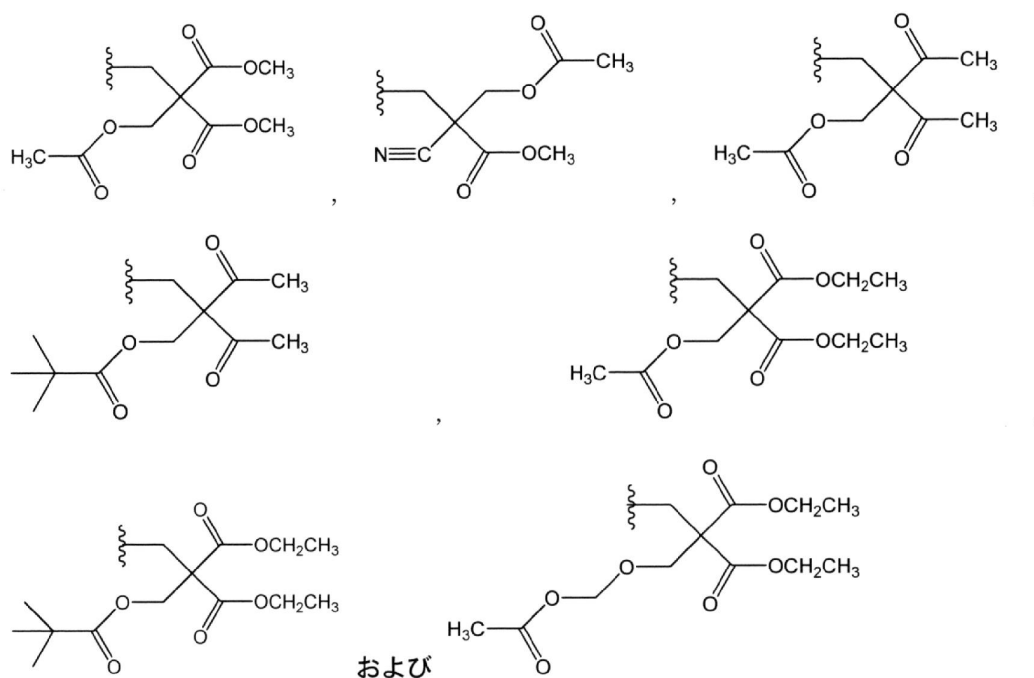
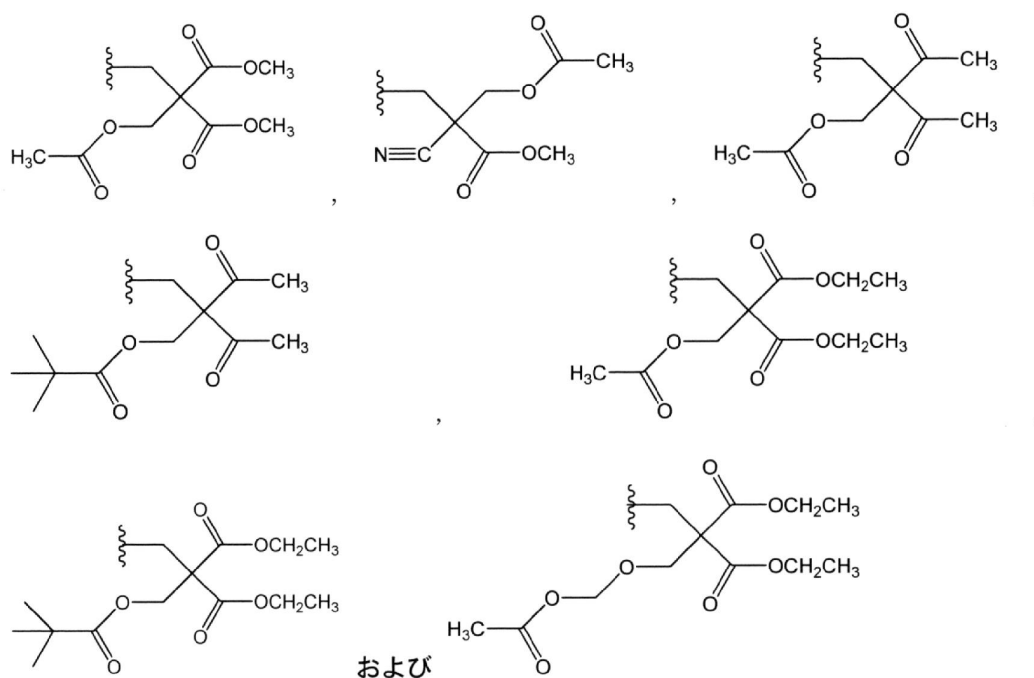
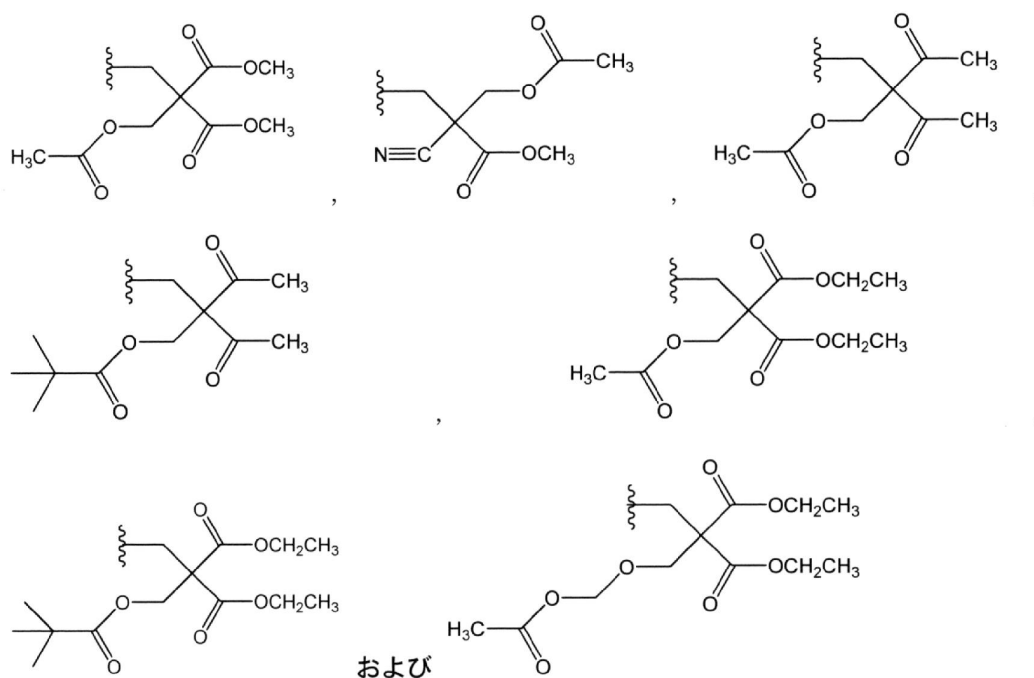
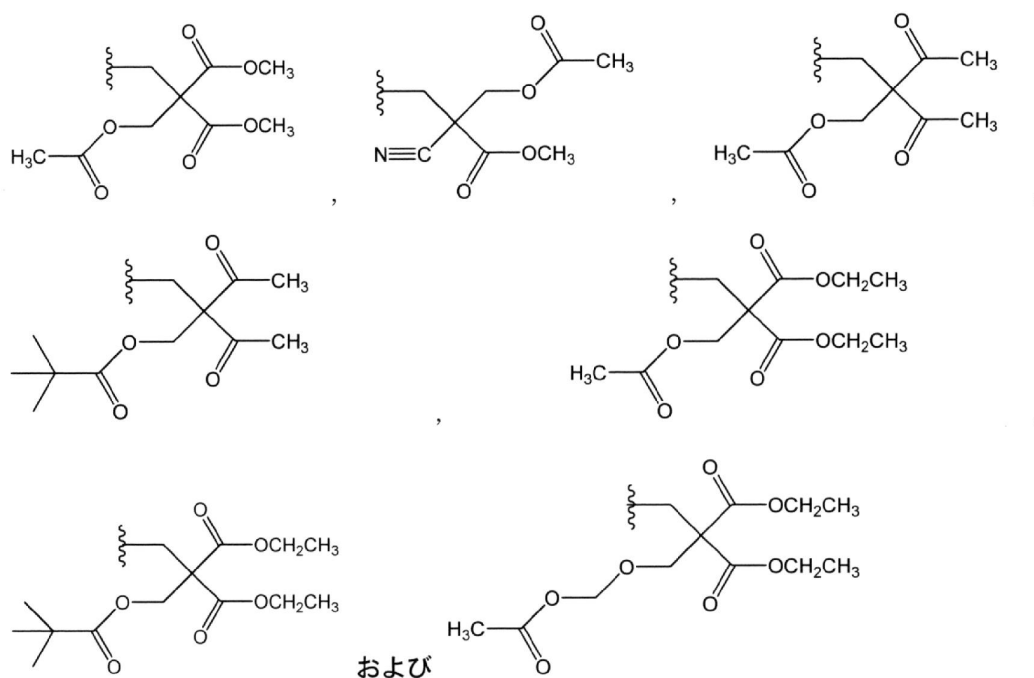
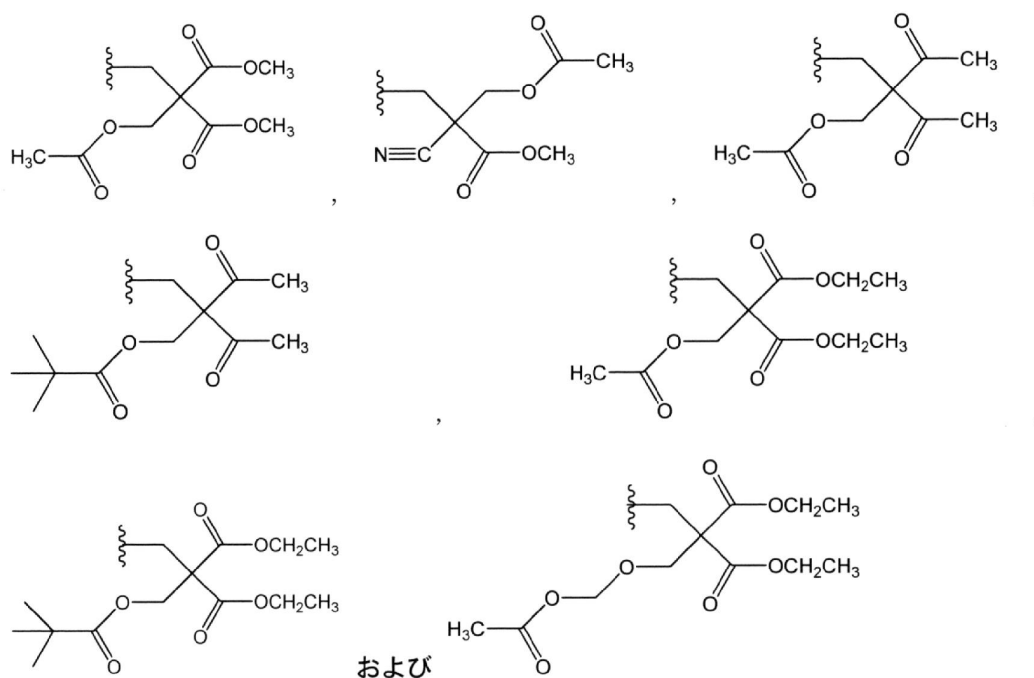
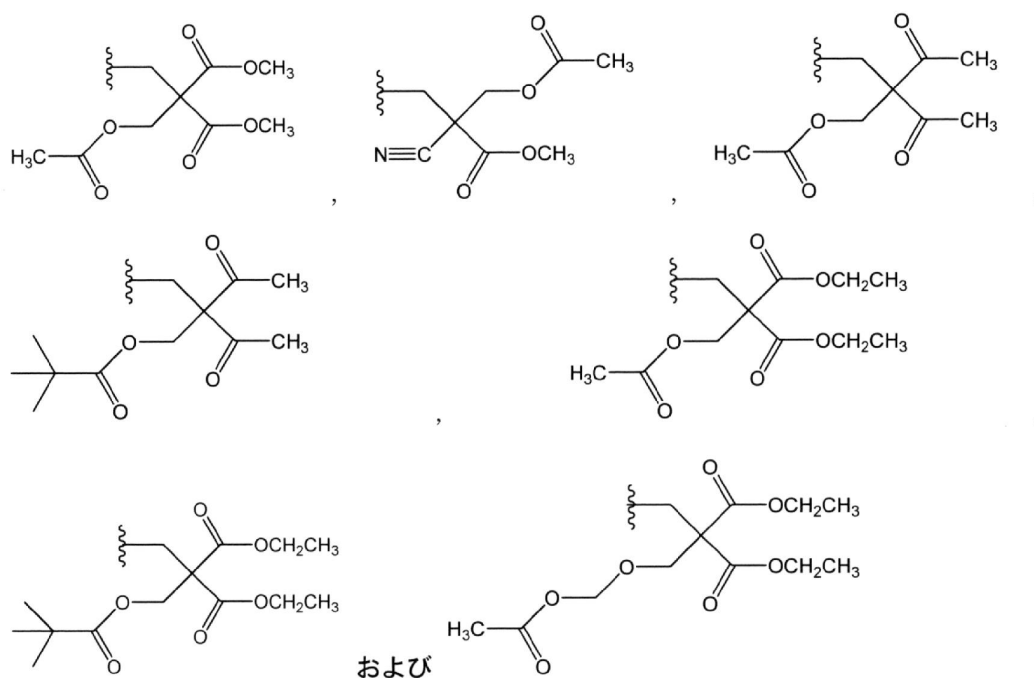
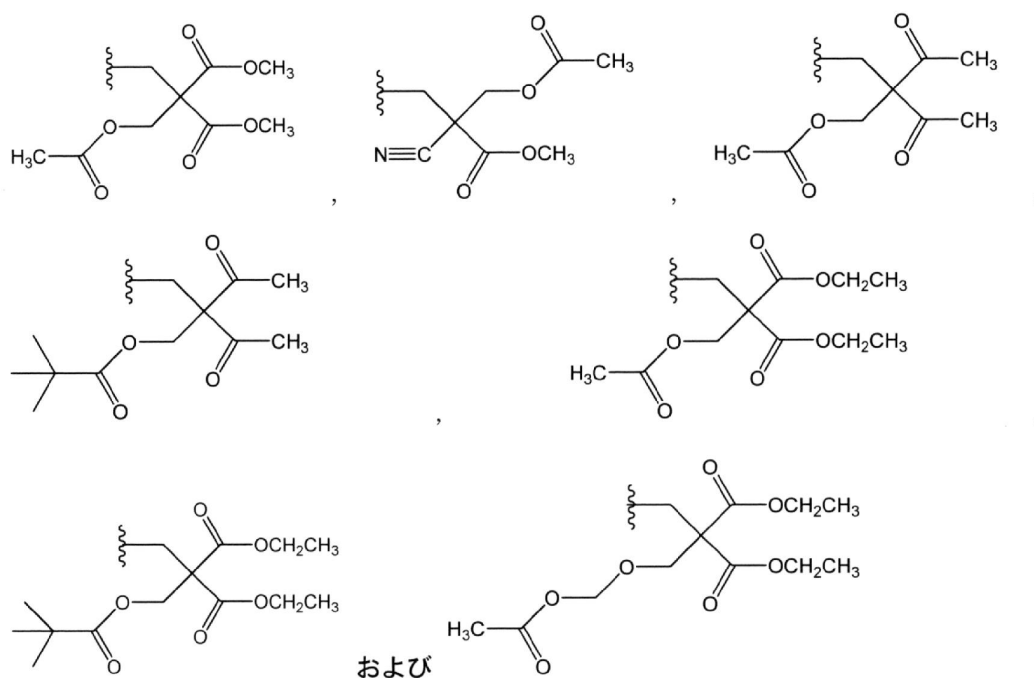
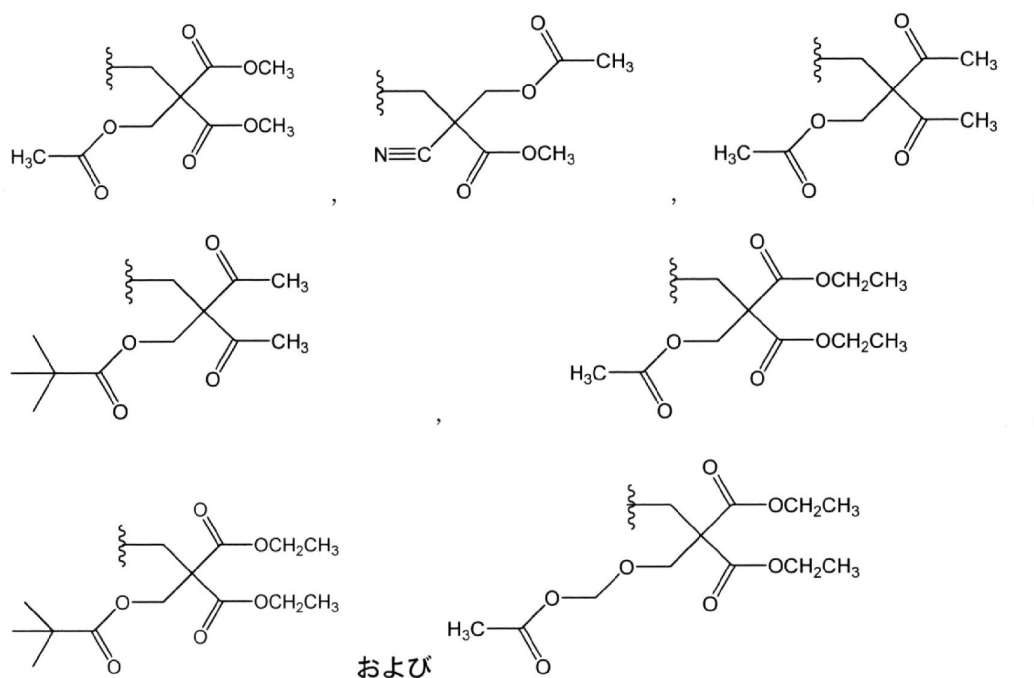
【請求項 6】

【化 19】

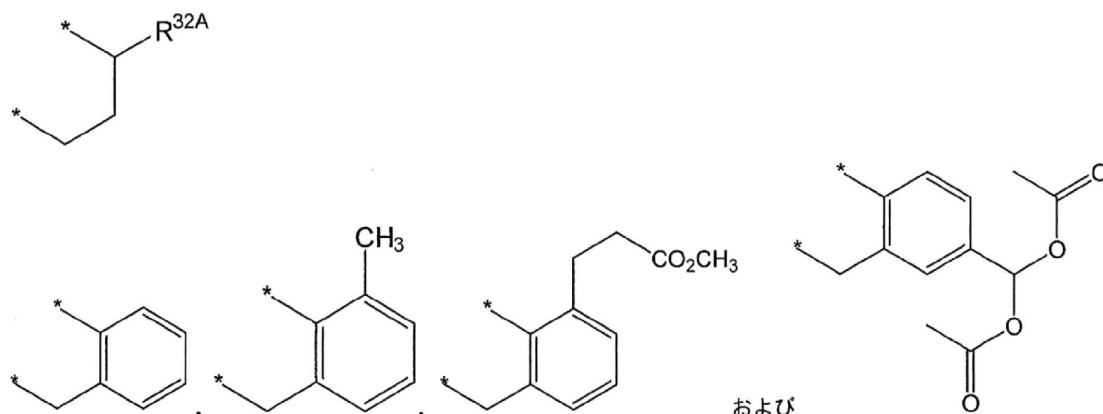


が、

【化 20】



【化 2 1】



10

からなる群から選択される成分を形成し、ただし、この場合、 R^{32A} は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

Z^{1A} が、Oである、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

Z^{1A} が、Sである、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項9】

R^{8A} が、非存在、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択され； R^{9A} が独立して、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択される；または、 R^{8A} が、水素であり、 R^{9A} が、 $NR^{30A}R^{31A}$ であり、ただし、この場合、 R^{30} および R^{31} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択される；または、

30

R^{8A} が、非存在または水素であり； R^{9A} が、置換されていてもよいN-結合 α -アミノ酸、または置換されていてもよいN-結合 α -アミノ酸の、非置換の $C_{1\sim 6}$ アルキルエステル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルエステル、置換されていてもよい C_6 アリールエステル、置換されていてもよい C_{10} アリールエステルまたは置換されていてもよいベンジルエステルである；または、 R^{8A} が、置換されていてもよいアリールであり； R^{9A} が、置換されていてもよいN-結合 α -アミノ酸または置換されていてもよいN-結合 α -アミノ酸の、非置換の $C_{1\sim 6}$ アルキルエステル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルエステル、置換されていてもよい C_6 アリールエステル、置換されていてもよい C_{10} アリールエステルまたは置換されていてもよいベンジルエステルである、請求項2に記載の医薬組成物。

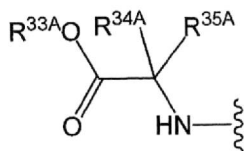
40

【請求項10】

R^{9A} が、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン；およびアラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトフ

50

アンまたはバリンの、非置換の $C_{1 \sim 6}$ アルキルエステル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルエステル、置換されていてもよい C_6 アリールエステル、置換されていてもよい C_{10} アリールエステルおよび置換されていてもよいベンジルエステルからなる群から選択される； R^{9A} が、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルからなる群から選択される；または、 R^{9A} が、構造【化22】



10

(式中、 R^{33A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) および置換されていてもよいハロアルキルからなる群から選択される； R^{34A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) からなる群から選択される； R^{35A} は、水素または置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ -アルキルである；あるいは R^{34A} および R^{35A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルを形成する) を有する、請求項2に記載の医薬組成物。

20

【請求項11】

R^{34A} が、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ -アルキルである； R^{35A} が、水素である；および／または R^{33A} が、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルまたは置換されていてもよいベンジルである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

Z^{2A} が、Oである、請求項2および9～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項13】

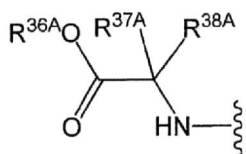
Z^{2A} が、Sである、請求項2および9～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

R^{10A} および R^{11A} がともに、置換されていてもよいN-結合α-アミノ酸または置換されていてもよいN-結合α-アミノ酸の、非置換の $C_{1 \sim 6}$ アルキルエステル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルエステル、置換されていてもよい C_6 アリールエステル、置換されていてもよい C_{10} アリールエステルまたは置換されていてもよいベンジルエステルである；または、 R^{10A} および R^{11A} が独立して、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、およびバリンからなる群から選択される；または、 R^{10A} および R^{11A} が独立して、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルからなる群から選択される；または、 R^{10A} および R^{11A} が独立して、構造

40

【化 2 3】



(式中、 R^{36A} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) および置換されていてもよいハロアルキルからなる群から選択される； R^{37A} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から選択される； R^{38A} は、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキルである；あるいは R^{37A} および R^{38A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成する) を有する、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

R^{37A} が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである； R^{38A} が、水素であるおよび／または R^{36A} が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは置換されていてもよいベンジルである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

Z^{3A} が、O である、請求項 2、1 4 および 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

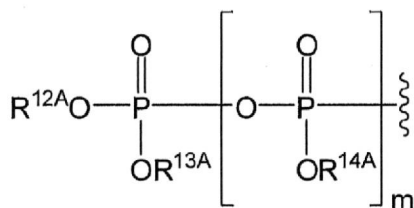
【請求項 1 7】

Z^{3A} が、S である、請求項 2、1 4 および 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

R^{6A} が、

【化 2 4】



であり、 R^{7A} が非存在または水素である；および R^{12A} 、 R^{13A} および R^{14A} は独立して、非存在または水素である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

m が、0 であり、 R^{12A} および R^{13A} が独立して、非存在または水素である；または m が、1 であり、 R^{12A} 、 R^{13A} および R^{14A} が独立して、非存在または水素である、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

R^{1A} が、H である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

R^{1A} が、置換されていてもよいアシルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記置換されていてもよいアシルが、 $-C(=O)R^{39A}$ であり、 R^{39A} が、置換されていてもよい $C_1 \sim 12$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 12$ アルケニル、置

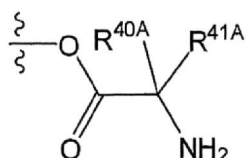
換されていてもよい $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{5 \sim 8}$ シクロアルケニル、置換されていてもよい $C_{6 \sim 10}$ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル)、置換されていてもよいヘテロアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) および置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

R^{39A} が、置換または非置換 $C_{1 \sim 12}$ アルキルである、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

R^{1A} が、置換されていてもよい O - 結合アミノ酸である；または、 R^{1A} が、
【化 2 5】



(式中、 R^{40A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) からなる群から選択される； R^{41A} は、水素または置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ - アルキルであり；あるいは R^{40A} および R^{41A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルを形成する) である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

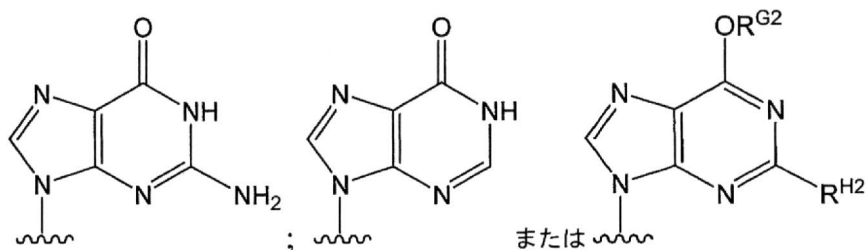
【請求項 2 5】

R^{40A} が、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキルである；および／または、 R^{41A} が、水素である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

B^{1A} が、

【化 2 6】



である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

B^{1A} が、

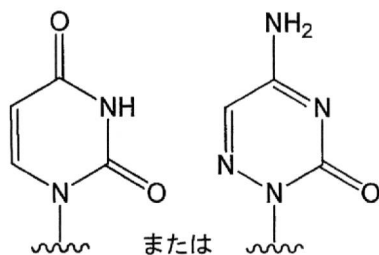
10

20

30

40

【化 2 7】



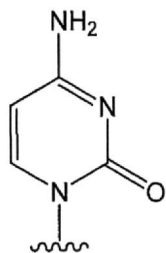
である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 8】

B^{1 A} が、

【化 2 8】



20

である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

R^{2 A} が、ハロゲン置換された C₁ ～ ₆ アルキルまたはスルフェニル置換された C₁ ～ ₆ アルキルである、および、R^{3 A} が、OH、—OC(=O)R^{' ' A} および置換されていてもよい O-結合アミノ酸からなる群から選択される、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

R^{2 A} が、非置換の C₁ ～ ₆ アルキルである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3 1】

R^{2 A} が、スルフェニル置換された C₁ ～ ₆ アルキルである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

R^{2 A} が、ハロゲン置換された C₁ ～ ₆ アルキルである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

R^{2 A} が、置換されていてもよい C₂ ～ ₆ アルケニル、置換されていてもよい C₃ ～ ₆ シクロアルキル、置換されていてもよい —O—C₁ ～ ₆ アルキル、置換されていてもよい —O—C₃ ～ ₆ アルケニル、置換されていてもよい —O—C₃ ～ ₆ アルキニル、またはシアノである、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 3 4】

R^{3 A} が、OH である、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

R^{3 A} が、—OC(=O)R^{' ' A} であり、R^{' ' A} が、置換されていてもよい C₁ ～ ₈ アルキルである、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

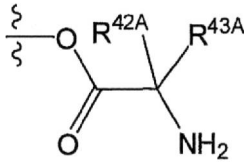
R^{3 A} が、置換されていてもよい O-結合アミノ酸である、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

50

前記置換されていてもよいＯ－結合アミノ酸が、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンからなる群から選択される；または、 R^{3A} が、

【化 2 9】



10

（式中、 R^{42A} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）からなる群から選択される； R^{43A} は、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキルである；あるいは R^{42A} および R^{43A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成する）である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 38】

R^{42A} が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである；および／または、 R^{43A} が水素である、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

R^{5A} が、水素である、請求項 1 ～ 38 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

R^{5A} が、フルオロである、請求項 1 ～ 38 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

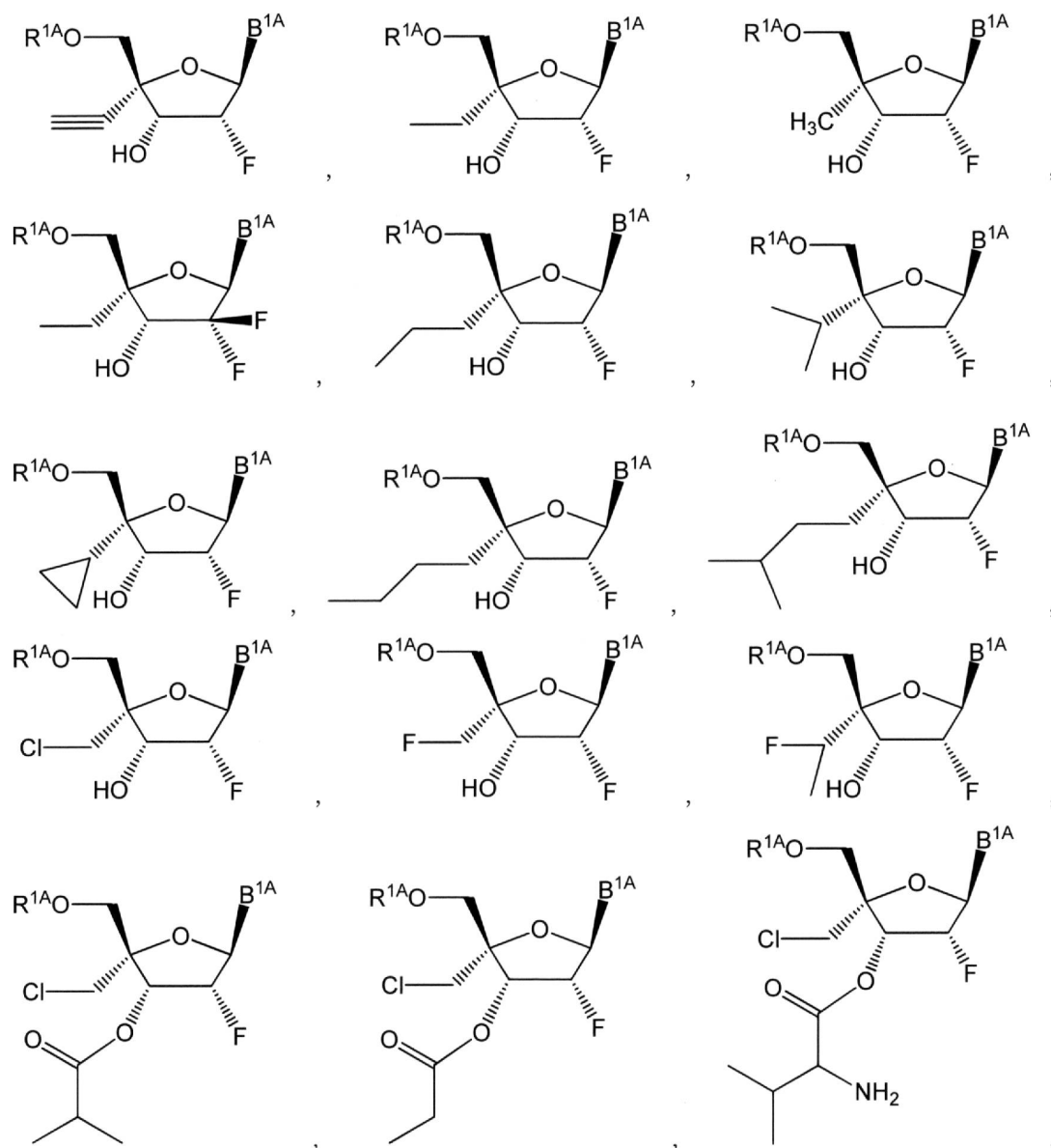
R^{4A} が、フルオロである、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

式（I）の化合物が、

30

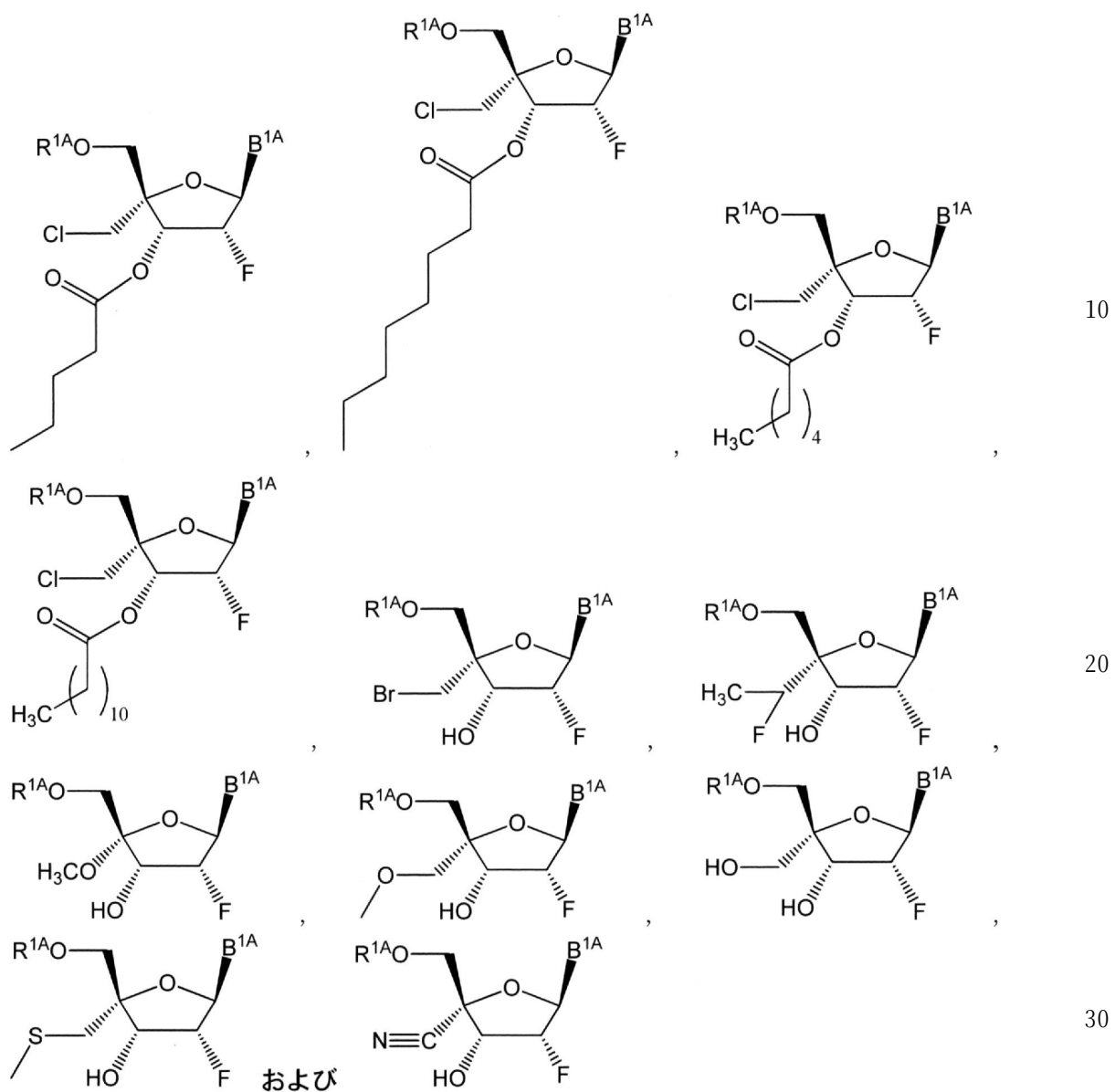
【化 3 0】



10

20

30

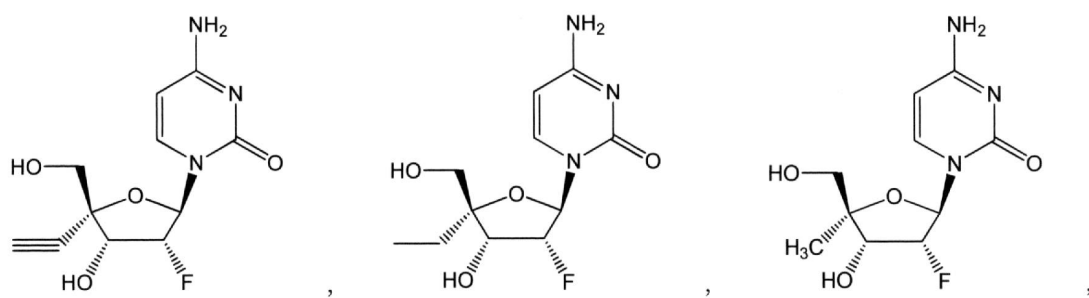


からなる群から選択される、または上記のもののいずれかの医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

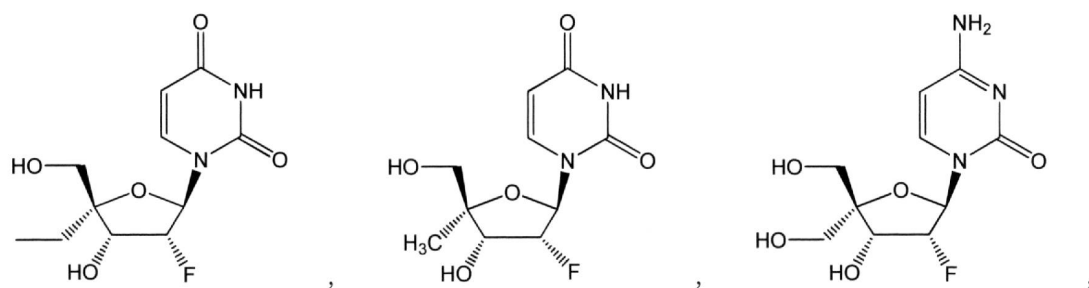
【請求項43】

式(I)の化合物が、

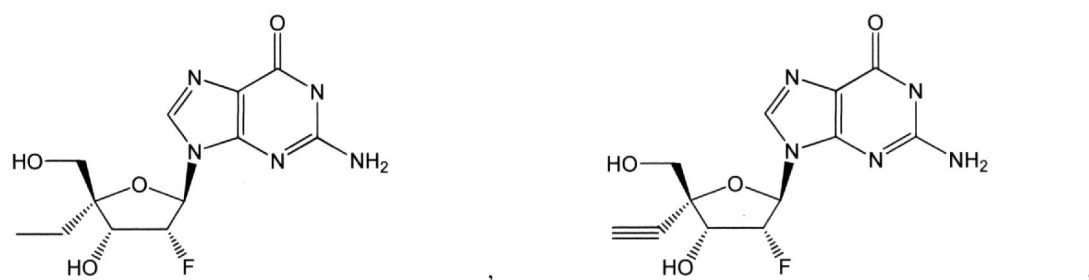
【化 3 1】



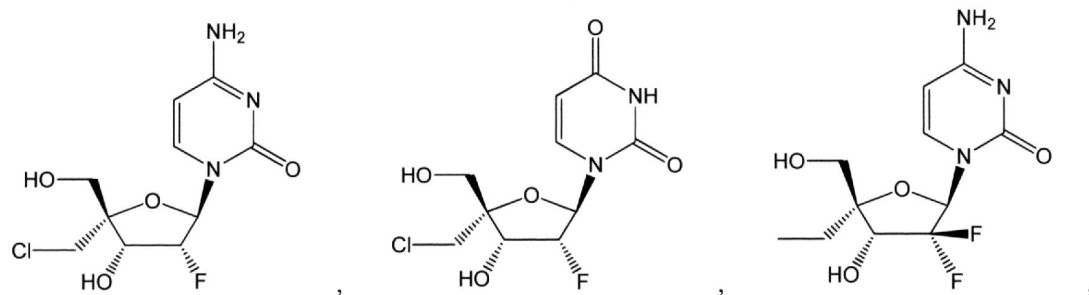
10



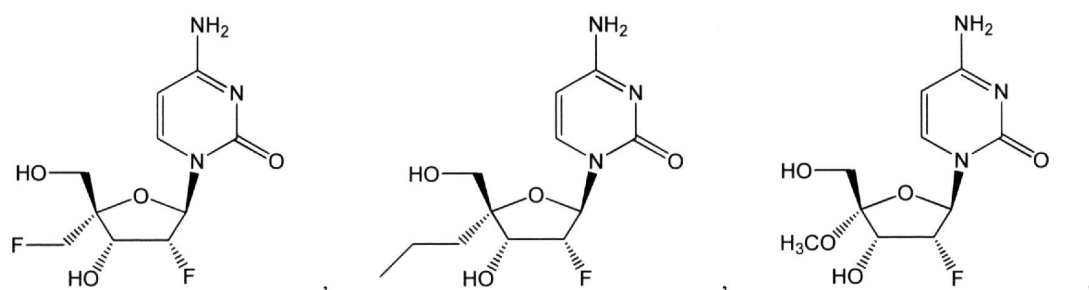
20

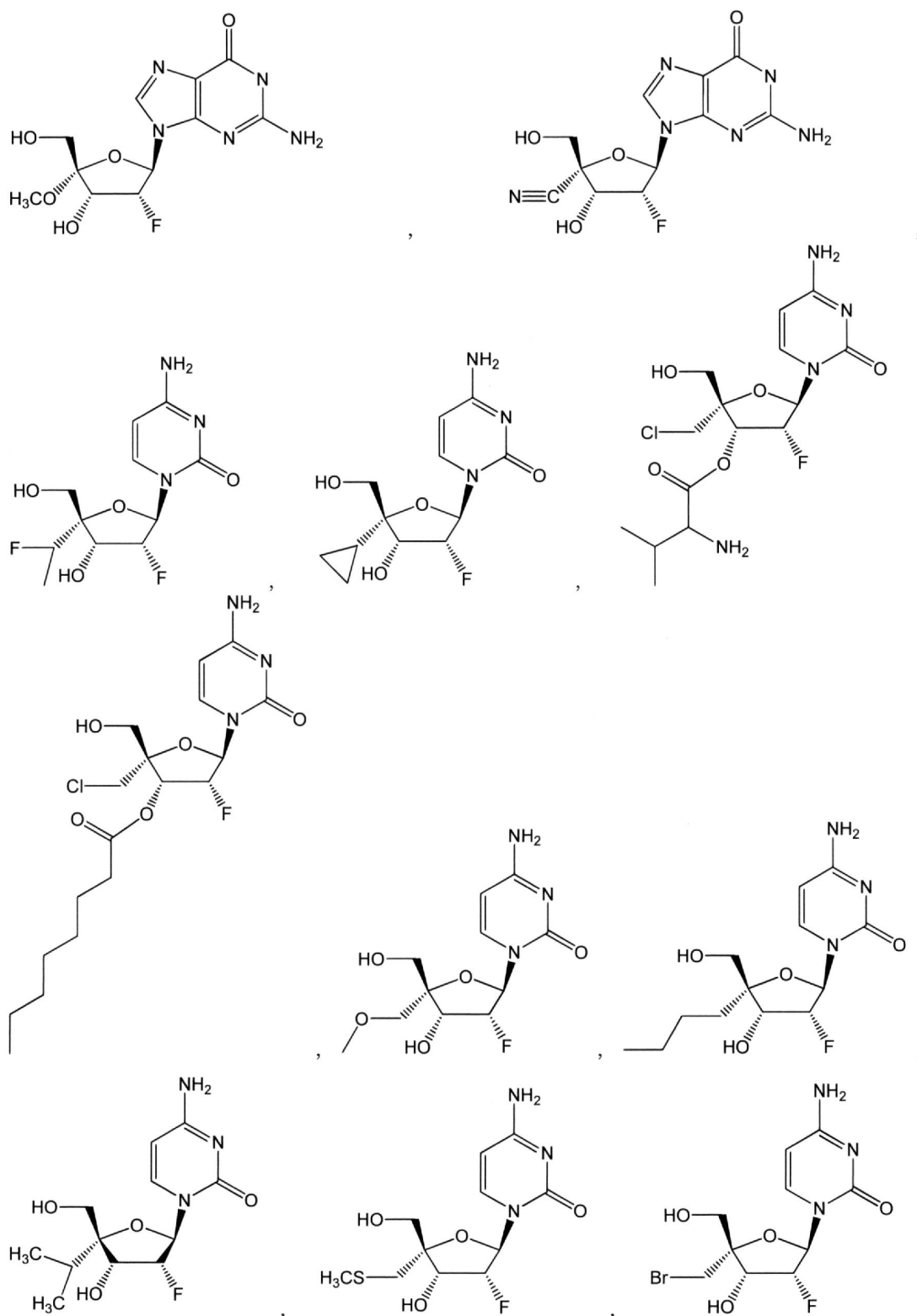


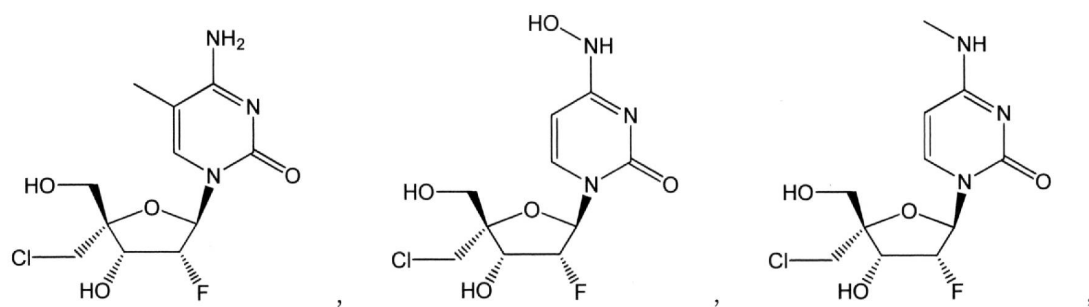
30



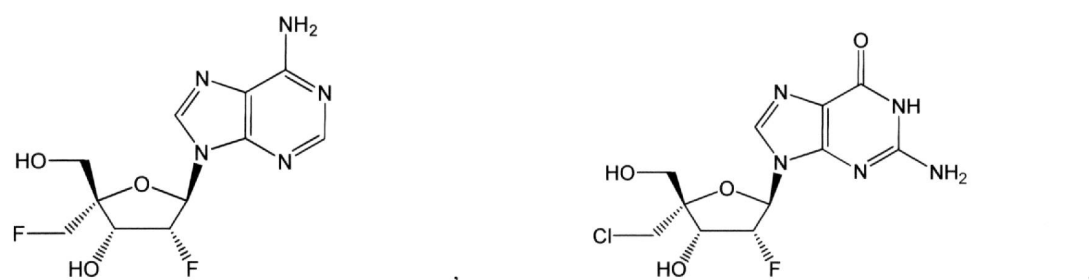
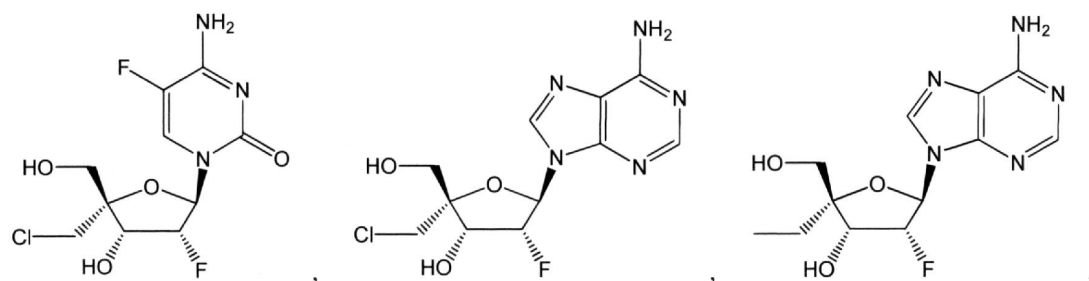
40



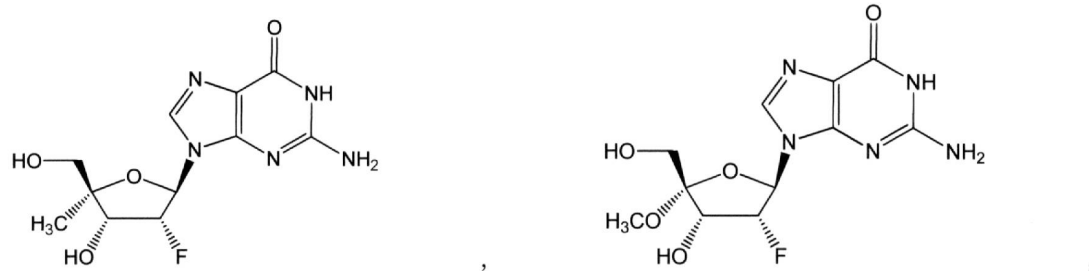




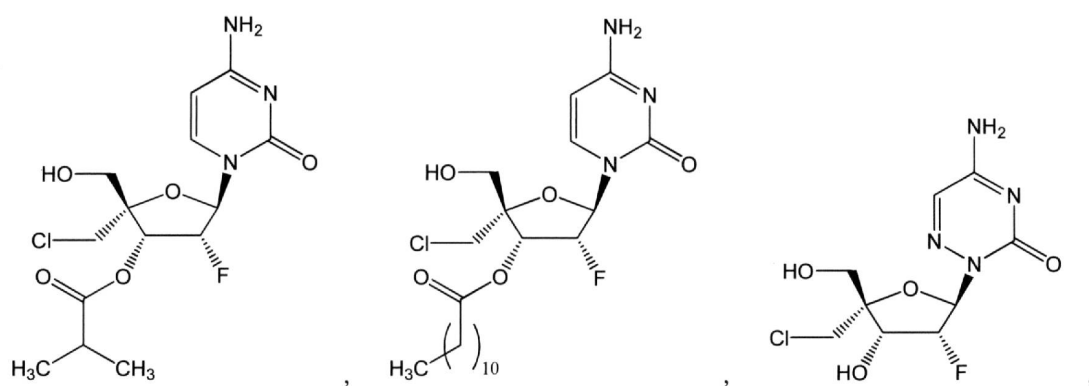
10



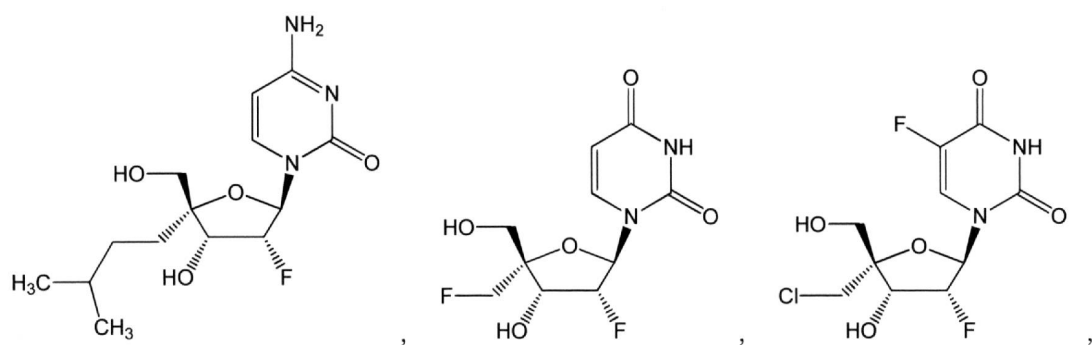
20



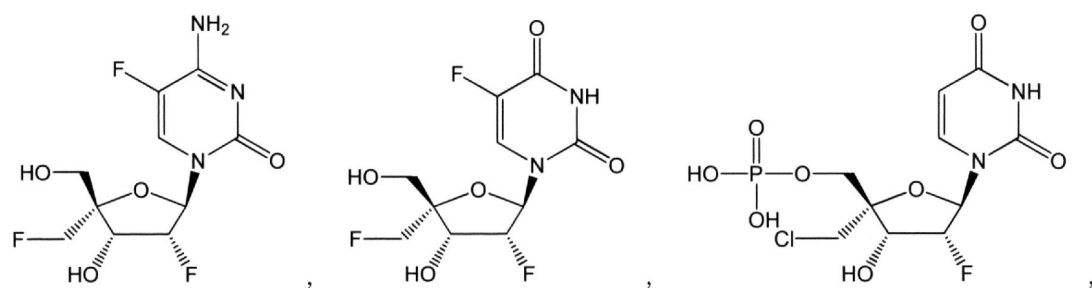
30



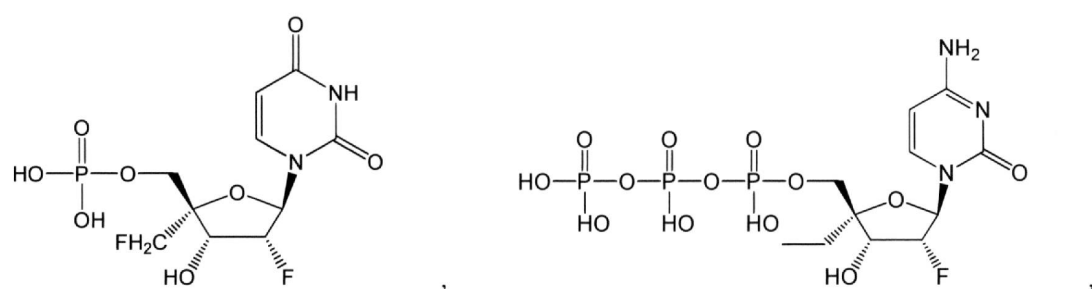
40



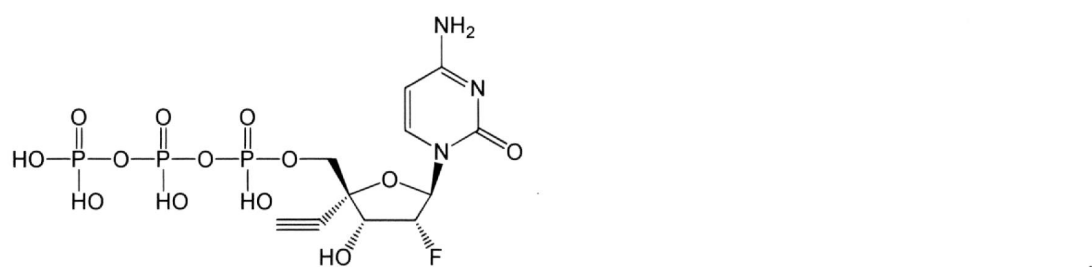
10



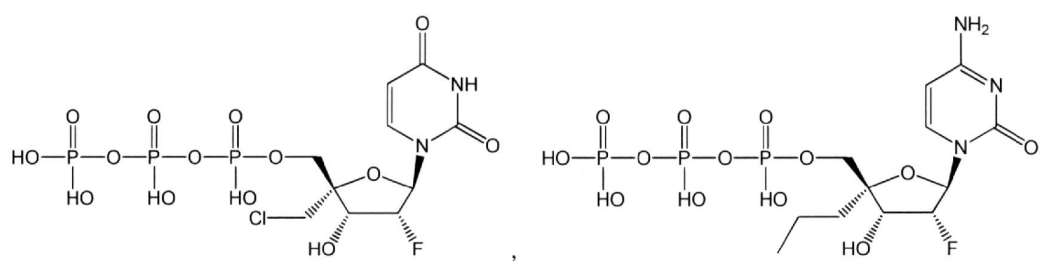
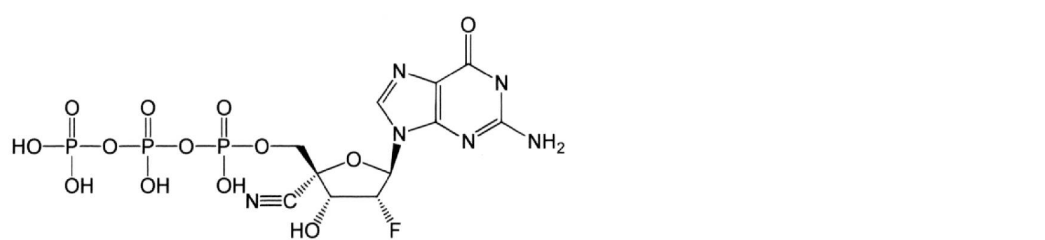
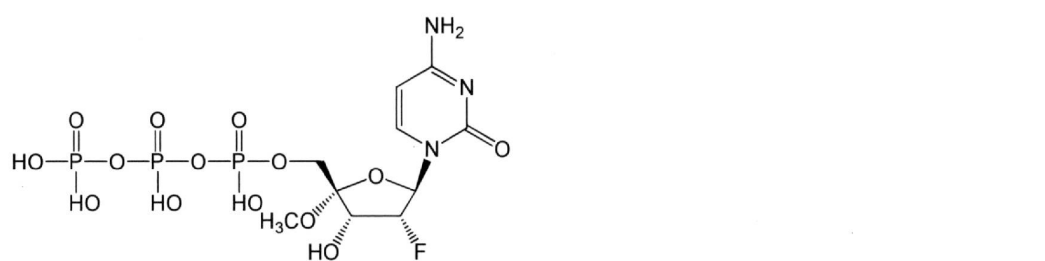
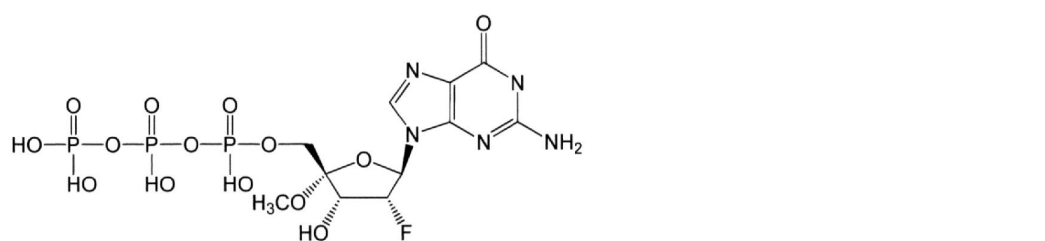
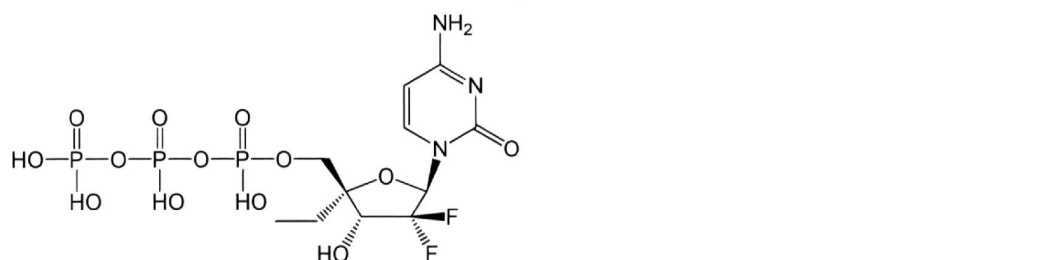
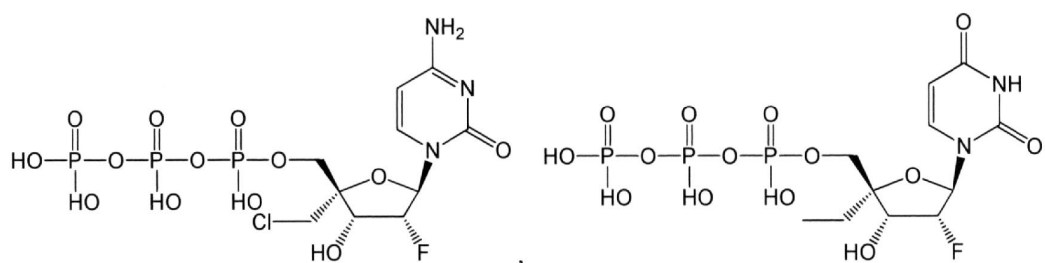
20



30



40

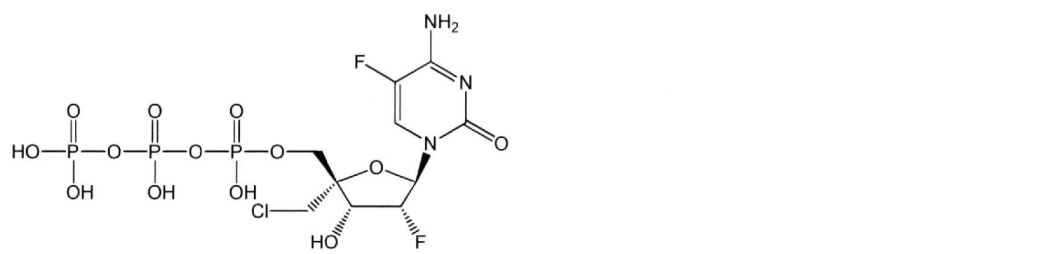
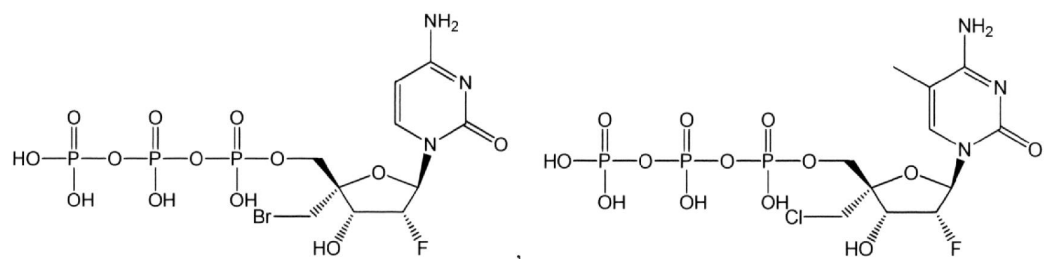
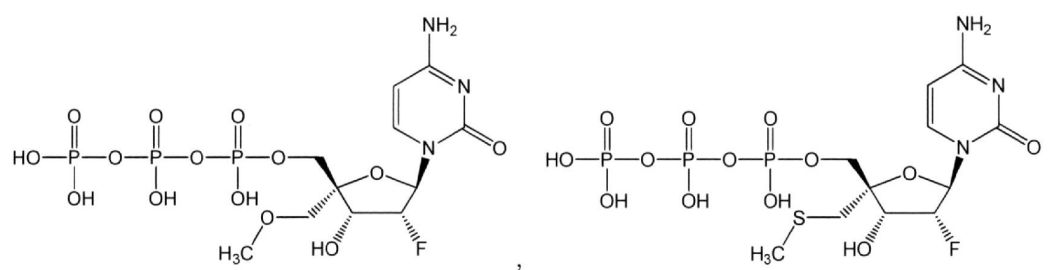
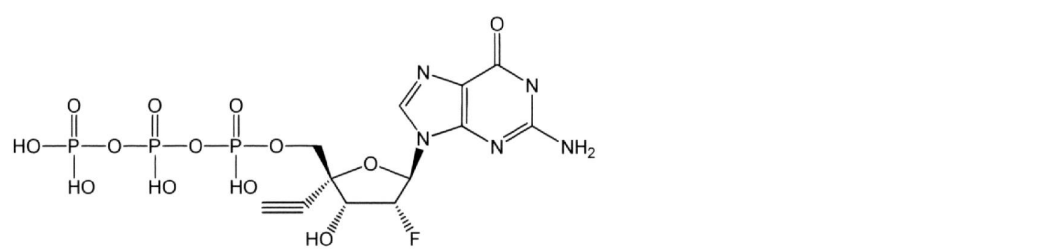
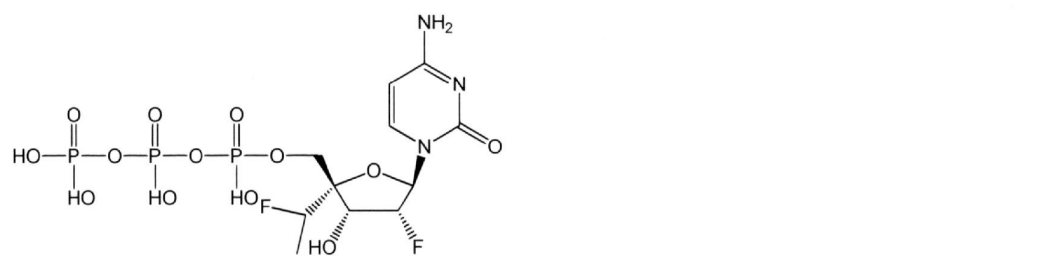
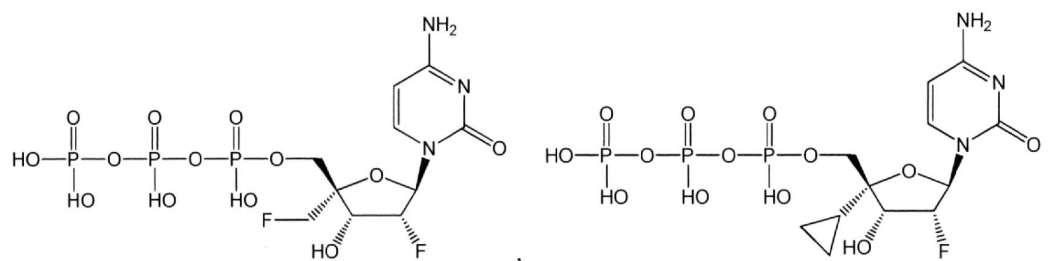


10

20

30

40

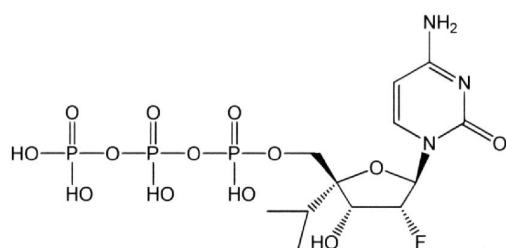
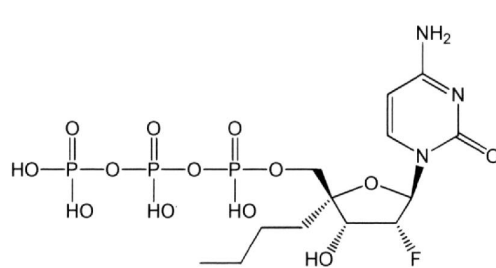
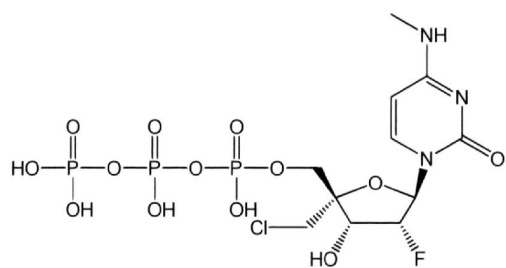
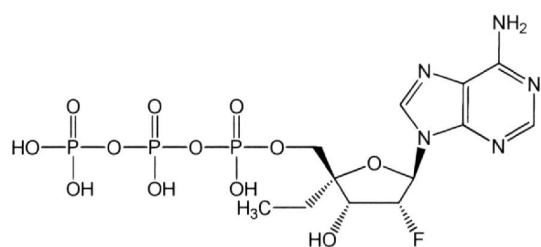
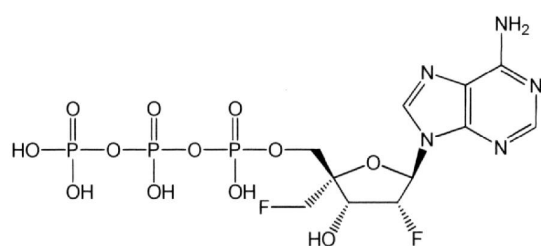
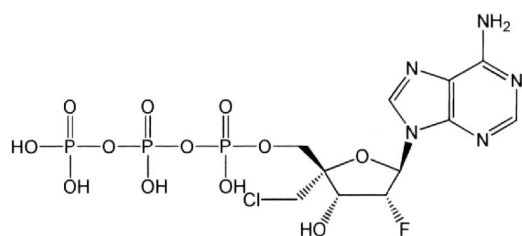
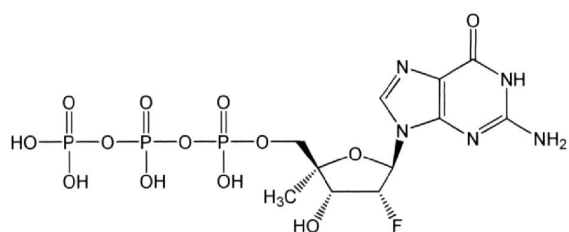


10

20

30

40



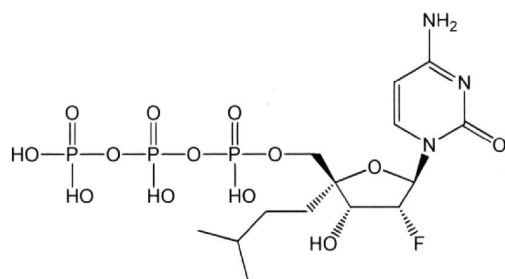
および

10

20

30

40

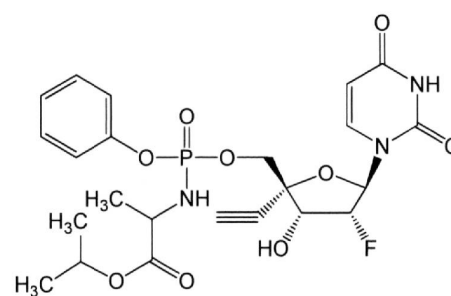
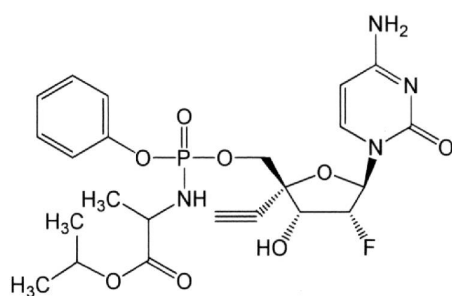


からなる群から選択される、または上記のもののいずれかの医薬的に許容される塩である 10
、請求項 1 に記載の医薬組成物。

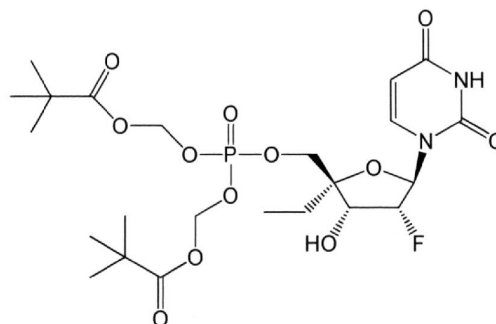
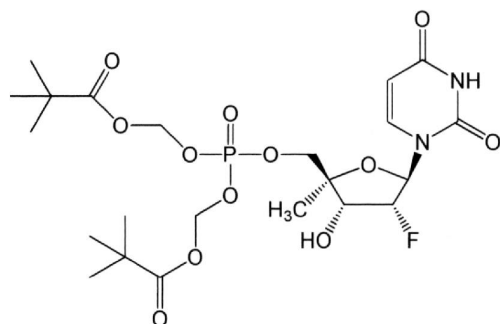
【請求項 4 4】

式 (I) の化合物が、

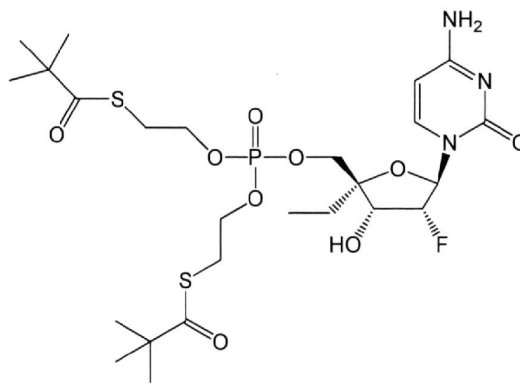
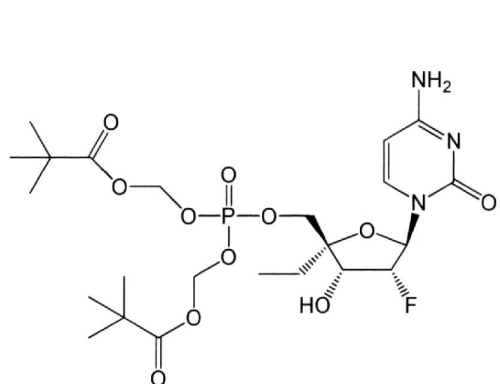
【化 3 2】



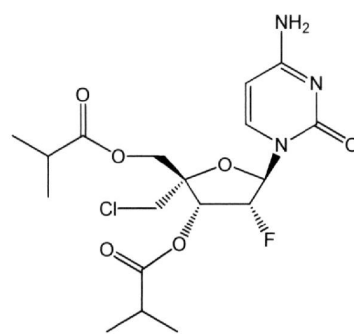
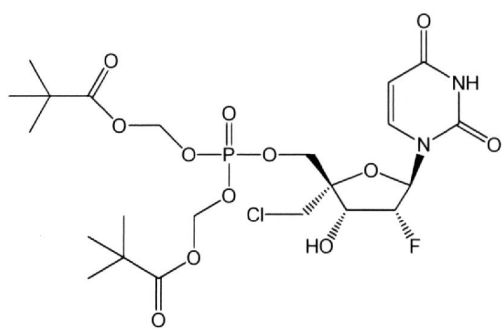
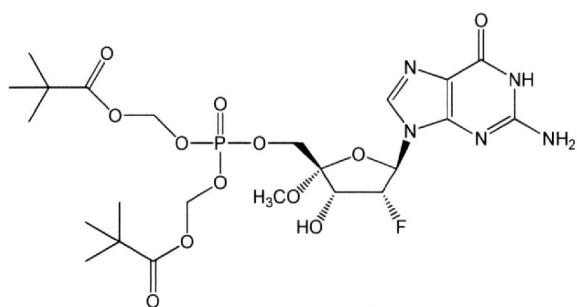
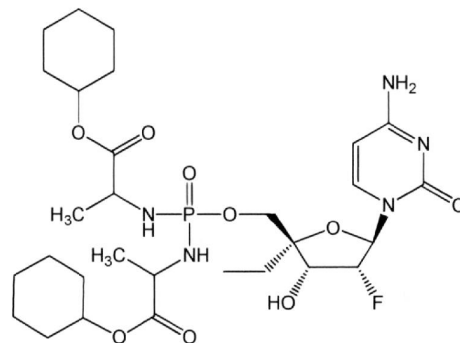
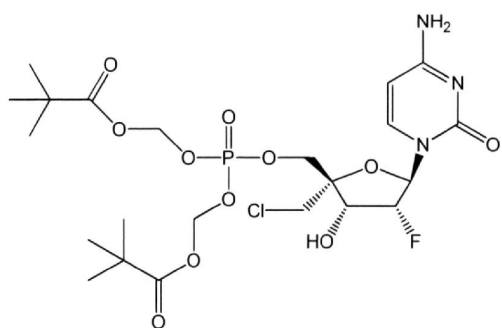
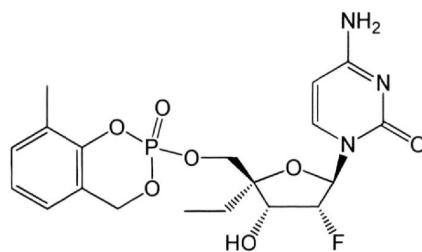
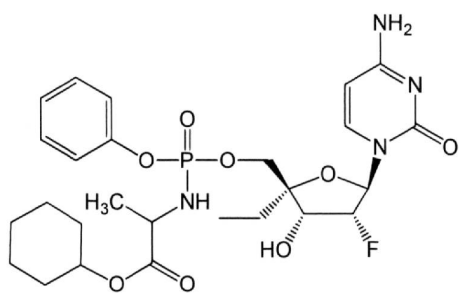
20



30



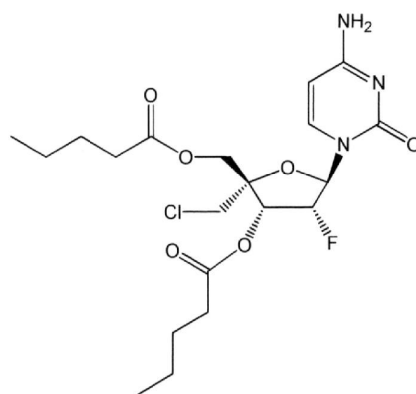
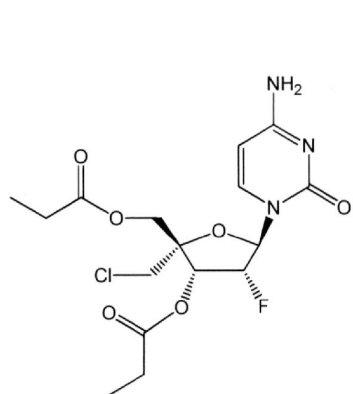
40



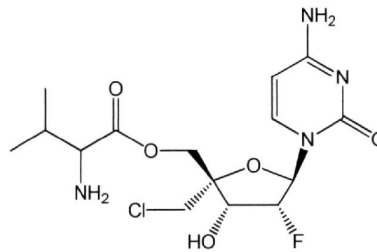
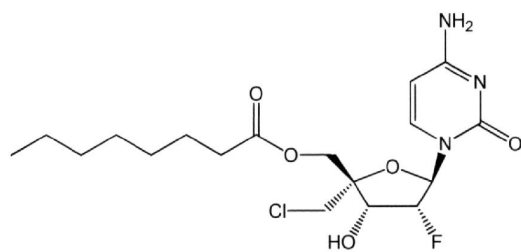
10

20

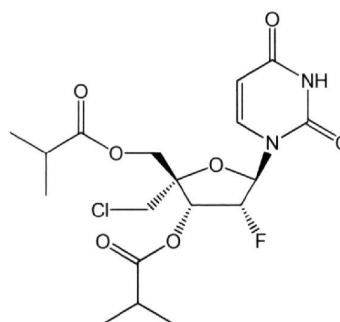
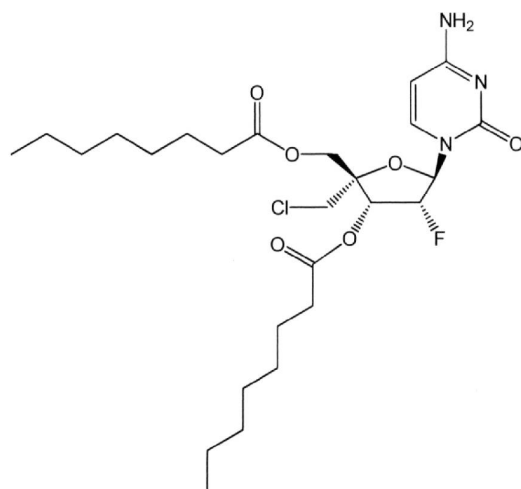
30



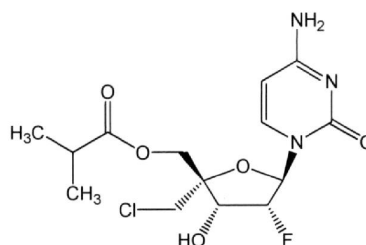
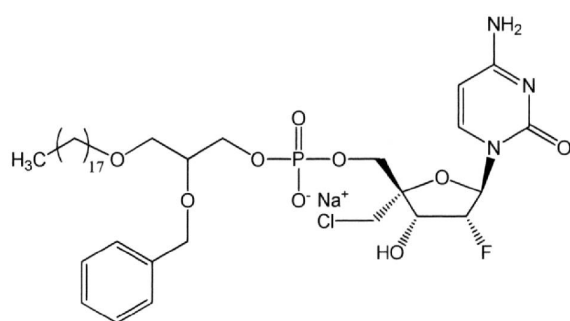
10



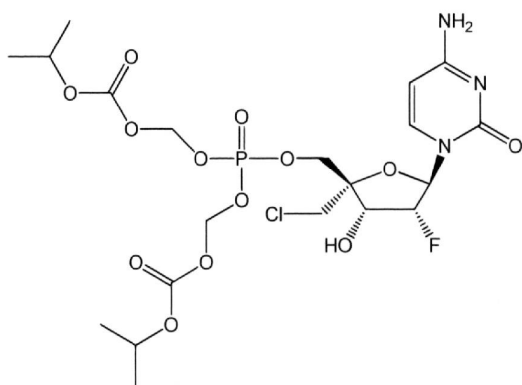
20



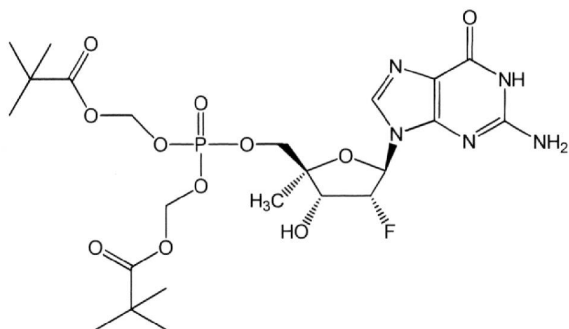
30



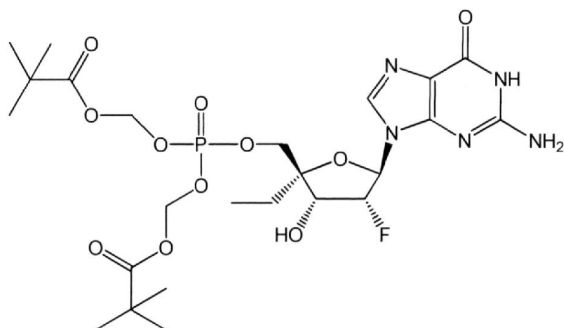
40



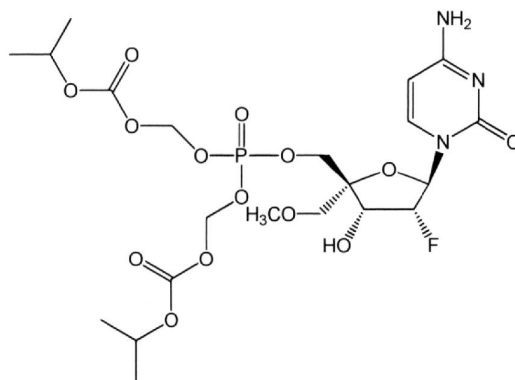
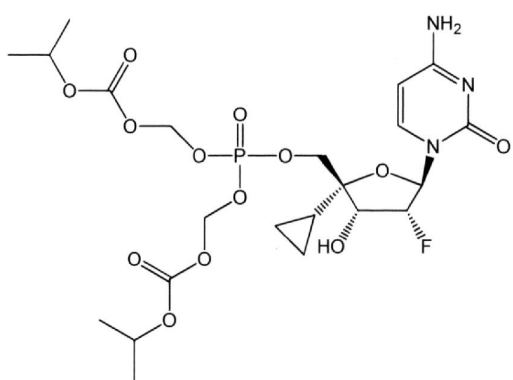
10



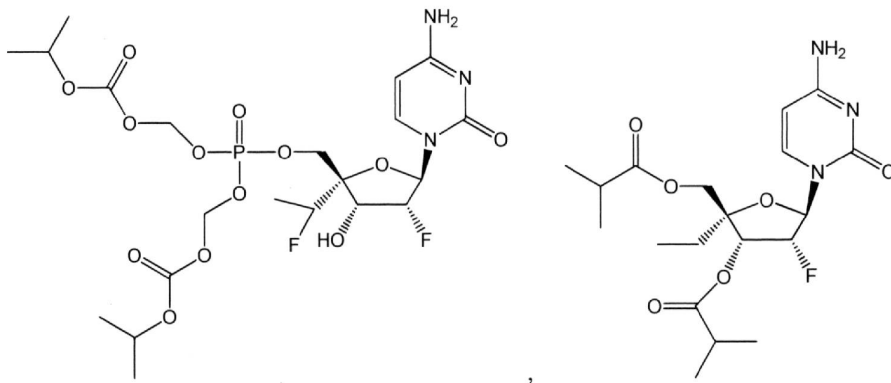
20



30

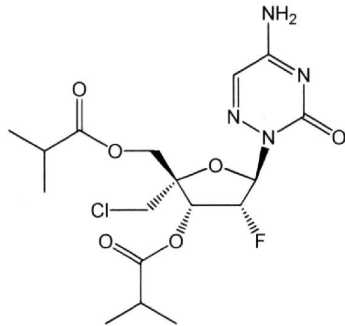


40



お よ び

10



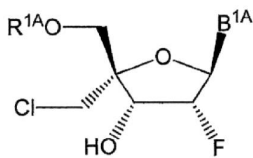
20

からなる群から選択される、または上記のもののいずれかの医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

式 (I) の化合物が、

【化 3 3】



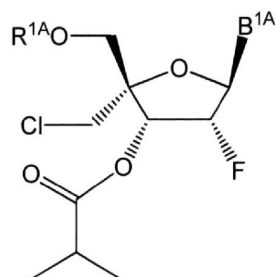
30

、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

式 (I) の化合物が、

【化 3 4】



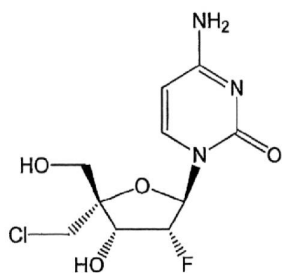
40

、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

式 (I) の化合物が、

【化 3 5】



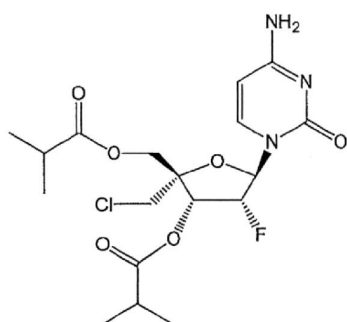
10

、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

式（I）の化合物が、

【化 3 6】



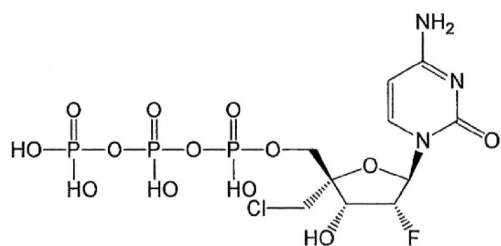
20

、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

式（I）の化合物が、

【化 3 7】



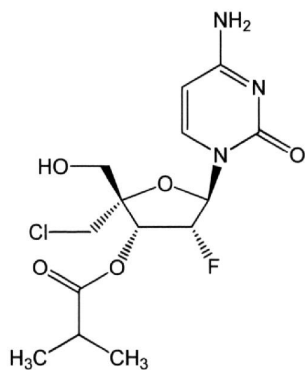
30

、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

式（I）の化合物が、

【化 3 8】



10

、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、化学、生化学および医学の分野に関連する。より具体的には、本明細書中には、ヌクレオシド、ヌクレオチドおよびそのアナログ、1つまたは複数のヌクレオシド、ヌクレオチドおよびそのアナログを含む医薬組成物、ならびにこれらを合成する方法が開示される。本明細書中にはまた、1つまたは複数のヌクレオシド、ヌクレオチドおよびそのアナログによりパラミクソウイルスおよび／またはオルソミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置する方法が開示される。

20

【背景技術】

【0002】

上気道および下気道ウイルス感染症を含めた呼吸器系ウイルス感染症は、毎年数百万人の人に感染し、主要な死因である。上気道ウイルス感染症は、鼻、副鼻腔、咽頭および／または喉頭を冒す。下気道ウイルス感染症は、気管、主気管支および肺を含めた声帯より下の呼吸器系を冒す。

【0003】

ヌクレオシドアナログは、インビトロおよびインビボの両方で抗ウイルス活性を発揮することが示されてきた一群の化合物であり、したがって、ウイルス感染症の処置のための広範囲に及ぶ研究の対象となってきた。ヌクレオシドアナログは通常、宿主またはウイルスの酵素によってそれらのそれぞれの活性化代謝拮抗剤に変換される治療不活性化化合物であり、これは結果的には、ウイルスまたは細胞の増殖に関与するポリメラーゼを阻害し得る。活性化は、種々の機構、例えば、1つまたは複数のリン酸基の付加、および他の代謝プロセスによって（または他の代謝プロセスと組み合わせた1つまたは複数のリン酸基の付加によって）生じる。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、式（I）、式（II）および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩に関連する。

40

【0005】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、パラミクソウイルスによるウイルス感染症に罹患する対象に、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）、式（II）および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩、あるいは1つもしくは複数の式（I）、式（II）および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、パラミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置する方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、パラミクソウイルスによるウイルス感染症を改

50

善および／または処置するための医薬品の製造における、1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、パラミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置するために使用することができる、式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩に関連する。本明細書中に開示されるなおもさらに他の実施形態は、パラミクソウイルスに感染した細胞と、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩、あるいは1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物とを接触させることを含むことができる、パラミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置する方法に関連する。本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、パラミクソウイルスに感染した細胞と、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩、あるいは1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物とを接触させることを含むことができる、パラミクソウイルスの複製を阻害する方法に関連する。例えば、パラミクソウイルスによるウイルス感染症は、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルス、ニューモウイルス(呼吸器合胞体ウイルス感染症を含めた)、メタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニパーウイルス、麻疹、センダイウイルス、流行性耳下腺炎、ヒトパラインフルエンザウイルス(HPIV-1、HPIV-2、HPIV-3およびHPIV-4)ならびに／またはメタニューモウイルスによってもたらされることが可能である。

【0006】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、オルソミクソウイルスによるウイルス感染症に罹患する対象に、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩、あるいは1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、オルソミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置する方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、オルソミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置するための医薬品の製造における、1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、オルソミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置するために使用することができる、式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩に関連する。本明細書中に開示されるなおもさらに他の実施形態は、オルソミクソウイルスに感染した細胞と、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩、あるいは1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物とを接触させることを含むことができる、オルソミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置する方法に関連する。本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、オルソミクソウイルスに感染した細胞と、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩、あるいは1つもしくは複数の式(I)、式(II)および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を含む医薬組成物とを接触させることを含むことができる、オルソミクソウイルスの複製を阻害する方法に関連する。例えば、オルソミクソウイルスによるウイルス感染症は、インフルエンザウイルス感染症(例えば、インフルエンザA型、B型および／またはC型)であることが可能である。

【0007】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染症に罹患する対象に、効果的な量の本明細書中に記載される化合物、またはその医薬的に許容される塩（例えば、1つもしくは複数の式（I）、（II）および／または（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）、あるいは1つまたは複数の本明細書中に記載される薬剤と組み合わせた、1つまたは複数の本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、パラミクソウイルスによるウイルス感染症および／またはオルソミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置する方法に関連する。本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルスに感染した細胞と、効果的な量の本明細書中に記載される化合物、またはその医薬的に許容される塩（例えば、1つもしくは複数の式（I）、（II）および／または（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）、あるいは1つまたは複数の本明細書中に記載される薬剤と組み合わせた、1つまたは複数の本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物とを接触させることを含むことができる、パラミクソウイルスによるウイルス感染症および／またはオルソミクソウイルスによるウイルス感染症を改善および／または処置する方法に関連する。

10

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】例としてのRSV薬剤を示す図である。

【発明を実施するための形態】

20

【0009】

パラミクソウイルス科ファミリーは、一本鎖RNAウイルスのファミリーである。パラミクソウイルス科ファミリーのいくつかの属には、ヘンパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルス、ニューモウイルスおよびメタニューモウイルスが含まれる。これらのウイルスは、汚染された呼吸器官の飛沫または媒介物との直接の接触または密接な接触を介して人から人に伝染することができる。ヘンパウイルスの種には、ヘンドラウイルスおよびニパーウイルスが含まれる。モルビリウイルスの1つの種は、麻疹である。レスピロウイルスの種には、センダイウイルスならびにヒトパラインフルエンザウイルス1型および3型が含まれ、ルブラウイルスの種には、流行性耳下腺炎ウイルスならびにヒトパラインフルエンザウイルス2型および4型が含まれる。メタニューモウイルスの1つの種は、ヒトメタニューモウイルスである。

30

【0010】

ニューモウイルスの1つの種であるヒト呼吸器合胞体ウイルス（RSV）は、呼吸器感染症をもたらすことができ、細気管支炎および肺炎と関連づけることが可能である。RSV感染症の症状には、咳嗽、くしゃみ、鼻水、発熱、食欲の低下、および喘鳴が含まれる。RSVは、世界中で1歳未満の小児において細気管支炎および肺炎の最も一般の原因であり、より年長の小児および成人において気管支炎の原因であり得る。米国において、毎年75,000～125,000人の幼児がRSVによって入院する。65歳超の成人において、推定14,000件の死亡および177,000件の入院がRSVに起因すると考えられてきた。

40

【0011】

RSVに感染した人のための治療法の選択肢は、現在限定されている。通常細菌感染を処置するために処方される抗生物質、および一般に市販されている医薬は、RSVを処置するのに効果的ではなく、症状のいくつかを軽減することのみを助け得る。重症例において、噴霧される気管支拡張剤、例えば、アルブテロールを処方して、症状のいくつか、例えば、喘鳴を軽減し得る。RespiGram（登録商標）（RSV-IGIV、MedImmune、高リスクの24カ月齢未満の小児について承認）、Synagis（登録商標）（パリビズマブ、MedImmune、高リスクの24カ月齢未満の小児について承認）、およびVirzole（登録商標）（エアゾールによるリバビリン、ICN pharmaceuticals）は、RSVの処置のために承認されてきた。

50

【0012】

麻疹の症状には、発熱、咳、鼻水、目の充血および全身性発疹が含まれる。麻疹を有する個体によっては、肺炎、耳感染症および気管支炎を発症し得る。流行性耳下腺炎は、唾液腺の腫れをもたらす。流行性耳下腺炎の症状には、発熱、食欲不振および疲労が含まれる。個体は、3種混合MMRワクチン（麻疹、流行性耳下腺炎、および風疹）によって麻疹および流行性耳下腺炎に対して免疫化されることが多い。ヒトパラインフルエンザウイルスは4つの血清型を含み、上気道および下気道感染症をもたらす。ヒトパラインフルエンザウイルス1型（HPIV-1）は、クループと関係することができる。ヒトパラインフルエンザウイルス3型（HPIV-3）は、細気管支炎および肺炎と関係することができる。疾病予防管理センター（CDC）によると、ヒトパラインフルエンザウイルスに対するワクチンは存在しない。

10

【0013】

インフルエンザは、一本鎖RNAウイルスであり、オルトミクソウイルス科ファミリーのメンバーである。現在、3種のインフルエンザであるインフルエンザA型、インフルエンザB型およびインフルエンザC型が存在する。インフルエンザA型は、ウイルスの表面タンパク質に基づいて、ヘマグルチニン（HまたはHA）、およびノイラミニダーゼ（N）にさらに分類されてきた。およそ16種のH抗原（H1からH16）および9種のN抗原（N1からN9）が存在する。インフルエンザA型には、H1N1、H1N2、H2N2、H3N1、H3N2、H3N8、H5N1、H5N2、H5N3、H5N8、H5N9、H7N1、H7N2、H7N3、H7N4、H7N7、H9N2、H10N7を含めていくつかのサブタイプが含まれる。RSVと同様に、インフルエンザウイルスは、感染した分泌物および／または汚染された表面もしくは物体との直接の接触を介して人から人へ伝染することができる。インフルエンザウイルス感染症からの合併症には、肺炎、気管支炎、脱水、ならびに副鼻腔および耳の感染症が含まれる。FDAによって現在承認されているインフルエンザ感染症に対する医薬には、アマンタジン、リマンタジン、Relenza（登録商標）（ザナミビル、GlaxoSmithKline）およびTamiflu（登録商標）（oseltamivir、Genentech）が含まれる。

20

【0014】

定義

別途定義される場合を除き、本明細書中で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中で参照されるすべての特許、特許出願、公開された特許出願および他の刊行物は、別途明記される場合を除き、それらの全体が参照によって組み込まれる。本明細書中の用語について複数の定義が存在する場合には、別途明記される場合を除き、本節における定義が優先する。

30

【0015】

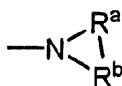
本明細書中で使用する場合、任意の「R」基（1つまたは複数）、例えば、これらに限定されないが、 R^1A 、 R^2A 、 R^3A 、 R^4A 、 R^5A 、 R^6A 、 R^7A 、 R^8A 、 R^9A 、 $R^{10}A$ 、 $R^{11}A$ 、 $R^{12}A$ 、 $R^{13}A$ 、 $R^{14}A$ 、 $R^{15}A$ 、 $R^{16}A$ 、 $R^{17}A$ 、 $R^{18}A$ 、 $R^{19}A$ 、 $R^{20}A$ 、 $R^{21}A$ 、 $R^{22}A$ 、 $R^{23}A$ 、 $R^{24}A$ 、 $R^{25}A$ 、 $R^{26}A$ 、 $R^{27}A$ 、 $R^{28}A$ 、 $R^{29}A$ 、 $R^{30}A$ 、 $R^{31}A$ 、 $R^{32}A$ 、 $R^{33}A$ 、 $R^{34}A$ 、 $R^{35}A$ 、 $R^{36}A$ 、 $R^{37}A$ 、 $R^{38}A$ 、 R^1B 、 R^2B 、 R^3B 、 R^4B 、 R^5B 、 R^6B 、 R^7B 、 R^8B 、 R^9B 、 $R^{10}B$ 、 $R^{11}B$ 、 $R^{12}B$ 、 $R^{13}B$ 、 $R^{14}B$ 、 R^1C 、 R^2C 、 R^3C 、 R^4C 、 R^5C 、 R^6C 、 R^7C 、 R^8C 、 R^9C 、 $R^{10}C$ 、 $R^{11}C$ 、 $R^{12}C$ 、 $R^{13}C$ 、 $R^{14}C$ 、 $R^{15}C$ 、 $R^{16}C$ 、 $R^{17}C$ 、 $R^{18}C$ 、 $R^{19}C$ 、 $R^{20}C$ 、 $R^{21}C$ 、 $R^{22}C$ および $R^{23}C$ は、示された原子に結合することができる置換基を表す。R基は、置換され得るか、または非置換であり得る。2つの「R」基が「一緒になる」として記載されている場合、R基およびそれらが結合している原子は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環を形成することができる。例えば、これらに限定されないが、 NR^aR^b 基の R^a および R^b が「一緒になる」として示されている場合、こ

40

50

れらが互いに共有結合し、環を形成することを意味する。

【化 1】



さらに、2つの「R」基が、それらが結合している原子（1つまたは複数）と「一緒になり」、代わりに環を形成するとして記載される場合、R基は、上で定義した可変部分または置換基に限定されない。

【0016】

基が、「場合により置換された」として記載されるときは常に、その基は非置換であり得るか、あるいは、示された置換基の1つまたは複数により置換され得る。同様に、基が、「非置換または置換」であるとして記載されるときは、置換されるならば、置換基を、示された置換基の1つまたは複数から選択することができる。置換基が何ら示されないならば、示された「場合により置換された」基または「置換された」基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリシクリル基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、（ヘテロアリシクリル）アルキル基、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、シアノ基、ハロゲン基、チオカルボニル基、O-カルバミル基、N-カルバミル基、O-チオカルバミル基、N-チオカルバミル基、C-アミド基、N-アミド基、S-スルホンアミド基、N-スルホンアミド基、C-カルボキシ基、保護されたC-カルボキシ基、O-カルボキシ基、イソシアナト基、チオシアナト基、イソチオシアナト基、ニトロ基、シリル基、スルフェニル基、スルフィニル基、スルホニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、トリハロメタンスルホニル基、トリハロメタンスルホンアミド基、アミノ基、モノ置換アミノ基、および二置換アミノ基、ならびに、それらの保護された誘導体から個々に、かつ、独立して選択される1つまたは複数の基により置換され得ることを意味する。

【0017】

本明細書中で使用される場合、「a」および「b」が整数である「C_a~C_b」は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基における炭素原子の数、あるいは、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロアリシクリル基の環における炭素原子の数を示す。すなわち、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基の環、シクロアルケニル基の環、シクロアルキニル基の環、アリール基の環、ヘテロアリール基の環またはヘテロアリシクリル基の環は、「a」個~「b」個（「b」個を含む）の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C₁~C₄アルキル」基は、1個~4個の炭素を有するすべてのアルキル基、すなわち、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-および(CH₃)₃C-を示す。「a」および「b」が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロアリシクリル基に関して示されないならば、これらの定義において記載される最も広い範囲が想定されるものとする。

【0018】

本明細書中で使用される場合、「アルキル」は、（二重結合または三重結合を有しない）完全に飽和した炭化水素基を構成する直鎖または分岐の炭化水素鎖を示す。アルキル基は1個~20個の炭素原子を有することができる（アルキル基は本明細書中で現れるときは常に、数値範囲、例えば、「1~20」などは、与えられた範囲における各整数を示す；例えば、「1個~20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、20個までの炭素原子（20個の炭素原子を含む）からなり得ることを意味し、だが、本定義はまた、数値範囲が何ら指定されない用語「アルキル」

の存在を包含する)。アルキル基はまた、1個～10個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1個～6個の炭素原子を有する低級アルキルとすることができる。化合物のアルキル基が、「C₁～C₄アルキル」または類似する呼称として呼ばれることがある。単に例としてであるが、「C₁～C₄アルキル」は、1個～4個の炭素原子がアルキル鎖に存在すること、すなわち、アルキル鎖が、メチル、エチル、プロピル、i s o -プロピル、n -ブチル、i s o -ブチル、s e c -ブチルおよびt -ブチルから選択されることを示す。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチルおよびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。アルキル基は置換または非置換であり得る。

【0019】

本明細書中で使用される場合、「アルケニル」は、1つまたは複数の二重結合を直鎖または分岐の炭化水素鎖において含有するアルキル基を示す。アルケニル基は非置換または置換であり得る。

【0020】

本明細書中で使用される場合、「アルキニル」は、1つまたは複数の三重結合を直鎖または分岐の炭化水素鎖において含有するアルキル基を示す。アルキニル基は非置換または置換であり得る。

【0021】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキル」は、(二重結合または三重結合を有しない)完全に飽和した単環式または多環式の環式炭化水素環系を示す。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式で結合することができる。シクロアルキル基は3個～10個の原子を環に含有することができ、または、3個～8個の原子を環に含有することができる。シクロアルキル基は非置換または置換であり得る。典型的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれるが、これらに決して限定されない。

【0022】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルケニル」は、1つまたは複数の二重結合を少なくとも1つの環において含有する単環式または多環式の環式炭化水素環系を示す；だが、2つ以上の二重結合が存在するならば、これらの二重結合は、すべての環の全域にわたる完全に非局在化したπ電子系を形成することができない(そうでない場合、その基は、本明細書中で定義されるように「アリール」であるかもしれない)。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式でつながることができる。シクロアルケニル基は非置換または置換であり得る。

【0023】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキニル」は、1つまたは複数の三重結合を少なくとも1つの環において含有する単環式または多環式の環式炭化水素環系を示す；2つ以上の三重結合が存在するならば、これらの三重結合は、すべての環の全域にわたる完全に非局在化したπ電子系を形成することができない。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式で結合することができる。シクロアルキニル基は非置換または置換であり得る。

【0024】

本明細書中で使用される場合、「アリール」は、すべての環の全域にわたる完全に非局在化したπ電子系を有する炭素環式(すべてが炭素)の単環芳香族環系または多環芳香族環系(2つの炭素環式環が化学結合を共有する縮合環系を含む)を示す。アリール基における炭素原子の数は変わり得る。例えば、アリール基は、C₆～C₁₄アリール基、C₆～C₁₀アリール基、または、C₆アリール基が可能である。アリール基の例には、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンが含まれるが、これらに限定されない。アリール基は置換または非置換であり得る。

【0025】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロアリール」は、1つまたは複数のヘテロ原子(

10

20

30

40

50

すなわち、炭素以外の元素、これには、窒素、酸素および硫黄が含まれるが、これらに限定されない)を含有する単環芳香族環系または多環芳香族環系(完全に非局在化した π 電子系を有する環系)を示す。ヘテロアリール基の環における原子の数は変わり得る。例えば、ヘテロアリール基は4個~14個の原子を環に含有することができ、または、5個~10個の原子を環に含有することができ、または、5個~6個の原子を環に含有することができる。さらに、用語「ヘテロアリール」には、2つの環(例えば、少なくとも1つのアリール環および少なくとも1つのヘテロアリール環、または、少なくとも2つのヘテロアリール環など)が少なくとも1つの化学結合を共有する縮合環系が含まれる。ヘテロアリール環の例には、フラン、フラザン、チオフエン、ベンゾチオフエン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリンおよびトリアジンが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は置換または非置換であり得る。

【0026】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクリル(複素環)」または「ヘテロアリシクリル」は、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員から、18員までの単環式環系、二環式環系および三環式環系で、1個~5個のヘテロ原子と一緒に炭素原子が前記環系を構成するものを示す。しかしながら、複素環は場合により、完全に非局在化した π 電子系がすべての環の全域にわたって存在しないような様式で置かれる1つまたは複数の不飽和結合を含有することができる。ヘテロ原子は炭素以外の元素であり、これには、酸素、イオウおよび窒素が含まれるが、これらに限定されない。複素環はさらに、その定義に、オキソ系およびチオ系(例えば、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミドおよび環状カルバマートなど)を包含させるように、1つまたは複数のカルボニル官能性またはチオカルボニル官能性を含むことができる。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式で結合することができる。加えて、ヘテロ脂環式基における窒素はどれも四級化することができる。ヘテロシクリル基またはヘテロアリシクリル基は非置換または置換であり得る。そのようなヘテロシクリル基またはヘテロアリシクリル基の例には、1, 3-ジオキシシン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジオキソラン、1, 3-ジオキソラン、1, 4-ジオキソラン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチイン、1, 3-オキサチオラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ペペリジンN-オキシド、ペペリジン、ペペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ペペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホンおよびそれらのベンゾ縮合アナログ(例えば、ベンゾイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、および3, 4-メチレンジオキシフェニル)が含まれるが、これらに限定されない。

【0027】

本明細書中で使用される場合、「アラルキル」および「アリール(アルキル)」は、低級アルキレン基を介して置換基としてつながられるアリール基を示す。アラルキルの低級アルキレン基およびアリール基は置換または非置換であり得る。例には、ベンジル、置換されたベンジル、2-フェニルアルキル、3-フェニルアルキルおよびナフチルアルキル

10

20

30

40

50

が含まれるが、これらに限定されない。

【0028】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロアラルキル」および「ヘテロアリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基としてつながられるヘテロアリール基を示す。ヘテロアラルキルの低級アルキレン基およびヘテロアリール基は置換または非置換であり得る。例には、2-チエニルアルキル、3-チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル、イミダゾリルアルキル、ならびに、それらの置換されたアナログ、同様にまた、それらのベンゾ縮合アナログが含まれるが、これらに限定されない。

【0029】

「（ヘテロアリシクリル）アルキル」または「（ヘテロシクリル）アルキル」は、低級アルキレン基を介して置換基としてつながる複素環式基またはヘテロアリシクリル基である。（ヘテロアリシクリル）アルキルの低級アルキレン基およびヘテロシクリル基は置換または非置換であり得る。例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル、（ピペリジン-4-イル）エチル、（ピペリジン-4-イル）プロピル、（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）メチルおよび（1,3-チアジナン-4-イル）メチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0030】

「低級アルキレン基」は、その末端炭素原子を介して分子フラグメントをつなぐために結合を形成する直鎖の連結基である。例には、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）およびブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）が含まれるが、これらに限定されない。低級アルキレン基は、当該低級アルキレン基の1つまたは複数の水素を、「置換された」の定義のところで列挙される置換基（1つまたは複数）により置き換えることによって置換することができる。

【0031】

本明細書中で使用する場合、「アルコキシ」は、式 $-OR$ （式中、Rは、本明細書中に定義されているような、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルである）を示す。アルコキシの限定されない列挙は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソプロポキシ）、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フェノキシおよびベンゾキシである。アルコキシは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0032】

本明細書中で使用される場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基としてつながる水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールを示す。例には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイルおよびアクリルが含まれる。アシルは置換または非置換であり得る。

【0033】

本明細書中で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」は、水素原子の1つまたは複数がヒドロキシル基によって置換されるアルキル基を示す。例となるヒドロキシアルキル基には、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピルおよび2,2-ジヒドロキシエチルが含まれるが、これらに限定されない。ヒドロキシアルキルは置換または非置換であり得る。

【0034】

本明細書中で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子の1つまたは複数がハロゲンによって置換されるアルキル基（例えば、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびトリハロアルキル）を示す。そのような基には、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-クロロ-2-フルオロメチルおよび2-フルオロイソブチルが含まれるが、これらに限定されない。ハロアルキルは置換または非置換であ

10

20

30

40

50

り得る。

【0035】

本明細書中で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、水素原子の1つまたは複数ハロゲンによって置換されるアルコキシ基（例えば、モノハロアルコキシ、ジハロアルコキシおよびトリハロアルコキシ）を示す。そのような基には、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-クロロ-2-フルオロメトキシおよび2-フルオロイソプロトキシが含まれるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは置換または非置換であり得る。

【0036】

本明細書中で使用する場合、「アリールチオ」は、 $RS-$ （式中、Rは、これに限定されないが、フェニルなどのアリールである）を示す。アリールチオは、置換され得るか、または非置換であり得る。

10

【0037】

「スルフェニル」基は、「 SR 」基（式中、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。スルフェニルは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0038】

「スルフィニル」基は、「 $S(=O)R$ 」基（式中、Rは、スルフェニルに関して定義されるのと同じものであることが可能である）を示す。スルフィニルは、置換され得るか、または非置換であり得る。

20

【0039】

「スルホニル」基は、「 SO_2R 」基（式中、Rは、スルフェニルに関して定義されるのと同じものであることが可能である）を示す。スルホニルは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0040】

「 O -カルボキシ」基は、「 $RC(=O)O-$ 」基（式中、Rは、本明細書中に定義されているような、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。 O -カルボキシは、置換され得るか、または非置換であり得る。

30

【0041】

用語「エステル」および「 C -カルボキシ」は、「 $RC(=O)OR$ 」基（式中、Rは、 O -カルボキシに関して定義されるのと同じものであることが可能である）を示す。エステルおよび C -カルボキシは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0042】

「チオカルボニル」基は、「 $CS(=S)R$ 」基（式中、Rは、 O -カルボキシに関して定義されるのと同じものであることが可能である）を示す。チオカルボニルは、置換され得るか、または非置換であり得る。

40

【0043】

「トリハロメタンスルホニル」基は、「 X_3CSO_2- 」基（式中、各Xは、ハロゲンである）を示す。

【0044】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基（式中、各Xは、ハロゲンであり、 R_A は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルである）を示す。

【0045】

50

用語「アミノ」は、本明細書中で使用する場合、 $-NH_2$ 基を示す。

【0046】

本明細書中で使用する場合、用語「ヒドロキシ」は、 $-OH$ 基を示す。

【0047】

「シアノ」基は、「 $-CN$ 」基を示す。

【0048】

用語「アジド」は、本明細書中で使用する場合、 $-N_3$ 基を示す。

【0049】

「イソシアナト」基は、「 $-NCO$ 」基を示す。

【0050】

「チオシアナト」基は、「 $-CNS$ 」基を示す。

【0051】

「イソチオシアナト」基は、「 $-NCS$ 」基を示す。

【0052】

「メルカプト」基は、「 $-SH$ 」基を示す。

【0053】

「カルボニル」基は、 $C=O$ 基を示す。

【0054】

「 S -スルホンアミド」基は、「 $-SO_2N(R_A R_B)$ 」基（式中、 R_A および R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。 S -スルホンアミドは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0055】

「 N -スルホンアミド」基は、「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基（式中、 R および R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。 N -スルホンアミドは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0056】

「 O -カルバミル」基は、「 $-OC(=O)N(R_A R_B)$ 」基（式中、 R_A および R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。 O -カルバミルは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0057】

「 N -カルバミル」基は、「 $ROC(=O)N(R_A)-$ 」基（式中、 R および R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。 N -カルバミルは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0058】

「 O -チオカルバミル」基は、「 $-OC(=S)N(R_A R_B)$ 」基（式中、 R_A および R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。 O -チオカルバミルは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0059】

「 N -チオカルバミル」基は、「 $ROC(=S)N(R_A)-$ 」基（式中、 R および R_A

10

20

30

40

50

R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。N-チオカルバミルは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0060】

「C-アミド」基は、「 $-C(=O)N(R_A R_B)$ 」基（式中、 R_A および R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。C-アミドは、置換され得るか、または非置換であり得る。

10

【0061】

「N-アミド」基は、「 $RC(=O)N(R_A)-$ 」基（式中、 R および R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキル、（ヘテロアリール）アルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である）を示す。N-アミドは、置換され得るか、または非置換であり得る。

【0062】

用語「ハロゲン原子」または「ハロゲン」は、本明細書中で使用される場合、元素周期表の第7欄の放射線安定性原子のいずれか1つ、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素のようなものを意味する。

20

【0063】

置換基の数が指定されないとき（例えば、ハロアルキル）、1つまたは複数の置換基が存在し得る。例えば、「ハロアルキル」は、同じハロゲンまたは異なるハロゲンの1個または複数を含むことができる。別の一例として、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシフェニル」は、1個、2個または3個の原子を含有する同じアルコキシ基または異なるアルコキシ基の1個または複数を含むことができる。

【0064】

本明細書中で使用される場合、どのような保護基、アミノ酸および他の化合物であれ、それらに対する略号は、別途示される場合を除き、それらの一般的な使用法、認められた略号、または、生化学命名法に関する IUPAC-IUB 委員会 (Biochem., 11: 942~944 (1972)) を参照のこと）に従っている。

30

【0065】

用語「ヌクレオシド」は、当業者によって理解されるようなその通常の意味で本明細書中では使用され、複素環式塩基またはその互変異性体に N-グリコシド結合を介して、例えば、プリン系塩基の9位またはピリミジン系塩基の1位を介して結合するなどして結合する置換されていてもよいペントース成分または修飾ペントース成分から構成される化合物を示す。例には、リボース成分を含むリボヌクレオシド、および、デオキシリボース成分を含むデオキシリボヌクレオシドが含まれるが、これらに限定されない。修飾ペントース成分は、酸素原子が炭素により置換されており、かつ／または、炭素がイオウ原子もしくは酸素原子により置換されているペントース成分である。「ヌクレオシド」は、置換された塩基成分および／または糖成分を有することができるモノマーである。加えて、ヌクレオシドを、DNA および／または RNA のより大きいポリマーおよびオリゴマーに組み込むことができる。いくつかの場合において、ヌクレオシドはヌクレオシドアナログ薬物であることが可能である。

40

【0066】

用語「ヌクレオチド」は、当業者によって理解されるようなその通常の意味で本明細書中にて使用され、例えば、5'位においてペントース成分に結合しているリン酸エステルを有するヌクレオシドを示す。

【0067】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環式塩基」は、置換されていてもよいペント

50

ース成分または修飾ペントース成分に結合することができる置換されていてもよい窒素含有ヘテロシクリルを示す。いくつかの実施形態において、複素環式塩基は、置換されていてもよいプリン系塩基、置換されていてもよいピリミジン系塩基、および、置換されていてもよいトリアゾール系塩基（例えば、1, 2, 4-トリアゾール系塩基）から選択することができる。用語「プリン系塩基」は、当業者によって理解されるようなその通常の意味で本明細書中では使用され、その互変異性体を含む。同様に、用語「ピリミジン系塩基」は、当業者によって理解されるようなその通常の意味で本明細書中では使用され、その互変異性体を含む。置換されていてもよいプリン系塩基の限定されない列挙には、プリン、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、キサンチン、アロキサンチン、7-アルキルグアニン（例えば、7-メチルグアニン）、テオブロミン、カフェイン、尿酸およびイソグアニンが含まれる。ピリミジン系塩基の例には、シトシン、チミン、ウラシル、5, 6-ジヒドロウラシルおよび5-アルキルシトシン（例えば、5-メチルシトシン）が含まれるが、これらに限定されない。置換されていてもよいトリアゾール系塩基の一例が1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。複素環式塩基の他の限定されない例には、ジアミノプリン、8-オキソ-N⁶-アルキルアデニン（例えば、8-オキソ-N⁶-メチルアデニン）、7-デアザキサンチン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、N⁴, N⁴-エタノシトシン、N⁶, N⁶-エタノ-2, 6-ジアミノプリン、5-ハロウラシル（例えば、5-フルオロウラシルおよび5-ブロモウラシル）、プソイドイソシトシン、イソシトシン、イソグアニン、ならびに、米国特許第5, 432, 272号および同第7, 125, 855号（これらは、さらなる複素環式塩基を開示するという限定された目的のために参照によって本明細書中に組み込まれる）に記載される他の複素環式塩基が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、複素環式塩基はアミン保護基またはエノール保護基により場合により置換されることが可能である。

【0068】

用語「-N-結合アミノ酸」は、主鎖アミノ基またはモノ置換アミノ基を介して示された成分に結合しているアミノ酸を示す。アミノ酸が-N-結合アミノ酸において結合しているとき、主鎖アミノ基またはモノ置換アミノ基の一部である水素の1つは存在せず、アミノ酸は窒素を介して結合している。N-結合アミノ酸は、置換されるか、または非置換であることが可能である。

【0069】

用語「-N-結合アミノ酸エステル誘導体」は、主鎖カルボン酸基がエステル基に変換されているアミノ酸を示す。いくつかの実施形態において、エステル基は、アルキル-O-C(=O)-、シクロアルキル-O-C(=O)-、アリール-O-C(=O)-およびアリール(アルキル)-O-C(=O)-から選択される式を有する。エステル基の限定されない列挙には、下記の置換および非置換バージョン：メチル-O-C(=O)-、エチル-O-C(=O)-、n-プロピル-O-C(=O)-、イソプロピル-O-C(=O)-、n-ブチル-O-C(=O)-、イソブチル-O-C(=O)-、tert-ブチル-O-C(=O)-、ネオペンチル-O-C(=O)-、シクロプロピル-O-C(=O)-、シクロブチル-O-C(=O)-、シクロペンチル-O-C(=O)-、シクロヘキシル-O-C(=O)-、フェニル-O-C(=O)-、ベンジル-O-C(=O)-、およびナフチル-O-C(=O)-が含まれる。N-結合アミノ酸エステル誘導体は、置換されるか、または非置換であることが可能である。

【0070】

用語「-O-結合アミノ酸」は、その主鎖カルボン酸基からのヒドロキシを介して示された成分に結合しているアミノ酸を示す。アミノ酸が-O-結合アミノ酸において結合しているとき、その主鎖カルボン酸基からのヒドロキシの一部である水素は存在せず、アミノ酸は酸素を介して結合している。O-結合アミノ酸は、置換されるか、または非置換であることが可能である。

【0071】

本明細書中で使用する場合、用語「アミノ酸」は、これらに限定されないが、α-アミ

10

20

30

40

50

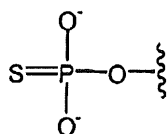
ノ酸、β-アミノ酸、γ-アミノ酸およびδ-アミノ酸を含めた、任意のアミノ酸（標準アミノ酸および非標準アミノ酸の両方）を示す。好適なアミノ酸の例には、これらに限定されないが、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンが含まれる。好適なアミノ酸のさらなる例には、これらに限定されないが、オルニチン、ハイプシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、γ-アミノ酪酸、シトルリン、β-アラニン、α-エチルグリシン、α-プロピルグリシンおよびノルロイシンが含まれる。

【0072】

10

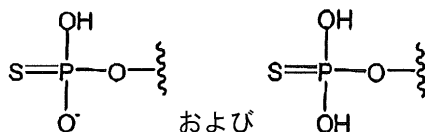
用語「ホスホロチオアート」および「ホスホチオアート」は、一般式

【化2】



の化合物、そのプロトン化した形態（例えば、

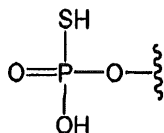
【化3】



20

）、ならびにその互変異性体（例えば、

【化4】



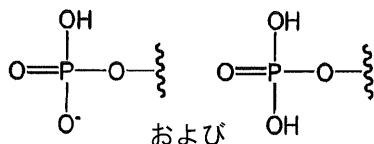
）を示す。

【0073】

30

本明細書中で使用する場合、用語「ホスファート」は、当業者によって理解されるようなその通常の意味で使用され、そのプロトン化した形態（例えば、

【化5】



）を含む。本明細書中で使用する場合、用語「モノホスファート」、「ジホスファート」、および「トリホスファート」は、当業者が理解するようなそれらの通常の意味で使用され、プロトン化した形態を含む。

40

【0074】

用語「保護基」（“protecting group”および“protecting groups”）は、本明細書中で使用される場合、どのような原子または原子団であれ、分子における既存の基が、望ましくない化学反応を受けることを防止するために分子に付加される原子または原子団を示す。保護基成分の様々な例が、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons（1999）に記載され、また、J. F. W. McOmie、Protective Groups in Organic Chemistry、Plenum Press（1973）に記

50

載されている（これらはともに本明細書により、好適な保護基を開示するという限定された目的のために参照によって組み込まれる）。保護基成分は、保護基が特定の反応条件に対して安定であり、かつ、この技術分野から知られている方法論を使用して好都合な段階で容易に除かれるような様式で選ぶことができる。保護基の限定されない列挙には、ベンジル；置換されたベンジル；アルキルカルボニル（例えば、*t*-ブトキシカルボニル（BOC）、アセチル、またはイソブチリル）；アリールアルキルカルボニル、およびアリールアルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）；置換されたメチルエーテル（例えば、メトキシメチルエーテル）；置換されたエチルエーテル；置換されたベンジルエーテル；テトラヒドロピラニルエーテル；シリル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリルオキシメチル、[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル、または*t*-ブチルジフェニルシリル）；エステル（例えば、ベンゾアートエステル）；カルボナート（例えば、メトキシメチルカルボナート）；スルホナート（例えば、トシラート、メシラート）；非環状ケタール（例えば、ジメチルアセタール）；環状ケタール（例えば、1, 3-ジオキサンまたは1, 3-ジオキソラン系、および本明細書中に記載されるもの）；非環状アセタール；環状アセタール（例えば、本明細書中に記載されるもの）；非環状ヘミアセタール；環状ヘミアセタール；および環状ジチオケタール（例えば、1, 3-ジチアンまたは1, 3-ジチオラン）；オルトエステル（例えば、本明細書中に記載されるオルトエステル）およびトリアリールメチル基（例えば、トリチル；モノメトキシトリチル（MMTr）；4, 4'-ジメトキシトリチル（DMTr）；4, 4', 4'-トリメトキシトリチル（TMTr）；および本明細書中に記載されるトリアリールメチル基）が含まれる。

【0075】

用語「医薬的に許容され得る塩」は、化合物の塩であって、それが投与される生物に対する著しい刺激を引き起こさず、かつ、当該化合物の生物学的活性および性質を無効にしないものを示す。いくつかの実施形態において、そのような塩は化合物の酸付加塩である。医薬用の塩を、化合物を無機酸と反応することによって、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸または臭化水素酸）、硫酸、硝酸およびリン酸と反応することによって得ることができる。医薬用の塩はまた、化合物を有機酸と反応することによって、例えば、脂肪族または芳香族のカルボン酸またはスルホン酸など、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、サリチル酸またはナフタレンスルホン酸と反応することによって得ることができる。医薬用の塩はまた、化合物を塩基と反応させて、塩を形成することによって、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩など）、有機塩基（例えば、ジシクロヘキシルアミン、*N*-メチル-*D*-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、C₁~C₇アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミンなど）の塩、および、アミノ酸（例えば、アルギニンおよびリシン）との塩などを形成することによって得ることができる。

【0076】

本出願において使用される用語および表現ならびにそれらの変化形は、とりわけ添付された請求項では、別途明示的に述べられる場合を除き、限定的であるとは対照的に、変更可能であるとして解釈されなければならない。前記の例として、用語“including”（を含めて；が含まれる）は、“including, without limitation”（限定されないが、・・・を含めて；[これには、] 限定されないが、・・・が含まれる）、または、“including but not limited to”（限定されないが、・・・を含めて；[これには、・・・] が含まれるが、これらに限定されない）などを意味するように読み取らなければならない；用語“comprising”（を含む）は、本明細書中で使用される場合、“including”（を包含

する)、“containing”(を含有する)、または、“characterized by”(によって特徴づけられる)と同義であり、包括的または変更可能であり、かつ、列挙されていないさらなる要素または方法工程を除外しない；用語“having”(を有する)は、“having at least”(を少なくとも有する)として解釈されなければならない；用語“includes”(を含む／包含する)は、“includes but is not limited to”(を包含するが、これらに限定されない；が含まれるが、これらに限定されない)として解釈されなければならない；用語“example”(例)は、議論されている事項の例示的な事例を提供するために使用され、その網羅的または限定的な列挙を提供するためには使用されない；また、“preferably”(好ましくは)、“preferred”(好ましい)、“desired”(所望される)または“desirable”(望ましい)のような用語、および、類似する意味の表現の使用は、ある特定の特徴が、本発明の構造または機能にとって決定的であること、または、不可欠であること、または、それどころか、重要であることを暗示するように理解されるのではなく、それよりはむしろ、本発明の特定の実施形態では利用されることがあるか、または、特定の実施形態では利用されなくてもよい代替的または付加的な特徴を強調することが単に意図されるように理解されなければならない。加えて、用語“comprising”は、表現“having at least”または表現“including at least”(を少なくとも含む)と同義的に解釈されるものとする。プロセスに関連して使用されるとき、用語“comprising”は、そのプロセスが、列挙された工程を少なくとも含み、しかし、さらなる工程を含み得ることを意味する。化合物、組成物またはデバイスに関連して使用されるとき、用語“comprising”は、その化合物、組成物またはデバイスが、列挙された特徴または構成要素を少なくとも含み、しかし、さらなる特徴または構成要素もまた含み得ることを意味する。また、接続詞“and”(および、ならびに)によりつながれる一群の事項は、そのような事項の1つ1つがそのグループ分けに存在することを要求するように読み取られるべきはなく、むしろ、明示的に別途述べられる場合を除き、“and/or”(および(ならびに)／または(もしくは、あるいは))として読み取られなければならない。同様に、接続詞“or”(または、もしくは、あるいは)によりつながれる一群の事項は、もっぱらその群の中において相互的に排他的であることを要求するように読み取られるべきはなく、むしろ、明示的に別途述べられる場合を除き、“and/or”(および(ならびに)／または(もしくは、あるいは))として読み取られなければならない。

【0077】

実質的にどのような複数形および／または単数形の用語であれ、本明細書中における複数形および／または単数形の用語の使用に関しても、当業者は、文脈および／または適用に対して適切であるように、複数形から単数形に、および／または、単数形から複数形に言い換えることができる。様々な単数形／複数形の入れ換えが明確化のために本明細書中では明示的に示されることがある。不定冠詞の“a”または“an”は、複数であることを除外しない。単一のプロセッサまたは他のユニットは、請求項において列挙されるいくつかの事項の機能を実行する場合がある。ある特定の処置が、相互に異なる従属請求項において列挙されるというただそれだけのことにより、このことは、これらの処置の組合せが都合よく使用され得ないことは示していない。請求項における参照記号はどれも、範囲を限定するように解釈してはならない。

【0078】

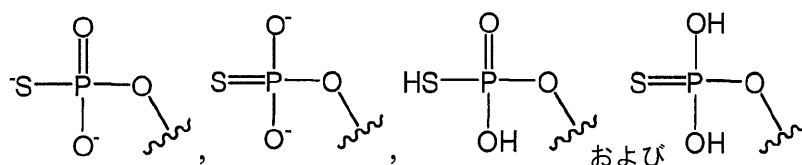
1つまたは複数のキラル中心を有する本明細書中に記載されるどの化合物においても、絶対的立体化学が明示的に示されないならば、それぞれの中心が独立して、R-立体配置またはS-立体配置またはそれらの混合であり得ることが理解される。したがって、本明細書中に提供される化合物はエナンチオマー的に純粋であり得るか、エナンチオマー的に濃縮され得るか、ラセミ体混合物であり得るか、ジアステレオマー的に純粋であり得るか、ジアステレオマー的に濃縮され得るか、または、立体異性混合物であり得る。加えて、

EまたはZとして定義され得る幾何異性体を生じさせる1つまたは複数の二重結合を有する本明細書中に記載されるどの化合物においても、それぞれの二重結合が独立して、EまたはZまたはそれらの混合であり得ることが理解される。

【0079】

同様に、記載されるどのような化合物においても、すべての互変異性形態もまた含まれることが意図されることが理解される。例えば、ホスファート基およびホスホロチオアート基のすべての互変異性体が含まれることが意図される。ホスホロチオアートの互変異性体の例には、下記のものが含まれる：

【化6】



さらに、この技術分野で知られている複素環式塩基のすべての互変異性体が、天然型および非天然型のプリン系塩基およびピリミジン系塩基の互変異性体を含めて、含まれることが意図される。

【0080】

本明細書中に開示される化合物が結合価を満たしていない場合、その結合価は水素またはその同位体（例えば、水素-1（プロチウム）および水素-2（重水素））により満たされるものとすることが理解されるものとする。

【0081】

本明細書中に記載される化合物は同位体標識され得ることが理解される。同位体（例えば、重水素など）による置換は、より大きい代謝安定性から生じるある種の治療的利点（例えば、増大したインビボ半減期または低下した投薬量要求など）をもたらす場合がある。化合物構造において表されるようなそれぞれの化学元素には、前記元素の同位体がどのようなものであれ、前記元素の同位体が含まれ得る。例えば、化合物構造において、水素原子が、当該化合物に存在することが明示的に開示され得るか、または理解され得る。水素原子が存在し得る化合物のどの位置においても、その水素原子は、水素の同位体がどのようなものであれ、水素の同位体であることが可能であり、これには、水素-1（プロチウム）および水素-2（重水素）が含まれるが、これらに限定されない。したがって、化合物に対する本明細書中の参照は、文脈が明確に別途規定する場合を除き、すべての可能な同位体形態を包含する。

【0082】

本明細書中に記載される方法および組合せは、多形体としてもまた知られている結晶性形態（これは、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む）、非晶質相、塩、溶媒和物および水和物を含むことが理解される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、医薬的に許容される溶媒（例えば、水またはエタノールなど）との溶媒和形態で存在する。他の実施形態において、本明細書中に記載される化合物は非溶媒和形態で存在する。溶媒和物は化学量論的量または非化学量論的量のどちらかの溶媒を含有しており、医薬的に許容される溶媒（例えば、水またはエタノールなど）との結晶化プロセスの期間中に形成される場合がある。溶媒が水であるとき、水和物が形成され、または、溶媒がアルコールであるとき、アルコールが形成される。加えて、本明細書中に提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、本明細書中に提供される化合物および方法の目的のためには非溶媒和形態と同等であると見なされる。

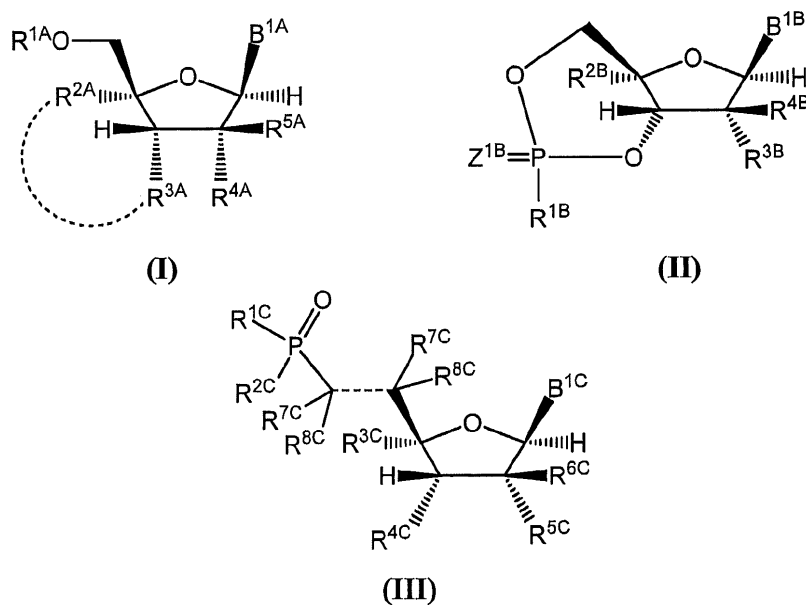
【0083】

ある範囲の値が提供される場合、当該範囲の上限および下限、ならびに、当該範囲の上限と下限との間におけるそれぞれの挟まれた値が、実施形態において包含される。

【0084】

化合物

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、式（I）、式（II）、および式（III）から選択される化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩【化7】



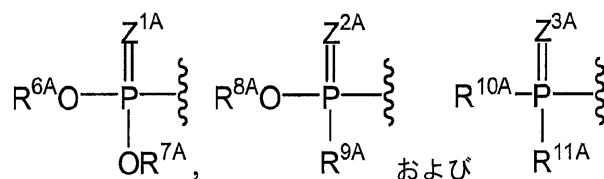
10

20

式中、

B^{1A}、B^{1B}およびB^{1C}は独立して、置換されていてもよい複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である；R^{1A}は、水素、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいO-結合アミノ酸、

【化8】



30

から選択することができる；

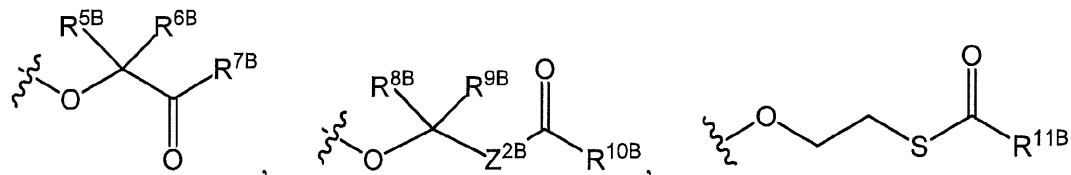
式（I）の破線（-----）が、単結合であるとき、R^{2A}は、CH₂であることが可能であり、R^{3A}は、O（酸素）であることが可能である；

式（I）の破線（-----）が、非存在であるとき、R^{2A}は、置換されていてもよいC₁~6アルキル、置換されていてもよいC₂~6アルケニル、置換されていてもよいC₂~6アルキニル、置換されていてもよいC₃~6シクロアルキル、置換されていてもよい-O-C₁~6アルキル、置換されていてもよい-O-C₃~6アルケニル、置換されていてもよい-O-C₃~6アルキニルおよびシアノから選択することができ、R^{3A}は、OH、-OC(=O)R['],^Aおよび置換されていてもよいO-結合アミノ酸から選択することができる；

40

R^{1B}は、O⁻、OH、

【化 9】

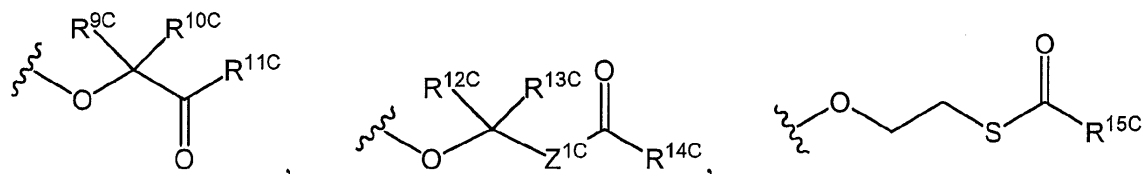


、置換されていてもよいN-結合アミノ酸および置換されていてもよいN-結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる；

R^{1C} および R^{2C} は独立して、O⁻、OH、置換されていてもよいC₁ ~ 6 アルコキシ

10

【化 10】

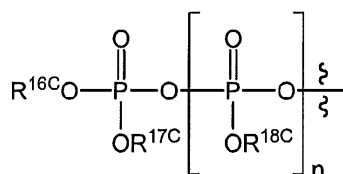


、置換されていてもよいN-結合アミノ酸および置換されていてもよいN-結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる；あるいは

R^{1C} は、

20

【化 11】



であることが可能であり、R^{2C} は、O⁻またはOHであることが可能である；

R^{2B} および R^{3C} は独立して、置換されていてもよいC₁ ~ 6 アルキル、置換されていてもよいC₂ ~ 6 アルケニル、置換されていてもよいC₂ ~ 6 アルキニル、置換されていてもよい-O-C₁ ~ 6 アルキル、置換されていてもよい-O-C₃ ~ 6 アルケニル、置換されていてもよい-O-C₃ ~ 6 アルキニル、置換されていてもよいC₃ ~ 6 シクロアルキルおよびシアノから選択することができる；

30

R^{4C} は、OH、-OC(=O)R^{'C} および置換されていてもよいO-結合アミノ酸から選択することができる；

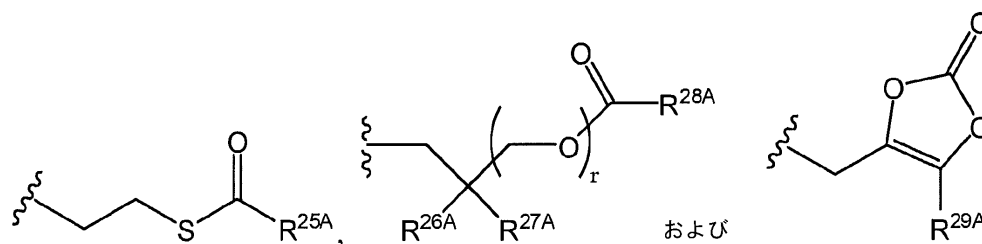
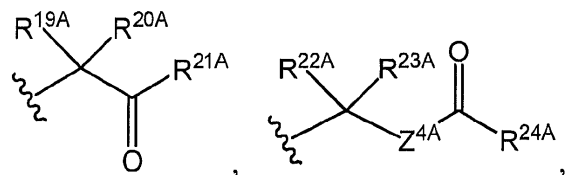
R^{4A}、R^{3B} および R^{5C} は独立して、ハロゲンであることが可能である；

R^{5A}、R^{4B} および R^{6C} は独立して、水素またはハロゲンであることが可能である；

R^{6A}、R^{7A} および R^{8A} は独立して、非存在、水素、置換されていてもよいC₁ ~ 24 アルキル、置換されていてもよいC₂ ~ 24 アルケニル、置換されていてもよいC₂ ~ 24 アルキニル、置換されていてもよいC₃ ~ 6 シクロアルキル、置換されていてもよいC₃ ~ 6 シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール (C₁ ~ 6 アルキル)、置換されていてもよい*- (CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁ ~ 24 アルキル、置換されていてもよい*- (CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₁ ~ 24 アルケニル、

40

【化 1 2】

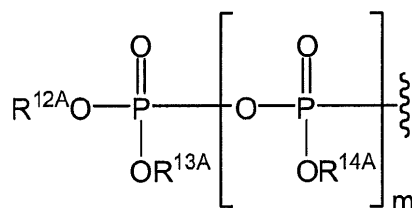


10

から選択することができる；あるいは

R^{6A} は、

【化 1 3】

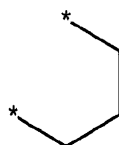


20

であることが可能であり、R^{7A} は、非存在または水素であることが可能である；あるいは

R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、置換されていてもよい

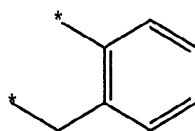
【化 1 4】



30

および置換されていてもよい

【化 1 5】



から選択される成分を形成することができ、ただし、この場合、R^{6A} および R^{7A} につ

40

ながっている酸素と、リンと、該成分とは、6員～10員環系を形成する；
R^{9A} は独立して、置換されていてもよい C₁～₂₄ アルキル、置換されていてもよい C₂～₂₄ アルケニル、置換されていてもよい C₂～₂₄ アルキニル、置換されていてもよい C₃～₆ シクロアルキル、置換されていてもよい C₃～₆ シクロアルケニル、NR^{30A}、置換されていてもよい N-結合アミノ酸および置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる；

R^{10A} および R^{11A} は独立して、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である；

R^{12A}、R^{13A} および R^{14A} は独立して、非存在または水素であることが可能である；

50

各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} および各 R^{18A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルまたはアルコキシであることが可能である；

R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{8B} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10C} 、 R^{12C} および R^{13C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる；

R^{21A} 、 R^{24A} 、 R^{7B} 、 R^{10B} 、 R^{11C} および R^{14C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_{1 \sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O-$ アリールから選択することができる；

R^{25A} 、 R^{29A} 、 R^{11B} および R^{15C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる；

R^{16C} 、 R^{17C} および R^{18C} は独立して、非存在または水素であることが可能である；

R^{26A} および R^{27A} は独立して、 $-C \equiv N$ 、または $C_{2 \sim 8}$ オルガニルカルボニル、 $C_{2 \sim 8}$ アルコキシカルボニルおよび $C_{2 \sim 8}$ オルガニルアミノカルボニルから選択される置換されていてもよい置換基であることが可能である；

R^{28A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニルから選択することができる；

R^{30A} および R^{31A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニルから選択することができる；

式 (I I I) について、----- は、単結合または二重結合であることが可能である；

----- が、単結合であるとき、各 R^{7C} および各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンであることが可能である；

----- が、二重結合であるとき、各 R^{7C} は、非存在であり、各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンであることが可能である；

$R^{''A}$ および $R^{''C}$ は独立して、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ -アルキルであることが可能である；

m および n は独立して、0 または 1 であることが可能である；

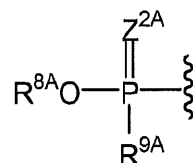
p および q は独立して、1、2 および 3 から選択することができる；

r は、1 または 2 であることが可能である；

Z^1A 、 Z^2A 、 Z^3A 、 Z^4A 、 Z^1B 、 Z^2B および Z^1C は独立して、O または S であることが可能である；

ただし、式 (I) の破線 (-----) が非存在であり； R^1A が、

【化 16】



(式中、 R^8A は、非置換の $C_{1 \sim 4}$ アルキル、またはハロゲンもしくはメチルでパラ置換されていてもよいフェニルであり、 R^9A は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニンおよびプロリンから選択されるアミノ酸のメチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、ベンジルエステルまたはフェニルエステルである) であり； R^3A が、OH であり； R^4A

が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロまたは水素であり； B^{1A} が、非置換のウラシルであるとき； R^{2A} は、 $-OCH_3$ とすることができない；

ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロであり； B^{1A} が、非置換のシトシンであるとき； R^{2A} は、アレニルとすることができない；

ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、水素であり； B^{1A} が、非置換のチミンであるとき； R^{2A} は、置換されていてもよいN-アミドで置換されている C_1 アルキルとすることができない（例えば、 $-NC(=O)CF_3$ ）；

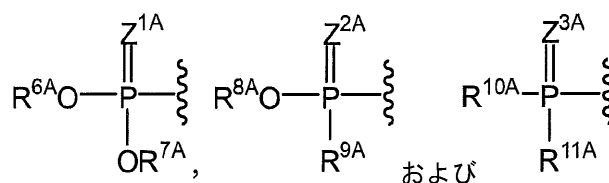
ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロであり； B^{1A} が、非置換のシトシンであるとき； R^{2A} は、エチニルとすることができない

に関連する。

【0085】

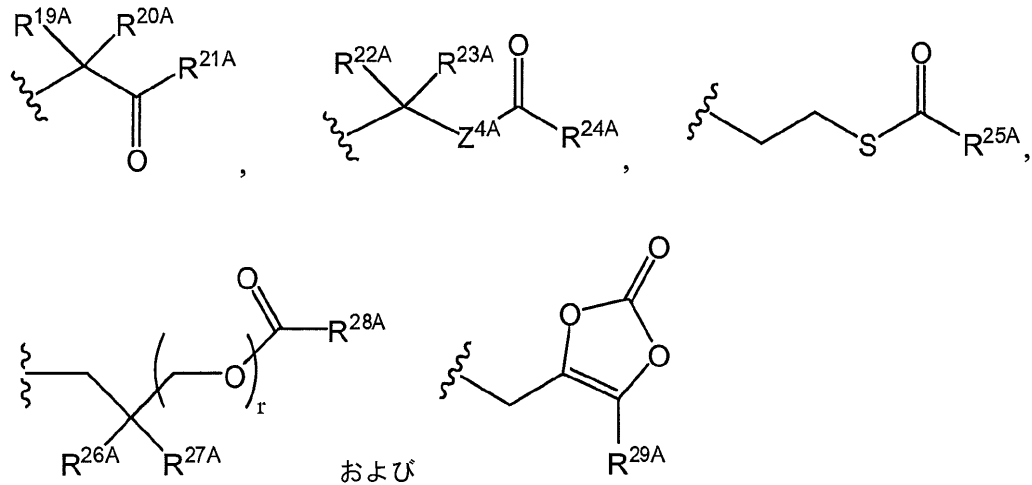
いくつかの実施形態において、化合物は、式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩であることが可能であり、ただし、この場合、 B^{1A} は、置換されていてもよい複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^{1A} は、水素、

【化17】



から選択することができる；式（I）の破線（-----）が、単結合であるとき、 R^{2A} は、 CH_2 であり、 R^{3A} は、O（酸素）である；式（I）の破線（-----）が、非存在であるとき、 R^{2A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルおよびシアノから選択することができ、 R^{3A} は、OHである； R^{4A} は、ハロゲンであることが可能である； R^{5A} は、水素またはハロゲンであることが可能である； R^{6A} 、 R^{7A} および R^{8A} は独立して、非存在、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 24$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 24$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）、置換されていてもよい $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_1 \sim 24$ アルキル、置換されていてもよい $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_1 \sim 24$ アルケニル、

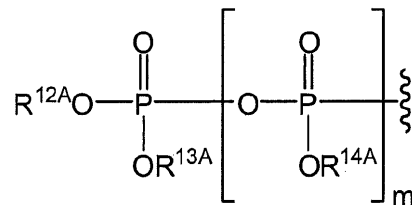
【化 1 8】



10

から選択することができ、あるいは R^{6A} は、

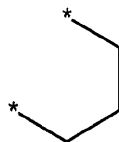
【化 1 9】



20

であることが可能であり、 R^{7A} は、非存在または水素であることが可能である；あるいは R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、置換されていてもよい

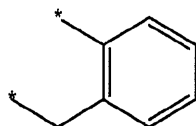
【化 2 0】



30

および置換されていてもよい

【化 2 1】



から選択される成分を形成することができ、ただし、この場合、 R^{6A} および R^{7A} につながっている酸素と、リンと、成分とは、6員～10員環系を形成する； R^{9A} は独立して、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニル、 $NR^{30A}R^{31A}$ 、置換されていてもよい N-結合アミノ酸および置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； R^{10A} および R^{11A} は独立して、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である； R^{12A} 、 R^{13A} および R^{14A} は独立して、非存在または水素であることが可能である；各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} および各 R^{18A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルまたはアルコキシであることが可能である； R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} および R^{23A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択する

40

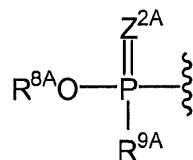
50

ことができる； R^{21A} および R^{24A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O-$ アリールから選択することができる； R^{25A} および R^{29A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる； R^{26A} および R^{27A} は独立して、 $-C \equiv N$ 、または $C_2 \sim 8$ オルガニルカルボニル、 $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニルおよび $C_2 \sim 8$ オルガニルアミノカルボニルから選択される置換されていてもよい置換基であることが可能である； R^{28A} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ -アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 24$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 24$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルケニルから選択することができる； R^{30A} および R^{31A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ -アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 24$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 24$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルケニルから選択することができる； m は、0または1であることが可能である； p および q は独立して、1、2および3から選択することができる； r は、1または2であることが可能である； Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} および Z^{4A} は独立して、OまたはSであることが可能である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、本明細書中で示される構造を有することができ、ただし、式(I)の破線(-----)が非存在であり； R^{1A} が、

【化22】

10

20



(式中、 R^{8A} は、非置換の $C_1 \sim 4$ アルキル、またはハロゲンもしくはメチルでパラ置換されていてもよいフェニルであり、 R^{9A} は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニンおよびプロリンから選択されるアミノ酸のメチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、 n -ブチルエステル、ベンジルエステルまたはフェニルエステルである)であり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロまたは水素であり； B^{1A} が、非置換のウラシルであるとき； R^{2A} は、 $-OCH_3$ とすることができない；ただし、式(I)の破線(-----)が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロであり； B^{1A} が、非置換のシトシンであるとき； R^{2A} は、アレニルとすることができない；ただし、式(I)の破線(-----)が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、水素であり； B^{1A} が、非置換のチミンであるとき； R^{2A} は、 N -アミドで置換されている C_1 アルキルとすることができない；ただし、式(I)の破線(-----)が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロであり； B^{1A} が、非置換のシトシンであるとき； R^{2A} は、エチニルとすることができない。

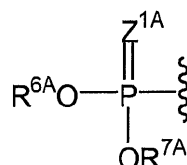
30

40

【0086】

いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、

【化23】



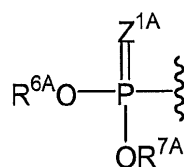
50

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} はともに、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} はともに、非存在であることが可能である。また他の実施形態において、少なくとも1つの R^{6A} および R^{7A} は、非存在であることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、少なくとも1つの R^{6A} および R^{7A} は、水素であることが可能である。 R^{6A} および/または R^{7A} が、非存在であるとき、関連づけられる酸素（1つまたは複数）は負荷電を有することを当業者は理解する。例えば、 R^{6A} が、非存在であるとき、 R^{6A} と関連づけられる酸素は、負荷電を有する。いくつかの実施形態において、 Z^{1A} は、O（酸素）であることが可能である。他の実施形態において、 Z^{1A} は、S（硫黄）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、モノホスファートであることが可能である。他の実施形態において、 R^{1A} は、モノチオホスファートであることが可能である。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、 R^{1A} が、
【化24】



20

であるとき、 R^{6A} および R^{7A} の一方は、水素であることが可能であり、 R^{6A} および R^{7A} の他方は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の一方は、水素であることが可能であり、 R^{6A} および R^{7A} の他方は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の両方は独立して、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) から選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の両方は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の両方は、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} は独立して、下記の置換されていてもよいバージョンであることが可能である：ミリストレイル、ミリスチル、パルミトレイル、パルミチル、サピエニル、オレイル、エライジル、バクセニル、リノレイル、 α -リノレニル、アラキドニル、エイコサペンタエニル、エルシル、ドコサヘキサエニル、カプリリル、カプリル、ラウリル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、リグノセリル、およびセロチル。

30

40

【0088】

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも1つは、 $*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1 \sim 24}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} はともに、 $*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1 \sim 24}$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、各 R^{15A} および各 R^{16A} は、水素である。他の実施形態において、 R^{15A} および R^{16A} の少なくとも1つは、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルである。他の実施形態において、 R^{15A} および R^{16A} の少なくとも1つは、アルコキシ（例えば、ベンゾキシ）である。いくつかの実施形態において、 p は、1であることが可能である。他の実施形態において、 p は

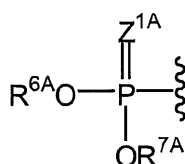
50

【 0 0 8 9 】

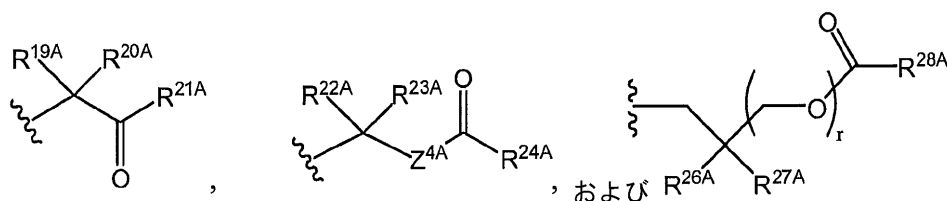
10

【 0 0 9 0 】

20



【化 2 6】

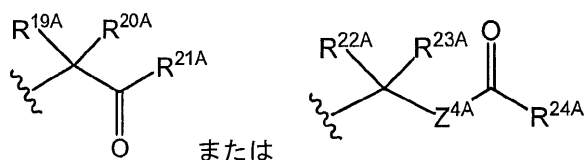


30

40

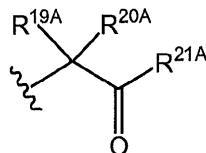
【 0 0 9 1 】

【化 2 7】



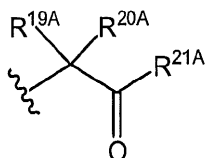
50

【化 2 8】



であることが可能である。R^{6A} および R^{7A} の 1 つまたは両方が、

【化 2 9】



10

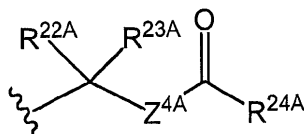
であるとき、R^{19A} および R^{20A} は独立して、水素、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる；R^{21A} は、水素、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい -O-C₁ ~ C₄ アルキルおよび置換されていてもよい -O-アリールから選択することができる。いくつかの実施形態において、R^{19A} および R^{20A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、R^{19A} および R^{20A} の少なくとも 1 つは、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルまたは置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、R^{21A} は、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、R^{21A} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。また他の実施形態において、R^{21A} は、置換されていてもよい -O-C₁ ~ C₄ アルキルまたは置換されていてもよい -O-アリールであることが可能である。

20

【0092】

いくつかの実施形態において、R^{6A} および R^{7A} の両方は、

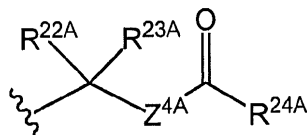
【化 3 0】



30

であることが可能である。R^{6A} および R^{7A} の 1 つまたは両方が、

【化 3 1】



40

であるとき、R^{22A} および R^{23A} は独立して、水素、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる；R^{24A} は独立して、水素、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい -O-C₁ ~ C₄ アルキルおよび置換されていてもよい -O-アリールから選択することができる；Z^{4A} は独立して、O（酸素）または S（硫黄）であることが可能である。いくつかの実施形態において、R^{22A} および R^{23A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、R^{22A} および R^{23A} の少なくとも 1 つは、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルまたは置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、R^{24A} は、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、R^{24A} は

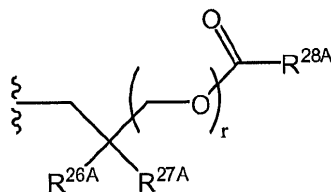
50

、置換されていてもよいアリールであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{24A} は、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim 24}$ アルキルまたは置換されていてもよい $-O-$ アリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 Z^{4A} は、O（酸素）であることが可能である。他の実施形態において、 Z^{4A} は、S（硫黄）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の1つまたは両方は、イソプロピルカルボニルオキシメチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の1つまたは両方は、ピバロイルオキシメチルであることが可能である。

【0093】

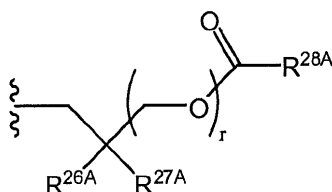
いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の両方は、
【化32】

10



であることが可能である。 R^{6A} および R^{7A} の1つまたは両方が、
【化33】

20



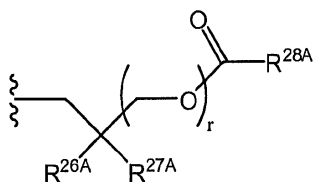
であるとき、 R^{26A} および R^{27A} は独立して、 $-C\equiv N$ 、または $C_{2\sim 8}$ オルガニルカルボニル、 $C_{2\sim 8}$ アルコキシカルボニルおよび $C_{2\sim 8}$ オルガニルアミノカルボニルから選択される置換されていてもよい置換基であることが可能である； R^{28A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニルから選択することができる； r は、1または2であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{26A} は、 $-C\equiv N$ であることが可能であり、 R^{27A} は、置換されていてもよい $C_{2\sim 8}$ アルコキシカルボニル、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ であることが可能である。他の実施形態において、 R^{26A} は、 $-C\equiv N$ であることが可能であり、 R^{27A} は、置換されていてもよい $C_{2\sim 8}$ オルガニルアミノカルボニル、例えば、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ および $-C(=O)NHCH_2CH_2$ フェニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{26A} および R^{27A} の両方は、置換されていてもよい $C_{2\sim 8}$ オルガニルカルボニル、例えば、 $-C(=O)CH_3$ であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{26A} および R^{27A} の両方は、置換されていてもよい $C_{1\sim 8}$ アルコキシカルボニル、例えば、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ および $-C(=O)OCH_3$ であることが可能である。このパラグラフにおいて記載されているものを含めていくつかの実施形態において、 R^{28A} は、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{28A} は、メチルまたはtert-ブチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 r は、1であることが可能である。他の実施形態において、 r は、2であることが可能である。

30

40

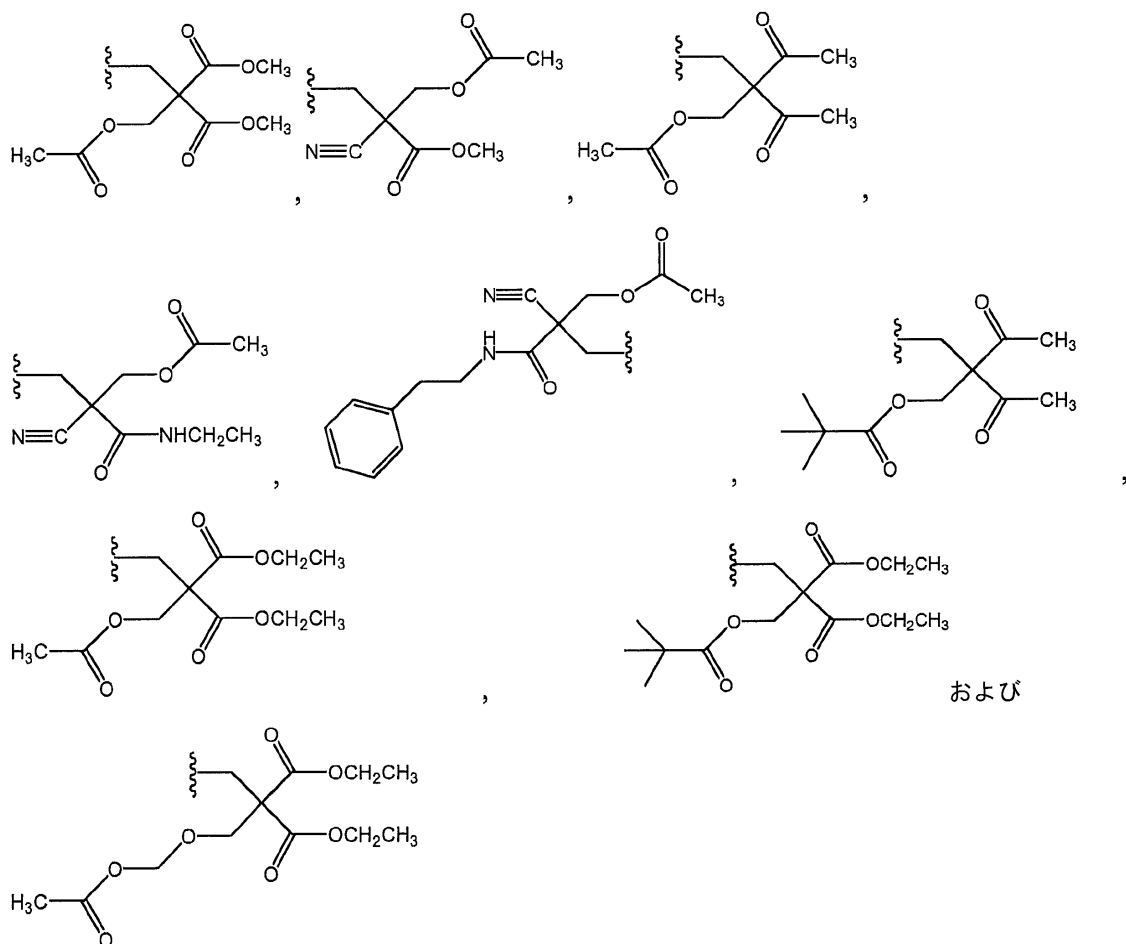
【0094】

【化 3 4】



の例には、これらに限定されないが、下記が含まれる。

【化 3 5】



【0095】

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} はともに、置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも1つは、置換されていてもよいアリールであることが可能である。例えば、 R^{6A} および R^{7A} の両方は、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいナフチルであることが可能である。置換されているとき、置換されたアリールは、1、2、3 または 3 つ超の置換基で置換することができる。2 つ超の置換基が存在するとき、置換基は、同じまたは異なることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも1つが、置換されたフェニルであるとき、置換されたフェニルは、パラ、オルトまたはメタ置換されたフェニルであることが可能である。

【0096】

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} はともに、置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも1つは、置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) であることが可能である。例えば、 R^{6A} および R^{7A} の両方は、置換されていても

10

20

30

40

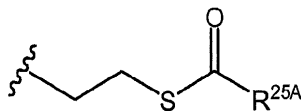
50

よいベンジルであることが可能である。置換されているとき、置換されたベンジル基は、1、2、3または3つ超の置換基で置換することができる。2つ超の置換基が存在するとき、置換基は、同じまたは異なることが可能である。いくつかの実施形態において、アリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) のアリール基は、パラー、オルトーまたはメター置換されたフェニルであることが可能である。

【0097】

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} はともに、

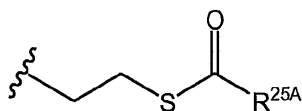
【化36】



10

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも1つは、

【化37】



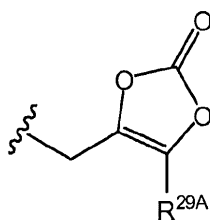
であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{25A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{25A} は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{25A} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{25A} は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）であることが可能である。

20

【0098】

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} はともに、

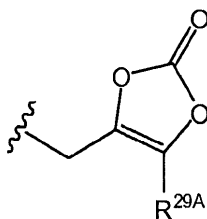
【化38】



30

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} の少なくとも1つは、

【化39】



40

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{29A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{29A} は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{29A} は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブ

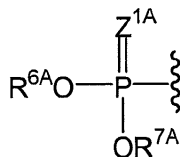
50

チルおよびトープチルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{29A} は、置換されていてもよいアリール、例えば、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよいナフチルであることが可能である。

【0099】

いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、

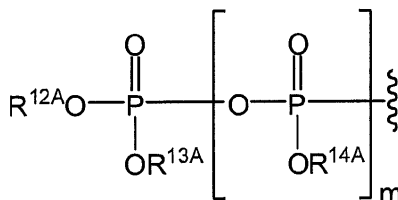
【化40】



10

であることが可能である； R^{6A} は、

【化41】



であることが可能である； R^{7A} は、非存在または水素であることが可能である； R^{12A} 、 R^{13A} および R^{14A} は独立して、非存在または水素であることが可能である； m は、0または1であることが可能である。いくつかの実施形態において、 m は、0であることが可能であり、 R^{7A} 、 R^{12A} および R^{13A} は独立して、非存在または水素であることが可能である。他の実施形態において、 m は、1であることが可能であり、 R^{7A} 、 R^{12A} 、 R^{13A} および R^{14A} は独立して、非存在または水素であることが可能である。 m が、0であるとき、 R^{6A} は、ジホスファート（ Z^{1A} が酸素であるとき）、または α -チオジホスファート（ Z^{1A} が硫黄であるとき）であることが可能であることを当業者は理解する。同様に、 m が、1であるとき、 R^{6A} は、トリホスファート（ Z^{1A} が酸素であるとき）、または α -チオトリホスファート（ Z^{1A} が硫黄であるとき）であることが可能であることを当業者は理解する。

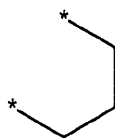
20

30

【0100】

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、置換されていてもよい

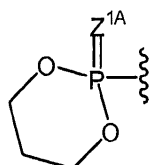
【化42】



を形成することができる。例えば、 R^{1A} は、置換されていてもよい

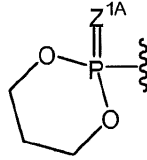
40

【化43】



であることが可能である。置換されているとき、環は、1回、2回、3回または3回を超えて置換することができる。複数の置換基で置換されているとき、置換基は、同じまたは異なることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1A} が、

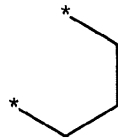
【化 4 4】



であるとき、環は、置換されていてもよいアリール基および／または置換されていてもよいヘテロアリールで置換することができる。好適なヘテロアリールの一例は、ピリジニルである。いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、置換されていてもよい

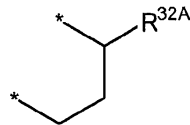
10

【化 4 5】



例えば、

【化 4 6】



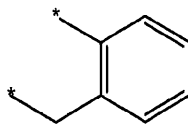
20

を形成することができ、式中、 R^{32A} は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルであることが可能である。

【0 1 0 1】

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、置換されていてもよい

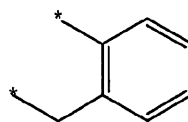
【化 4 7】



30

を形成することができ、ただし、この場合、 R^{6A} および R^{7A} につながっている酸素と、リンと、成分とは、6員～10員環系を形成する。置換されていてもよい

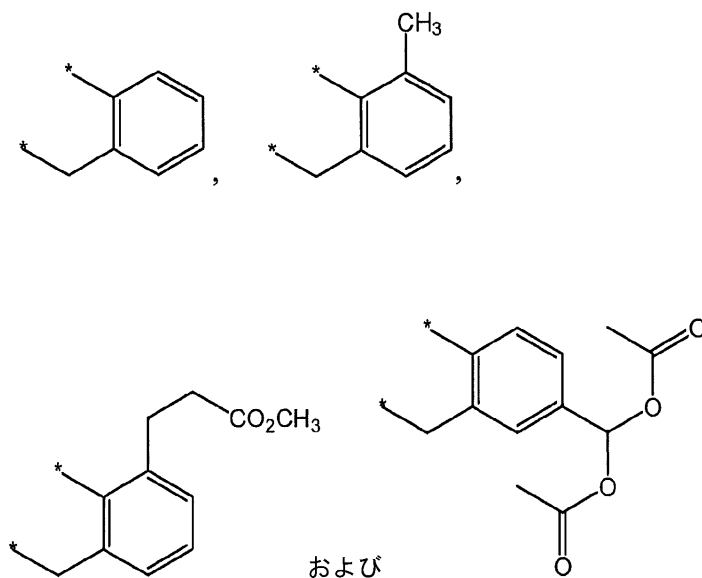
【化 4 8】



40

の例には、

【化 4 9】



が含まれる。

【0102】

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} は、同じであることが可能である。

いくつかの実施形態において、 R^{6A} および R^{7A} は、異なることが可能である。

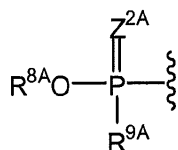
【0103】

いくつかの実施形態において、 Z^{1A} は、酸素であることが可能である。他の実施形態において、 Z^{1A} は、硫黄であることが可能である。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、

【化 5 0】



であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{8A} は、非存在、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニルから選択することができる； R^{9A} は独立して、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニルから選択することができる。

【0105】

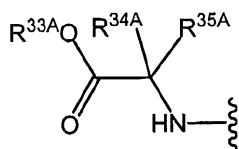
いくつかの実施形態において、 R^{8A} は、水素であることが可能であり、 R^{9A} は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキルであることが可能である。好適な $C_{1 \sim 6}$ アルキルの例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）が含まれる。他の実施形態において、 R^{8A} は、水素であることが可能であり、 R^{9A} は、 $NR^{30A}R^{31A}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{30} および R^{31} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されてい

てもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルケニルから選択することができる。

【0106】

いくつかの実施形態において、 R^{8A} は、非存在または水素であることが可能である； R^{9A} は、置換されていてもよい N -結合アミノ酸または置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である。他の実施形態において、 R^{8A} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である； R^{9A} は、置換されていてもよい N -結合アミノ酸または置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である。また他の実施形態において、 R^{8A} は、置換されていてもよいヘテロアリールであることが可能である； R^{9A} は、置換されていてもよい N -結合アミノ酸または置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{9A} は、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンおよびそれらのエステル誘導体から選択することができる。置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体の例には、下記の置換されていてもよいバージョンが含まれる：アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステル。いくつかの実施形態において、 R^{9A} は、構造

【化51】



を有することができ、式中、 R^{33A} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) および置換されていてもよいハロアルキルから選択することができる； R^{34A} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) から選択することができる； R^{35A} は、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキルであることが可能である；あるいは R^{34A} および R^{35A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成することができる。

【0107】

R^{34A} が置換されているとき、 R^{34A} は、 N -アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、 O -カルボキシ、およびアミノから選択される1個または複数の置換基で置換することができる。いくつかの実施形態において、 R^{34A} は、非置換の $C_1 \sim 6$ -アルキル、例えば、本明細書中に記載されるものであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{34A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{34A} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{33A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）。いくつかの実施形態において、 R^{33A} は、メチルまたはイソプロピルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{33A} は、エチルまたはネオペンチルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{33A} は、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが

可能である。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。一実施形態において、 R^{33A} は、置換されていてもよいシクロヘキシルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{33A} は、置換されていてもよいアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^{33A} は、置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{33A} は、置換されていてもよいベンジルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{33A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、例えば、 CF_3 であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{35A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{35A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルであることが可能である。一実施形態において、 R^{35A} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{34A} および R^{35A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成することができる。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。 R^{34A} および R^{35A} のために選択される基によって、 R^{34A} および R^{35A} が結合している炭素は、キラル中心であり得る。いくつかの実施形態において、 R^{34A} および R^{35A} が結合している炭素は、(R) -キラル中心であり得る。他の実施形態において、 R^{34A} および R^{35A} が結合している炭素は、(S) -キラル中心であり得る。

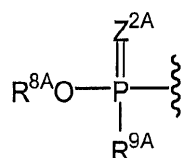
10

20

【0108】

いくつかの実施形態において、 R^{1A} が、

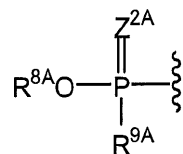
【化52】



であるとき、 Z^{2A} は、O (酸素) であることが可能である。他の実施形態において、 R^{1A} が、

30

【化53】



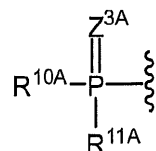
であるとき、 Z^{2A} は、S (硫黄) であることが可能である。

【0109】

40

いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、

【化54】

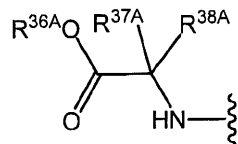


であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{10A} および R^{11A} はともに、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{10A} およ

50

び R^{11A} は独立して、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンおよびそれらのエステル誘導体から選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{10A} および R^{11A} は、下記の置換されていてもよいバージョンであることが可能である：アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステル。いくつかの実施形態において、 R^{10A} および R^{11A} は、独立して、構造

【化 5 5】



を有することができ、式中、 R^{36A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ -シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ -アルキル) および置換されていてもよいハロアルキルから選択することができる； R^{37A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ -シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 -アリール、置換されていてもよい C_{10} -アリール および置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ -アルキル) から選択することができる； R^{38A} は、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ -アルキルであることが可能である；あるいは R^{37A} および R^{38A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ -シクロアルキルを形成することができる。

【0110】

R^{37A} が置換されているとき、 R^{37A} は、N-アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、O-カルボキシ、およびアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換することができる。いくつかの実施形態において、 R^{37A} は、非置換の $C_{1\sim6}$ -アルキル、例えば、本明細書中に記載されるものであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{37A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{37A} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{36A} は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）。いくつかの実施形態において、 R^{36A} は、メチルまたはイソプロピルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{36A} は、エチルまたはネオペンチルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{36A} は、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ -シクロアルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ -シクロアルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。一実施形態において、 R^{36A} は、置換されていてもよいシクロヘキシルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{36A} は、置換されていてもよいアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^{36A} は、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ -アルキル) であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{36A} は、置換されていてもよいベンジルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{36A} は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -ハロアルキル、例えば、 CF_3 であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{38A} は、水素であることが可能である。他の実施形態に

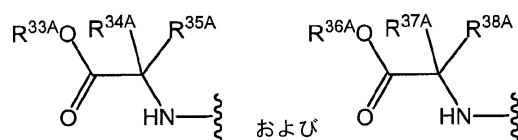
において、 R^{38A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルであることが可能である。一実施形態において、 R^{38A} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{37A} および R^{38A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルを形成することができる。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。 R^{37A} および R^{38A} のために選択される基によって、 R^{37A} および R^{38A} が結合している炭素は、キラル中心であり得る。いくつかの実施形態において、 R^{37A} および R^{38A} が結合している炭素は、(R)-キラル中心であり得る。他の実施形態において、 R^{37A} および R^{38A} が結合している炭素は、(S)-キラル中心であり得る。

10

【0111】

好適な

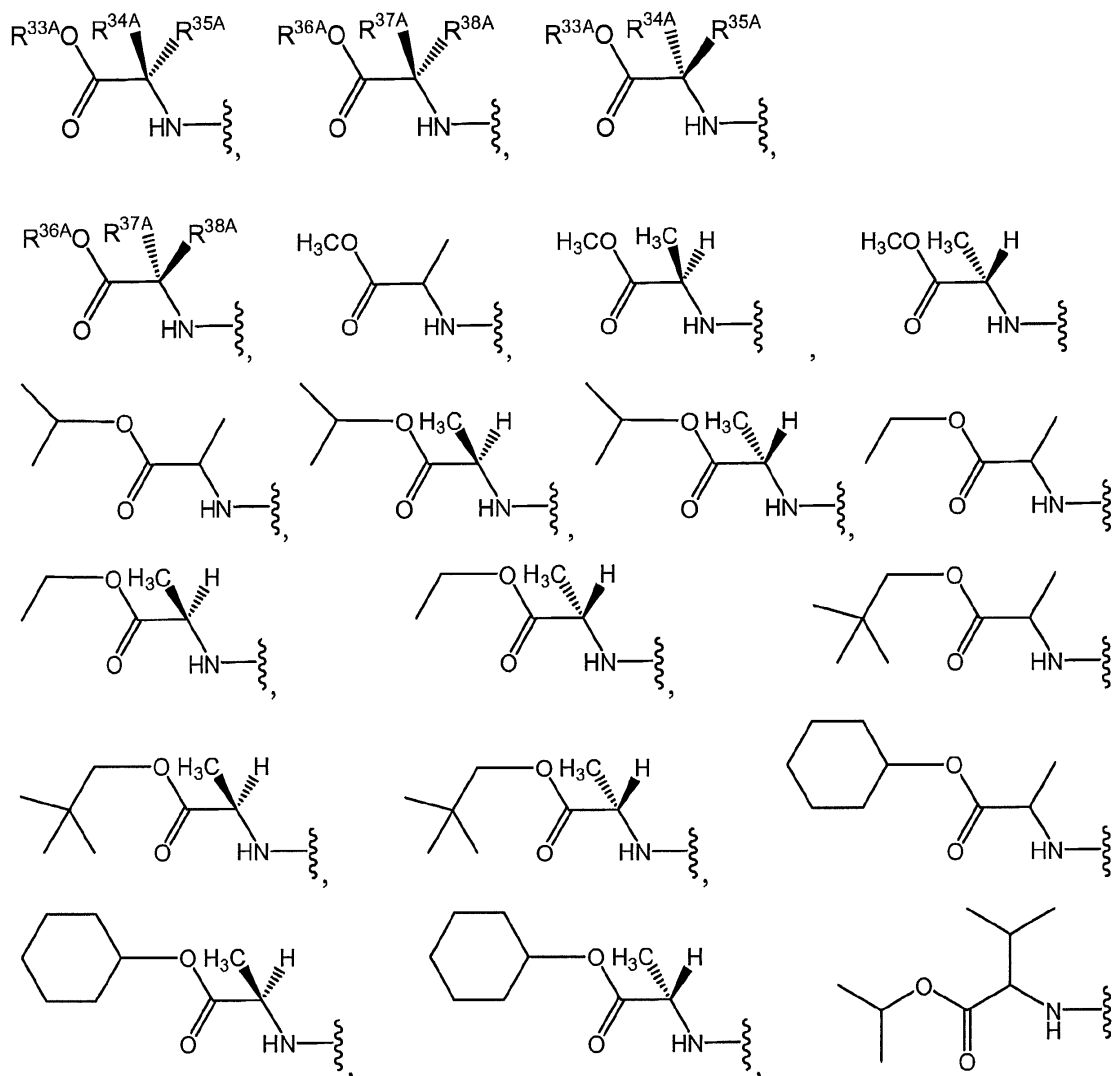
【化56】



基の例には、下記が含まれる。

20

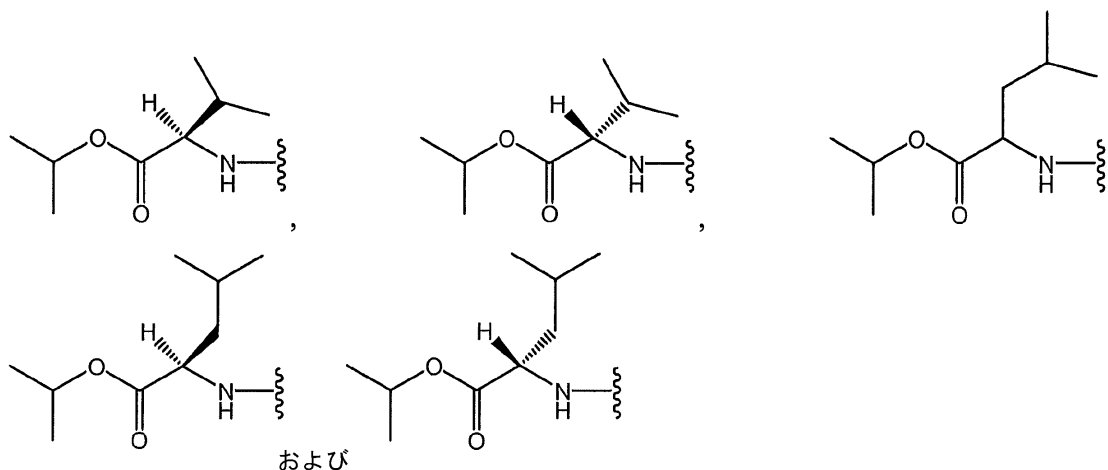
【化57】



30

40

50



10

【0112】

いくつかの実施形態において、 R^{10A} および R^{11A} は、同じであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{10A} および R^{11A} は、異なることが可能である。

【0113】

いくつかの実施形態において、 Z^3A は、O（酸素）であることが可能である。他の実施形態において、 Z^3A は、S（硫黄）であることが可能である。

20

【0114】

いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、置換されていてもよいアシルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{1A} は、 $-C(=O)R^{39A}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{39A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 12$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 12$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 12$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_5 \sim 8$ シクロアルケニル、置換されていてもよい $C_6 \sim 10$ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル)、置換されていてもよいヘテロアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) および置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_1 \sim 6$ アルキル) から選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{39A} は、置換された $C_1 \sim 12$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{39A} は、非置換の $C_1 \sim 12$ アルキルであることが可能である。

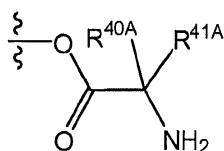
30

【0115】

また他の実施形態において、 R^{1A} は、置換されていてもよいO-結合アミノ酸であることが可能である。好適なO-結合アミノ酸の例には、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンが含まれる。好適なアミノ酸のさらなる例には、これらに限定されないが、オルニチン、ハイプシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 α -エチルグリシン、 α -プロピルグリシンおよびノルロイシンが含まれる。いくつかの実施形態において、O-結合アミノ酸は、構造

40

【化58】

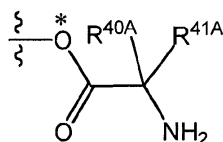


を有することができ、式中、 R^{40A} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル

50

、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) から選択することができる; R^{41A} は、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキルであることが可能である; あるいは R^{40A} および R^{41A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成することができる。 R^{1A} が、置換されていてもよい O -結合アミノ酸であるとき、式 (I) の $R^{1A}O$ -の酸素は、置換されていてもよい O -結合アミノ酸の一部であることを当業者は理解する。例えば、 R^{1A} が、

【化 5 9】



10

であるとき、「*」と共に示される酸素は、式 (I) の $R^{1A}O$ -の酸素である。

【0116】

R^{40A} が置換されているとき、 R^{40A} は、 N -アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、 O -カルボキシ、およびアミノから選択される 1 個または複数の置換基で置換することができる。いくつかの実施形態において、 R^{40A} は、非置換の $C_1 \sim 6$ -アルキル、例えば、本明細書中に記載されるものであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{40A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{40A} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{41A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{41A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルであることが可能である。一実施形態において、 R^{41A} は、メチルであることが可能である。 R^{40A} および R^{41A} のために選択される基によって、 R^{40A} および R^{41A} が結合している炭素は、キラル中心であり得る。いくつかの実施形態において、 R^{40A} および R^{41A} が結合している炭素は、 (R)-キラル中心であり得る。他の実施形態において、 R^{40A} および R^{41A} が結合している炭素は、 (S)-キラル中心であり得る。

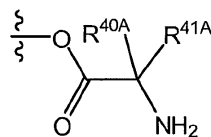
20

30

【0117】

好適な

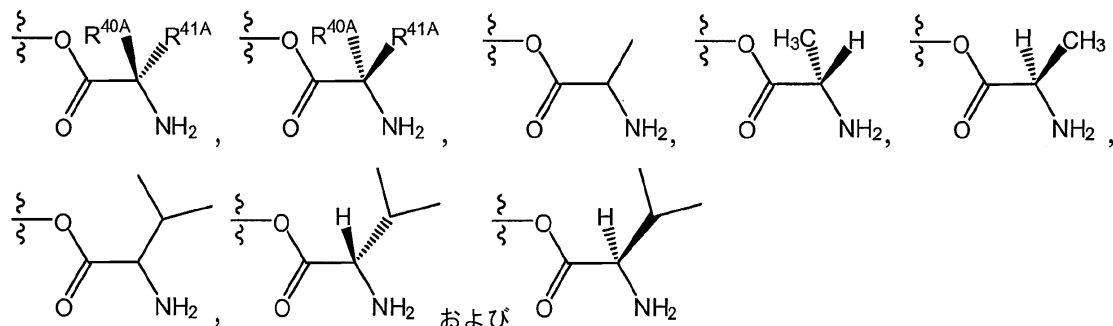
【化 6 0】



の例には、下記が含まれる。

40

【化 6 1】



10

【0118】

いくつかの実施形態において、破線（-----）は、単結合であることが可能であり、 R^{2A} は、 CH_2 であることが可能であり、 R^{3A} は、O（酸素）であることが可能である。破線（-----）が単結合であり、 R^{2A} が、 CH_2 であり、 R^{3A} が、O（酸素）であるとき、ペントース環の4'-炭素および3'-炭素を含む4員環が形成される。他の実施形態において、破線（-----）は、非存在であることが可能であり、 R^{2A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルおよびシアノから選択することができ、 R^{3A} は、OH、 $-O-C(=O)-R^{4A}$ および置換されていてもよいO-結合アミノ酸から選択することができる。

20

【0119】

様々な基は、ペントース環の4'位に結合することができる。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。好適な $C_1 \sim 6$ アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）が含まれる。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。例えば、 R^{2A} は、ハロゲン置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、アルコキシ置換された $C_1 \sim 6$ アルキルまたはスルフェニル置換された $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、 $-C_1 \sim 6$ アルキル-S- $C_1 \sim 6$ アルキル）であることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、非置換の $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。例えば、 R^{2A} は、エテニル、プロペニルまたはアレニルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{2A} は、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、非置換の $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。好適な $C_2 \sim 6$ アルキニルには、エチニルおよびプロピニルが含まれる。なおもさらに他の実施形態において、 R^{2A} は、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、非置換の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの限定されない列挙には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、

30

40

50

置換された $-O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、非置換の $-O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。好適な $O-C_1 \sim 6$ アルキル基の例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキソキシ（分岐型および直鎖型）が含まれる。他の実施形態において、 R^{2A} は、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、置換された $-O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、非置換の $-O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{2A} は、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、置換された $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2A} は、非置換の $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^{2A} は、シアノであることが可能である。

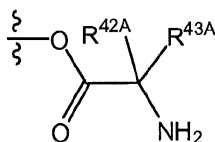
10

【0120】

ペントース環の3'位へと結合する基は、変化することができる。パラグラフ[0120]のものを含めていくつかの実施形態において、 R^{3A} は、OHであることが可能である。パラグラフ[0120]のものを含めて他の実施形態において、 R^{3A} は、置換されていてもよいO-結合アミノ酸であることが可能である。好適なO-結合アミノ酸の例には、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンが含まれる。好適なアミノ酸のさらなる例には、これらに限定されないが、オルニチン、ハイプシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 α -エチルグリシン、 α -プロピルグリシンおよびノルロイシンが含まれる。いくつかの実施形態において、O-結合アミノ酸は、構造

20

【化62】



30

を有することができ、式中、 R^{42A} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）から選択することができる； R^{43A} は、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキルであることが可能である；あるいは R^{42A} および R^{43A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成することができる。

【0121】

R^{42A} が置換されているとき、 R^{42A} は、N-アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、O-カルボキシ、およびアミノから選択される1個または複数の置換基で置換することができる。いくつかの実施形態において、 R^{42A} は、非置換の $C_1 \sim 6$ -アルキル、例えば、本明細書中に記載されるものであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{42A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{42A} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{43A} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{43A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび*tert*-ブチルであることが可能である。一実施形態において、 R^{43A} は、メチルであることが可能である。 R^{42A} および R^{43A} のために選択される基によって、

40

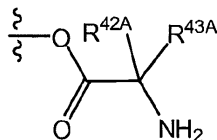
50

R^{42A} および R^{43A} が結合している炭素は、キラル中心であり得る。いくつかの実施形態において、 R^{42A} および R^{43A} が結合している炭素は、(R)−キラル中心であり得る。他の実施形態において、 R^{42A} および R^{43A} が結合している炭素は、(S)−キラル中心であり得る。

【0122】

好適な

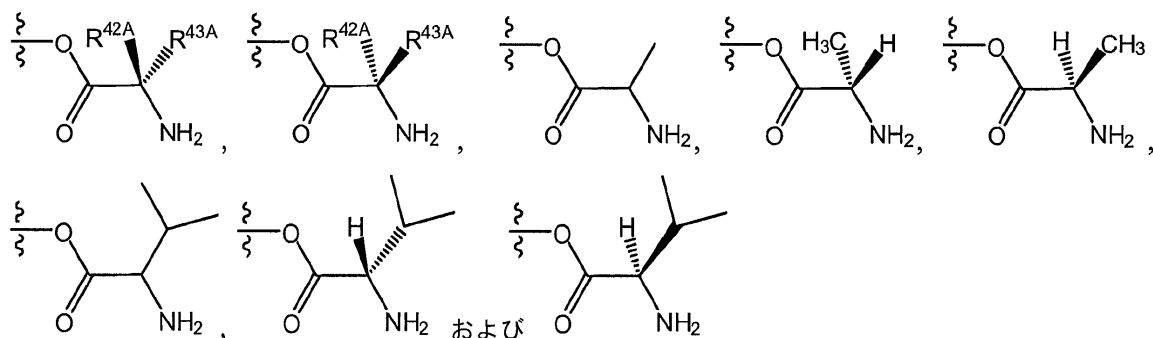
【化63】



10

の例には、下記が含まれる。

【化64】



20

【0123】

パラグラフ [0120] のものを含めてまた他の実施形態において、 R^{3A} は、 $-OC(=O)R^{''A}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 $R^{''A}$ は、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^{''A}$ は、置換された $C_{1\sim 8}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^{''A}$ は、非置換の $C_{1\sim 8}$ アルキルであることが可能である。パラグラフ [0120] のものを含めてまた他の実施形態において、 R^{3A} は、置換されていてもよい $-O$ −アシルであることが可能である。パラグラフ [0120] のものを含めてなおさらに他の実施形態において、 R^{3A} は、 $-OC(=O)R^{44A}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{44A} は、置換されていてもよい $C_{1\sim 12}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 12}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 12}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{5\sim 8}$ シクロアルケニル、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim 6}$ アルキル)、置換されていてもよいヘテロアリール ($C_{1\sim 6}$ アルキル) および置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_{1\sim 6}$ アルキル) から選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{44A} は、置換された $C_{1\sim 12}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{44A} は、非置換の $C_{1\sim 12}$ アルキルであることが可能である。

30

40

【0124】

様々な置換基は、ペントース環の 2' 位において存在することができる。いくつかの実施形態において、 R^5A は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^5A は、ハロゲン、例えば、フルオロであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^4A は、ハロゲン、例えば、フルオロであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^5A は、水素であることが可能であり、 R^4A は、ハロゲンであることが可能である。他の実施形態において、 R^4A および R^5A はともに、ハロゲンであることが可能である。

50

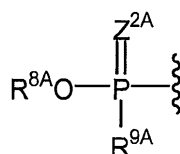
【0125】

いくつかの実施形態において、——は、単結合であることが可能であり、 R^{4A} は、フルオロであることが可能であり、 R^{5A} は、水素であることが可能であり、 R^{2A} は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、——は、単結合であることが可能であり、 R^{4A} は、フルオロであることが可能であり、 R^{5A} は、水素であることが可能であり、 R^{2A} は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであることが可能であり、 B^{1A} は、シトシンであることが可能である。

【0126】

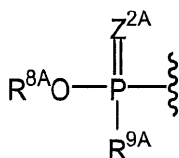
いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、メトキシとすることができない。いくつかの実施形態において、 B^{1A} が、置換または非置換ウラシルであるとき、 R^{2A} は、メトキシとすることができない。いくつかの実施形態において、 B^{1A} は、置換または非置換シトシンである。他の実施形態において、 B^{1A} は、置換または非置換チミンである。また他の実施形態において、 B^{1A} は、非置換のウラシルとすることができない。いくつかの実施形態において、 Z^{1A} が、

【化65】



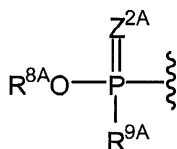
であるとき、 R^{2A} は、メトキシとすることができず、式中、 R^{8A} は、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルまたはパラ置換されたフェニルである； R^{9A} は、置換されていてもよいN-結合アミノ酸または置換されていてもよいN-結合アミノ酸エステル誘導体である。いくつかの実施形態において、 Z^{1A} が、

【化66】



であるとき、 R^{2A} は、メトキシとすることができない。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、アルコキシとすることができない（例えば、 Z^{1A} が、

【化67】



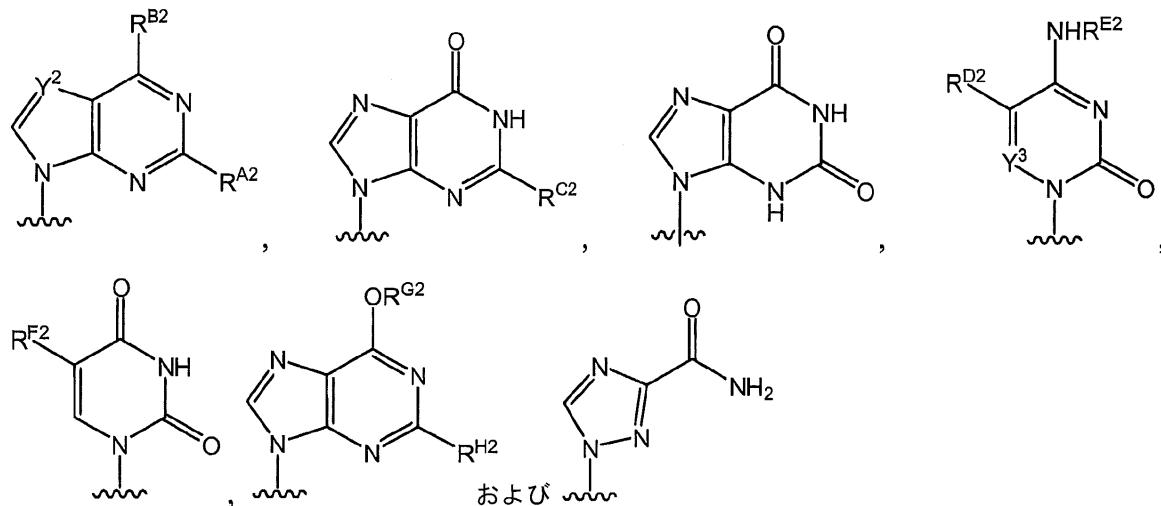
であるとき）。いくつかの実施形態において、 R^{2A} が、非置換のアルケニルまたは非置換のアルキニルであるとき、 B^{1A} は、シトシンとすることができない。いくつかの実施形態において、 R^{2A} が、置換されていてもよいアルキルであるとき、 B^{1A} は、チミンとすることができない。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、非置換のアルコキシ（例えば、メトキシ）、置換されていてもよいアルケニル（例えば、アレニル）、非置換のアルキニル（例えば、エチニル）、または非ハロゲン置換基で置換された C_1 アルキルとすることができない。いくつかの実施形態において、 R^{2A} は、非置換のアルコキシ（例えば、メトキシ）、置換されていてもよいアルケニル（例えば、アレニル）、置換されていてもよいアルキニル（例えば、エチニル）、または非ハロゲン置換基で置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルとすることができない。いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、Hとすることができない。いくつかの実施形態において、 B^{1A} が、置換されていてもよいシ

トシンまたは置換されていてもよいチミンであるとき、 R^{1A} は、Hとすることができない。

【0127】

様々な置換されていてもよい複素環式塩基は、ペントース環に結合することができる。いくつかの実施形態において、アミン基および／またはアミノ基の1つまたは複数、好適な保護基で保護し得る。例えば、アミノ基は、アミン基および／またはアミノ基をアミドまたはカルバマートに変換することによって保護し得る。いくつかの実施形態において、置換されていてもよい複素環式塩基、または1つもしくは複数の保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基は、下記の構造

【化68】

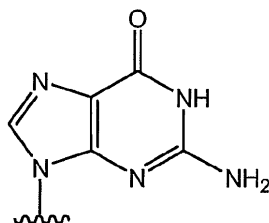


の1つを有することができ、式中、 R^{A2} は、水素、ハロゲンおよび NHR^{J2} から選択することができ、ただし、この場合、 R^{J2} は、水素、 $-C(=O)R^{K2}$ および $-C(=O)OR^{L2}$ から選択することができる； R^{B2} は、ハロゲンまたは NHR^{W2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{W2} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{M2}$ および $-C(=O)OR^{N2}$ から選択することができる； R^{C2} は、水素または NHR^{O2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{O2} は、水素、 $-C(=O)R^{P2}$ および $-C(=O)OR^{Q2}$ から選択することができる； R^{D2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルキニルから選択することができる； R^{E2} は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{R2}$ および $-C(=O)OR^{S2}$ から選択することができる； R^{F2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルキニルから選択することができる； Y^2 および Y^3 は独立して、N（窒素）または CR^{I2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{I2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルキニルから選択することができる； R^{G2} は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルであることが可能である； R^{H2} は、水素または NHR^{T2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{T2} は独立して、水素、 $-C(=O)R^{U2}$ および $-C(=O)OR^{V2}$ から選択することができる； R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} および R^{V2} は独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルケニル、 $C_{6\sim10}$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール（ $C_{1\sim6}$ アルキル）、ヘテロアリール（ $C_{1\sim6}$ アルキル）および

ヘテロアリシクリル ($C_1 \sim 6$ アルキル) から選択することができる。いくつかの実施形態において、上に示した構造は、1つまたは複数の水素を、「置換された」の定義について提供した置換基の列挙から選択される置換基で置き換えることによって修飾することができる。

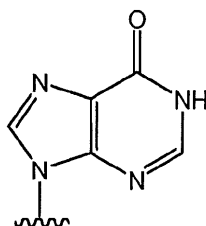
【0128】

いくつかの実施形態において、 B^{1A} は、
【化69】



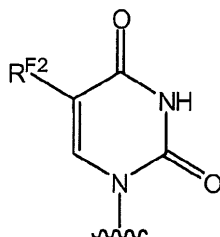
10

であることが可能である。他の実施形態において、 B^{1A} は、
【化70】



20

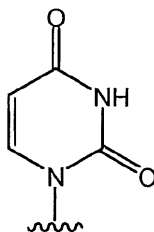
であることが可能である。また他の実施形態において、 B^{1A} は、
【化71】



30

例えば、

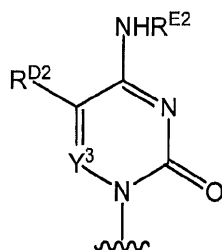
【化72】



40

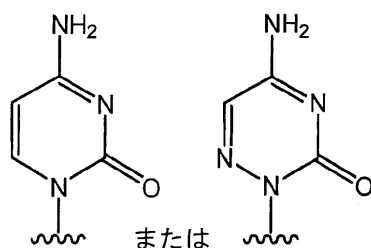
であることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 B^{1A} は、

【化 7 3】



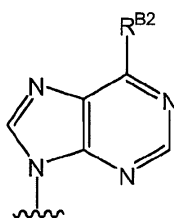
例えば、

【化 7 4】



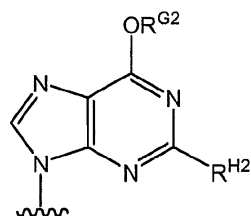
であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{D2} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 B^{1A} は、

【化 7 5】



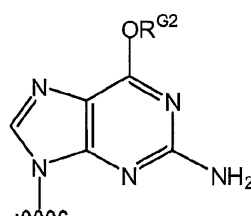
であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{B2} は、 NH_2 であることが可能である。他の実施形態において、 R^{B2} は、 NHR^{W2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{W2} は、 $-C(=O)R^{M2}$ または $-C(=O)OR^{N2}$ であることが可能である。また他の実施形態において、 B^{1A} は、

【化 7 6】



であることが可能である。いくつかの実施形態において、 B^{1A} は、

【化 7 7】



10

20

30

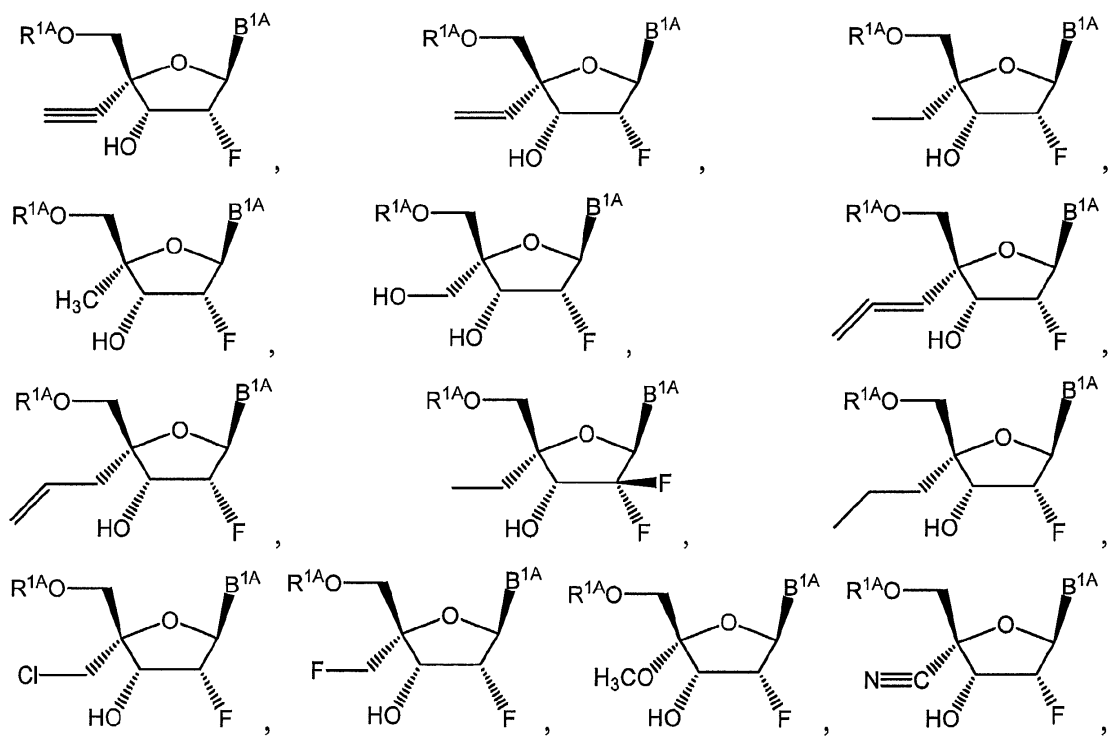
40

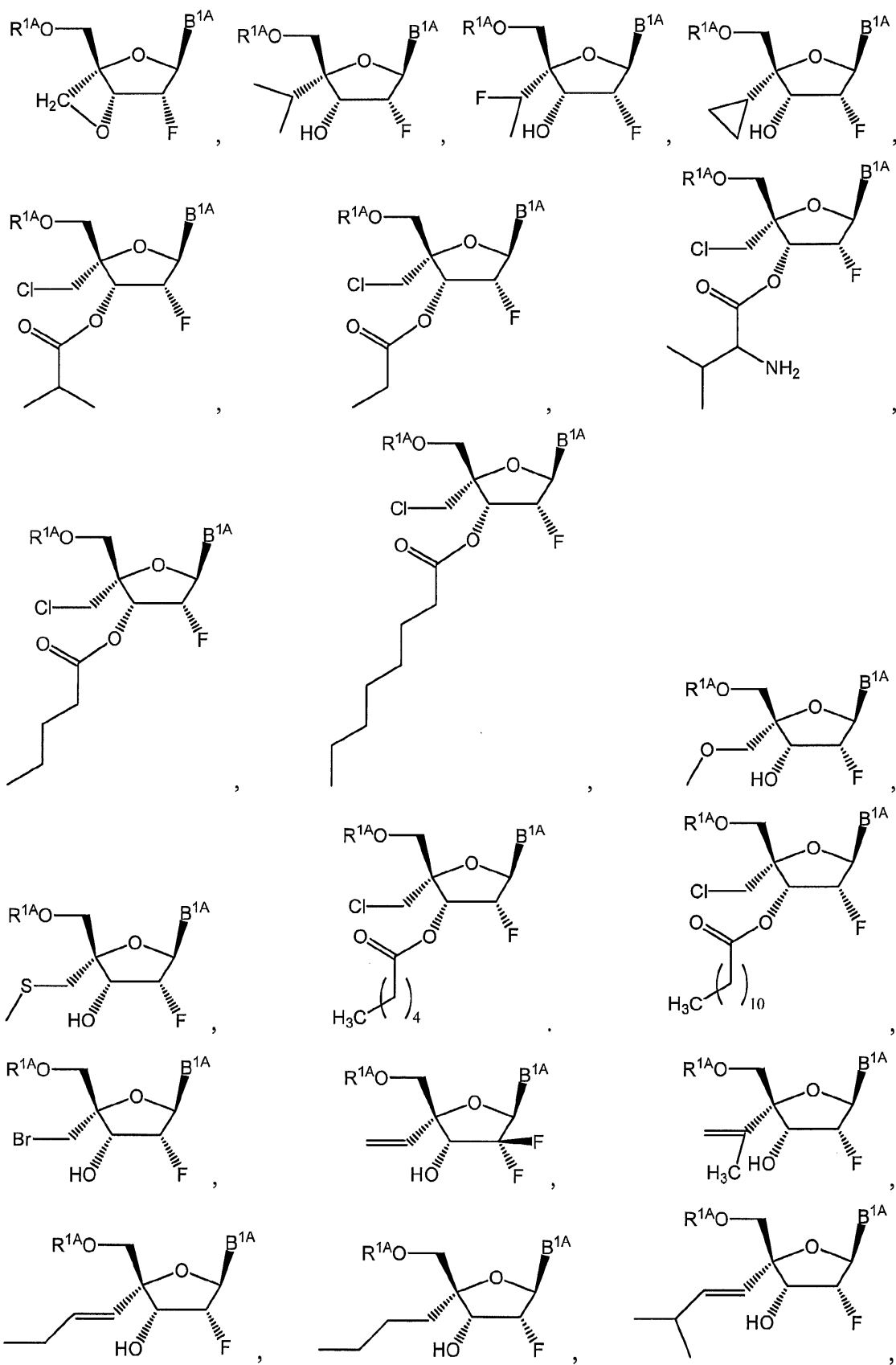
50

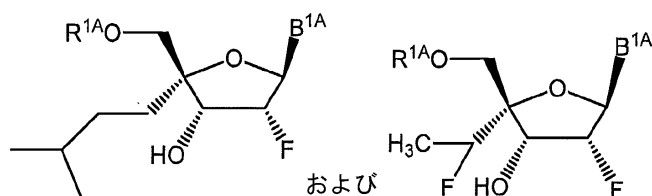
であることが可能である。

【0129】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、下記の1つから選択される構造【化78】





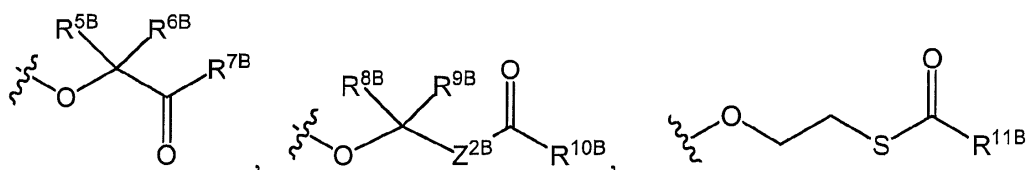


を有することができる（または上記のものの医薬的に許容される塩）。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1A} は、置換されていてもよいプリン塩基であることが可能である。このパラグラフの他の実施形態において、 B^{1A} は、置換されていてもよいピリミジン塩基であることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1A} は、グアニンであることが可能である。このパラグラフの他の実施形態において、 B^{1A} は、チミンであることが可能である。このパラグラフのさらに他の実施形態において、 B^{1A} は、シトシンであることが可能である。このパラグラフのなおもさらに他の実施形態において、 B^{1A} は、ウラシルであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1A} は、アデニンであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 R^{1A} は、水素であることが可能である。このパラグラフの他の実施形態において、 R^{1A} は、置換されていてもよいアシルであることが可能である。このパラグラフのさらに他の実施形態において、 R^{1A} は、モノー、ジーまたはトリホスファートであることが可能である。このパラグラフのなおも他の実施形態において、 R^{1A} は、ホスホロアミダートであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 R^{1A} は、アシルオキシアルキルエステルホスファートプロドラッグであることが可能である。

【0130】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩であることが可能であり、ただし、この場合、 B^{1B} は、置換されていてもよい複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^{1B} は、 O^- 、 OH 、

【化79】



置換されていてもよいN-結合アミノ酸および置換されていてもよいN-結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； R^{2B} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルおよびシアノから選択することができる； R^{3B} は、ハロゲンであることが可能である； R^{4B} は、水素またはハロゲンであることが可能である； R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{8B} および R^{9B} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 2,4$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる； R^{7B} および R^{10B} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 2,4$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 2,4$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O$ -アリールから選択することができる； R^{11B} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 2,4$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる； Z^{1B} および Z^{2B} は独立して、 O または S であることが可能である。

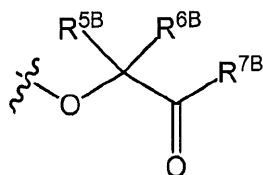
【0131】

いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、 O^- であることが可能である。他の実施形態において、 R^{1B} は、 OH であることが可能である。

【0132】

いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、

【化80】



10

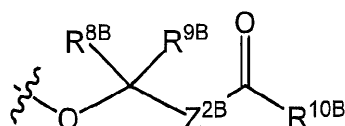
であることが可能であり、式中、 R^{5B} および R^{6B} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる； R^{7B} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O-$ アリールから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{5B} および R^{6B} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{5B} および R^{6B} の少なくとも1つは、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルまたは置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{7B} は、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{7B} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{7B} は、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim 24}$ アルキルまたは置換されていてもよい $-O-$ アリールであることが可能である。

20

【0133】

いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、

【化81】



30

であることが可能であり、式中、 R^{8B} および R^{9B} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる； R^{10B} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O-$ アリールから選択することができる； Z^{2B} は独立して、 O （酸素）または S （硫黄）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{8B} および R^{9B} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{8B} および R^{9B} の少なくとも1つは、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルまたは置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{10B} は、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{10B} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{10B} は、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim 24}$ アルキルまたは置換されていてもよい $-O-$ アリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 Z^{2B} は、 O （酸素）であることが可能である。他の実施形態において、 Z^{2B} は、 S （硫黄）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、イソプロピルカルボニルオキシメチルオキシであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、ピバロイルオキシメチルオキシであることが可能である。

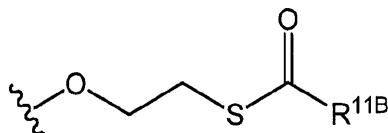
40

【0134】

いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、

50

【化 8 2】



であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{11B} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{11B} は、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{11B} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{11B} は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）であることが可能である。

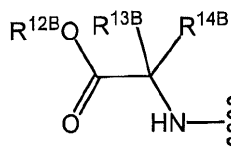
10

【0135】

いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、置換されていてもよい N -結合アミノ酸または置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である。例えば、 R^{1B} は、下記の置換されていてもよいバージョンであることが可能である：アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンおよびそれらのエステル誘導体。いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{1B} は、構造

20

【化 8 3】



30

を有することができ、式中、 R^{12B} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール（ $C_{1\sim 6}$ アルキル）および置換されていてもよいハロアルキルから選択することができる； R^{13B} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール（ $C_{1\sim 6}$ アルキル）から選択することができる； R^{14B} は、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ -アルキルであることが可能である；あるいは R^{13B} および R^{14B} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルを形成することができる。

40

【0136】

R^{13B} が置換されているとき、 R^{13B} は、 N -アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、 O -カルボキシ、およびアミノから選択される1個または複数の置換基で置換することができる。いくつかの実施形態において、 R^{13B} は、非置換の $C_{1\sim 6}$ -アルキル、例えば、本明細書中に記載されるものであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{13B} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{13B} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{12B} は、置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ -アルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、*n*-ブ

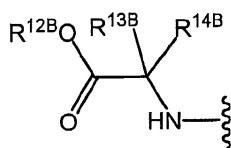
50

ロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）。いくつかの実施形態において、 R^{12B} は、メチルまたはイソプロピルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{12B} は、エチルまたはネオペンチルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{12B} は、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。一実施形態において、 R^{12B} は、置換されていてもよいシクロヘキシルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{12B} は、置換されていてもよいアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^{12B} は、置換されていてもよいアリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{12B} は、置換されていてもよいベンジルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{12B} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、例えば、 CF_3 であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{14B} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{14B} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルであることが可能である。一実施形態において、 R^{14B} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{13B} および R^{14B} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成することができる。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。 R^{13B} および R^{14B} のために選択される基によって、 R^{13B} および R^{14B} が結合している炭素は、キラル中心であり得る。いくつかの実施形態において、 R^{13B} および R^{14B} が結合している炭素は、（*R*）-キラル中心であり得る。他の実施形態において、 R^{13B} および R^{14B} が結合している炭素は、（*S*）-キラル中心であり得る。

【0137】

好適な

【化84】



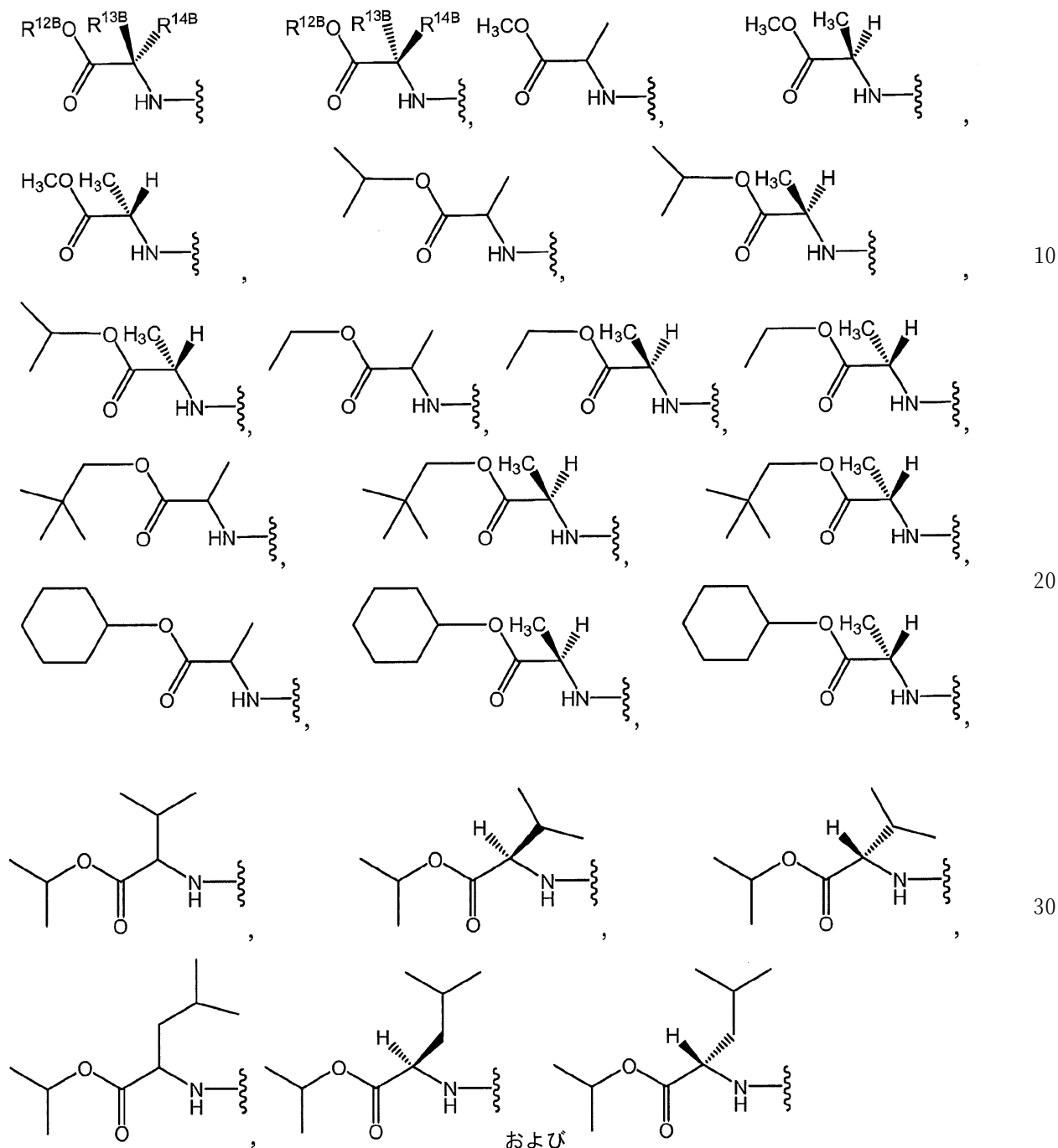
基の例には、下記が含まれる。

10

20

30

【化 8 5】



【0138】

種々の置換基は、ペントース環の4'位において存在することができる。いくつかの実施形態において、 R^{2B} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。好適な $C_1 \sim 6$ アルキルの例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）が含まれる。いくつかの実施形態において、 R^{2B} は、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{2B} は、置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。例えば、 R^{2B} は、ハロゲン置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、アルコキシ置換された $C_1 \sim 6$ アルキルまたはスルフェニル置換された $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、 $-C_1 \sim 6$ アルキル-S- $C_1 \sim 6$ アルキル）であることが可能である。他の実施形態において、 R^{2B} は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであることが可能である。他の実施形態において、

40

50

$R^2 B$ は、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^2 B$ は、置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^2 B$ は、非置換の $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。例えば、 $R^2 B$ は、エテニル、プロペニルまたはアレニルであることが可能である。また他の実施形態において、 $R^2 B$ は、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^2 B$ は、置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^2 B$ は、非置換の $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。好適な $C_2 \sim 6$ アルキニルには、エチニルおよびプロピニルが含まれる。なおもさらに他の実施形態において、 $R^2 B$ は、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^2 B$ は、置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^2 B$ は、非置換の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの限定されない列挙には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。いくつかの実施形態において、 $R^2 B$ は、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^2 B$ は、置換された $-O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^2 B$ は、非置換の $-O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。好適な $-O-C_1 \sim 6$ アルキル基の例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキソキシ（分岐型および直鎖型）が含まれる。他の実施形態において、 $R^2 B$ は、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^2 B$ は、置換された $-O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^2 B$ は、非置換の $-O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。また他の実施形態において、 $R^2 B$ は、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^2 B$ は、置換された $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^2 B$ は、非置換の $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 $R^2 B$ は、シアノであることが可能である。

【0139】

様々な置換基は、ペントース環の 2' 位において存在することができる。いくつかの実施形態において、 $R^4 B$ は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 $R^4 B$ は、ハロゲン、例えば、フルオロであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^3 B$ は、ハロゲン、例えば、フルオロであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^4 B$ は、水素であることが可能であり、 $R^3 B$ は、ハロゲンであることが可能である。他の実施形態において、 $R^3 B$ および $R^4 B$ はともに、ハロゲンであることが可能である。例えば、 $R^3 B$ および $R^4 B$ はともに、フルオロであることが可能である。

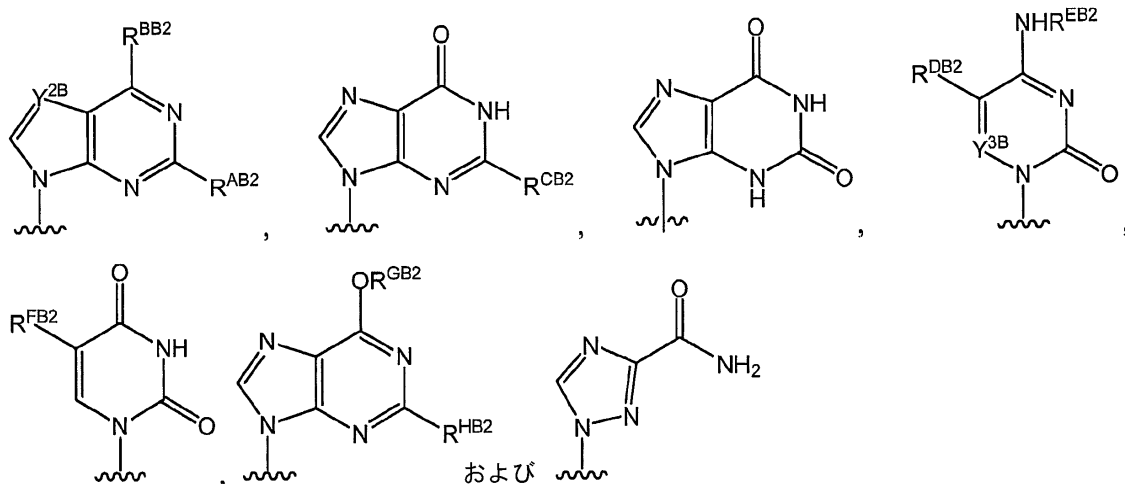
【0140】

いくつかの実施形態において、 $Z^1 B$ は、O（酸素）であることが可能である。他の実施形態において、 $Z^1 B$ は、S（硫黄）であることが可能である。

【0141】

様々な置換されていてもよい複素環式塩基は、ペントース環に結合することができる。いくつかの実施形態において、アミン基および／またはアミノ基の 1 つまたは複数、好適な保護基で保護し得る。例えば、アミノ基は、アミン基および／またはアミノ基をアミドまたはカルバマートに変換することによって保護し得る。いくつかの実施形態において、置換されていてもよい複素環式塩基、または 1 つもしくは複数の保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基は、下記の構造

【化 8 6】



10

の1つを有することができ、式中、 R^{AB2} は、水素、ハロゲンおよび NHR^{JB2} から選択することができ、ただし、この場合、 R^{JB2} は、水素、 $-C(=O)R^{KB2}$ および $-C(=O)OR^{LB2}$ から選択することができる； R^{BB2} は、ハロゲンまたは NHR^{WB2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{WB2} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{MB2}$ および $-C(=O)OR^{NB2}$ から選択することができる； R^{CB2} は、水素または NHR^{OB2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{OB2} は、水素、 $-C(=O)R^{PB2}$ および $-C(=O)OR^{QB2}$ から選択することができる； R^{DB2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； R^{EB2} は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{RB2}$ および $-C(=O)OR^{SB2}$ から選択することができる； R^{FB2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； Y^{2B} および Y^{3B} は独立して、N（窒素）または CR^{IB2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{IB2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； R^{GB2} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である； R^{HB2} は、水素または NHR^{TB2} であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{TB2} は独立して、水素、 $-C(=O)R^{UB2}$ および $-C(=O)OR^{VB2}$ から選択することができる； R^{KB2} 、 R^{LB2} 、 R^{MB2} 、 R^{NB2} 、 R^{PB2} 、 R^{QB2} 、 R^{RB2} 、 R^{SB2} 、 R^{UB2} および R^{VB2} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）、ヘテロアリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）およびヘテロアリシクリル（ $C_1 \sim 6$ アルキル）から選択することができる。いくつかの実施形態において、上に示した構造は、1つまたは複数の水素を、「置換された」の定義について提供した置換基の列挙から選択される置換基で置き換えることによって修飾することができる。

20

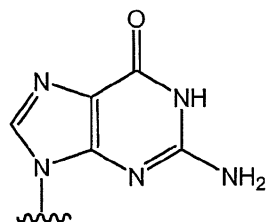
30

40

【0142】

いくつかの実施形態において、 B^{1B} は、

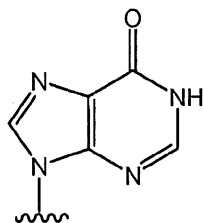
【化 8 7】



であることが可能である。他の実施形態において、B¹Bは、

【化 8 8】

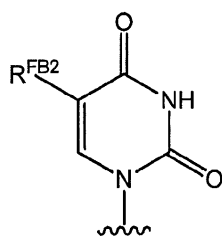
10



であることが可能である。また他の実施形態において、B¹Bは、

【化 8 9】

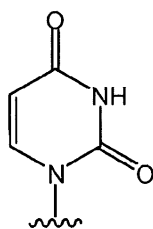
20



例えば、

【化 9 0】

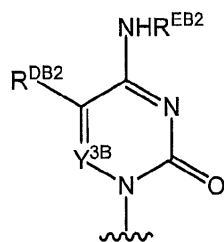
30



であることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、B¹Bは、

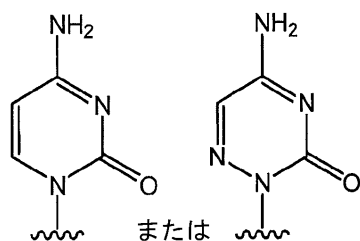
【化 9 1】

40



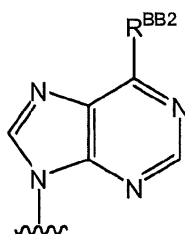
例えば、

【化 9 2】



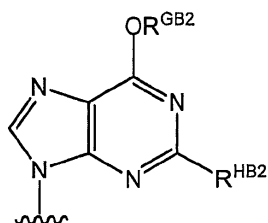
であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{DB2} は、水素であることが
可能である。他の実施形態において、 B^{1B} は、

【化 9 3】

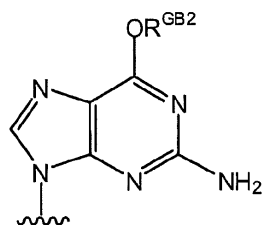


であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{BB2} は、 NH_2 であることが
可能である。他の実施形態において、 R^{BB2} は、 NHR^{WB2} であることが可能であ
り、ただし、この場合、 R^{WB2} は、 $-C(=O)R^{MB2}$ または $-C(=O)OR^{NB2}$
 ^{2} であることが可能である。また他の実施形態において、 B^{1B} は、

【化 9 4】



であることが可能である。いくつかの実施形態において、 B^{1B} は、
【化 9 5】

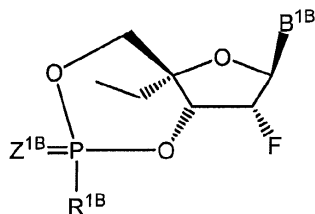


であることが可能である。

【0143】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物は、下記の構造

【化 9 6】

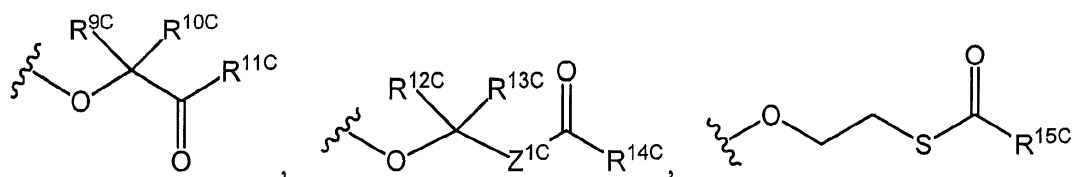


を有することができる（または上記のものの医薬的に許容される塩）。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1B} は、置換されていてもよいプリン塩基であることが可能である。このパラグラフの他の実施形態において、 B^{1B} は、置換されていてもよいピリミジン塩基であることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1B} は、グアニンであることが可能である。このパラグラフの他の実施形態において、 B^{1B} は、チミンであることが可能である。このパラグラフのさらに他の実施形態において、 B^{1B} は、シトシンであることが可能である。このパラグラフのなおもさらに他の実施形態において、 B^{1B} は、ウラシルであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1B} は、アデニンであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 Z^{1B} は、酸素であることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 Z^{1B} は、硫黄であることが可能である。このパラグラフのさらに他の実施形態において、 R^{1B} は、アルキルカルボニルオキシアルコキシで

【0144】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（I I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩であることが可能であり、ただし、この場合、 B^{1C} は、置換されていてもよい複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^{1C} および R^{2C} は独立して、 O^- 、 OH 、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシ、

【化 9 7】

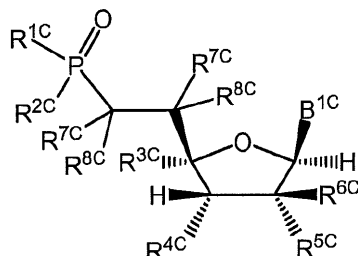


置換されていてもよいN-結合アミノ酸および置換されていてもよいN-結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； R^{3C} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびシアノから選択することができる； R^{4C} は、 OH 、 $-OC(=O)R^{15C}$ および置換されていてもよいO-結合アミノ酸から選択することができる； R^{5C} は、ハロゲンであることが可能である； R^{6C} は、水素またはハロゲンであることが可能である； R^{9C} 、 R^{10C} 、 R^{12C} および R^{13C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる； R^{11C} および R^{14C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O$ -アリールから選択することができる； R^{15C} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる；————は、単結合または二重結合であることが可能である；————が、単結合であるとき、各 R^{7C} および各 R^{8C} は独立

して、水素またはハロゲンであることが可能である；————が、二重結合であるとき、各 R^{7C} は、非存在であり、各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンであることが可能である； Z^{1C} は、O（酸素）またはS（硫黄）であることが可能である； R'^{1C} は、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ -アルキルであることが可能である。

【0145】

いくつかの実施形態において、式（III）が構造【化98】



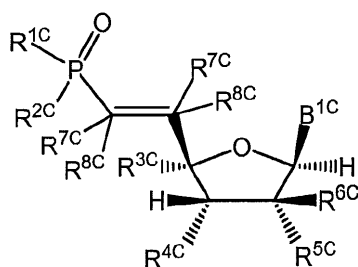
10

を有するように、————は、単結合であることが可能であり、式中、各 R^{7C} および各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{7C} および R^{8C} 基は、すべて水素であることが可能である。他の実施形態において、1つの R^{7C} は、ハロゲンであることが可能であり、1つの R^{7C} は、水素であることが可能であり、両方の R^{8C} 基は、すべて水素であることが可能である。また他の実施形態において、1つの R^{7C} は、ハロゲンであることが可能であり、1つの R^{7C} は、水素であることが可能であり、1つの R^{8C} は、ハロゲンであることが可能であり、1つの R^{8C} は、水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、リンに隣接する炭素および5'-炭素は、それぞれ独立して、（S）-キラル中心であることが可能である。いくつかの実施形態において、リンに隣接する炭素および5'-炭素は、それぞれ独立して、（R）-キラル中心であることが可能である。

20

【0146】

いくつかの実施形態において、式（III）が構造【化99】



30

を有するように、————は、二重結合であることが可能であり、式中、各 R^{7C} は、非存在であり、各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンであることが可能である。いくつかの実施形態において、両方の R^{8C} 基は、水素であることが可能である。他の実施形態において、1つの R^{8C} は、ハロゲンであることが可能であり、他の R^{8C} は、水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、両方の R^{8C} 基は、ハロゲンであることが可能である。いくつかの実施形態において、二重結合は、（Z）-立体配置を有する。いくつかの実施形態において、二重結合は、（E）-立体配置を有する。

40

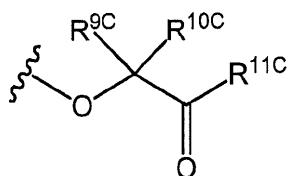
【0147】

いくつかの実施形態において、 R^{1C} および/または R^{2C} は、 O^- であることが可能である。他の実施形態において、 R^{1C} および/または R^{2C} は、OHであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} はともに、OHであることが可能である。

【0148】

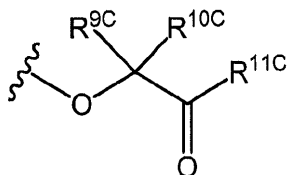
50

いくつかの実施形態において、 R^{1C} および／または R^{2C} は、
【化100】



であることが可能であり、式中、 R^{9C} および R^{10C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる； R^{11C} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O-$ アリールから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{9C} および R^{10C} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{9C} および R^{10C} の少なくとも1つは、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルまたは置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{11C} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{11C} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{11C} は、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 24$ アルキルまたは置換されていてもよい $-O-$ アリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} はともに、

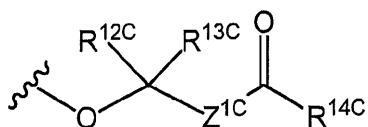
【化101】



であることが可能である。

【0149】

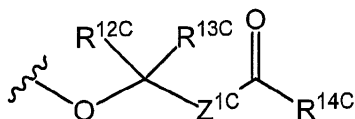
いくつかの実施形態において、 R^{1C} および／または R^{2C} は、
【化102】



であることが可能であり、式中、 R^{12C} および R^{13C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールから選択することができる； R^{14C} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 24$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O-$ アリールから選択することができる； Z^{1C} は独立して、O（酸素）またはS（硫黄）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{12C} および R^{13C} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{12C} および R^{13C} の少なくとも1つは、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルまたは置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{14C} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{14C} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{14C} は、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 24$ アルキルまたは置換されていてもよい $-O-$ アリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、Z

^{1C} は、O（酸素）であることが可能である。他の実施形態において、 Z^{1C} は、S（硫黄）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および／または R^{2C} は、イソプロピルカルボニルオキシメトキシであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および／または R^{2C} は、ピパロイルオキシメトキシであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} はともに、

【化103】



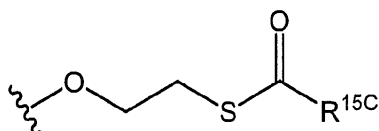
10

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} はともに、イソプロピルカルボニルオキシメトキシであることが可能である。他の実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} はともに、ピパロイルオキシメトキシであることが可能である。

【0150】

いくつかの実施形態において、 R^{1C} および／または R^{2C} は、

【化104】

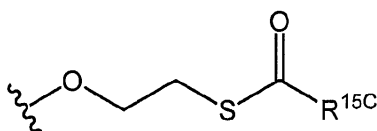


20

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{15C} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{15C} は、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{15C} は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{15C} は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} はともに、

30

【化105】



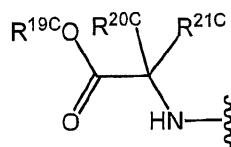
であることが可能である。

【0151】

いくつかの実施形態において、 R^{1C} および／または R^{2C} は、置換されていてもよい N -結合アミノ酸または置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である。例えば、 R^{1C} および／または R^{2C} は、下記の置換されていてもよいバージョンであることが可能である：アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンおよびそれらのエステル誘導体。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および／または R^{2C} は、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{1C} および／または R^{2C} は、構造

40

【化 1 0 6】



を有することができ、式中、 R^{19C} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ -アルキル) および置換されていてもよいハロアルキルから選択することができる； R^{20C} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 -アリール、置換されていてもよい C_{10} -アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ -アルキル) から選択することができる； R^{21C} は、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキルであることが可能である；あるいは R^{20C} および R^{21C} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルを形成することができる。

【0 1 5 2】

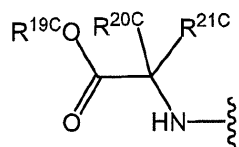
R^{20C} が置換されているとき、 R^{20C} は、N-アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、O-カルボキシ、およびアミノから選択される1個または複数の置換基で置換することができる。いくつかの実施形態において、 R^{20C} は、非置換の $C_1 \sim 6$ -アルキル、例えば、本明細書中に記載されるものであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{20C} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{20C} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{19C} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）。いくつかの実施形態において、 R^{19C} は、メチルまたはイソプロピルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{19C} は、エチルまたはネオペンチルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{19C} は、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。一実施形態において、 R^{19C} は、置換されていてもよいシクロヘキシルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{19C} は、置換されていてもよいアリール、例えば、フェニルおよびナフチルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^{19C} は、置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ -アルキル) であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{19C} は、置換されていてもよいベンジルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{19C} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -ハロアルキル、例えば、 CF_3 であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{21C} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{21C} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルであることが可能である。一実施形態において、 R^{21C} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{20C} および R^{21C} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルを形成することができる。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルの例には、下記の置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。 R^{20C} および R^{21C} のために選択される基によって、 R^{20C} および R^{21C} が結合している炭素は、キラル

中心であり得る。いくつかの実施形態において、 R^{20C} および R^{21C} が結合している炭素は、(R)−キラル中心であり得る。他の実施形態において、 R^{20C} および R^{21C} が結合している炭素は、(S)−キラル中心であり得る。

【 0 1 5 3 】

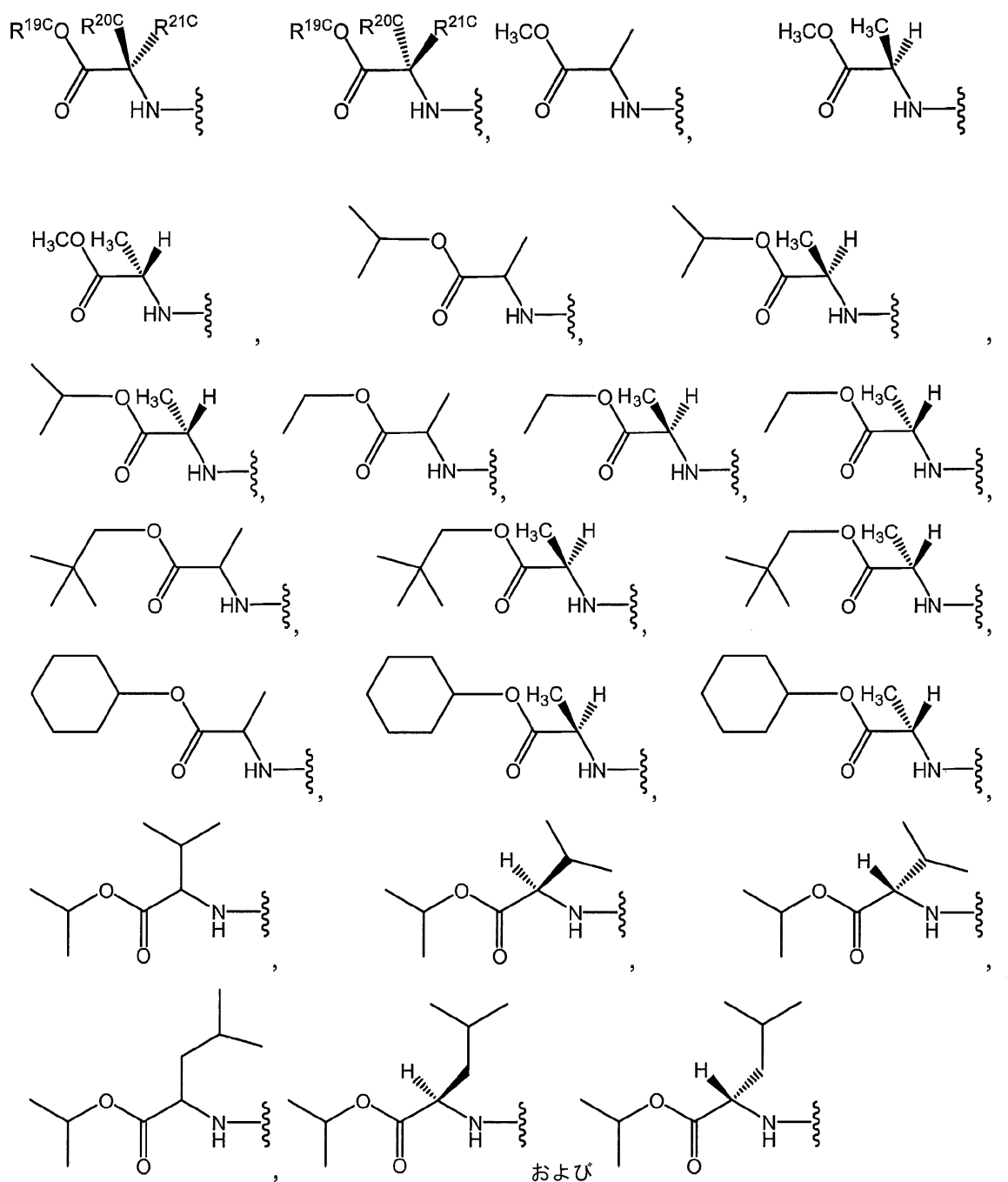
好適な

【化 1 0 7】



基の例には、下記が含まれる。

【化 1 0 8】



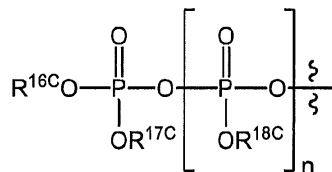
および

【0154】

いくつかの実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} は、同じであることが可能である。他の実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} は、異なることが可能である。

【0155】

いくつかの実施形態において、 R^{1C} は、
【化109】



10

であることが可能であり、 R^{2C} は、 O^- または OH であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{16C} 、 R^{17C} および R^{18C} は、非存在または水素であることが可能である； n は、0 または 1 であることが可能である。 R^{16C} 、 R^{17C} および R^{18C} が、非存在であるとき、関連づけられる酸素は、負に荷電していることを当業者は理解する。いくつかの実施形態において、 n が、0 であるとき、式 (I I I) の化合物は、ジホスファートである。他の実施形態において、 n が、1 であるとき、式 (I I I) の化合物は、トリホスファートである。

【0156】

20

種々の置換基は、ペントース環の 4' 位において存在することができる。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。好適な $C_1 \sim 6$ アルキルの例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキシル（分岐型および直鎖型）が含まれる。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{3C} は、置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。例えば、 R^{3C} は、ハロゲン置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{3C} は、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{3C} は、非置換の $C_2 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。例えば、 R^{3C} は、エテニル、プロペニルまたはアレニルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{3C} は、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{3C} は、非置換の $C_2 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。好適な $C_2 \sim 6$ アルキニルには、エチニルおよびプロピニルが含まれる。なおもさらに他の実施形態において、 R^{3C} は、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{3C} は、非置換の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの限定されない列挙には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、置換されていてもよい $O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、置換された $O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{3C} は、非置換の $O-C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。好適な $O-C_1 \sim 6$ アルキル基の例には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ（分岐型および直鎖型）、ならびにヘキソキシ（分岐型および直鎖型）が含まれる。他の実施形態において、 R^{3C} は、置換されていてもよい $O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、置換された $O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能で

30

40

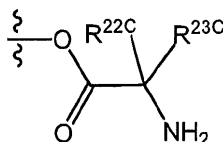
50

ある。他の実施形態において、 R^{3C} は、非置換の $-O-C_3 \sim 6$ アルケニルであることが可能である。また他の実施形態において、 R^{3C} は、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3C} は、置換された $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{3C} は、非置換の $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^{3C} は、シアノであることが可能である。

【0157】

ペントース環の3'位上に存在することができる置換基は変化することができる。いくつかの実施形態において、 R^{4C} は、OHであることが可能である。他の実施形態において、 R^{4C} は、置換されていてもよいO-結合アミノ酸であることが可能である。好適なO-結合アミノ酸の例には、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンが含まれる。好適なアミノ酸のさらなる例には、これらに限定されないが、オルニチン、ハイプシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 α -エチルグリシン、 α -プロピルグリシンおよびノルロイシンが含まれる。いくつかの実施形態において、O-結合アミノ酸は、構造

【化110】



を有することができ、式中、 R^{22C} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール($C_1 \sim 6$ アルキル)から選択することができる； R^{23C} は、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキルであることが可能である；あるいは R^{22C} および R^{23C} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成することができる。

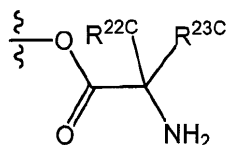
【0158】

R^{22C} が置換されているとき、 R^{22C} は、N-アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、O-カルボキシ、およびアミノから選択される1個または複数の置換基で置換することができる。いくつかの実施形態において、 R^{22C} は、非置換の $C_1 \sim 6$ -アルキル、例えば、本明細書中に記載されるものであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{22C} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{22C} は、メチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{23C} は、水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{23C} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルであることが可能であり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルであることが可能である。一実施形態において、 R^{23C} は、メチルであることが可能である。 R^{22C} および R^{23C} のために選択される基によって、 R^{22C} および R^{23C} が結合している炭素は、キラル中心であり得る。いくつかの実施形態において、 R^{22C} および R^{23C} が結合している炭素は、(R)-キラル中心であり得る。他の実施形態において、 R^{22C} および R^{23C} が結合している炭素は、(S)-キラル中心であり得る。

【0159】

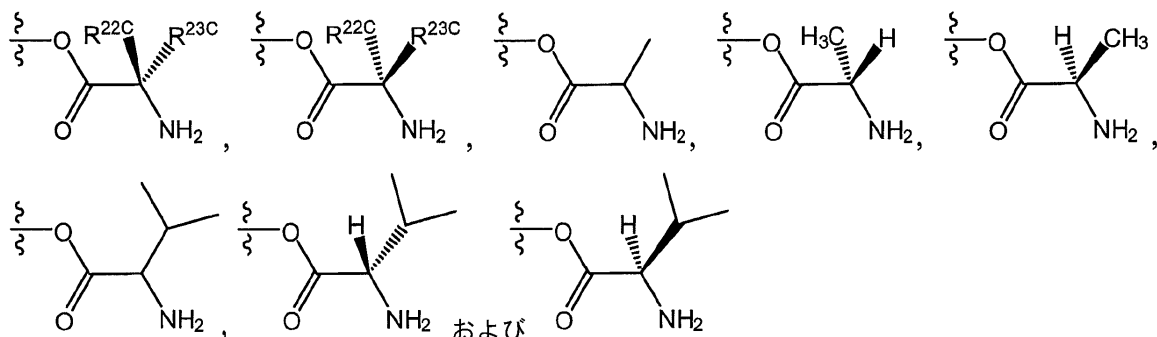
好適な

【化 1 1 1】



の例には、下記が含まれる。

【化 1 1 2】



【0 1 6 0】

また他の実施形態において、 R^{4C} は、 $-OC(=O)R^{''C}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 $R^{''C}$ は、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^{''C}$ は、置換された $C_{1\sim 12}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^{''C}$ は、非置換の $C_{1\sim 12}$ アルキルであることが可能である。また他の実施形態において、 $R^{''C}$ は、置換された $C_{1\sim 8}$ アルキルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 $R^{''C}$ は、非置換の $C_{1\sim 8}$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{4C} は、置換されていてもよいアシルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{4C} は、 $-OC(=O)R^{''C}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 $R^{''C}$ は、置換されていてもよい $C_{1\sim 12}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 12}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 12}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{5\sim 8}$ シクロアルケニル、置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim 6}$ アルキル)、置換されていてもよいヘテロアリール ($C_{1\sim 6}$ アルキル) および置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_{1\sim 6}$ アルキル) から選択することができる。いくつかの実施形態において、 $R^{''C}$ は、置換された $C_{1\sim 12}$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 $R^{''C}$ は、非置換の $C_{1\sim 12}$ アルキルであることが可能である。

【0 1 6 1】

様々な置換基は、ペントース環の 2' 位において存在することができる。いくつかの実施形態において、 R^{6C} は、水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{6C} は、ハロゲン、例えば、フルオロであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{5C} は、ハロゲン、例えば、フルオロであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{6C} は、水素であることが可能であり、 R^{5C} は、ハロゲンであることが可能である。他の実施形態において、 R^{5C} および R^{6C} はともに、ハロゲンであることが可能である。例えば、 R^{5C} および R^{6C} はともに、フルオロであることが可能である。

【0 1 6 2】

様々な置換されていてもよい複素環式塩基は、ペントース環に結合することができる。いくつかの実施形態において、アミン基および／またはアミノ基の 1 つまたは複数は、好

10

20

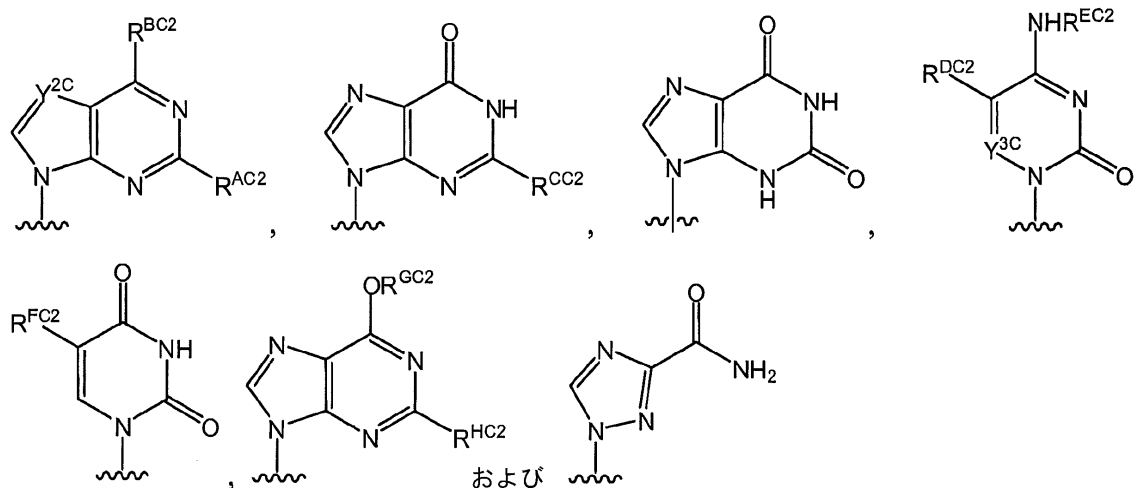
30

40

50

適な保護基で保護し得る。例えば、アミノ基は、アミン基および／またはアミノ基をアミドまたはカルバマートに変換することによって保護し得る。いくつかの実施形態において、置換されていてもよい複素環式塩基、または1つもしくは複数の保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基は、下記の構造

【化113】



10

の1つを有することができ、式中、 $R^{A C 2}$ は、水素、ハロゲンおよび $NHR^{J C 2}$ から選択することができ、ただし、この場合、 $R^{J C 2}$ は、水素、 $-C(=O)R^{K C 2}$ および $-C(=O)OR^{L C 2}$ から選択することができる； $R^{B C 2}$ は、ハロゲンまたは $NHR^{W C 2}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 $R^{W C 2}$ は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{M C 2}$ および $-C(=O)OR^{N C 2}$ から選択することができる； $R^{C C 2}$ は、水素または $NHR^{O C 2}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 $R^{O C 2}$ は、水素、 $-C(=O)R^{P C 2}$ および $-C(=O)OR^{Q C 2}$ から選択することができる； $R^{D C 2}$ は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； $R^{E C 2}$ は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{R C 2}$ および $-C(=O)OR^{S C 2}$ から選択することができる； $R^{F C 2}$ は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； $Y^{2 C}$ および $Y^{3 C}$ は独立して、N（窒素）または $CR^{I C 2}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 $R^{I C 2}$ は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； $R^{G C 2}$ は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である； $R^{H C 2}$ は、水素または $NHR^{T C 2}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 $R^{T C 2}$ は独立して、水素、 $-C(=O)R^{U C 2}$ および $-C(=O)OR^{V C 2}$ から選択することができる； $R^{K C 2}$ 、 $R^{L C 2}$ 、 $R^{M C 2}$ 、 $R^{N C 2}$ 、 $R^{P C 2}$ 、 $R^{Q C 2}$ 、 $R^{R C 2}$ 、 $R^{S C 2}$ 、 $R^{U C 2}$ および $R^{V C 2}$ は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）、ヘテロアリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）およびヘテロアリシクリル（ $C_1 \sim 6$ アルキル）から選択することができる。いくつかの実施形態において、上に示した構造は、1つまたは複数の水素を、「置換された」の定義について提供した置換基の列挙から選択される置換基で置き換えることによって修飾することができる。

20

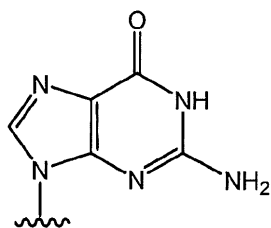
30

40

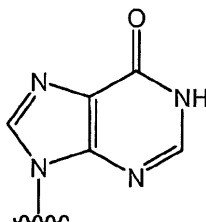
【0163】

50

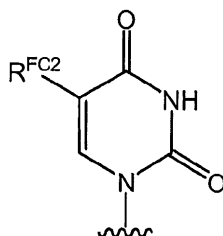
いくつかの実施形態において、 B^{1C} は、
【化 1 1 4】



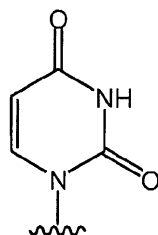
であることが可能である。他の実施形態において、 B^{1C} は、
【化 1 1 5】



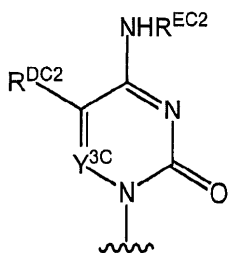
であることが可能である。また他の実施形態において、 B^{1C} は、
【化 1 1 6】



例えば、
【化 1 1 7】



であることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 B^{1C} は、
【化 1 1 8】



例えば、

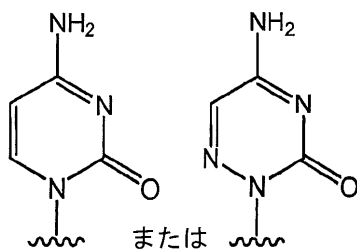
10

20

30

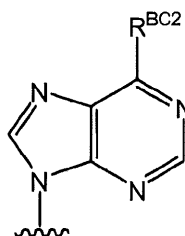
40

【化 1 1 9】



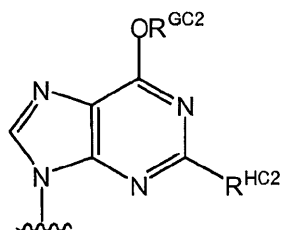
であることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^{D C 2}$ は、水素であることが
可能である。他の実施形態において、 $B^{1 C}$ は、

【化 1 2 0】

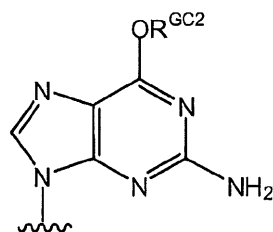


であることが可能である。いくつかの実施形態において、 $R^{B C 2}$ は、 NH_2 であることが
可能である。他の実施形態において、 $R^{B C 2}$ は、 $NHR^{W C 2}$ であることが可能であ
り、ただし、この場合、 $R^{W C 2}$ は、 $-C(=O)R^{M C 2}$ または $-C(=O)OR^{N C 2}$
 ^{2} であることが可能である。また他の実施形態において、 $B^{1 C}$ は、

【化 1 2 1】



であることが可能である。いくつかの実施形態において、 $B^{1 C}$ は、
【化 1 2 2】



であることが可能である。

【0 1 6 4】

いくつかの実施形態において、式 (I I I) の化合物は、下記の構造

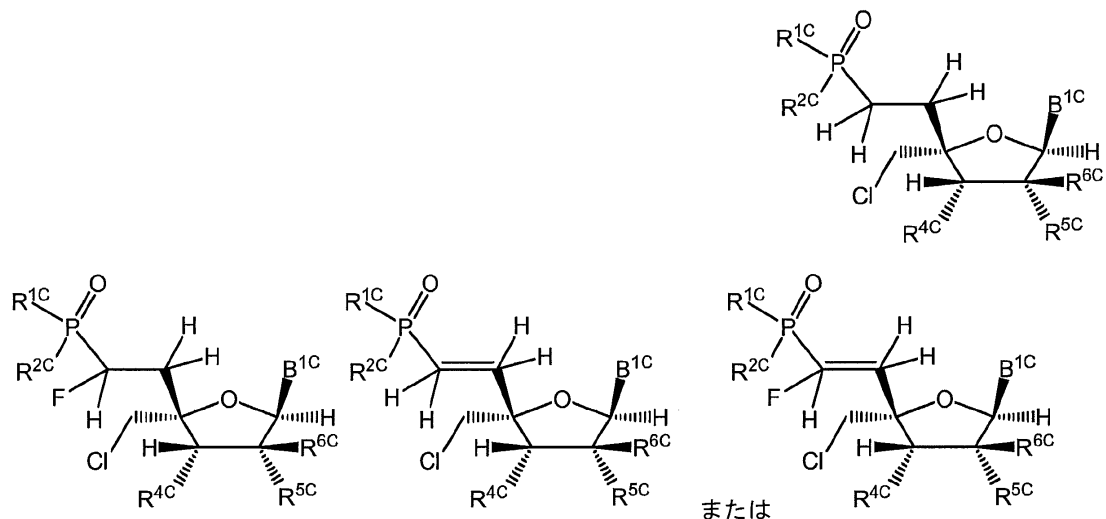
10

20

30

40

【化 1 2 3】



の1つを有することができる。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1C} は、置換されていてもよいプリン塩基であることが可能である。このパラグラフの他の実施形態において、 B^{1C} は、置換されていてもよいピリミジン塩基であることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1C} は、グアニンであることが可能である。このパラグラフの他の実施形態において、 B^{1C} は、チミンであることが可能である。このパラグラフのさらに他の実施形態において、 B^{1C} は、シトシンであることが可能である。このパラグラフのなおもさらに他の実施形態において、 B^{1C} は、ウラシルであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 B^{1C} は、アデニンであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} はそれぞれ、置換されていてもよい $C_{1\sim 4}$ アルキルであることが可能である。このパラグラフの他の実施形態において、 R^{1A} は、置換されていてもよいアシルであることが可能である。このパラグラフのさらに他の実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} は、モノー、ジーまたはトリホスファートを形成することができる。このパラグラフのなおも他の実施形態において、 R^{1C} および R^{2C} はそれぞれ、アルキルカルボニルオキシアルコキシであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 R^{4C} は、OHであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、 R^{5C} は、Fであることが可能であり、 R^{6C} は、水素であることが可能である。

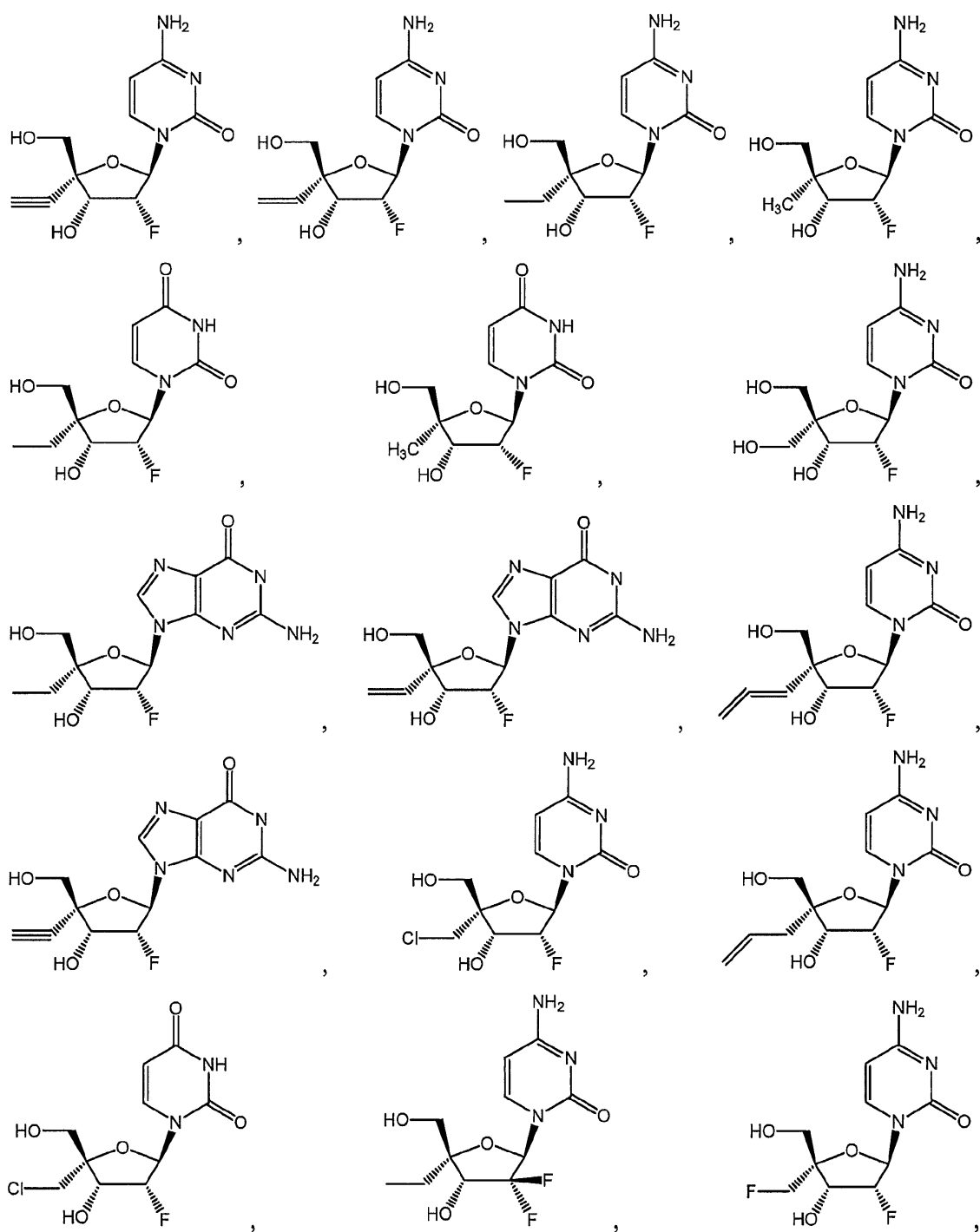
20

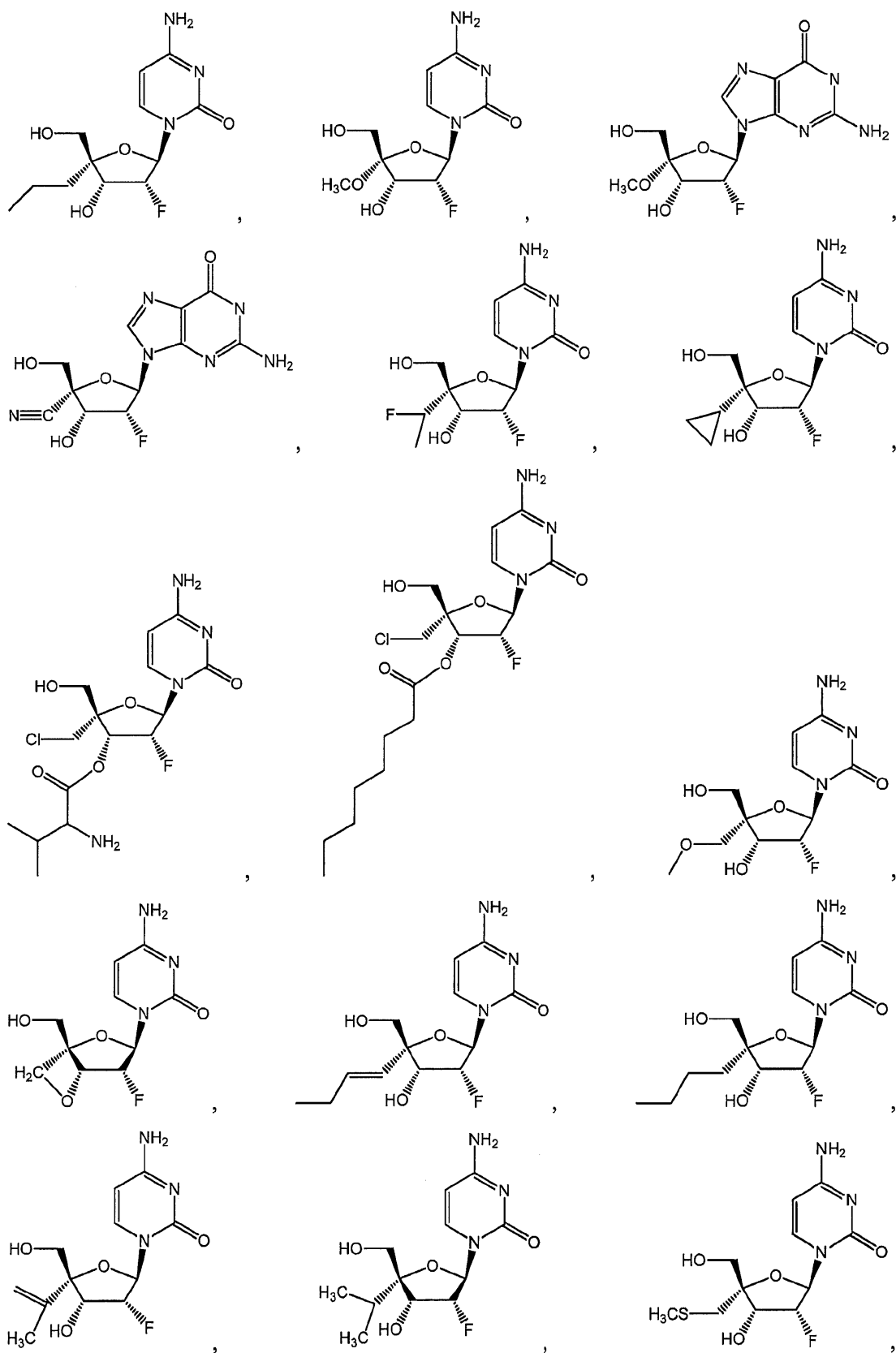
30

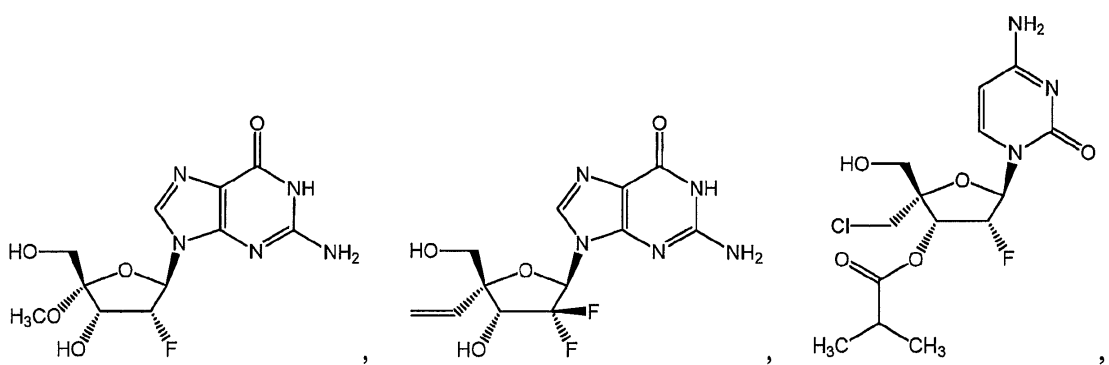
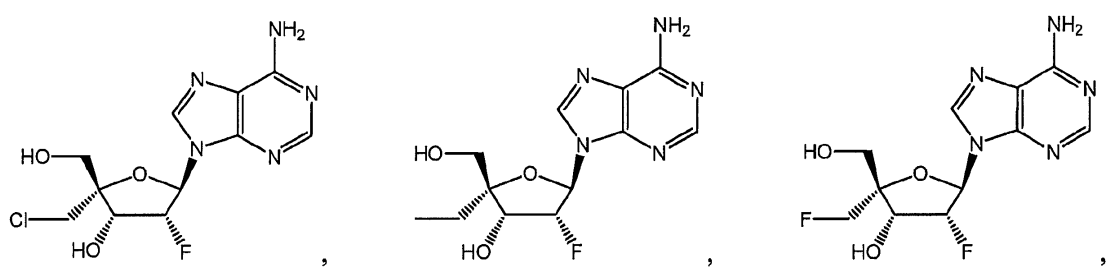
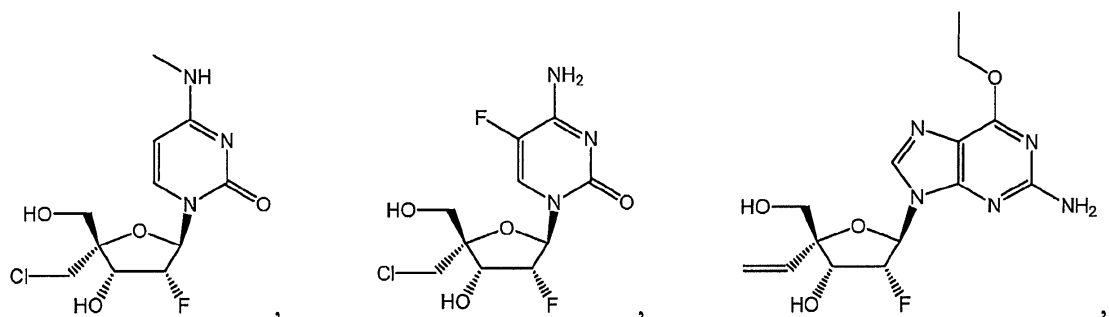
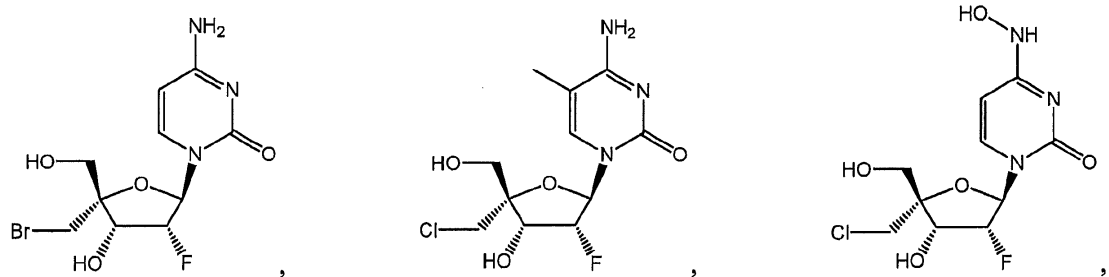
【0165】

好適な式(I)の化合物の例には、これらに限定されないが、下記：

【化 1 2 4】





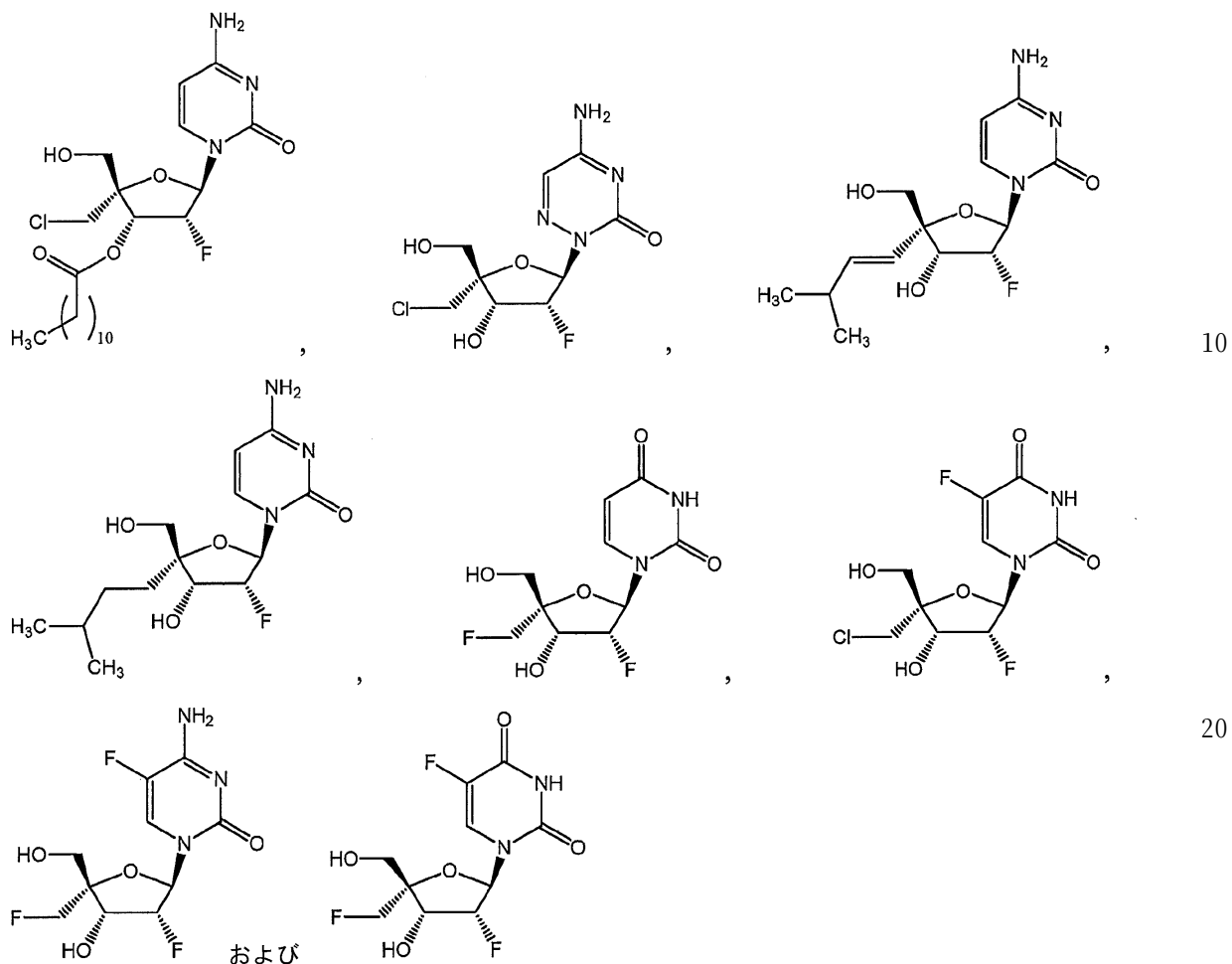


10

20

30

40

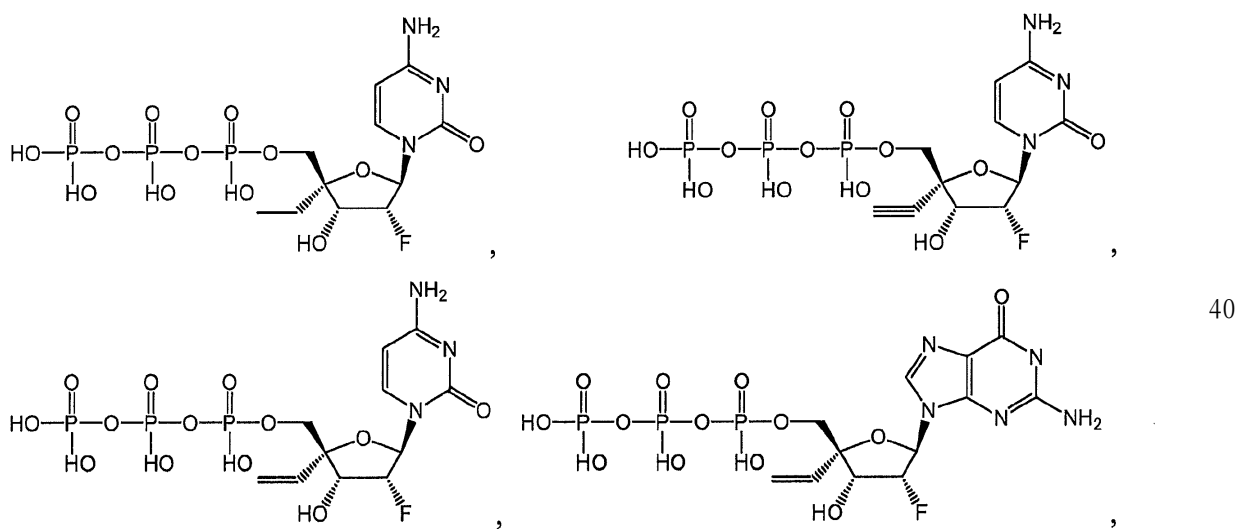


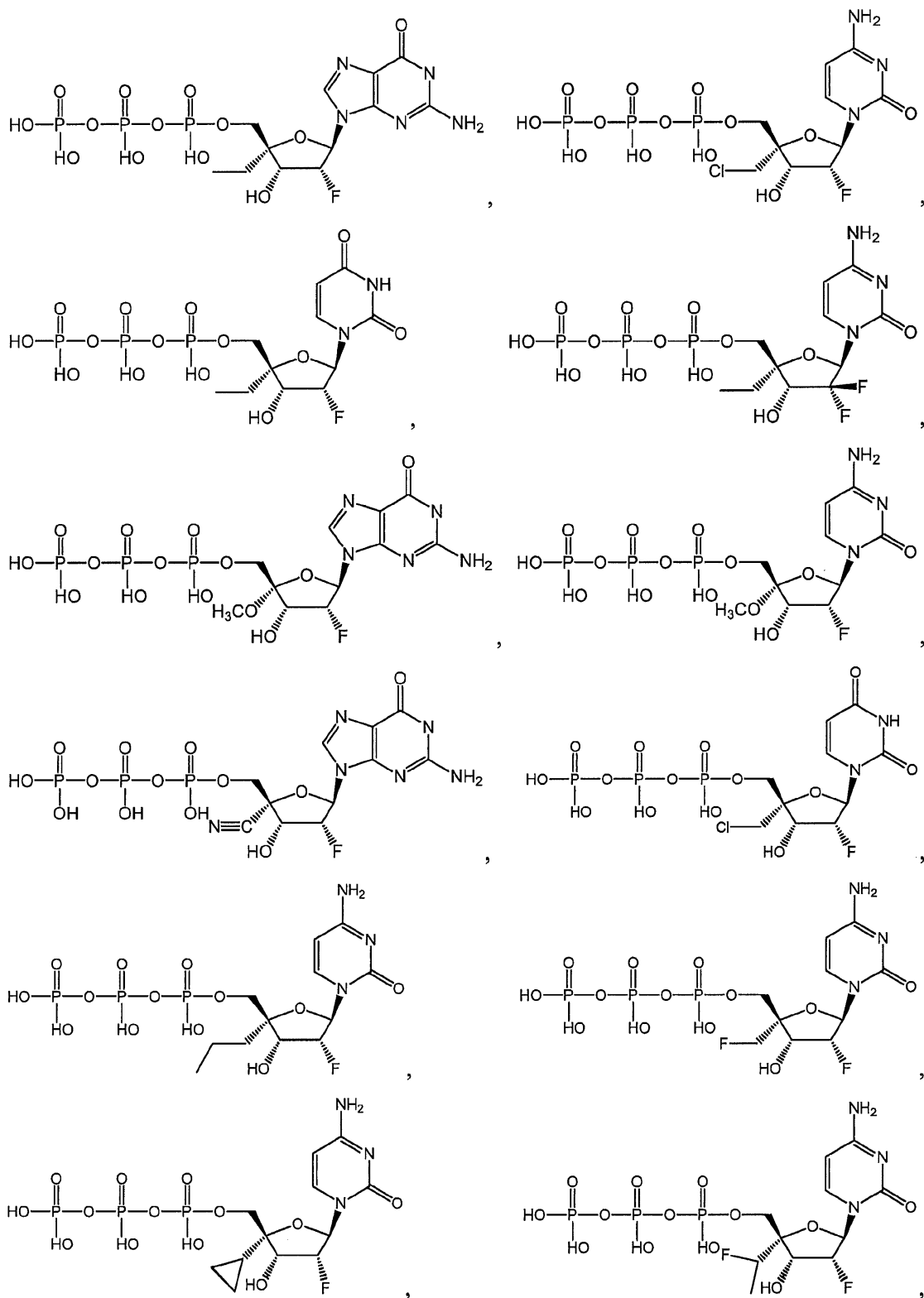
または上記のものの医薬的に許容される塩が含まれる。

【0166】

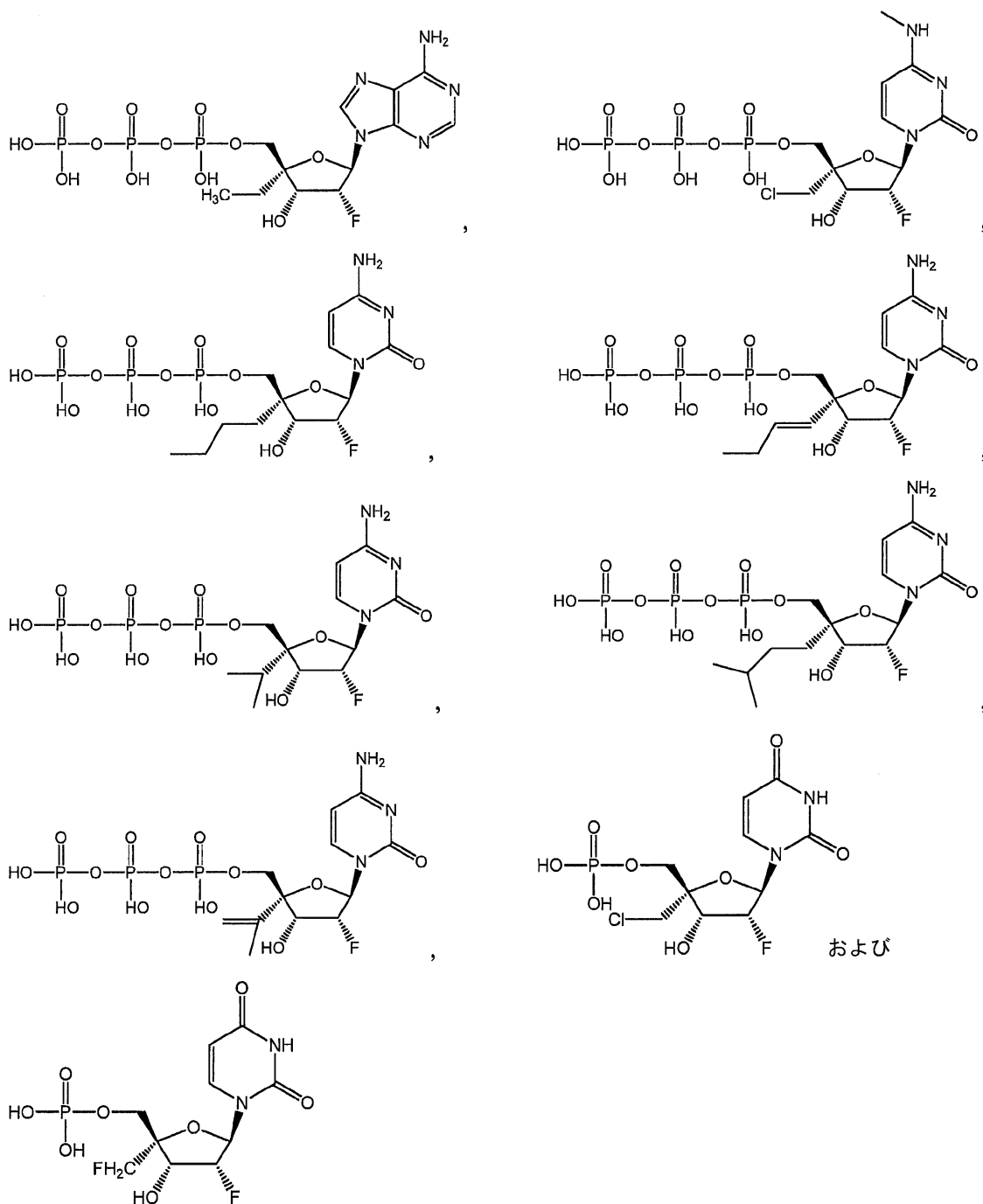
式(I)の化合物のさらなる例には、下記：

【化125】









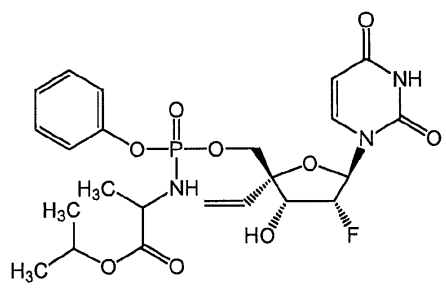
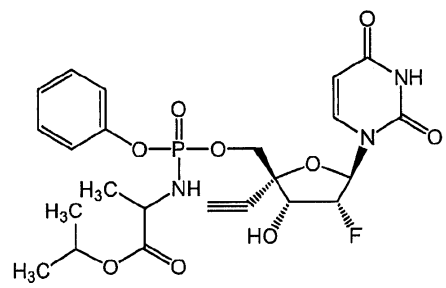
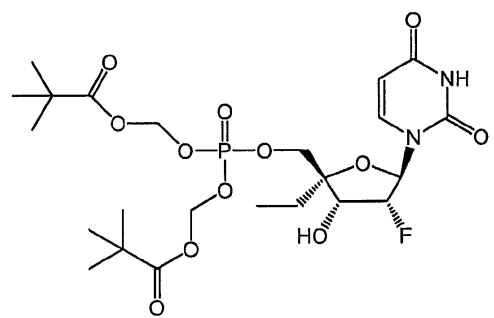
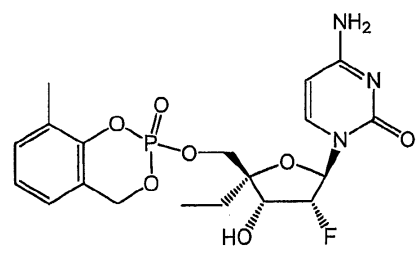
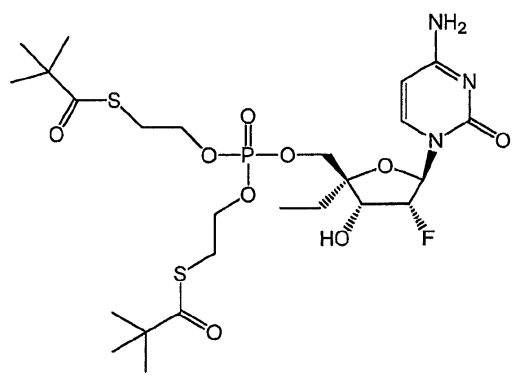
または上記のものの医薬的に許容される塩が含まれる。

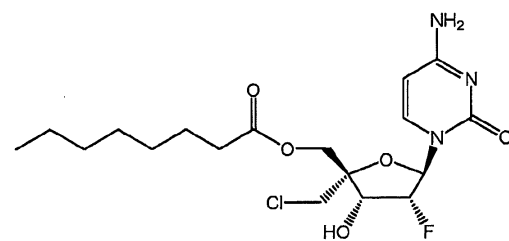
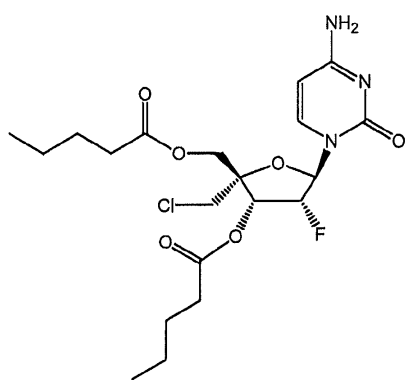
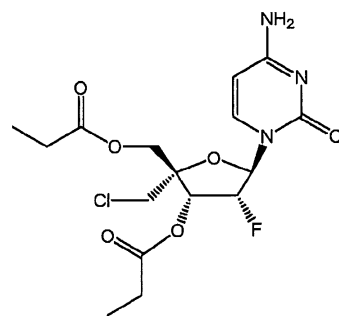
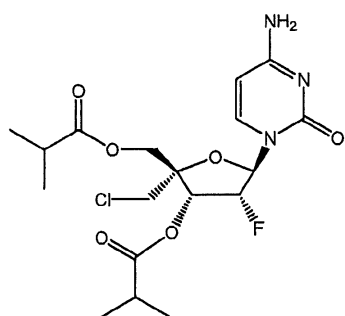
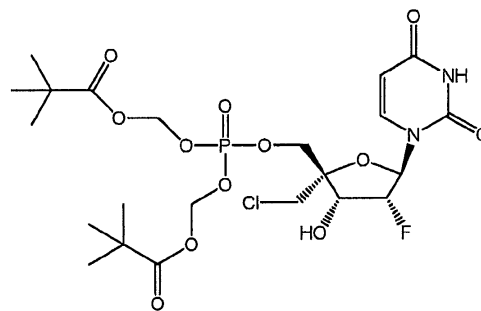
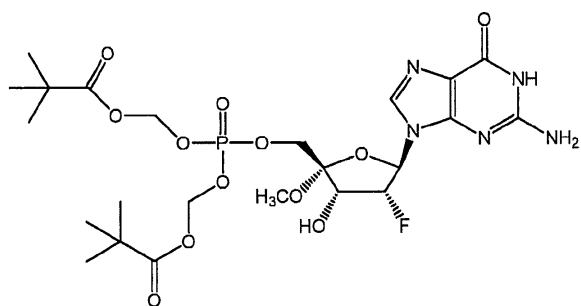
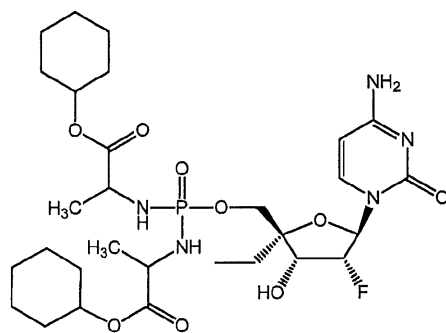
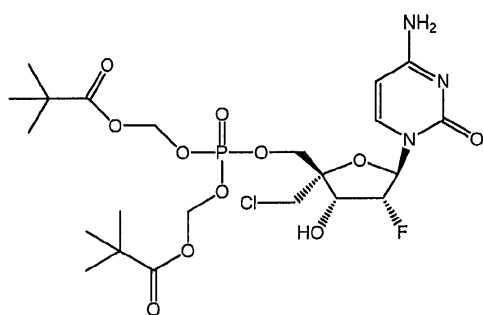
【0167】

式（I）の化合物のさらなる例には、これらに限定されないが、下記：

40

Chemical structure of compound 10: A pyrimidine-2,4,6-triamine derivative. The pyrimidine ring is substituted at the 4-position with a 2-((2S,3S,4S)-4-((benzyloxy)phosphoryl)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxo-2-pyridyl)butanoate group. The pyrimidine ring also has an amino group at the 2-position and a carbonyl group at the 6-position. The butanoate chain has a methyl group at the 2-position and a hydroxyl group at the 3-position. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a methyl group and a hydroxyl group.

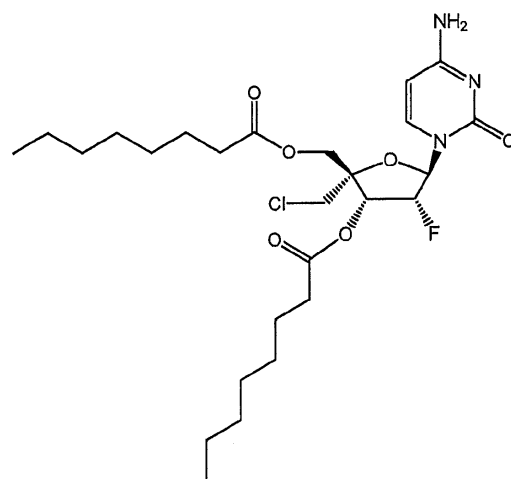
CN1C=NC(=O)N[C@@H]1[C@H](C=C)[C@@H](COP(=O)(Oc2ccccc2)NC(=O)OC(C)C)[C@H](F)[C@@H]1OCC(C)(C)C(=O)OCP(=O)(OCOC(=O)C(C)(C)C)OC[C@H]1O[C@@H](C)[C@H](F)[C@@H]1n2cnc(=O)cnc2=OCC(C)(C)C(=O)OCCOP(=O)(OCOC(=O)C(C)(C)C)OC[C@H]1O[C@@H](C)[C@H](F)[C@@H]1c2nc(N)nc(=O)n2



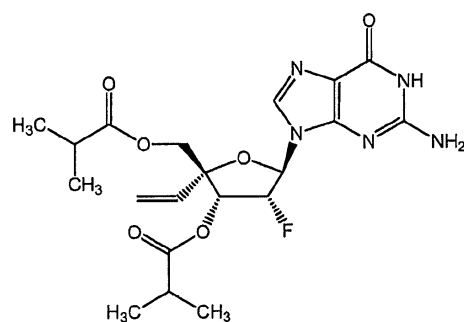
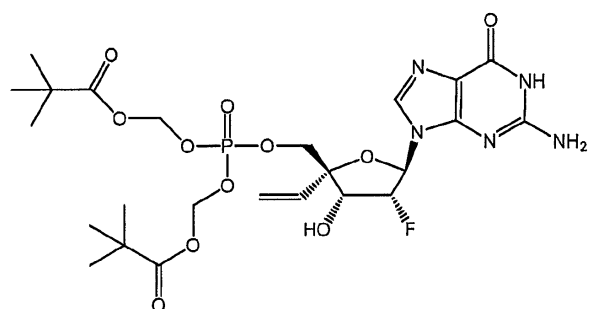
10

20

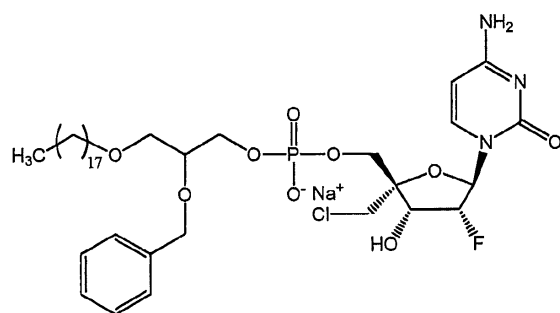
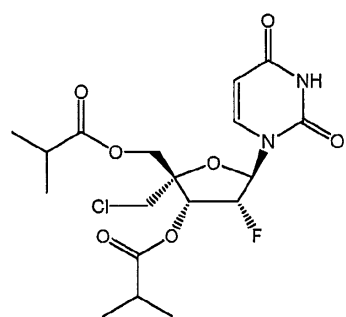
30



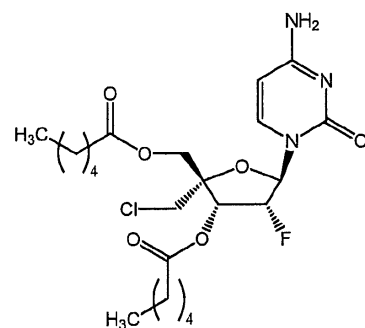
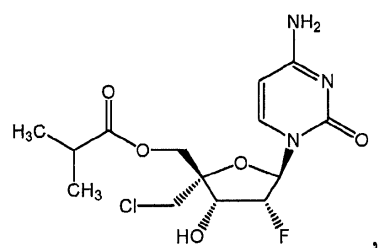
10



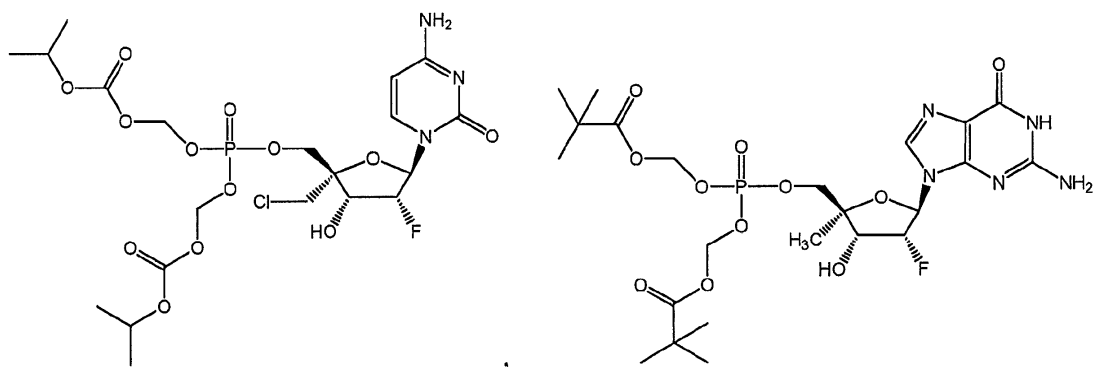
20



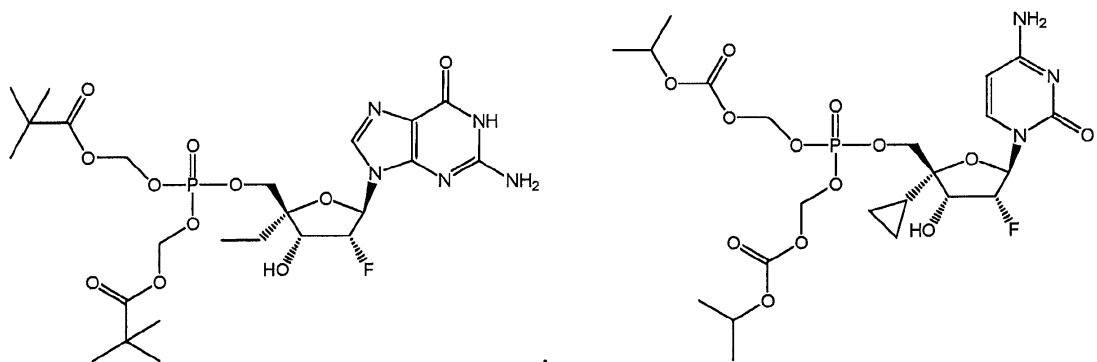
30



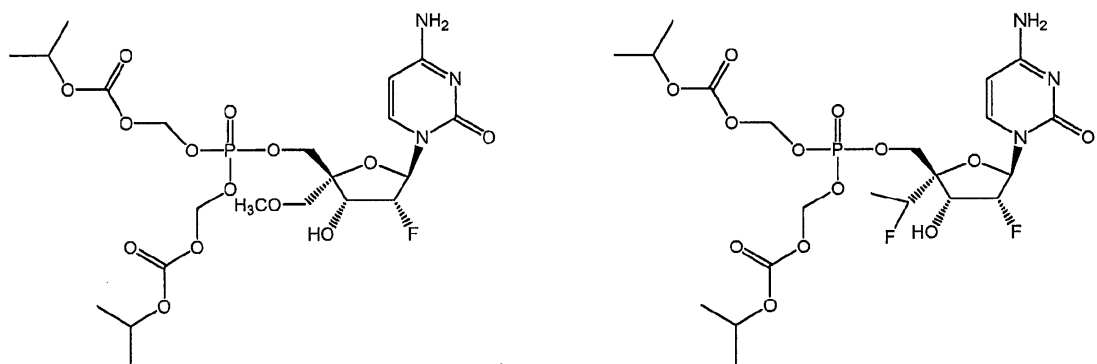
40



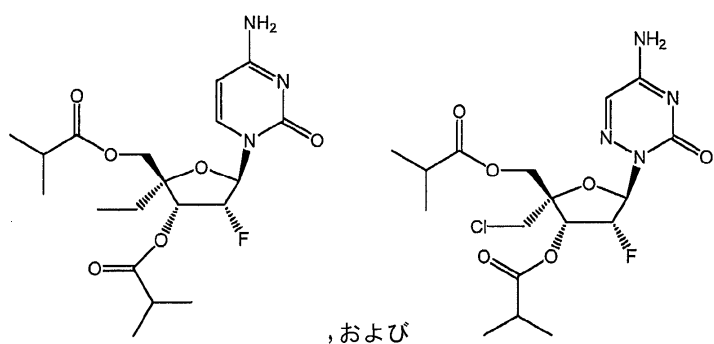
10



20



30



,および

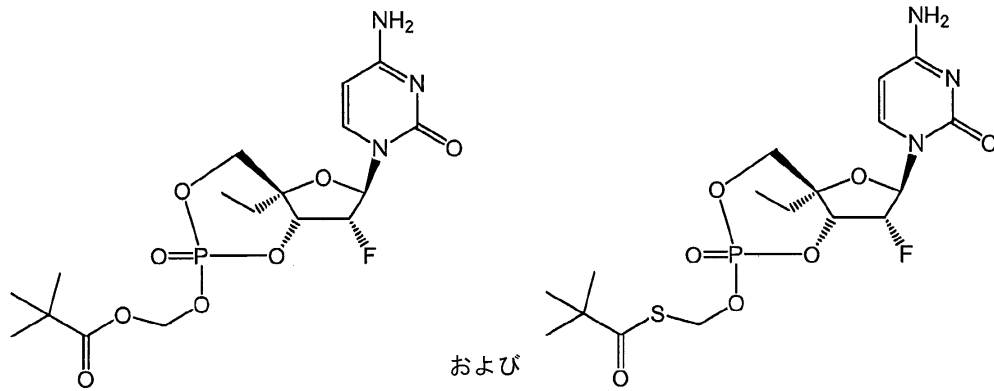
40

または上記のものの医薬的に許容される塩が含まれる。

【0168】

式(I I)の化合物の例には、これらに限定されないが、下記：

【化 1 2 7】



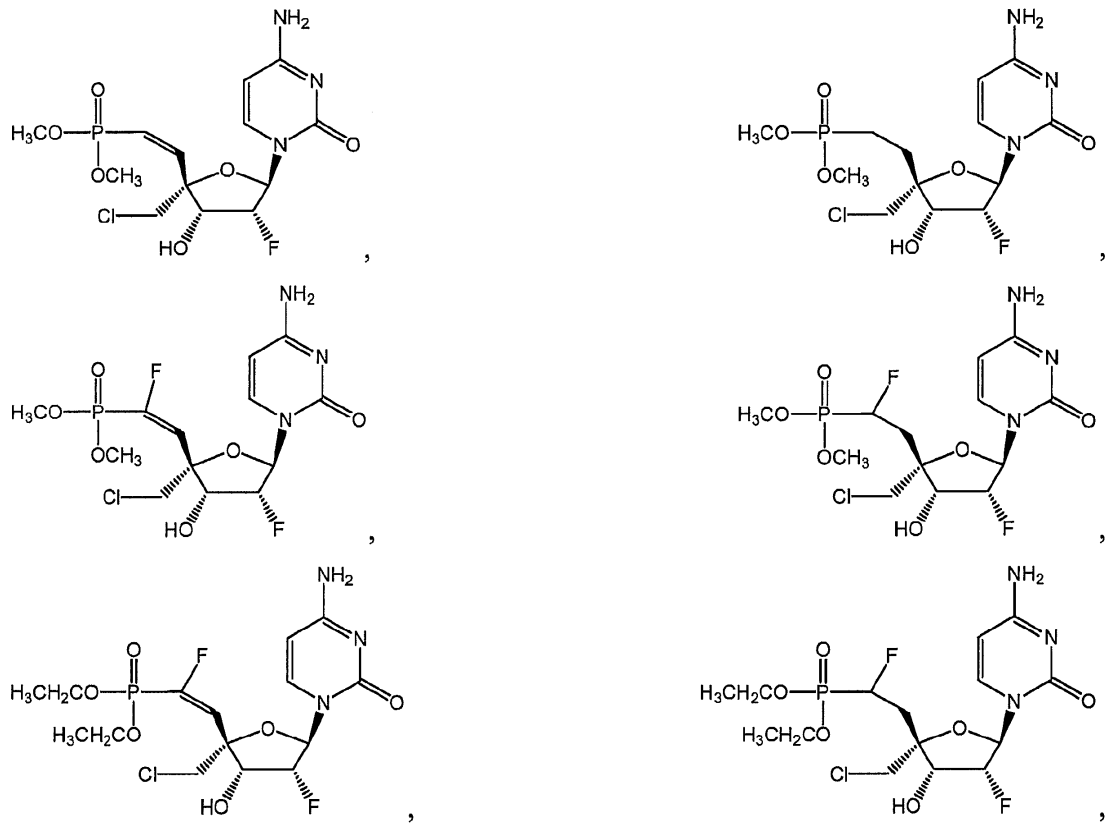
10

または上記のものの医薬的に許容される塩が含まれる。

【0 1 6 9】

式 (I I I) の化合物の例には、これらに限定されないが、下記：

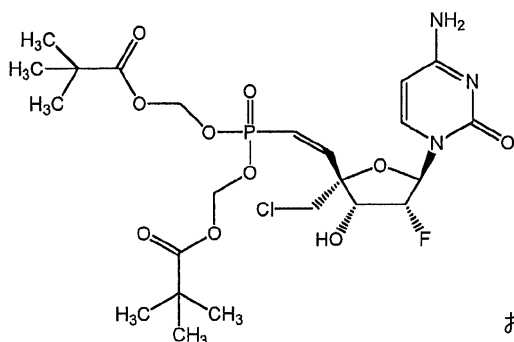
【化 1 2 8】



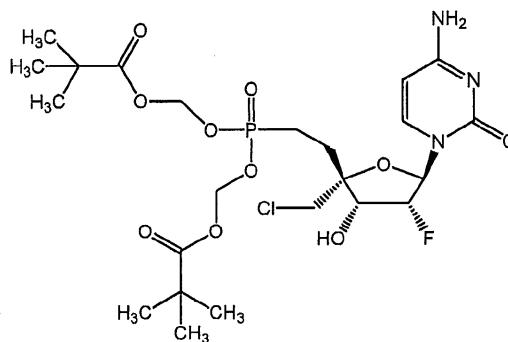
20

30

40



および



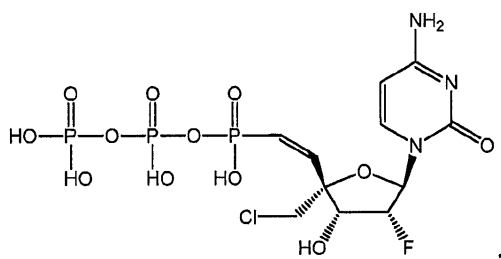
10

または上記のものの医薬的に許容される塩が含まれる。

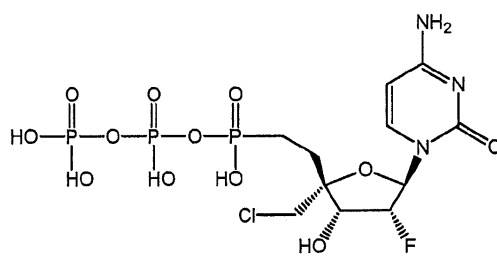
【0170】

式（III）の化合物のさらなる例には、これらに限定されないが、下記：

【化129】

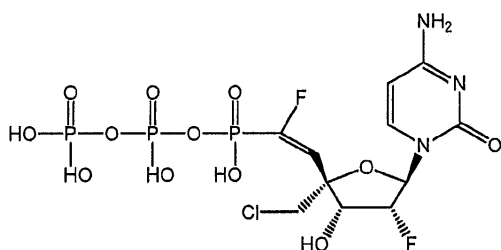


,

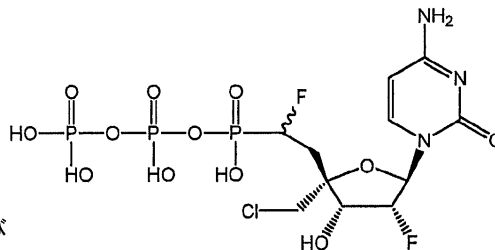


,

20



および



30

または上記のものの医薬的に許容される塩が含まれる。

【0171】

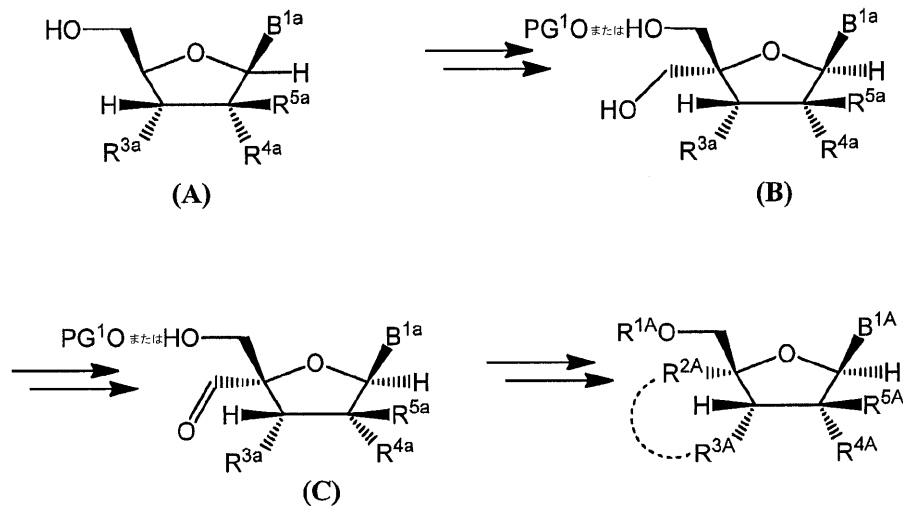
合成

式（I）、式（II）および式（III）の化合物、ならびに本明細書中に記載される化合物は、様々な方法で調製し得る。式（I）、（II）および（III）のいくつかの化合物は、商業的に得ることができ、かつ／または知られている合成手順を利用して調製することができる。式（I）、（II）および（III）の化合物に至る一般的な合成経路、ならびに式（I）、（II）および（III）の化合物を合成するために使用される出発材料のいくつかの例は、本明細書中に示され、記載されている。本明細書中に示され、記載されている経路は、例示にすぎず、どのような様式であっても、請求の範囲を限定することは意図せず、また請求の範囲を限定すると解釈されない。当業者は、開示されている合成の改変を認識することができるであろうし、本明細書中の開示に基づいて代替経路を考案することができるであろう。すべてのこのような改変および代替経路は、請求の範囲内である。

40

【化 1 3 0】

スキーム 1



10

【0 1 7 2】

スキーム 1 に示されるように、式 (I) の化合物は、ヌクレオシド、例えば、式 (A) のヌクレオシドから調製することができる。スキーム 1 において、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、および B^{1a} は、式 (I) について本明細書中に記載されているような R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、および B^{1A} と同じであることが可能であり、 PG^1 は、好適な保護基である。ヒドロキシアルキル基は、当業者に知られている好適な条件を使用して、ペントース環の 4' 位において形成することができる。ヒドロキシアルキルを形成するための好適な条件の例には、2-ヨードキシ安息香酸 (IBX)、ホルムアルデヒド水溶液および水素化ホウ素ナトリウムの使用が含まれる。式 (B) の化合物は、好適な酸化剤 (1 つまたは複数) を使用してアルデヒドに酸化し、式 (C) の化合物を形成することができる。好適な酸化剤の一例は、デスマーチンペルヨージナンである。置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニルまたは置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルは、当業者に知られている方法、例えば、ウィティッヒ試薬および $n-BuLi$ 、ウィティッヒタイプの反応、ピーターソンオレフィン化反応、およびコーリーフックス反応を使用して、4' 位において形成させることができる。置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルは、例えば、パラジウム担持カーボン上の水素を使用して、4' 位に結合した不飽和基を水素化することによって得ることができる。

20

30

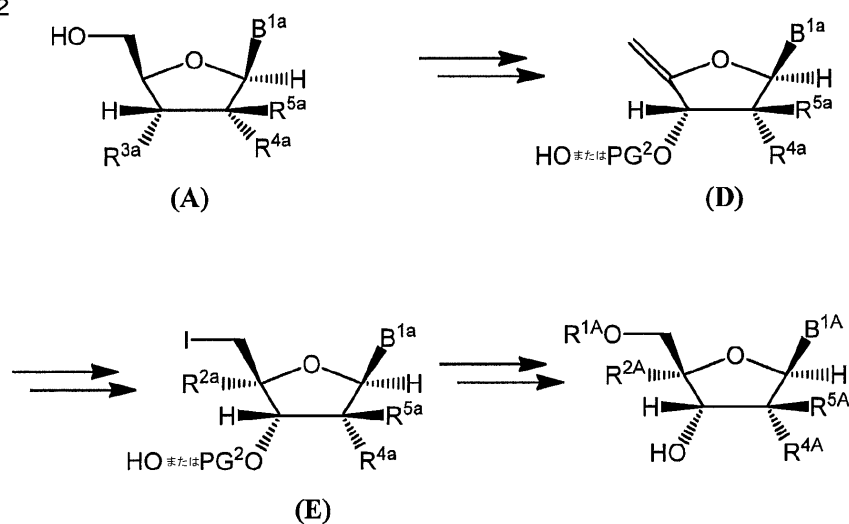
【0 1 7 3】

代わりに、式 (B) の化合物は、好適な薬剤 (1 つまたは複数) を使用して、ハロアルキルに、例えば、イミダゾール、トリフェニルホスフィンおよびヨウ素を使用してヨードに；三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) を使用してフルオロに；またはジクロロエチレン (DCE) 中のトリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素を使用してクロロに変換することができる。ヨードアルキルは、当業者に知られている方法、例えば、パラジウム担持カーボン上の水素を使用して、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル基に変換することができる。式 (C) の化合物はヒドロキシルアミンと反応して、オキシムを形成させることができる。オキシムは、当業者に知られている方法を使用して、例えば、メタンスルホニルクロリドを使用して、シアノ基に変換することができる。

40

【化 1 3 1】

スキーム 2

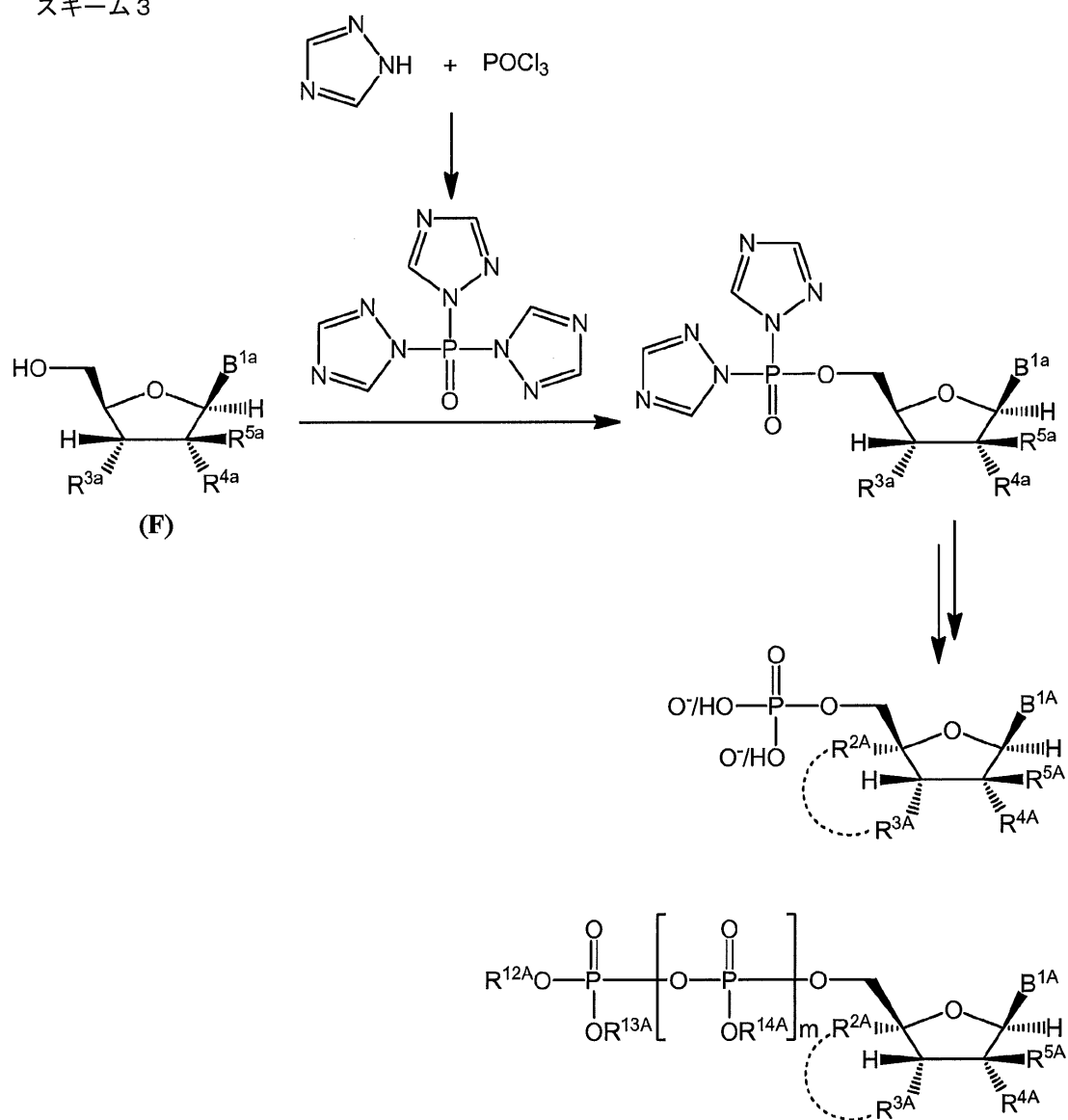


【0 1 7 4】

スキーム 2 に示されるように、式 (I) の化合物（ただし、この場合、 R^{2A} は、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルケニルまたは置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルである）は、ヌクレオシド、例えば、式 (A) のヌクレオシドから調製することができる。スキーム 2 において、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および B^{1a} は、式 (I) について本明細書中に記載されているような R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} および B^{1A} と同じであることが可能であり、 PG^2 は、好適な保護基であることが可能である。ヌクレオシドは、脱離を受け、式 (D) の一般式を有するオレフィン形成することができる。式 (D) の化合物は、炭酸鉛およびアルコキシ源の存在下にてヨウ素化試薬で処理し、式 (E) の化合物を形成することができる。次いで、式 (E) の化合物は、ヨージドを酸素求核試薬で置き換えることによって式 (I) の化合物に変換することができる。

【化 1 3 2】

スキーム 3



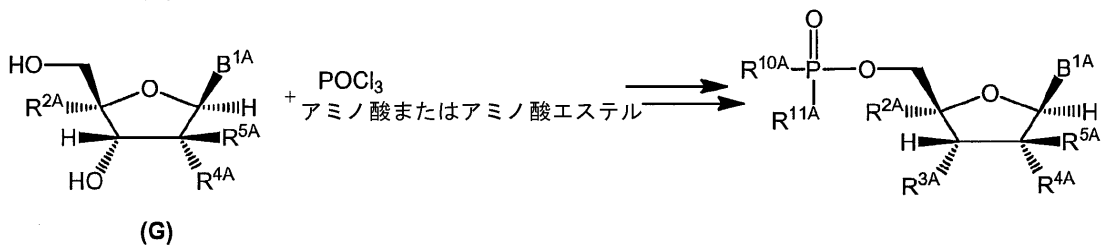
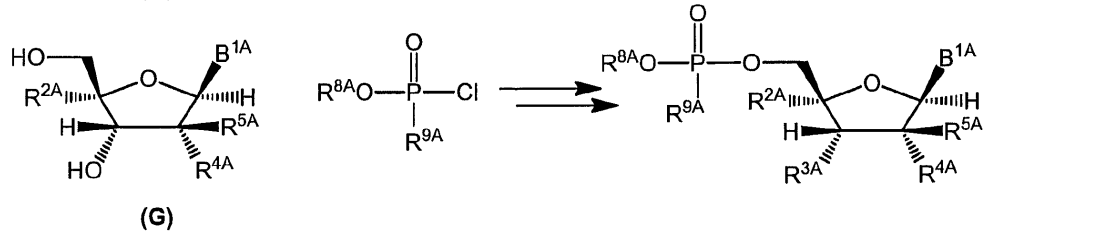
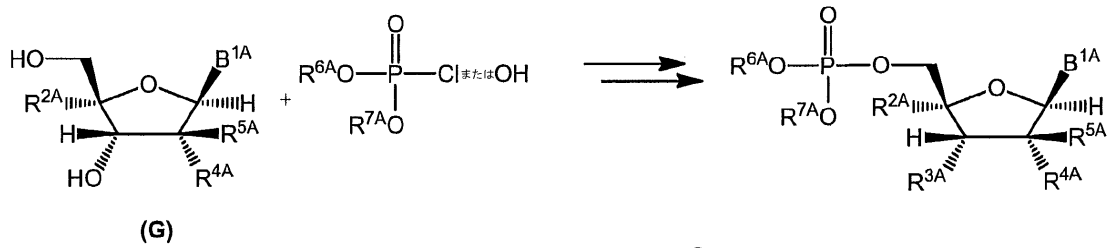
10

20

30

【化 1 3 3】

スキーム 4



【0 1 7 5】

ペントース環の5'位に結合しているリン含有基を有する式(I)の化合物は、様々な当業者に知られている方法を使用して調製することができる。方法の例を、スキーム3および4において示す。リン含有前駆体は、ヌクレオシド、例えば、式(F)の化合物または式(G)の化合物にカップリングすることができる。スキーム3に示されるように、リン含有前駆体のカップリングに続いて、任意の脱離基は、好適な条件、例えば、加水分解下で切断することができる。さらなるリン含有基を、当業者に知られている方法を使用して、例えば、ピロホスファートを使用して加えることができる。

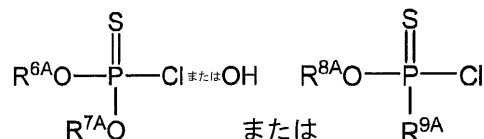
【0 1 7 6】

いくつかの実施形態において、アルコキシドは、有機金属試薬、例えば、グリニャール試薬を使用して、式(G)の化合物から生じさせることができる。アルコキシドは、リン含有前駆体にカップリングすることができる。好適なグリニャール試薬は当業者には知られており、これらに限定されないが、アルキルマグネシウムクロリドおよびアルキルマグネシウムブロミドが含まれる。いくつかの実施形態において、適切な塩基を使用することができる。好適な塩基の例には、これらに限定されないが、アミン塩基、例えば、アルキルアミン(モノー、ジーおよびトリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン)を含めた)、置換されていてもよいピリジン(例えば、コリジン)ならびに置換されていてもよいイミダゾール(例えば、N-メチルイミダゾール)が含まれる。代わりに、リン含有前駆体をヌクレオシドに付加し、ホスフィットを形成させることができる。ホスフィットは、当業者に知られている条件を使用して、ホスファートに酸化することができる。好適な条件には、これらに限定されないが、メタクロロ過安息香酸(MCPBA)およびヨウ素(酸化剤として)および水(酸素ドナーとして)が含まれる。

【0 1 7 7】

式(I)の化合物が、硫黄であるZ^{1A}、Z^{2A}またはZ^{3A}を有するとき、硫黄を当業者に知られている様々な様式で加えることができる。いくつかの実施形態において、硫黄は、リン含有前駆体、例えば、

【化 1 3 4】



の一部であることが可能である。代わりに、硫化試薬を使用して、硫黄を加えることができる。好適な硫化剤は当業者には知られており、これらに限定されないが、元素硫黄、ローソン試薬、シクロオクタ硫黄、3H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン-1, 1-ジオキシド (Beaucage 試薬)、3-(N, N-ジメチルアミノメチリデン)アミノ)-3H-1, 2, 4-ジチアゾール-5-チオン (DDTT) およびビス (3-トリエトキシシリル) プロピル-テトラスルフィド (TEST) が含まれる。

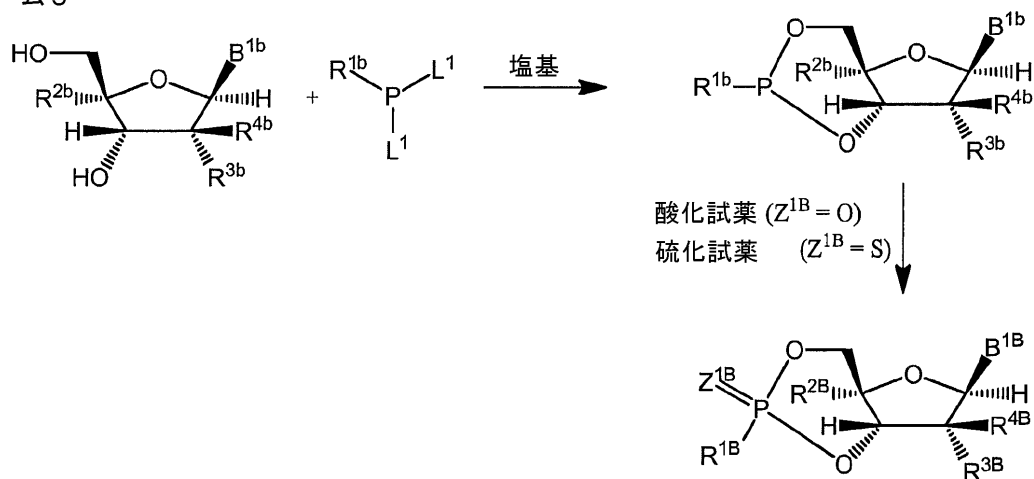
10

【0178】

好適なリン含有前駆体は商業的に得ることができ、または当業者に知られている合成方法によって調製することができる。リン含有前駆体の一般構造の例を、スキーム3および4に示す。

【化 1 3 5】

スキーム5



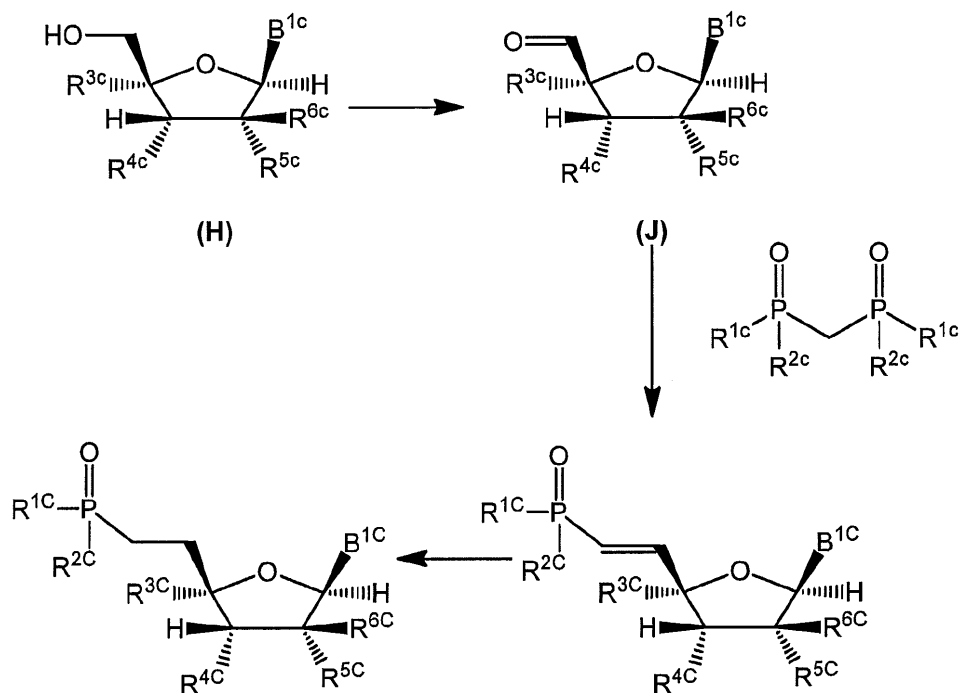
【0179】

式 (I I) の化合物を形成させる方法を、スキーム5に示す。スキーム5において、 $\text{R}^{1\text{b}}$ 、 $\text{R}^{2\text{b}}$ 、 $\text{R}^{3\text{b}}$ 、 $\text{R}^{4\text{b}}$ および $\text{B}^{1\text{b}}$ は、式 (I I) について本明細書中に記載されているような $\text{R}^{1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{B}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ および $\text{B}^{1\text{B}}$ と同じであることが可能であり、各 L^1 は、ハロゲン、スルホン酸エステルまたはアミン (モノ置換もしくは二置換) であることが可能であり、Xは、酸素または硫黄であることが可能である。スキーム5に示されるように、3'-炭素に結合したヒドロキシ基、および5'-炭素に結合したヒドロキシ基を有する化合物は、塩基の存在下で、式、 $(\text{R}^{1\text{b}})\text{P}(\text{L}^1)_2$ を有する化合物と反応し、ホスフィット化合物を生成することができる。好適な塩基は、当業者に知られており、本明細書中に記載されている。次いで、リンは、好適な酸化剤を使用してリン (V) に酸化され、化合物 (XはO (酸素) である) を生成することができる。代わりに、ホスフィット化合物は、硫化試薬と反応し、化合物 (XはS (硫黄) である) を生成することができる。好適な酸化剤および硫化剤は、当業者に知られている。例えば、酸化は、ヨウ素 (酸化剤として) および水 (酸素ドナーとして) を使用して行うことができる。好適な硫化剤は、本明細書中に記載されている。

40

【化 1 3 6】

スキーム 6



10

20

【0180】

式 (I I I) の化合物を形成させる方法を、スキーム 6 に示す。スキーム 6 において、 R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{5c} 、 R^{6c} および B^{1c} は、式 (I I I) について本明細書中に記載されているような R^{1c} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{5c} 、 R^{6c} および B^{1c} と同じであることが可能であり、 R^{7c} および R^{8c} は示さない。式 (H) の化合物の 5' 炭素に結合した酸素は、当業者に知られている方法および試薬を使用して、ケトンに酸化することができる。例えば、酸化剤、例えば、デスマーチンペルヨージナンを利用することができる。次いで、リン含有試薬を、強塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下で、式 (J) の化合物に加えることができる。例えば、水素ガスまたは Pd/C を使用して、二重結合を単結合に水素化することができる。好適な試薬、例えば、ピロホスファート（例えば、テトラブチルアンモニウムピロホスファート）を使用して、さらなるホスファートを、リン酸化を介して加えて、ジホスファートまたはトリホスファートを形成させることができる。

30

【0181】

アシル基を、当業者に知られている方法を使用して、式 (I) または (I I I) の化合物の 5' 位および／または 3' 位に加えることができる。1つの好適な方法は、ピリジン中に無水物を使用することである。

【0182】

本明細書中に記載される化合物のいずれかの合成の間に、必要に応じて、ペントース環に結合した任意のヒドロキシ基、ならびに B^{1a} 、 B^{1b} および B^{1c} 上に存在する任意の $-NH$ 基および／または NH_2 基は、1つまたは複数の好適な保護基で保護することができる。好適な保護基は、本明細書中に記載されている。例えば、 R^{3a} および／または R^{4c} が、ヒドロキシ基であるとき、 R^{3a} および／または R^{4c} は、トリアリールメチル基またはシリル基で保護することができる。同様に、 B^{1a} 、 B^{1b} および B^{1c} 上に存在する任意の $-NH$ 基および／または NH_2 基は、トリアリールメチル基およびシリル基（1つまたは複数）などで保護することができる。トリアリールメチル基の例には、これらに限定されないが、トリチル、モノメトキシトリチル (MMTr)、4, 4'-ジメトキシトリチル (DMTr)、4, 4', 4'-トリメトキシトリチル (TMTTr)、

40

50

4, 4', 4''-トリスー(ベンゾイルオキシ)トリチル(TBT r)、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミド)トリチル(CPT r)、4, 4', 4''-トリス(レブリニルオキシ)トリチル(TLT r)、p-アニシル-1-ナフチルフェニルメチル、ジ-オ-アニシル-1-ナフチルメチル、p-トリルジフェニルメチル、3-(イミダゾリルメチル)-4, 4'-ジメトキシトリチル、9-フェニルキサンテン-9-イル(Pixyl)、9-(p-メトキシフェニル)キサンテン-9-イル(Mox)、4-デシルオキシトリチル、4-ヘキサデシルオキシトリチル、4, 4'-ジオクタデシルトリチル、9-(4-オクタデシルオキシフェニル)キサンテン-9-イル、1, 1'-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、4, 4', 4''-トリスー(tert-ブチルフェニル)メチル(TTT r)および4, 4'-ジ-3, 5-ヘキサジエンオキシトリチルが含まれる。シリル基の例には、これらに限定されないが、トリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリイソプロピルシリルオキシメチルおよび[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルが含まれる。代わりに、R^{3a}およびR^{4a}および/またはR^{4c}およびR^{5c}は、例えば、オルトエステル、環状アセタールまたは環状ケタールを形成させることによって、単一のアキラルまたはキラル保護基によって保護することができる。好適なオルトエステルには、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、2-オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジメトキシメチレンオルトエステル、1-メトキシエチリデンオルトエステル、1-エトキシエチリデンオルトエステル、メチリデンオルトエステル、フタリドオルトエステル1, 2-ジメトキシエチリデンオルトエステル、およびα-メトキシベンジリデンオルトエステルが含まれる；好適な環状アセタールには、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、t-ブチルメチリデンアセタール、3-(ベンジルオキシ)プロピルアセタール、ベンジリデンアセタール、3, 4-ジメトキシベンジリデンアセタールおよびp-アセトキシベンジリデンアセタールが含まれる；好適な環状ケタールには、1-t-ブチルエチリデンケタール、1-フェニルエチリデンケタール、イソプロピリデンケタール、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタールおよび1-(4-メトキシフェニル)エチリデンケタールが含まれる。ペントース環に結合している基、ならびにB^{1a}、B^{1b}およびB^{1c}上に存在する任意の-NH基および/またはNH₂基は、様々な保護基で保護することができ、存在する任意の保護基は、他の保護基と交換することができることを当業者なら理解するであろう。保護基の選択および交換は、当業者のスキルの範囲内である。任意の保護基(1つまたは複数)は、当技術分野において知られている方法によって、例えば、酸(例えば、鉱酸または有機酸)、塩基またはフッ化物源で除去することができる。

【0183】

医薬組成物

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、効果的な量の1つまたは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および/または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)ならびに医薬的に許容されるキャリア、希釈剤、賦形剤またはこれらの組合せを含むことができる医薬組成物に関連する。

【0184】

用語「医薬組成物」は、本明細書中に開示される1または2以上の化合物と、他の化学的成分(例えば、希釈剤またはキャリアなど)との混合物を示す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。医薬組成物はまた、化合物を無機酸または有機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびサリチル酸など)と反応することによって得ることができる。医薬組成物は一般に、特定の意図された投与経路に合ったものにされる。

【0185】

用語「医薬的に許容され得る」は、化合物の生物学的活性および性質を無効にしないキ

10

20

30

40

50

キャリア、希釈剤または賦形剤を規定する。

【0186】

本明細書中で使用される場合、用語「キャリア」は、化合物を細胞または組織の中に取り込むことを容易にする化合物を示す。例えば、限定されないが、ジメチルスルホキシド（DMSO）が、対象個体の細胞または組織の中への多くの有機化合物の取り込みを容易にする一般に利用されるキャリアである。

【0187】

本明細書中で使用される場合、「希釈剤」は、薬理的活性を有していないが、薬学的に必要であることがあるか、または、薬学的に望ましいことがある、医薬組成物における成分を示す。例えば、希釈剤を、その量が製造および／または投与のためには小さすぎる強力な薬物の嵩を大きくするために使用することができる。希釈剤はまた、注射、経口摂取または吸入によって投与されるための薬物を溶解するための液体であり得る。この技術分野における希釈剤の一般的な形態の1つが、緩衝化された水溶液であり、例えば、限定されないが、ヒト血液の組成を模倣するリン酸塩緩衝化生理的食塩水などである。

【0188】

本明細書中で使用される場合、「賦形剤」は、医薬組成物に加えられて、嵩、一貫性、安定性、結合能、潤滑、崩壊能など（これらに限定されない）を組成物に提供する不活性な物質を示す。「希釈剤」は一種の賦形剤である。

【0189】

本明細書中に開示される医薬組成物は、それ自体で、あるいは、医薬組成物が、混合治療の場合のように他の有効成分、または、キャリア、希釈剤、賦形剤もしくはそれらの組合せと混合される医薬組成物においてヒト患者に投与することができる。適正な配合は、選ばれる投与経路に依存する。本明細書中に記載される化合物の配合および投与のための様々な技術が当業者には知られている。

【0190】

本明細書中に開示される医薬組成物は、それ自体は知られている様式で製造することができ、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、包括化または成形の従来プロセスによって製造することができる。加えて、有効成分が、その意図された目的を達成するために効果的な量で含有される。本明細書中に開示される薬学的組合せにおいて使用される化合物の多くが、医薬的に適合し得る対イオンとの塩として提供され得る。

【0191】

化合物を投与する多数の技術がこの技術分野では存在しており、そのような技術には、経口、直腸、局所的、エアロゾル、注射および非経口送達（筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、髄膜内注射、クモ膜下腔内注射、直接の心室内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射および眼内注射を含む）が含まれるが、これらに限定されない。

【0192】

化合物はまた、例えば、化合物を多くの場合にはデポー剤または持続放出配合物で感染領域に直接に注入することにより、全身的様式ではなく、むしろ、局所的様式で投与することができる。そのうえ、化合物は、標的化された薬異物送達システムで投与ことができ、例えば、組織特異的な抗体により被覆されるリポソームで投与することができる。そのようなリポソームは器官に対して標的化され、器官によって選択的に取り込まれる。

【0193】

組成物は、所望されるならば、有効成分を含有する1つまたは複数の単位投薬形態物を含有し得るパックまたはディスペンサーデバイスにおいて提供することができる。パックは、例えば、金属ホイルまたはプラスチックホイルを含むことができる（例えば、ブリスターパックなど）。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための説明書が伴うことがある。パックまたはディスペンサーデバイスにはまた、容器に付随する通知が、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府当局によって定められる形式で伴うことがあり、この場合、そのような通知は、ヒト投与または動物投与のための薬物の形態の当局

10

20

30

40

50

による承認を反映する。そのような通知は、例えば、処方薬物についての米国食品医薬品局によって承認されるラベル表示、または、承認された製造物添付文書であり得る。適合し得る医薬用キャリアに配合される本明細書中に記載される化合物を含むことのできる組成物もまた、適応状態の処置のために調製し、適切な容器に入れ、ラベル表示することができる。

【0194】

使用の方法

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、対象に、効果的な量の1つまたは複数の本明細書中に記載される化合物、あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、パラミクソウイルスによるウイルス感染症およびオルソミクソウイルスによるウイルス感染症から選択されるウイルス感染症を改善、処置および／または防止する方法に関連する。いくつかの実施形態において、対象は、ウイルス感染症（例えば、パラミクソウイルスによるウイルス感染症またはオルソミクソウイルスによるウイルス感染症）に罹患していると同定される。

【0195】

本明細書中に記載される他の実施形態は、ウイルスに感染した細胞と、効果的な量の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物とを接触させることを含むことができる、パラミクソウイルスおよびオルソミクソウイルスから選択されるウイルスのウイルス複製を阻害する方法に関連する。

【0196】

本明細書中に記載される他の実施形態は、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択されるウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置するための、効果的な量の式（I）、式（II）、および式（III）から選択される化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の使用に関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、対象に効果的な量の式（I）、式（II）、および式（III）から選択される化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を投与すること、あるいは対象における細胞と、効果的な量の式（I）、式（II）、および式（III）から選択される化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩とを接触させることを含むことができる、ウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置する方法に関連し、ウイルスは、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択することができる。本明細書中に記載されるなおもさらに他の実施形態は、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択されるウイルスの複製を阻害（例えば、ウイルスのポリメラーゼ複合体を阻害することによって）するために、効果的な量の式（I）、式（II）、および式（III）から選択される化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を使用することに関連する。

【0197】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、呼

10

20

30

40

50

吸器合胞体ウイルス（RSV）感染症を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、呼吸器合胞体ウイルス感染症を防止することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、呼吸器合胞体ウイルスの複製を阻害することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、RSVポリメラーゼ複合体を阻害することができる。

10

20

【0198】

他の実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、インフルエンザウイルス感染症を処置および／または改善することができる。他の実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、インフルエンザウイルス感染症を防止することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、インフルエンザウイルスの複製を阻害することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（II）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（III）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、インフルエンザポリメラーゼ複合体を阻害することができる。

30

40

【0199】

50

20

【 0 2 0 0 】

50

つかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、ヘニパウイルスポリメラーゼ複合体および／またはニパーウイルスポリメラーゼ複合体を阻害することができる。

【0201】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、モルビリウイルス感染症を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、モルビリウイルス感染症を防止することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、モルビリウイルスポリメラーゼ複合体を阻害することができる。

【0202】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、麻疹を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、麻疹を防止することができる。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、麻疹ウイルスの複製を阻害することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、麻疹ポリマーゼ複合体を阻害することができる。

10

【0203】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、ルブラウイルス感染症を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、ルブラウイルス感染症を防止することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、ルブラウイルスの複製を阻害することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、ルブラウイルスポリマーゼ複合体を阻害することができる。

20

30

40

【0204】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、流行性耳下腺炎を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩

50

、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、流行性耳下腺炎を防止することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、流行性耳下腺炎ウイルスの複製を阻害することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、流行性耳下腺炎ポリメラーゼ複合体を阻害することができる。

10

【0205】

20

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、センダイウイルス感染症を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、センダイウイルス感染症を防止することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、センダイウイルスの複製を阻害することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、センダイウイルスポリメラーゼ複合体を阻害することができる。

30

40

【0206】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医

50

20

【 0 2 0 7 】

50

【 0 2 0 8 】

30

【 0 2 0 9 】

50

式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、メタニューモウイルスの複製を阻害することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、メタニューモウイルスポリメラーゼ複合体を阻害することができる。このパラグラフのものを含めていくつかの実施形態において、メタニューモウイルスは、ヒトメタニューモウイルスであることが可能である。

10

【0210】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルス、ニューモウイルス、メタニューモウイルスおよびインフルエンザウイルスから選択されるウイルスによってもたらされる上気道のウイルス感染症を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルス、ニューモウイルス、メタニューモウイルスおよびインフルエンザウイルスから選択されるウイルスによってもたらされる下気道ウイルス感染症を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルス、ニューモウイルス、メタニューモウイルスおよびインフルエンザウイルスから選択されるウイルスによってもたらされる感染症の1つまたは複数の症状を処置および／または改善することができる (例えば、本明細書中に記載されるもの)。

20

30

40

【0211】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式 (I I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物 (例えば、式 (I) の化合物、式 (I I) の化合物および／または式 (I I I) の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩) を含む医薬組成物を使用して、RSV感染、麻疹、流行性耳下腺炎、パラインフルエンザ感染、メタニューモウイルスおよ

50

び／またはインフルエンザ感染によってもたらされる上気道のウイルス感染症を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、RSV感染、麻疹、流行性耳下腺炎、パラインフルエンザ感染、メタニューモウイルスおよび／またはインフルエンザ感染によってもたらされる下気道ウイルス感染症を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、RSV感染、麻疹、流行性耳下腺炎、パラインフルエンザ感染、メタニューモウイルスおよび／またはインフルエンザ感染によってもたらされる感染症の1つまたは複数の症状を処置および／または改善することができる(例えば、本明細書中に記載されるもの)。

10

【0212】

20

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、RSV感染症、インフルエンザ感染症および／またはヒトパラインフルエンザウイルス3型(HPIV-3)感染症による、細気管支炎および／または気管気管支炎を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、RSV感染症、インフルエンザ感染症および／またはヒトパラインフルエンザウイルス3型(HPIV-3)感染症による、肺炎を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩)を含む医薬組成物を使用して、RSV感染症、インフルエンザ感染症および／またはヒトパラインフルエンザウイルス1型(HPIV-1)感染症による、クループを処置および／または改善することができる。

30

40

【0213】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載され

50

る化合物（例えば、式（I）の化合物、式（I I）の化合物および／または式（I I I）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、麻疹による、発熱、咳、鼻水、目の充血、全身性発疹、肺炎、耳感染症および／または気管支炎を処置および／または改善することができる。いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（I I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（I I）の化合物および／または式（I I I）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、流行性耳下腺炎による、唾液腺の腫れ、発熱、食欲不振および／または疲労を処置および／または改善することができる。

10

【0214】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（I I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（I I）の化合物および／または式（I I I）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、インフルエンザウイルス感染症を防止することができる。いくつかの実施形態において、インフルエンザウイルス感染症は、インフルエンザA型ウイルス感染症であることが可能である。他の実施形態において、インフルエンザウイルス感染症は、インフルエンザB型ウイルス感染症であることが可能である。また他の実施形態において、インフルエンザウイルス感染症は、インフルエンザC型ウイルス感染症であることが可能である。いくつかの実施形態において、1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および／あるいは1つもしくは複数の式（I I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩を使用して、インフルエンザの1つまたは複数のサブタイプを処置および／または改善することができる。例えば、1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および／あるいは1つもしくは複数の式（I I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩を使用して、H1N1および／またはH3N2を処置することができる。

20

30

【0215】

いくつかの実施形態において、効果的な量の1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、効果的な量の1つもしくは複数の式（I I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、ならびに／あるいは1つもしくは複数の本明細書中に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物、式（I I）の化合物および／または式（I I I）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症を防止することができる。いくつかの実施形態において、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症は、ヒトパラインフルエンザウイルス1型（HP1V-1）であることが可能である。他の実施形態において、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症は、ヒトパラインフルエンザウイルス2型（HP1V-2）であることが可能である。他の実施形態において、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症は、ヒトパラインフルエンザウイルス3型（HP1V-3）であることが可能である。他の実施形態において、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症は、ヒトパラインフルエンザウイルス4型（HP1V-4）であることが可能である。いくつかの実施形態において、1つもしくは複数の式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式（I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および／あるいは1つもしくは複数の式（I I I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩を使用して、ヒトパラインフルエンザウイルスの1つまたは複数のサブタイプを処置および／または改善するこ

40

50

とができる。例えば、1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および／あるいは1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を使用して、HPIV-1および／またはHPIV-3を処置することができる。

【0216】

パラミクソウイルスおよび／またはオルソミクソウイルスによるウイルス感染症を処置、改善および／または防止するために使用することができる、1つもしくは複数の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、1つもしくは複数の式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および／あるいは1つもしくは複数の式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩は、パラグラフ[0085]～[0171]に記載されている実施形態のいずれかにおいて提供する、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および／あるいは式(II)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および／あるいは式(III)の化合物、またはその医薬的に許容される塩であることが可能である。

10

【0217】

本明細書中で使用する場合、用語「防止する」および「防止すること」は、対象が感染症に対する免疫を有するため、対象が感染症にかからないこと、または対象が感染した場合、対象が化合物を投与されて／受けていない場合の疾患の重篤度と比較して疾患の重篤度が低いことを意味する。防止の形態の例には、感染性因子、例えば、パラミクソウイルス(例えば、RSV)および／またはオルソミクソウイルス(例えば、インフルエンザ)に曝露された、またはこれらに曝露され得る対象への予防的投与を含む。

20

【0218】

本明細書中で使用する場合、用語「処置する」、「処置すること」、「処置」、「治療的」、および「治療」は、疾患または状態の完全な治癒または消滅を必ずしも意味しない。疾患または状態の何らかの望まれていない兆候または症状の何らかの緩和は、どのような程度に至るものであれ、処置および／または治療と見なすことができる。さらに、処置は、安寧または外観についての対象の全体的な感じを悪くし得る行為を含み得る。

【0219】

用語「治療効果的な量」および「効果的な量」は、示される生物学的応答または医学的応答を惹起する活性化合物、または医薬品の量を示すために使用される。例えば、化合物の治療効果的な量は、疾患の症状を防止、緩和または改善するのに、あるいは処置されている対象の生存を伸ばすために必要とされる量であり得る。この応答は、組織、器官系、動物またはヒトにおいて生じさせることができ、処置されている疾患の兆候または症状の緩和を含む。効果的な量の決定は、本明細書中で提供される開示を考慮して、十分に当業者の能力の範囲内である。服用量として要求される治療効果的な量の明細書中に開示される化合物は、投与経路、処置されている動物(ヒトを含めた)のタイプ、および検討中の特定の動物の身体的特徴に依存する。服用量は、所望される効果を達成するために合わせることができるが、体重、食事、併用医薬などの要因、および医療分野の当業者が認識する他の要因に依存する。

30

【0220】

ウイルス感染症、例えば、パラミクソウイルス感染症および／またはオルソミクソウイルス感染症を処置する方法の有効性を決定するための様々な指標は、当業者に知られている。好適な指標の例には、これらに限定されないが、ウイルス負荷量の低下、ウイルス複製の低下、セロコンバージョン(ウイルスが患者血清において検出不能になる)までの時間の低下、臨床成績における罹患率または死亡率の低下、ならびに／あるいは疾患応答の他の指標が含まれる。

40

【0221】

いくつかの実施形態において、式(I)、(II)および／または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の効果的な量は、ウイルス力価を検出不能なレベルにまで、例えば、1mLの血清あたり約1000コピー～約5000コピーのゲノ

50

ムにまで、1 mLの血清あたり約500コピー～約1000コピーのゲノムにまで、または1 mLの血清あたり約100コピー～約500コピーのゲノムにまで低下させるために効果的である量である。いくつかの実施形態において、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の効果的な量は、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の投与の前のウイルス負荷量と比較して、ウイルス負荷量を低下させるために効果的である量である。例えば、その場合、ウイルス負荷量を、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の投与の前に、ならびに式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩による処置療法の完了後(例えば、完了の1週間後)に再び測定する。いくつかの実施形態において、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の効果的な量は、1 mLの血清あたり約100コピー未満のゲノムまでにウイルス負荷量を低下させるために効果的である量であることが可能である。いくつかの実施形態において、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の効果的な量は、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の投与の前のウイルス負荷量と比較して、約 $1.5 - \log$ ～約 $2.5 - \log$ の低下、約 $3 - \log$ ～約 $4 - \log$ の低下、または約 $5 - \log$ 超の低下の範囲の、対象の血清中のウイルス力価の低下を達成するのに効果的である量である。例えば、その場合、ウイルス負荷量を、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の投与の前、ならびに式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩による処置療法の完了後(例えば、完了の1週間後)に再び測定する。

10

20

【0222】

いくつかの実施形態において、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、処置療法の完了後(例えば、完了の1週間後)に決定すると、対象における処置前のレベルに対して、パラミクソウイルスおよび/またはオルソミクソウイルスの複製における少なくとも1分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1、15分の1、20分の1、25分の1、50分の1、75分の1、100分の1またはそれ超の低下をもたらすことができる。いくつかの実施形態において、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、処置前のレベルに対して、約2分の1～約5分の1、約10分の1～約20分の1、約15分の1～約40分の1、または約50分の1～約100分の1の範囲のパラミクソウイルスおよび/またはオルソミクソウイルスの複製の低下をもたらすことができる。いくつかの実施形態において、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、リバビリン(Virazole(登録商標))によって達成されるパラミクソウイルス低下の低下と比較して、 $1 \sim 1.5 \log$ 、 $1.5 \log \sim 2 \log$ 、 $2 \log \sim 2.5 \log$ 、 $2.5 \sim 3 \log$ 、 $3 \log \sim 3.5 \log$ または $3.5 \sim 4 \log$ 超のパラミクソウイルス複製低下の範囲におけるパラミクソウイルス複製の低下をもたらすことができ、あるいは6カ月のリバビリン(Virazole(登録商標))治療の後に達成される低下と比較して、より短い期間、例えば、1週間、2週間、1カ月、2カ月、または3カ月で、リバビリン(Virazole(登録商標))治療による低下と同じ低下を達成し得る。いくつかの実施形態において、式(I)、(II)および/または(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、オセルタミビル(Tamiflu(登録商標))によって達成されるオルソミクソウイルス低下の低下と比較して、 $1 \sim 1.5 \log$ 、 $1.5 \log \sim 2 \log$ 、 $2 \log \sim 2.5 \log$ 、 $2.5 \sim 3 \log$ 、 $3 \log \sim 3.5 \log$ または $3.5 \sim 4 \log$ 超のオルソミクソウイルス複製低下の範囲におけるオルソミクソウイルス複製の低下をもたらすことができ、あるいは6カ月のオセルタミビル(Tamiflu(登録商標))治療の後に達成される低下と比較して、より短い期間、例えば

30

40

50

、1週間、2週間、1カ月、2カ月、または3カ月で、オセルタミビル（T a m i f l u（登録商標））治療による低下と同じ低下を達成し得る。

【0223】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の効果的な量は、持続性のウイルス応答を達成するのに効果的である量であり、例えば、検出不能または実質的に検出不能なパラミクソウイルスRNAおよび／またはオルソミクソウイルスRNA（例えば、1ミリリットルの血清あたり約500コピー未満、約400コピー未満、約200コピー未満、または約100コピー未満のゲノム）が、治療の中断の後、少なくとも約1週間の期間にわたって、2週間の期間にわたって、1カ月の期間にわたって、少なくとも約2カ月の期間にわたって、少なくとも約3カ月の期間にわたって、少なくとも約4カ月の期間にわたって、少なくとも約5カ月の期間にわたって、または少なくとも約6カ月の期間にわたって、対象の血清において見出される。

10

【0224】

ある期間の後、感染性因子は、1つまたは複数の治療剤に対する抵抗性を発達させることがある。用語「抵抗性」は、本明細書中で使用する場合、治療剤（1つまたは複数）に対して遅れた応答、低下した応答および／または無応答を呈するウイルス株を示す。例えば、抗ウイルス剤による処置の後、抵抗性ウイルスに感染した対象のウイルス負荷量は、非抵抗性株に感染した対象によって示されるウイルス負荷量低下における量と比較して、より小さい程度に低下し得る。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、1つまたは複数の異なる抗RSV剤（例えば、リバビリン）に対して抵抗性であるRSに感染した対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、抵抗性RSV株の発達は、他のRSV薬物に対して抵抗性であるRSV株の発達と比較して、対象が式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩で処置されるとき遅らせることができる。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、1つまたは複数の異なる抗インフルエンザ剤（例えば、アマンタジンおよびリマンタジン）に対して抵抗性であるインフルエンザウイルスに感染した対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、抵抗性インフルエンザ株の発達は、他のインフルエンザ薬物に対して抵抗性であるインフルエンザ株の発達と比較して、対象が式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩で処置されたとき遅らせることができる。

20

30

【0225】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、リバビリンで処置されている合併症を経験する対象の割合と比較して、RSVウイルス感染症からの合併症を経験する対象の割合を減少させることができる。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、オセルタミビルで処置されている合併症を経験する対象の割合と比較して、インフルエンザウイルス感染症からの合併症を経験する対象の割合を減少させることができる。例えば、合併症を経験する、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩で処置されている対象の割合は、リバビリンまたはオセルタミビルで処置されている対象と比較して、10%、25%、40%、50%、60%、70%、80%および90%少ないことが可能である。

40

【0226】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩、または本明細書中に

50

記載される化合物を含む医薬組成物は、1つまたは複数のさらなる薬剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、RSVを処置するために現在使用される1つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、さらなる薬剤は、リバビリン、パリビズマブおよびRSV-IGIVであることが可能である。RSVの処置のために、さらなる薬剤には、これらに限定されないが、ALN-RSV01 (Alynlyam Pharmaceuticals)、BMS-433771 (1-シクロプロピル-3-[[1-(4-ヒドロキシブチル)ベンゾイミダゾール-2-イル] メチル] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン)、RFI-641 ((4, 4'-ビス-[4, 6-ビス-[3-(ビス-カルバモイルメチル-スルファモイル)-フェニルアミノ]- (1, 3, 5) トリアジン-2-イルアミノ]-ビフェニル-2, 2'-ニスルホン酸)、RSV604 ((S)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(2-オキソ-5-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4] ジアゼピン-3-イル)-尿素)、MDT-637 ((4Z)-2-メチルスルファニル-4-[(E)-3-チオフェン-2-イルプロパー-2-エニリデン]-1, 3-チアゾール-5-オン)、BTA9881、TMC-353121 (Tibotec)、MBX-300、YM-53403 (N-シクロプロピル-6-[4-[(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル]-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-d][1]ベンズアゼピン-2-カルボキサミド)、モタビズマブ (Medi-524、MedImmune)、Medi-559、Medi-534、Medi-557、RV568およびRSV-F粒子ワクチン (Novavax) が含まれる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、インフルエンザを処置するために現在使用される1つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、さらなる薬剤は、アマンタジン、リマンタジン、ザナミビルおよびオセルタミビルであることが可能である。インフルエンザの処置のために、さらなる薬剤には、これらに限定されないが、ペラミビル ((1S, 2S, 3S, 4R)-3-[(1S)-1-アセトアミド-2-エチルブチル]-4-(ジアミノメチリデンアミノ)-2-ヒドロキシシクロペンタン-1-カルボン酸)、ラニナミビル ((4S, 5R, 6R)-5-アセトアミド-4-カルバミド-6-[(1R, 2R)-3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピル]-5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸)、ファビピラビル (T-705、6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジニルカルボキサミド)、fludase (DAS181、NexBio)、ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals)、IFN- β (Synairgen)、ベラプロスト (4-[2-ヒドロキシ-1-[(E)-3-ヒドロキシ-4-メチルオクタ-1-エン-6-イニル]-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b][1]ベンゾフラン-5-イル]ブタン酸)、Neugene (登録商標) およびVGX-3400X (Inovio) が含まれる。

【0227】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、単一の医薬組成物中で一緒に1つまたは複数のさらなる薬剤と共に投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、2つ以上の別々の医薬組成物として、1つまたは複数のさらなる薬剤と共に投与することができる。例えば、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、1つの医薬組成物中で投与することができ、さらなる薬剤の少なくとも1つは、第2の医薬組成物中で投与することができる。少なくとも2つのさらなる薬剤が存在する場合、さらなる薬剤の1つまたは複数は、式(I)の化合物、式(II)の化合物および／または式(III)の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩

10

20

30

40

50

を含む第1の医薬組成物中でよく、他のさらなる薬剤（1つまたは複数）の少なくとも1つは、第2の医薬組成物中でよい。

【0228】

1つまたは複数のさらなる薬剤と共の、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の投与の順序は、変化することができる。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、すべてのさらなる薬剤の前に投与することができる。他の実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、少なくとも1つのさらなる薬剤の前に投与することができる。また他の実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、1つまたは複数のさらなる薬剤と同時に投与することができる。なおもさらに他の実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、少なくとも1つのさらなる薬剤の投与に続いて投与することができる。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩は、すべてのさらなる薬剤の投与に続いて投与することができる。

10

【0229】

パラグラフ【0226】において記載した1つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）と組み合わせて、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を利用する潜在的な利点は、パラグラフ【0222】において記載した1つまたは複数の化合物（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）が、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を伴わずに投与されるときに、同じ治療結果を達成するのに必要とされる量と比較して、本明細書中に開示される疾患状態（例えば、RSVおよび／またはインフルエンザ）の処置において効果的である、パラグラフ【0222】の1つまたは複数の化合物（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）の必要とされる量（1つまたは複数）の低下であり得る。例えば、パラグラフ【0222】において記載した化合物（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）の量は、単独療法として投与したとき、同じウイルス負荷量の低下を達成するのに必要な、パラグラフ【0226】において記載した化合物（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）の量と比較してより少ないことが可能である。パラグラフ【0226】において記載した1つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）と組み合わせて、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を利用する別の潜在的な利点は、異なる作用機構を有する2つ以上の化合物の使用が、化合物を単独療法として投与したときのバリアと比較して、抵抗性ウイルス株の発達に対してより高いバリアを生じさせることができることである。

20

30

40

【0230】

パラグラフ【0226】において記載した1つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）と組み合わせて、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を利用するさらなる利点は、式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩と、パラグラフ【0226】において記載した1つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）との間における交叉抵抗性がほとんどないか、皆無であること；式（I）の化合物、式（II）の化合物および／または式（III）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩、ならびにパラグラフ【0226】において記載した

50

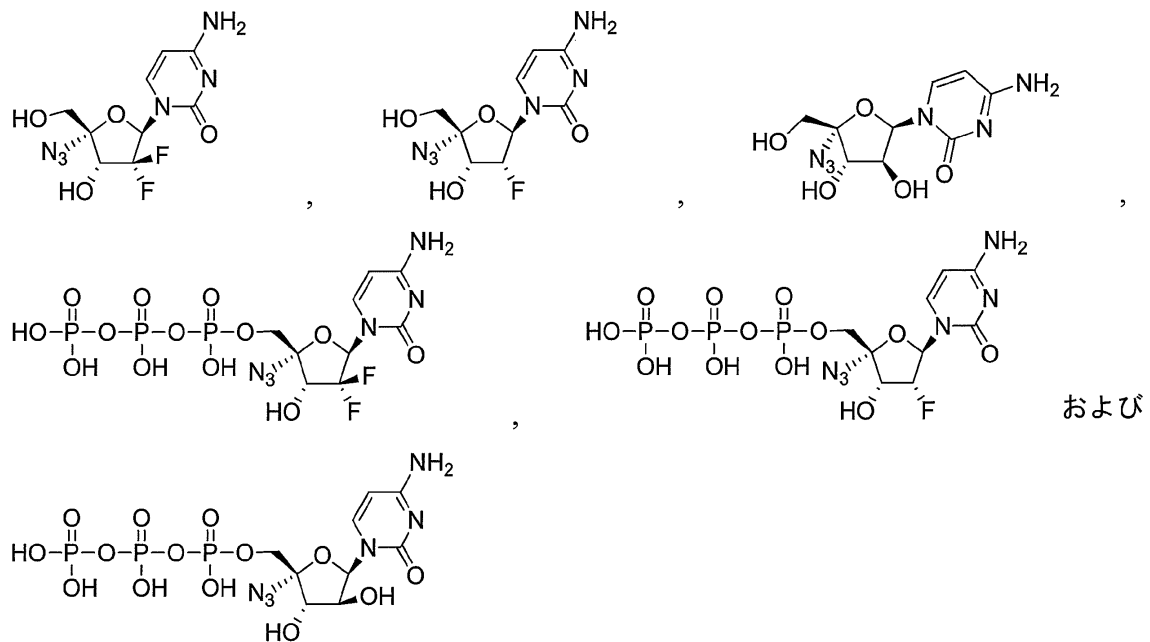
1つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）を排出するための異なる経路；式（I）の化合物、式（I I）の化合物および／または式（I I I）の化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩と、パラグラフ〔0226〕において記載した1つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）との間における重なる毒性がほとんどないか、皆無であること；チトクロムP450に対する著しい影響がほとんどないか、皆無であること；ならびに／あるいは式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、パラグラフ〔0226〕において記載した1つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）との間における薬物動態学的相互作用がほとんどないか、皆無であることを含み得る。

10

【0231】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択されるウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置するための、効果的な量の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用に関連し、化合物は、

【化137】



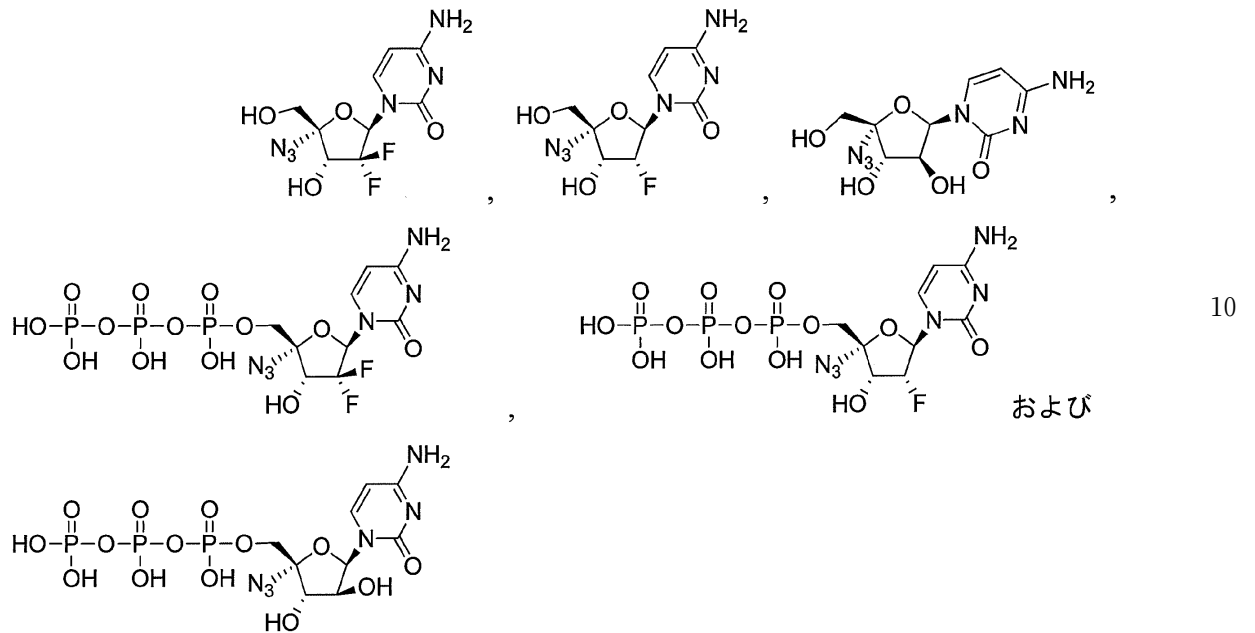
20

30

から選択されることができる。本明細書中に記載される他の実施形態は、対象に効果的な量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与すること、あるいは対象における細胞と、効果的な量の化合物、またはその医薬的に許容される塩とを接触させることを含むことができる、ウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置する方法に関連し、ウイルスは、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択され、化合物は、

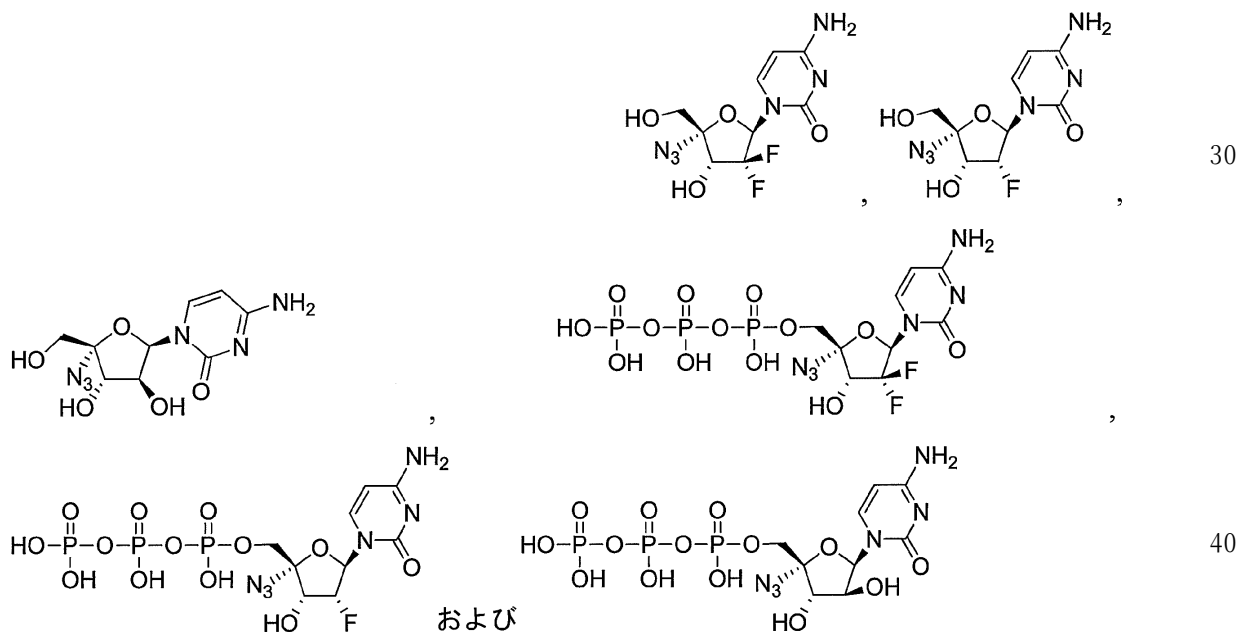
40

【化 1 3 8】



から選択される。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、ヘニパウイルス、モル
 ビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択
 されるウイルスの複製を阻害（例えば、ウイルスのポリメラーゼ複合体を阻害すること
 によって）するために、効果的な量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を使用する
 ことに関連し、化合物は、

【化 1 3 9】



から選択されることができる。このパラグラフのいくつかの実施形態において、ウイルス
 は、ヘニパウイルス（例えば、ニパーウイルス）であることが可能である。このパラグラ
 フの他の実施形態において、ウイルスは、モルビリウイルス、例えば、麻疹ウイルスであ
 ることが可能である。このパラグラフのさらに他の実施形態において、ウイルスは、レス
 ピロウイルスであることが可能である。いくつかの実施形態において、レスピロウイルス
 は、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 であることが可能である。他の実施形態において
 、レスピロウイルスは、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 であることが可能である。こ

50

のパラグラフのなおもさらに他の実施形態において、ウイルスは、ルブラウイルスであることが可能である。いくつかの実施形態において、ルブラウイルスは、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 であることが可能である。他の実施形態において、ルブラウイルスは、ヒトパラインフルエンザウイルス 4 であることが可能である。また他の実施形態において、ルブラウイルスは、流行性耳下腺炎ウイルスであることが可能である。このパラグラフのいくつかの実施形態において、ウイルスは、メタニューモウイルス、例えば、ヒトメタニューモウイルスであることが可能である。

【0232】

当業者には容易に明らかであろうように、投与されるべき有用なインビボ投薬量、および、特定の投与様式は、年齢、体重、苦痛の重篤度、および、処置される哺乳動物種、用いられる特定の化合物、および、これらの化合物が用いられる具体的な使用に依存して変化するのである。効果的な投薬量レベルの決定、すなわち、所望される結果を達成するために必要な投薬量レベルの決定が、日常的な方法を使用して、例えば、ヒト臨床試験およびインビトロ研究を使用して当業者によって成し遂げられ得る。

10

【0233】

投薬量は、所望される効果と、治療適応とに依存して広範囲に変化するかもしれない。代替において、投薬量は、当業者によって理解されるように、患者の表面積に基づく場合があり、また、患者の表面積に基づいて計算される場合がある。正確な投薬量は薬物毎に決定されるが、ほとんどの場合、投薬量に関するいくつかの一般化を行うことができる。成人患者についての 1 日投薬療法は、例えば、それぞれの有効成分が 0.01 mg ~ 3000 mg の間である経口用量、好ましくは 1 mg ~ 700 mg の間（例えば、5 mg ~ 200 mg の間）の経口用量であり得る。投薬は、対象によって必要とされるように、1 日またはそれ以上の過程で与えられる単回投薬または連続する 2 回以上であり得る。いくつかの実施形態において、化合物は、連続治療の期間にわたって、例えば、1 週間またはそれ以上にわたって、あるいは、数ヶ月間または数年間にわたって投与される。

20

【0234】

化合物に対するヒト投薬量が、少なくとも何らかの状態のために確立されている場合には、その同じ投薬量、または、確立されたヒト投薬量の約 0.1 % ~ 500 % の間である投薬量、より好ましくは、確立されたヒト投薬量の約 25 % ~ 250 % の間である投薬量を使用され得る。ヒト投薬量は何ら確立されていない場合には、新しく発見された医薬組成物については当てはまるように、好適なヒト投薬量を ED_{50} または ID_{50} の値から、あるいは、インビトロ研究またはインビボ研究から導かれる他の適切な値から推測することができる。

30

【0235】

医薬的に許容され得る塩が投与される場合、投薬量が、フリーの主剤として計算され得る。当業者によって理解されるように、特定の状況では、本明細書中に開示される化合物を、特に侵攻性の疾患または感染症を効果的かつ積極的に処置するために、上記で述べられた好ましい投薬量範囲を超える量で、または、そのような投薬量範囲をはるかに超えることさえある量で投与することが必要である場合がある。

【0236】

投薬量および投薬間隔は、調節効果、すなわち、最小有効濃度 (MEC) を維持するために十分である活性な成分の血漿中レベルを提供するために個々に調節することができる。MEC はそれぞれの化合物について異なり、しかし、インビトロでのデータから推定することができる。MEC を達成するために必要な投薬量は個体の特徴および投与経路に依存する。しかしながら、HPLC アッセイまたはバイオアッセイを使用して、血漿中濃度を求めることができる。投薬間隔もまた、MEC 値を使用して求めることができる。組成物は、MEC を超える血漿中レベルを期間の 10 % ~ 90 % について、好ましくは 30 % ~ 90 % の間で、最も好ましくは 50 % ~ 90 % の間で維持する療法を使用して投与されなければならない。局所投与または選択的取り込みの場合には、薬物の効果的な局所的濃度が血漿中濃度と関連しないことがある。

40

50

【0237】

主治医は、毒性または器官の機能不全のために、投与をどのように終了、中断または調節するか、および、投与をいつ終了、中断または調節するかを理解しているであろうことに留意しなければならない。逆に、主治医はまた、臨床応答が（毒性を除外して）十分でなかったならば、処置をより高いレベルに調節することも理解しているであろう。目的とする障害の管理における投与用量の大きさは、処置されるべき状態の重篤度、および、投与経路とともに変化する。状態の重篤度は、例えば、部分的には標準的な予後評価方法によって評価することができる。さらに、服用量、および、おそらくは服用頻度もまた、個々の患者の年齢、体重および応答に従って変化する。上記で議論されたプログラムと同程度のプログラムを動物医療において使用することができる。

10

【0238】

本明細書中に開示される化合物は、知られている方法を使用して効力および毒性について評価することができる。例えば、具体的化合物の毒性学、または、特定の化学的成分を互いに有する一群の化合物の毒性学を、細胞株（例えば、哺乳動物の細胞株など、好ましくはヒトの細胞株）に対するインビトロ毒性を求めることによって明らかにすることができる。そのような研究の結果は多くの場合、毒性を動物（例えば、哺乳動物など）において、または、より具体的にはヒトにおいて予測し得るものである。代替では、動物モデル（例えば、マウス、ラット、ウサギまたはサルなど）における具体的化合物の毒性を、様々な知られている方法を使用して求めることができる。具体的化合物の効力を、いくつかの認められている方法を使用して、例えば、インビトロ方法、動物モデルまたはヒト臨床試験などを使用して明らかにすることができる。効力を求めるためのモデルを選択するとき、当業者は、適切なモデル、用量、投与経路および／または指針を有し得る。

20

【実施例】

【0239】

さらなる実施形態は、下記の実施例においてさらに詳細に開示されるが、下記の実施例は、特許請求の範囲を限定することを決して意図しない。

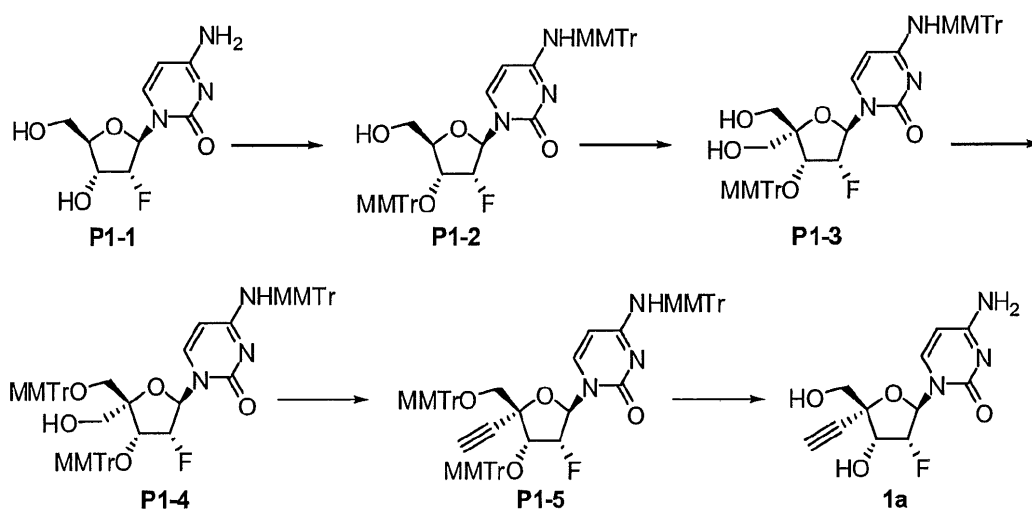
【0240】

実施例 1

化合物（1a）の調製

【化140】

30



40

【0241】

（P1-2）の調製：P1-1（10.0 g、40.8 mmol）の乾燥ピリジン（100 mL）中氷冷溶液に、ピリジン中TBSCl（1 M、53 mL）を室温（R.T.）で滴下して加えた。反応混合物をR.T.で16時間攪拌した。その後反応混合物を水で停止させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（EA）および飽和NaHCO₃水

50

溶液により分離した。有機相を乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中5% MeOH）上で精製して、粗製の5'-O-TBS保護化中間体を白色の固体として得た（13.4 g、91%）。中間体を無水DCM（100 mL）に溶解し、sym-コリジン（17.9 g、149.2 mmol）、AgNO₃（25 g、149.2 mmol）およびMMTrCl（45 g、149.2 mmol）を加えた。混合物をR. T. で16時間攪拌した。混合物を水で停止させ、有機層を分離し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（EA中30% PE）上で精製して、粗生成物を得た。粗生成物をTHF中1M TB AF（50 mL）に溶解した。混合物をR. T. で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム（EA中50% PE）上で精製して、P1-2を白色の固体として得た（21.4 g、3工程で66%）。 10

【0242】

（P1-3）の調製：ピリジン（521 mg、6.59 mmol）の無水DMSO（5 mL）中溶液に、窒素下TFA（636 mg、5.58 mmol）を10℃で滴下して加えた。溶液が透明になるまで、反応混合物を攪拌した。その後溶液を、窒素下P1-2（4.0 g、5.07 mmol）およびDCC（3.86 g、18.76 mmol）の無水DMSO（18 mL）中混合物中にR. T. で加えた。反応混合物を30℃で一晩攪拌した。水（80 mL）を混合物中に加え、EtOAc（100 mL）で希釈し、濾過した。濾液をDCM（100 mL x 6）で抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残渣をDCM中1% MeOHで溶出したシリカゲルカラム上で精製して、中間体（3.5 g、87.7%）を黄色の固体として得た。 20
中間体（3.5 g、4.45 mmol）をジオキサン（25 mL）に溶解し、HCHO水溶液（668 mg、22.25 mmol）をR. T. で加えた。その後2N NaOH（4.5 mL、8.9 mmol）を加えた。反応混合物を30℃で一晩攪拌した。NaBH₄（593 mg、15.6 mmol）を5℃で少しずつ加え、混合物をR. T. で15時間攪拌した。反応物を水で停止させ、混合物をEtOAc（100 mL x 3）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残渣をDCM中1% MeOHで溶出したシリカゲルカラム上で精製して、P1-3を黄色の固体として得た（2.5 g、67%）。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 6.82-7.50 (m, 29H), 5.40 (d, J = 23.2Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.46 (dd, J₁ = 6.0Hz, J₂ = 54.4Hz, 1H), 3.94 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 12.4Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.42-3.69 (m, 2H), 2.71-3.05 (m, 2H), 2.45 (30
m, 1H).

【0243】

（P1-4）の調製：P1-3（4.0 g、4.9 mmol）の乾燥ピリジン（20 mL）中氷冷溶液に、ピリジン中TBSCl（1M、5.88 mL）を滴下して加えた。反応混合物をR. T. で16時間攪拌した。その後反応混合物を水で停止させ、濃縮して、残渣を得た。残渣をEAと飽和NaHCO₃水溶液とで分離した。有機層を分離し、乾燥し、その後濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中1% MeOH）上で精製して、中間体を黄色の固体として得た（3.2 g、70%）。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.53-6.83 (m, 29H), 5.51 (d, J = 21.2Hz, 1H), 4.98 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.67 (dd, J₁ = 5.6Hz, J₂ = 22.4Hz, 1H), 4.22 (dd, J₁ = 5.6Hz, J₂ = 53.2Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 40
3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

【0244】

得られた中間体を無水DCM（20 mL）およびコリジン（360 mg、3 mmol）に溶解し、AgNO₃（500 mg、3 mmol）およびMMTrCl（606 mg、2 mmol）を加えた。混合物をR. T. で16時間攪拌した。反応混合物を水で停止させ、有機層を分離し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（DCM中0.5% MeOH）上で精製して、完全に保護された中間体を黄色の固体として得た（3.3 g、80%）。中間体をTHF中1M TB AF（5 mL）に溶解し、R. T. で2時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（DCM中1% MeOH）上で精製して、P1-3とP 50

1-4との混合物を得、これをHPLC分離(MeCNおよび水中0.1% HCOOH)により分離して、P1-4を白色の固体として得た(1.5 g、25%)。

【0245】

(P1-5)の調製：P1-4(1.5 g、1.22 mmol)を無水DCM(50 mL)に懸濁し、デスマーチンペルヨージナン(1.2 g、2.73 mmol)を0℃で加えた。反応混合物をR.T.で3時間攪拌した。その後反応混合物を飽和Na₂S₂O₃およびNa₂CO₃水溶液で停止させた。有機層を分離し、乾燥し、その後濃縮して、アルデヒド中間体を白色の固体として得た。

【0246】

ClCH₂PPh₃Br(2.19 g、5.6 mmol)の無水THF(40 mL)中溶液を、-78℃に冷却した。n-BuLi(2.5 M、2.3 mL)を滴下して加えた。添加後、混合物を0℃で2時間攪拌した。その後アルデヒドの無水THF(10 mL)中溶液を加えた。混合物をR.T.で16時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液で停止させ、EAにより抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(DCM中1% MeOH)上で精製して、中間体を黄色の固体として得た(1.1 g、73%)。中間体(1.1 g、0.98 mmol)の無水THF(40 mL)中溶液に、n-BuLi(2.5 M、6 mL)を-78℃で滴下して加えた。混合物を-78℃で5時間攪拌し、その後飽和NH₄Cl水溶液で停止させた。混合物をEAで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(DCM中2% MeOH)上で精製して、P1-5を黄色の固体として得た(910 mg、86%)。

【0247】

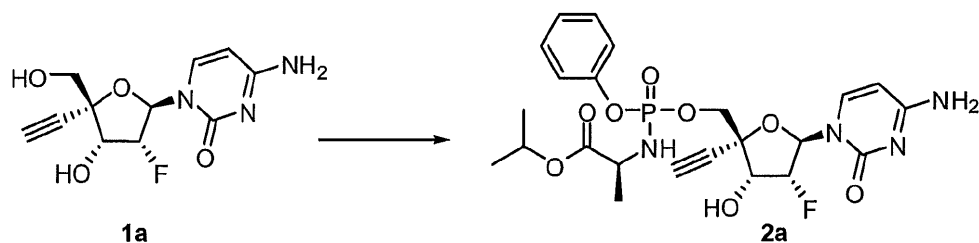
(1a)の調製：P1-5(910 mg、0.84 mmol)を80% CH₃COOH(50 mL)に懸濁し、反応混合物を40℃で15時間攪拌した。溶媒をエバポレーションし、残渣をトルエンと共エバポレーションして、痕跡量の酸および水を除去した。残渣をHPLC分離(MeCNおよび水中0.1% HCOOH)により精製して、純粋な化合物1aを白色の固体として得た(101 mg、45%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 53.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 22.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H); ESI-TOF-MS: m/z 270.09 [M + H]⁺, 539.17 [2M + H]⁺。

【0248】

実施例2

化合物(2a)の調製

【化141】



【0249】

化合物1a(50 mg、0.186 mmol)の無水THF(3 mL)中攪拌溶液に、t-BuMgClの溶液(0.37 mL、THF中1 M)を-78℃で滴下して加えた。その後混合物を0℃で30分間攪拌し、-78℃に再度冷却した。フェニル(イソプロポキシ-L-アラニニル)ホスホクロリダート(104 mg、0.4 mmol)のTHF(0.5 mL)中溶液を滴下して加えた。添加後、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応物をHCOOH(80%水溶液)で0℃にて停止させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル(DCM: MeOH = 50:1から10:1)上で精製して、化合物2aを白色の固体として得た(2種のP異性体の混合物、8.0 mg、7.9%)。¹H NMR (MeOD, 40

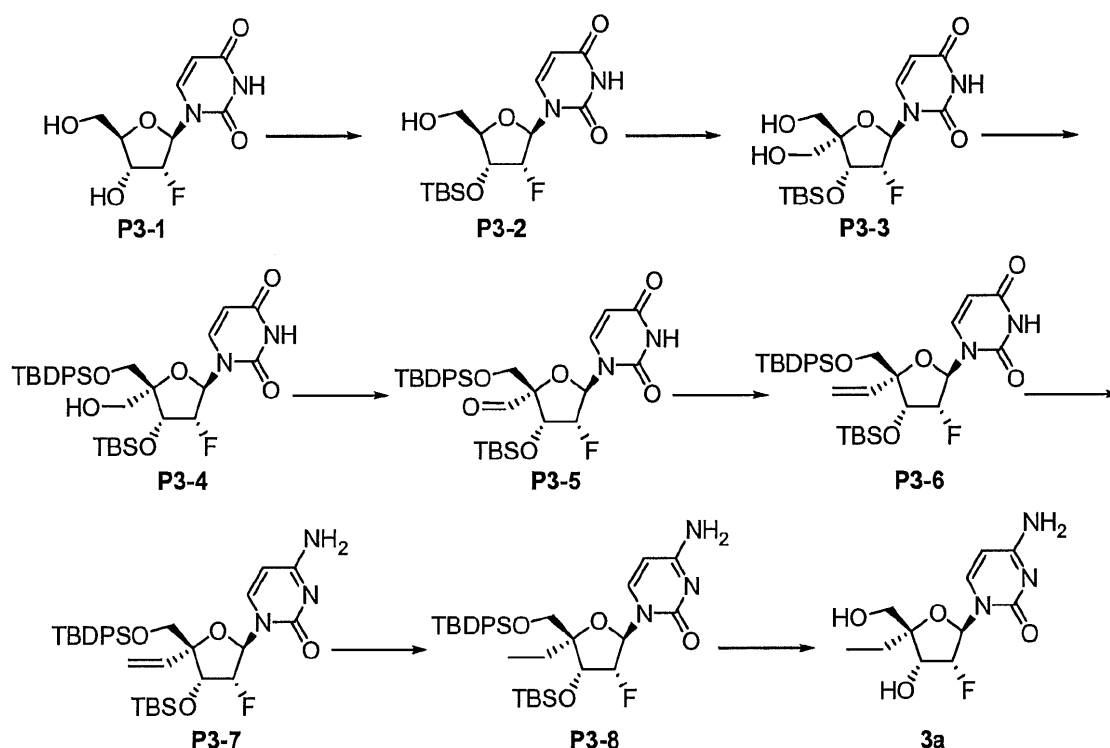
0MHz) δ 7.71, 7.68 (2d, J = 7.6Hz, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H), 6.02, 6.00 (2d, J = 20.4Hz, 1H), 5.90, 5.86 (2d, J = 7.6Hz, 1H), 5.03-5.18 (m, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.25, 3.22 (2s, 1H), 1.29-1.34 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H). ^{31}P NMR (MeOD, 162MHz) δ 3.44, 3.27. ESI-LCMS: m/z 539.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0250】

実施例3

化合物(3a)の調製

【化142】



【0251】

(P3-2)の調製: P3-1 (100.0 g, 406.5 mmol) のピリジン (750 mL) 中溶液に、DMTrCl (164.9 g, 487.8 mmol) を加えた。溶液をR. T. で15時間攪拌した。MeOH (300 mL) を加え、混合物を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をDCM (500 mL) に溶解した。イミダゾール (44.3 g, 650.4 mmol) およびTBSCl (91.9 g, 609.8 mmol) を加えた。反応混合物をR. T. で14時間攪拌した。反応溶液を NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、粗製物を明黄色の固体として得た。粗製物 (236.4 g, 356.6 mmol) を80% HOAc水溶液 (500 mL) に溶解した。混合物をR. T. で15時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、 NaHCO_3 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中1~2% MeOH) により精製して、P3-2 (131.2 g, 89.6%) を明黄色の固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 11.39 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.89 (dd, J_1 = 18.0Hz, J_2 = 2.0Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.21 (dd, $J_1 = J_2$ = 7.2Hz, 1H), 5.18~5.03 (m, 1H), 4.37~4.29 (m, 1H), 3.86 (dd, $J_1 = J_2$ = 3.2Hz, 3H), 3.78~3.73 (m, 1H), 3.51~3.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ESI-MS: m/z 802 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0252】

(P3-3)の調製: P3-2 (131.2 g, 364.0 mmol) の無水 CH_3C

N (1200 mL) 中溶液に、IBX (121.2 g、432.8 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を3時間還流し、その後0℃に冷却した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮して、粗製のアルデヒド (121.3 g) を黄色の固体として得た。アルデヒドを1,4-ジオキサン (1000 mL) に溶解した。37% CH₂O (81.1 mL、1.3536 mol) および2M NaOH水溶液 (253.8 mL、507.6 mmol) を加えた。混合物を R. T. で2時間攪拌し、その後AcOHでpH=7に中和した。溶液に、EtOH (400 mL) およびNaBH₄ (51.2 g、1.354 mol) を加えた。混合物を R. T. で30分間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液で停止させ、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中1~3% MeOH) により精製して、P3-3 (51.4 g、38.9%) を白色の固体として得た。

10

【0253】

(P3-4) の調製：P3-3 (51.4 g、131.6 mmol) の無水DCM (400 mL) 中溶液に、ピリジン (80 mL) およびDMTrCl (49.1 g、144.7 mmol) を0℃で加えた。反応物を R. T. で14時間攪拌し、その後MeOH (30 mL) で処理した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中1~3% MeOH) により精製して、モノ-DMTrで保護された中間体を黄色の泡状物として得た (57.4 g、62.9%)。CH₂Cl₂ (400 mL) 中の中間体 (57.4 g、82.8 mmol) に、イミダゾール (8.4 g、124.2 mmol) およびTBDPSCl (34.1 g、124.2 mmol) を加えた。混合物を R. T. で14時間攪拌した。沈殿物を濾別し、濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去して、残渣 (72.45 g) を白色の固体として得た。固体を80% HOAc水溶液 (400 mL) に溶解した。混合物を R. T. で15時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中1~2% MeOH) により精製して、P3-4 (37.6 g、84.2%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.76 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J₁ = 1.6Hz, J₂ = 8.0Hz, 2H), 7.66~7.64 (m, 2H), 7.48~7.37 (m, 6H), 6.12 (dd, J₁ = 2.8Hz, J₂ = 16.8Hz, 1H), 5.22 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.20~5.05 (m, 1H), 4.74 (dd, J₁ = 5.6Hz, J₂ = 17.6Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.87~3.80 (m, 2H), 3.56 (d, J = 12.0Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

20

30

【0254】

(P3-5) の調製：P3-4 (11.8 g、18.8 mmol) の無水DCM (100 mL) 中溶液に、窒素下デスーマーチンペルヨージナン (16.3 g、37.6 mmol) を0℃で加えた。反応物を R. T. で2.5時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、その後混合物を濾過した。濾液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、濃縮した。粗製の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中20% EtOAc) により精製して、P3-5を白色の固体として得た (10.1 g、86.0%)。

【0255】

(P3-6) の調製：メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (15.7 g、48.5 mmol) の無水THF (100 mL) 中混合物に、窒素下n-BuLi (19.4 mL、48.48 mmol) を-78℃で加えた。反応物を0℃で30分間攪拌した。P3-5 (10.1 g、16.2 mmol) の無水THF (70 mL) 中溶液を、窒素下0℃で滴下して加えた。反応物を R. T. で1.5時間攪拌した。反応物をNH₄Clにより停止させ、EtOAcで抽出した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中20% EtOAc) により精製して、P3-6を白色の固体として得た (8.3 g、82.2%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.16 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 6H), 6.17 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.91 (dd, J₁ = 10.8Hz, J₂ = 17.6Hz, 1H), 5.42 (d, J = 17.6Hz, 1H), 5.22-5.30 (m, 2H), 4.60-4.84 (m, 2H), 3.69 (dd, J₁ = 11.6Hz, J₂ = 21.2Hz, 2H), 1.10 (s, 9H), 0.91 (s, 1H),

40

50

The reaction scheme illustrates the conversion of compound **P3-6** to compound **5a** through intermediate **P5-1**. Compound **P3-6** is a furanose derivative with a TBDPSO group at the 2' position, a TBSO group at the 3' position, and a fluorine atom at the 4' position. It is linked via its nitrogen atom to a pyrimidine-2,4-dione ring. The reaction proceeds through intermediate **P5-1**, where the TBDPSO group is removed, leaving a hydroxyl group at the 2' position. Finally, the TBSO group is also removed, yielding compound **5a**, which has hydroxyl groups at both the 2' and 3' positions.

10

【 0 2 6 3 】

20

实施例 6

化合物 (6 a) の調製

30

40

50

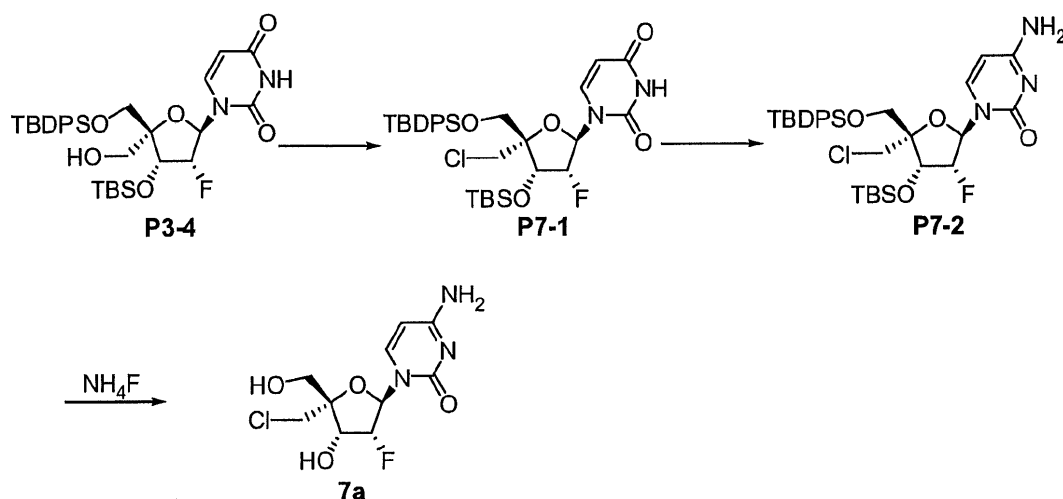
を白色の固体として得た (500 mg、83.3%)。固体を MeOH (20 mL) 中の NH_4F (1.0 g) で還流温度にて5時間処理した。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM中15% MeOH) により精製して、化合物 6a を白色の固体として得た (132 mg、59.3%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 7.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.22 (d, J = 18.8Hz, 2H), 6.09 (dd, J_1 = 4.4Hz, J_2 = 14.8Hz, 1H), 5.73 (d, J = 5.2Hz, 1H), 5.52 (d, J = 5.6Hz, 1H), 5.12 (t, J = 4.8Hz, 1H), 4.90-5.06 (m, 1H), 4.50 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 3.66 (dd, J_1 = 5.2Hz, J_2 = 12.0Hz, 1H), 3.47-3.58 (m, 3H); ESI-MS: m/z 276 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 551 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

【0267】

実施例7

化合物 (7a) の調製

【化146】



【0268】

(P7-1) の調製: P3-4 (1.60 g、2.5 mmol)、 PPh_3 (1.3 g、5.0 mmol) および CCl_4 (0.76 g、5.0 mmol) の DCE (20 mL) 中混合物を、 N_2 下マイクロ波照射下にて130℃に40分間加熱した。R. T. に冷却した後、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 50/1 から 10/1) 上で精製して、P7-1 (1.1 g、68.8%) を白色の固体として得た。

【0269】

(P7-2) の調製: P7-1 (0.80 g、1.3 mmol)、DMAP (0.3 g、2.6 mmol)、TPSCl (0.8 g、2.6 mmol) および Et_3N (0.3 g、2.6 mmol) を MeCN (30 mL) に溶解した。混合物を R. T. で14時間攪拌した。THF中 NH_3 (0℃で飽和した、100 mL) を混合物に加え、混合物を R. T. で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をカラム (DCM/MeOH = 100:1 から 50:1) により精製して、P7-2 (0.63 g、78.8%) を白色の固体として得た。

【0270】

(7a) の調製: P7-2 (0.63 g、0.98 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、 NH_4F (0.3 g) を加え、反応物を12時間還流した。反応物を R. T. に冷却し、沈殿物を濾別した。濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中10% MeOH) により精製して、化合物 7a を白色の固体として得た (153 mg、53.5%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.05 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.14 (dd, J_1 = 3.6Hz, J_2 = 15.2Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.15 (ddd, J_1 = 4.0Hz, J_2 = 5.2Hz, J_3 = 53.6Hz, 1H), 4.57 (dd, J_1 = 4.8Hz, J_2 = 15.2Hz, 1H), 3.

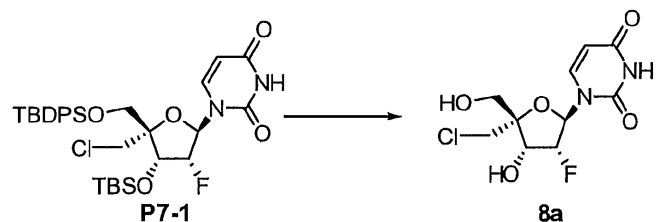
93 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.84 (m, 3H); ESI-MS: m/z 294 $[M + H]^+$, 587 $[2M + H]^+$.

【0271】

実施例 8

化合物 (8a) の調製

【化147】



10

【0272】

P7-1 (630 mg, 0.5 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、 NH_4F (0.1 g) を加え、反応物を 12 時間還流した。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10% MeOH) により精製して、化合物 8a を白色の固体として得た (153 mg, 53.5%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.99 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.17 (dd, $J_1 = 4.4\text{Hz}$, $J_2 = 14.4\text{Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.22 (ddd, $J_1 = J_2 = 4.8\text{Hz}$, $J_3 = 53.2\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J_1 = 5.2\text{Hz}$, $J_2 = 12.4\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.79 (m, 3H); 負電荷-ESI-MS: m/z 293 $[M - H]^-$.

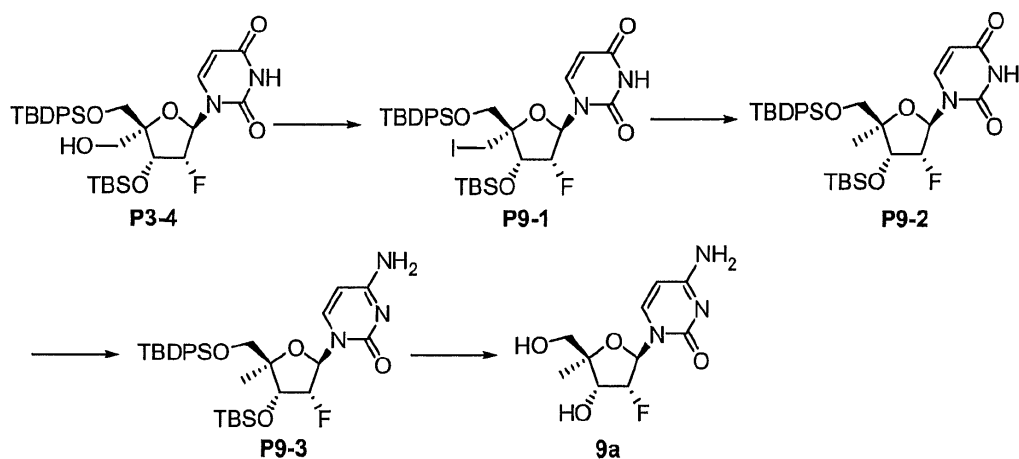
20

【0273】

実施例 9

化合物 (9a) の調製

【化148】



30

【0274】

(P9-1) の調製: P3-4 (3.2 g, 5.0 mmol)、 Ph_3P (5.2 g, 20 mmol)、ヨウ素 (2.60 g, 10.2 mmol) およびイミダゾール (1.4 g, 20 mmol) の無水 THF (40 mL) 中混合物を、 80°C で 14 時間攪拌した。反応物を R. T. に冷却し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で停止させた。溶液を EA で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 20~50% EA) により精製して、P9-1 (1.6 g, 68.2%) を白色の固体として得た。

【0275】

(P9-2) の調製: P9-1 (1.4 g, 0.2 mmol)、 Et_3N (40 mg, 0.4 mmol) および Pd/C の EtOH (20 mL) 中混合物を、 H_2 (風船) 下 R

40

50

. T. で一晩撹拌した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (P E 中 20% ~ 50% E t O A c) 上で精製して、P 9-2 を白色の固体として得た (1.1 g、78%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.11 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.39-7.67 (m, 10H), 6.18 (dd, J₁ = 3.2Hz, J₂ = 14.4Hz, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.42 (dd, J₁ = 5.2Hz, J₂ = 15.2Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.2Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.2Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

【0276】

(P 9-3) の調製: P 9-2 (650 mg、1.1 mmol)、DMA P (270 mg、2.2 mmol)、TP S C l (664 mg、2.2 mmol) および E t₃N (222 mg、2.2 mmol) を M e C N (20 mL) に溶解した。混合物を R. T. で 14 時間撹拌した。反応物に T H F 中 N H₃ (0℃で飽和した) を加え、混合物を R. T. で 2 時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (D C M 中 1 ~ 10% M e O H) 上で精製して、P 9-3 (430 mg、粗製物) を明黄色シロップ状物として得た。

【0277】

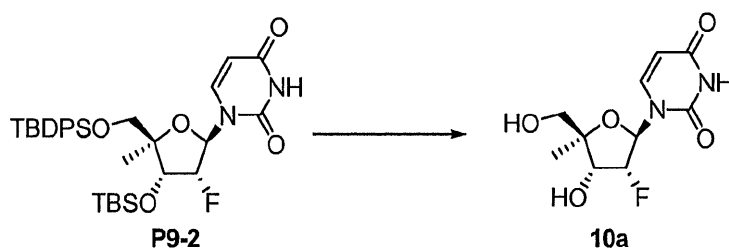
(9 a) の調製: P 9-3 (430 mg、0.7 mmol) および N H₄F (97 mg、2.1 mmol) の M e O H (10 mL) 中混合物を、14 時間還流した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (D C M 中 5% ~ 10% M e O H) 上で精製して、化合物 9 a を白色の固体として得た (64.8 mg、35.4%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.10 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.03 (dd, J₁ = 2.0Hz, J₂ = 16.8Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.37 (dd, J₁ = 5.2Hz, J₂ = 21.6Hz, 1H), 3.59 (dd, J₁ = 12.0Hz, J₂ = 28.4Hz, 2H), 1.23 (d, J = 0.8Hz, 3H).

【0278】

実施例 10

化合物 (10 a) の調製

【化149】



【0279】

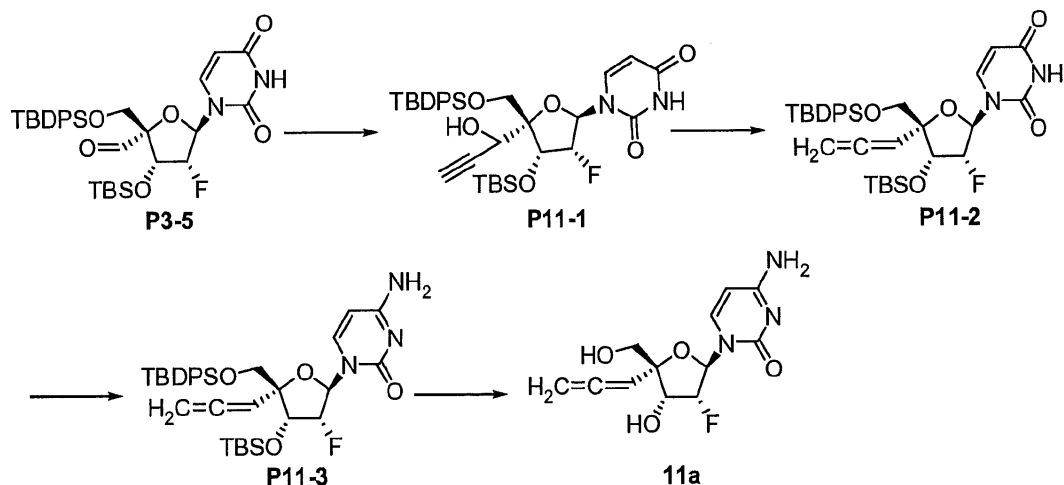
P 9-2 (400 mg、0.65 mmol) の M e O H (20 mL) 中撹拌溶液に、N H₄F (52 mg、1.5 mmol) を加えた。混合物を一晩還流した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (D C M 中 5 ~ 10% M e O H) 上で精製して、化合物 10 a (140 mg、82.4%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.05 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.06 (dd, J₁ = 2.8Hz, J₂ = 16.4Hz, 1H), 5.67 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.37 (d, J₁ = 5.2Hz, J₂ = 18.8Hz, 1H), 3.59 (dd, J₁ = 12.0Hz, J₂ = 26.4Hz, 2H), 1.23 (s, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 283 [M + Na]⁺.

【0280】

実施例 11

化合物 (11 a) の調製

【化 1 5 0】



10

【0 2 8 1】

(P11-1)の調製：P3-5 (2.1 g、3.5 mmol)の無水THF (25 mL)中溶液に、エチニルマグネシウムブロミド (5.1 mmol)を -78°C で加えた。反応物を 0°C で3時間撹拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL)で停止させた。混合物をEtOAc (200 mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 60:1で溶出)により精製して、P11-1を白色の固体として得た (870 mg、83.3%)。

20

【0 2 8 2】

(P11-2)の調製：P11-1 (870 mg、1.34 mmol)を無水DCM (12 mL)に溶解し、クロロギ酸メチル (2.3 mL)およびピリジン (2.5 mL)をR. T.で加えた。反応混合物をR. T.で1時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 8:1で溶出)により精製して、粗生成物を白色の固体として得た (830 mg、88.4%)。Pd₂(dba)₃ (55 mg、0.06 mmol)の無水DMF (12 mL)中混合物に、窒素下P(nBu)₃ (35 mg、0.17 mmol)およびHCOONH₄ (108 mg、1.7 mmol)をR. T.で加えた。反応混合物をR. T.で30分間撹拌した。粗生成物 (830 mg、1.16 mmol)の無水DMF (16 mL)中溶液を加え、反応混合物を 70°C で3時間撹拌した。反応物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 9:1で溶出)により精製して、P11-2を白色の固体として得た (510 mg、67.6%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.61-7.75 (m, 5H), 7.36-7.47 (m, 6H), 6.04 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (q, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 53.6 Hz, 1H), 4.80-4.92 (m, 1H), 4.59-4.79 (m, 2H), 3.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.92 (d, J = 4.4 Hz, 9H), 0.15 (t, J = 4.0 Hz, 6H)。

30

40

【0 2 8 3】

(P11-3)の調製：P11-2 (490 mg、0.77 mmol)の無水MeCN (15 mL)中溶液に、TPSCl (700 mg、2.31 mmol)、DMAP (282 mg、2.31 mmol)およびTEA (234 mg、2.31 mmol)をR. T.で加えた。反応混合物をR. T.で1時間撹拌した。その後NH₄OH (8 mL)を加え、反応混合物をさらに4時間撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水、1.0 M HCl水溶液および飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して残渣を得、これをHPLC分離 (MeCNおよび水中0.1% HCOOH)により精製

50

して、P 1 1 - 3 を白色の固体として得た (1 9 0 m g 、 3 8 . 8 %) 。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.88 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 4H), 7.37-7.48 (m, 6H), 6.12 (d, J = 18.4Hz, 1H), 5.49 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.34 (t, J = 6.8Hz, 1H), 4.84-5.01 (m, 2H), 4.66-4.78 (m, 2H), 3.89 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.6Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.91 (d, J = 3.2Hz, 9H), 0.13 (t, J = 5.2Hz, 6H) .

【 0 2 8 4 】

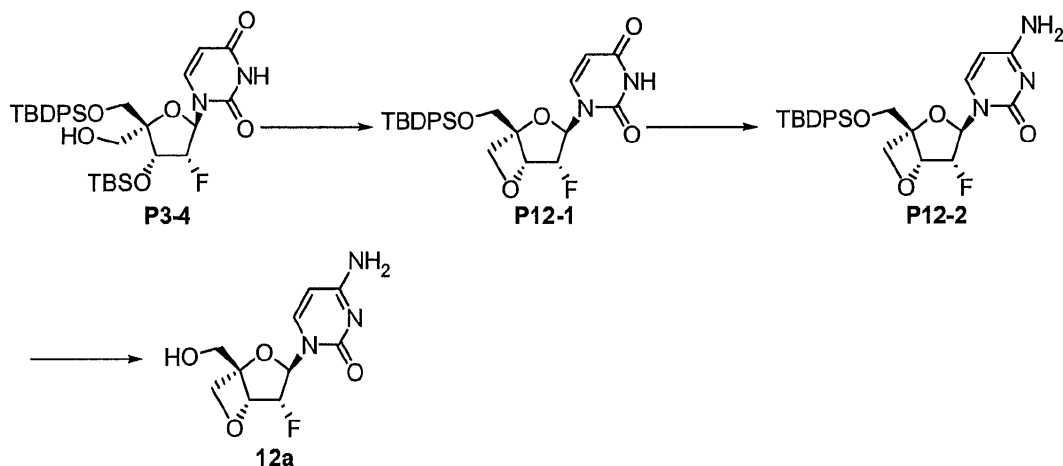
(1 1 a) の調製 : P 1 1 - 3 (1 3 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の MeOH (8 m L) 中溶液に、 NH_4F (1 g) を加え、反応混合物を 6 時間還流した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 1 3 : 1$ で溶出) により精製して、化合物 1 1 a を白色の固体として得た (4 7 m g 、 7 9 . 1 %) 。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.07 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.05 (dd, J_1 = 1.2Hz, J_2 = 16.8Hz, 1H), 5.86 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.40 (dd, J_1 = J_2 = 6.8Hz, 1H), 4.87-4.99 (m, 3H), 4.46-4.80 (m, 1H), 3.75 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.4Hz, 1H); ESI-MS: m/z 284.02 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 567.08 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

【 0 2 8 5 】

実施例 1 2

化合物 (1 2 a) の調製

【 化 1 5 1 】



【 0 2 8 6 】

(P 1 2 - 1) の調製 : P 3 - 4 (5 0 0 m g 、 0 . 8 m m o l) の無水トルエン (1 2 m L) 中溶液に、窒素下 DAST (0 . 3 m L 、 2 m m o l) を -65°C で加えた。反応混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液で停止させ、 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー ($\text{PE} : \text{EtOAc} = 9 : 1$ で溶出) により精製して、P 1 2 - 1 を黄色の固体として得た (1 7 0 m g 、 4 2 . 5 %) 。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.66 (dd, J_1 = 1.6Hz, J_2 = 18.0Hz, 4H), 7.54 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 6H), 6.59 (dd, J_1 = 5.6Hz, J_2 = 14.0Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.05-5.24 (m, 2H), 4.93 (d, J = 7.6Hz, 1H), 4.57 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.93-4.00 (m, 2H), 1.07 (d, J = 2.4Hz, 9H).

【 0 2 8 7 】

(P 1 2 - 2) の調製 : P 1 2 - 1 (1 0 0 m g 、 0 . 2 m m o l) の無水 MeCN (5 m L) 中溶液に、窒素下 TPSCl (1 8 2 m g 、 0 . 6 m m o l) 、 DMAP (6 8 m g 、 0 . 6 m m o l) および TEA (6 1 m g 、 0 . 6 m m o l) を R. T. で加えた。反応混合物を R. T. で 1 時間攪拌した。 NH_4OH (3 m L) を加え、反応物を 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水、1 . 0 M HCl および飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル

【 0 2 8 8 】

10

实施例 13

化合物 (13a) の調製

【化 1 5 2】



【 0 2 9 0 】

30

40

【 0 2 9 1 】

50

真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝1：1）により精製して、粗生成物を黄色オイルとして得た（500mg、81%）。粗生成物を80% HCOOH（70mL）でR.T.にて一晩さらに処理した。混合物を真空で濃縮し、粗生成物をRP HPLC（MeCNおよび水中0.1% HCOOH）により精製して、化合物13aを白色の固体として得た（2種のP異性体の混合物、86mg、2工程で40.3%）。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.75, 7.71 (2d, J = 7.6Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 6.02-6.10 (m, 1H), 5.87, 5.82 (2d, J = 7.6Hz, 1H), 4.99-5.02 (m, 0.5H), 4.72-4.82 (m, 1.5H), 4.14-4.43 (m, 3H), 3.89-3.94 (m, 1H), 1.68-1.81 (m, 6H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.30-1.43 (m, 8H), 0.96-1.01 (m, 3H); ESI-MS: m/z 582.93 [M + H]⁺.

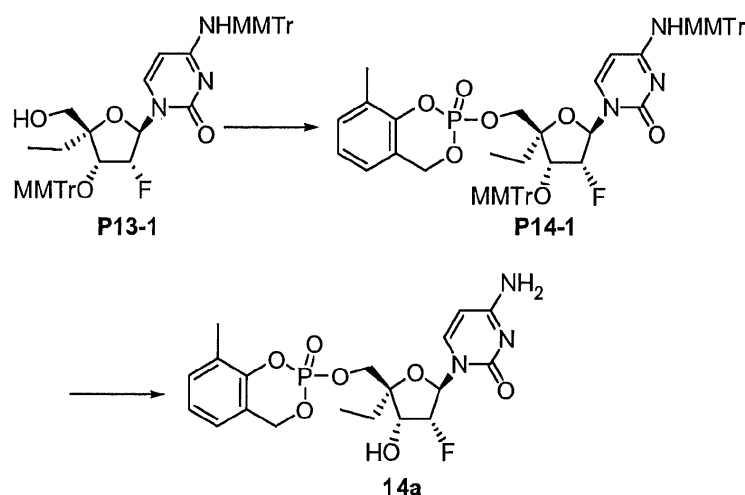
10

【0292】

実施例14

化合物(14a)の調製

【化153】



20

【0293】

(P14-1)の調製：P13-1（451mg、0.55mmol）およびNMI（1mL）の無水アセトニトリル（2mL）中攪拌溶液に、N₂下2-クロロ-8-メチル-4H-ベンゾ[d][1,3,2]ジオキサホスフィニン（855mg、4.2mmol）のアセトニトリル（0.2mL）中溶液を0℃で滴下して加えた。混合物をR.T.で2時間攪拌した。I₂（3.2g、12.6mmol）、ピリジン（9mL）、H₂O（3mL）およびDCM（3mL）の溶液を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。反応物をNaS₂O₃溶液で停止させ、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラム（PE：EA＝1：1から1：2）により精製して、P14-1（205mg、37%）を白色の固体として得た。

30

【0294】

(14a)の調製：P14-1（205mg、0.21mmol）を80% HCOOH水溶液に溶解し、混合物をR.T.で16時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をRP HPLC（HCOOH系）により精製して、化合物14aを2種のP-異性体の混合物として得た（24mg、18%）。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.60, 7.53 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 5.95, 5.87 (2dd, J₁ = 2.4Hz, J₂ = 18.0Hz, 1H), 5.71, 5.69 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 5.38-5.53 (m, 2H), 5.06, 5.04 (2ddd, J₁ = 2.4Hz, J₂ = 5.6Hz, J₃ = 54.0Hz, 1H), 4.32-4.49 (m, 2H), 2.26 (d, J = 3.6Hz, 3H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 0.96, 0.93 (2t, J = 7.6Hz, 3H). ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ -8.22, -8.50; ESI-LCMS: m/z 456 [M + H]⁺.

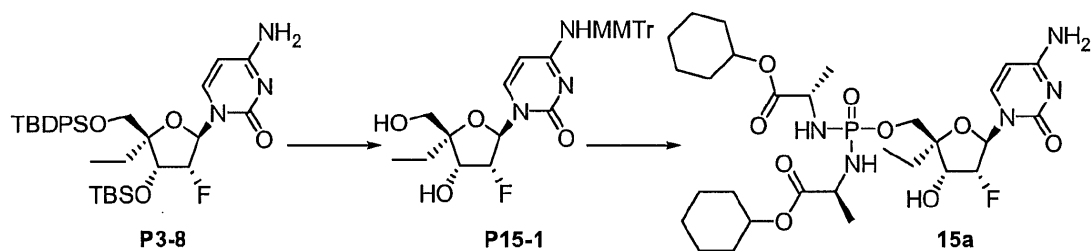
40

【0295】

実施例15

50

化合物(15a)の調製
【化154】



10

【0296】

工程1. (P15-1)の調製: P3-8 (2.2 g, 2.5 mmol)、AgNO₃ (844 mg, 5.0 mmol) およびコリジン (907 mg, 7.5 mmol) の無水DCM (10 mL) 中混合物に、N₂下MMT r Cl (1.54 g, 5.0 mmol)を加えた。反応混合物をR. T.で一晩攪拌した。反応混合物をブフナー漏斗を通して濾過した。濾液を飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を乾固するまで濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラム (PE:EA=10:1から1:2)により精製して、中間体 (2.3 g, 84%)を得、これをN₂下TB A FのTHF中溶液 (1 M, 2.6 mL)に溶解した。反応混合物をR. T.で一晩攪拌した。残渣をEA (200 mL)に溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を乾固するまで濃縮し、残渣をシリカゲル上でのカラム (DCM/MeOH=100:1から30:1)により精製して、P15-1を白色の泡状物として得た (1.3 g, 94%)。

20

【0297】

(15a)の調製: P15-1 (300 mg, 0.55 mmol) およびプロトンスポンジ (235 mg, 1.1 mmol) の無水MeCN (9 mL) 中攪拌溶液に、POCl₃ (169 mg, 1.1 mmol) のMeCN (1 mL) 中溶液を注射器により0℃で加えた。混合物をR. T.で40分間攪拌した。(S)-シクロヘキシル2-アミノプロパノアート塩酸塩 (525 mg, 2.55 mmol) およびTEA (0.1 mL)の混合物を0℃で加えた。混合物をR. T.に加温し、3時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃で停止させ、EA (100 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮し、シリカゲルカラム (DCM中1~4% MeOH)により精製して、粗生成物 (400 mg, 78.15%)を黄色の固体として得た。粗生成物を80% HCOOH (50 mL)でR. T.にて16時間処理した。溶媒を除去し、残渣をRP HPLCにより精製して、化合物15aを白色の固体として得た (40 mg, 14%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.82 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.09 (dd, J₁ = 2.8Hz, J₂ = 14.0Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.04 (ddd, J₁ = 3.2Hz, J₂ = 5.6Hz, J₃ = 53.6Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 2H), 4.45 (dd, J₁ = 5.6Hz, J₂ = 12.4Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 1.31-1.87 (m, 28H), 0.99 (t, J = 7.2Hz, 3H). ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ 13.94; ESI-LCMS: m/z 660 [M + H]⁺.

30

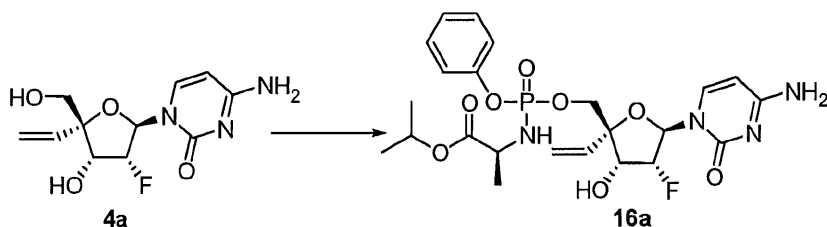
40

【0298】

実施例16

化合物(16a)の調製

【化 1 5 5】



【0 2 9 9】

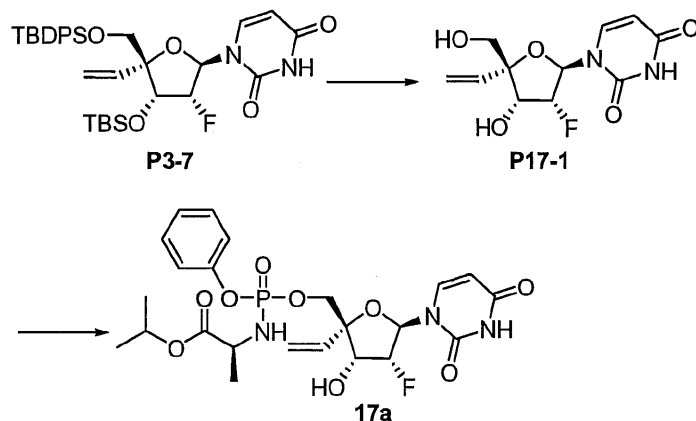
化合物 4 a (1 5 0 m g、0. 5 6 m m o l) の無水 T H F (3 m L) 中攪拌溶液に、
 t - B u M g C l の溶液 (1. 2 m L、T H F 中 1 M) を - 7 8 ° C で滴下して加えた。混
 合物を 0 ° C で 3 0 分間攪拌し、- 7 8 ° C に再度冷却した。フェニル (イソプロポキシ
 - アラニニル) ホスホクロリダー (3 1 2 m g、1. 2 m m o l) の T H F (1. 0
 m L) 中溶液を滴下して加えた。添加後、混合物を 2 5 ° C で 1 6 時間攪拌した。反応物を
 H C O O H (8 0 % 水溶液) で 0 ° C にて停止させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル (D C M : M e O H = 5 0 : 1 から 1 0 : 1) 上で精製して、化合物 1 6 a を白色の固体と
 して得た (2 4. 0 m g、1 5 %)。 ¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.76 (d, J = 7.2Hz, 1
 H), 7.17-7.38 (m, 5H), 6.01-6.08 (m, 2H), 5.81 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.54-5.58 (m,
 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 4.92-4.97 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H)
 , 3.88-3.92 (m, 1H), 1.28-1.33 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162MH
 z) δ 7.36; ESI-LCMS: m/z 541.0[M + H]⁺.

【0 3 0 0】

実施例 1 7

化合物 (1 7 a) の調製

【化 1 5 6】



【0 3 0 1】

(P 1 7 - 1) の調製: P 3 - 7 (1. 4 g、2. 3 m m o l) の M e O H (5 0 m L)
) 中溶液に、N H ₄ F (8. 0 g) を R. T. で加えた。反応混合物を一晩還流した。R
 . T. に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (D C M 中 1 0 % M e O H) により精製して、P 1 7 - 1 を白色の固体
 として得た (4 1 0 m g、7 7. 8 %)。

【0 3 0 2】

(P 1 7) の調製: P 1 7 - 1 (6 0 m g、0. 1 9 m m o l) の無水 T H F (3 m L)
) 中攪拌溶液に、t - B u M g C l の溶液 (0. 3 8 m L、T H F 中 1 M) を - 7 8 ° C で
 滴下して加えた。混合物を 0 ° C で 3 0 分間攪拌し、- 7 8 ° C に再度冷却した。フェニル (イ
 ソプロポキシ - アラニニル) ホスホクロリダー (1 0 4 m g、0. 4 m m o l)
) の T H F (0. 5 m L) 中溶液を滴下して加えた。添加後、混合物を 2 5 ° C で 1 6 時間

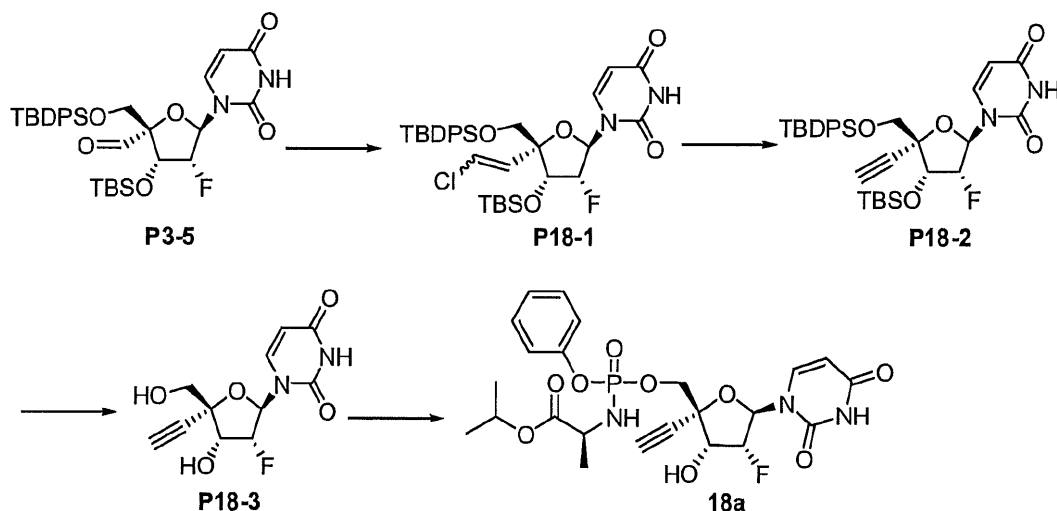
攪拌した。反応物をHCOOH（80%水溶液）で0℃にて停止させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル（DCM：MeOH＝50：1から10：1）上で精製して、化合物17aを白色の固体として得た（2種のP異性体の混合物、11.0mg、11%）。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.71 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H), 5.98-6.07 (m, 2H), 5.61, 5.68 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 5.35-5.40 (m, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.52-4.53 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 1.28-1.34 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H). ³¹P NMR (MeOD, 162MHz) δ 3.72, 3.45. ESI-LCMS: m/z 542.0 [M + H]⁺.

【0303】

実施例18

化合物(18a)の調製

【化157】



【0304】

(P18-1)の調製：(クロロメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド（2.1g、6.0mmol）の無水THF（10mL）中溶液に、窒素下n-BuLi（4.6mL、6.0mmol）を-70℃で滴下して加えた。反応物を-70℃で50分間攪拌した。化合物P3-9（950mg、1.5mmol）の無水THF（5mL）中溶液を-70℃に加え、反応物を0℃で3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液により停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝6：1で溶出）により精製して、P18-1を黄色のゴム状物として得た（900mg、91.2%）。

【0305】

(P18-2)の調製：化合物P18-1（600mg、0.91mmol）の無水THF（18mL）中溶液に、窒素下n-BuLi（4.7mL、10.9mmol）を-70℃で滴下して加えた。反応物を-70℃で3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液により停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝8：1～5：1で溶出）により精製して、P18-2を白色の固体として得た（300mg、53.0%）。

【0306】

(P18-3)の調製：P18-2（300mg、0.44mmol）のMeOH（10mL）中溶液に、NH₄F（1.0g）をR.T.で加えた。反応物を3時間還流した。R.T.に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝50：1～30：1で溶出）により精製して、P18-3を白色の固体として得た（135mg、78.1%）。¹H NMR (CD

10

20

30

40

50

₃OD, 400MHz) δ 7.84 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.06 (dd, $J_1 = 1.6\text{Hz}$, $J_2 = 19.6\text{Hz}$, 1H), 5.67 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.50 (dd, $J_1 = 5.2\text{Hz}$, $J_2 = 21.6\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 3.72 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 3.09 (s, 1H).

【0307】

(18a)の調製：P18-3 (130mg、0.5mmol)の無水THF (4mL)中溶液に、窒素下 $t\text{-BuMgCl}$ (1.0mL、1.0mmol)を -70°C で滴下して加えた。反応物をR.T.で30分間攪拌した。フェニル(イソプロポキシ)アラニニル)ホスホクロリダートの無水THF中溶液 (1M、0.8mL、0.78mmol)を -70°C で加え、反応混合物をR.T.で5時間攪拌した。反応物をHCOOHにより停止させ、混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 60:1)により精製して、化合物18aを白色の固体として得た (2種のP異性体の混合物、25mg、7.7%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.64, 7.60 (2d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 5.95-6.01 (m, 1H), 5.67, 5.62 (2d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.10-5.25 (m, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.25, 3.22 (2s, 1H), 1.28-1.34 (m, 3H), 1.20-1.23 (m, 6H); ESI-MS: m/z 540.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

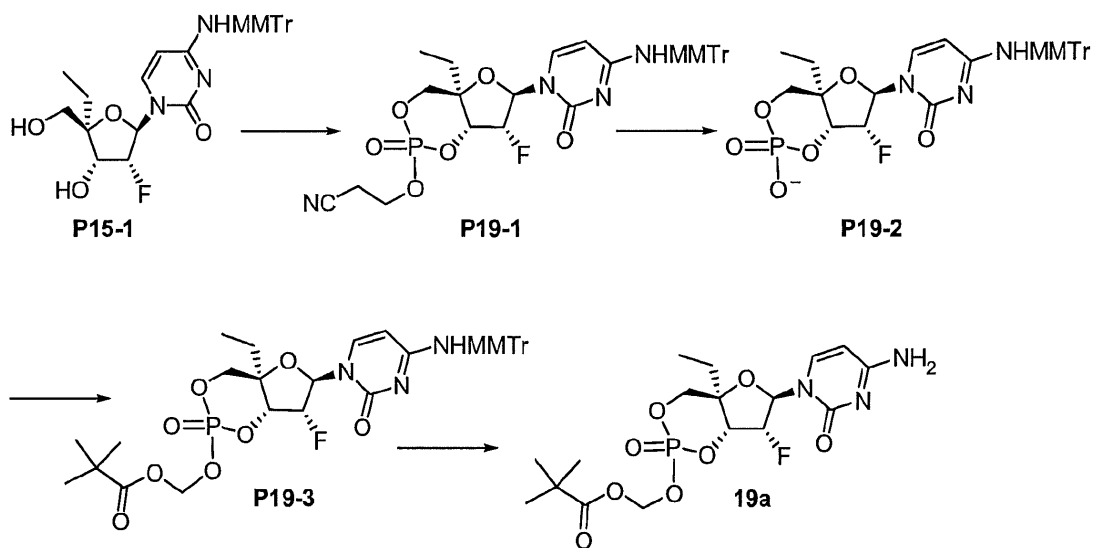
【0308】

実施例19

化合物(19a)の調製

20

【化158】



30

【0309】

(P19-1)の調製：P15-2 (1.2g、2.2mmol)を乾燥アセトニトリル (20mL)に溶解し、0.45Mテトラゾール (24.0mL、11.0mmol)および3-(ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスフィノオキシ)プロパンニトリル (1.13g、3.74mmol)を加えた。反応混合物を N_2 下R.T.で1時間攪拌した。TBDPH (2.7mL、15mmol)を加え、混合物を1時間攪拌した。反応物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液により停止させ、EAで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラム (DCM: MeOH = 100:1から40:1)により精製して、P19-1を白色の固体として得た (759mg、52%)。

40

【0310】

(P19-2)の調製：P19-1 (750mg、1.14mmol)を、飽和 NH_3 のMeOH溶液中に溶解した。混合物をR.T.で2時間攪拌した。溶液を乾固するまで濃縮して、粗製のP19-2を黄色の固体として得た (662mg、100%)。 ^1H NMR

50

(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 12H), 6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.88 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.10 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.64-1.91 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 2H), 0.83-0.86 (m, 3H). ³¹P NMR (CD₃OD, 400MHz) δ -4.48; 負電荷-ESI-LCMS: m/z 606 [M - H]⁻.

【0311】

(P19-3)の調製: P19-2 (292mg、0.47mmol)をピリジンと2回共エバポレーションし、無水DMF (0.5mL)に溶解した。DIPEA (1.2mL)を、続いて2, 2-ジメチルプロピオン酸ヨードメチルエステル (680mg、2.8mmol)を加えた。反応混合物をN₂下R. T.で16時間攪拌した。反応物をNa₂S₂O₃溶液により停止させ、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラム (DCM: MeOH = 100:1から30:1)により精製して、P19-3を白色の固体として得た (95mg、30%)。 10

【0312】

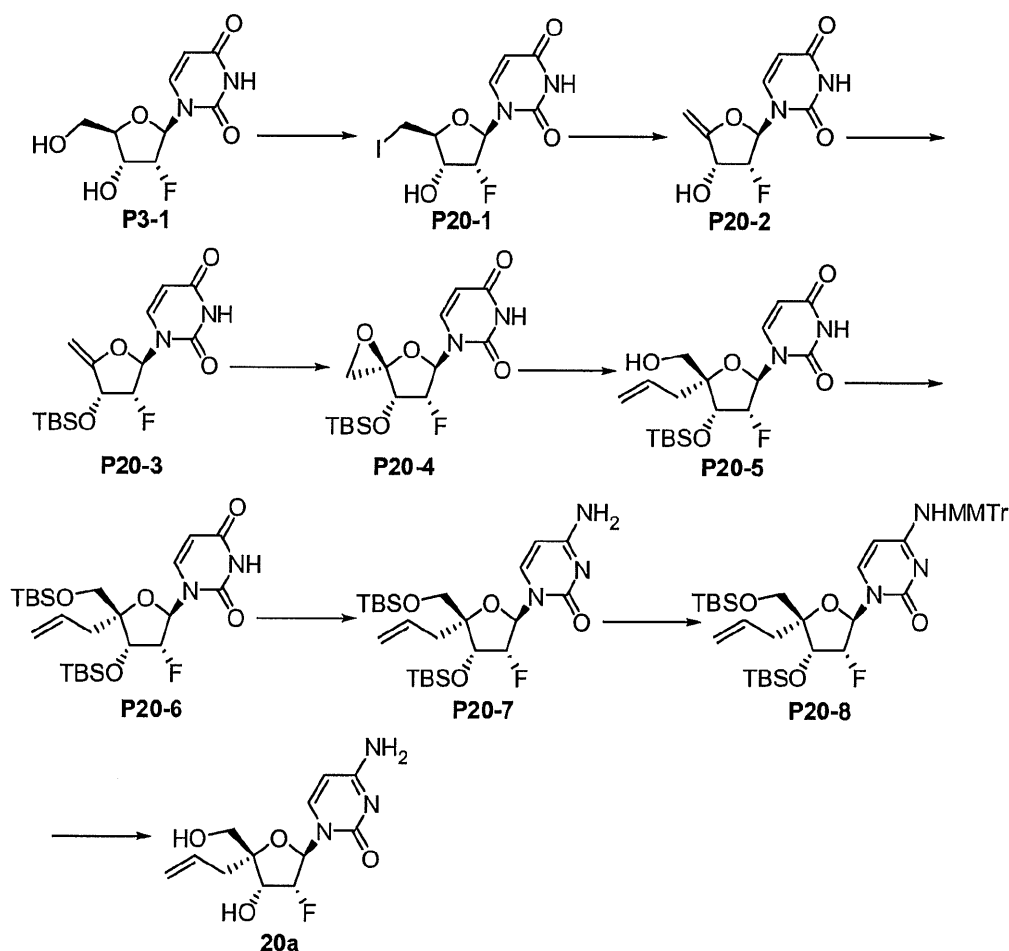
(19a)の調製: P19-3 (95mg、0.13mmol)を80% HCOOH水溶液に溶解し、混合物をR. T.で16時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をRP HPLC (MeCNおよび水中0.1% HCOOH)により精製して、化合物19aを白色の固体として得た (10mg、17%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.69 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.84 (d, J = 22.0Hz, 1H), 5.73 (d, J = 14.0Hz, 2H), 5.52 (d, J = 5.2Hz, 1H), 5.13-5.22 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.31 (d, J = 9.6Hz, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.03-1.07 (m, 3H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ -7.93; ESI-LCMS: m/z 450 [M + H]⁺. 20

【0313】

実施例20

化合物(20a)の調製

【化 1 5 9】



【0314】

(P20-1) の調製: P3-1 (20.0 g、81.3 mmol)、イミダゾール (15.9 g、234.0 mmol)、PPh₃ (53.5 g、203.3 mmol) およびピリジン (90 mL) の無水 THF (360 mL) 中攪拌懸濁液に、I₂ (41.3 g、162.6 mmol) の THF (350 mL) 中溶液を 0℃ で滴下して加えた。添加後、混合物を R. T. に加温し、14 時間攪拌した。溶液を Na₂S₂O₃ 水溶液 (150 mL) で停止させ、EA で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 100:1 から 10:1) 上で精製して、P20-1 を白色の固体として得た (22.1 g、76.4%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.70 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.88 (dd, J₁ = 1.6Hz, J₂ = 20.8Hz, 1H), 5.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, J₁ = 2.0Hz, J₂ = 5.2Hz, 1H), 5.10 (dd, J₁ = 2.0Hz, J₂ = 5.2Hz 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.44 (dd, J₁ = J₂ = 6.0Hz, 1H).

【0315】

(P20-2) の調製: P20-1 (22.1 g、62.1 mmol) の無水 THF (200 mL) 中攪拌溶液に、THF (50 mL) 中の DBU (14.2 g、93.1 mmol) を 0℃ で 10 分かけて滴下して加えた。混合物を 60℃ で 6 時間攪拌した。反応物を NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) で停止させ、EA で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (MeOH: DCM = 1/100 から 1/30) 上で精製して、P20-2 を白色の固体として得た (8.7 g、61.5%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.51 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.05 (dd, J₁ = 1.2Hz, J₂ = 17.2Hz, 1H), 5.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.26 (dd, J₁ = 1.2Hz, J₂ = 4.8Hz, 1H), 5.13 (dd, J₁ = 1.2Hz, J₂ = 4.8Hz, 1H), 4.63 (dd, J₁ = 2.0Hz, J₂ = 3.2Hz, 1H), 4.41 (dd, J₁ = J₂ = 2.0Hz, 1H).

【0316】

(P20-3)の調製：P20-2 (3.2 g、14.0 mmol)の無水ピリジン (10 mL) およびDCM (100 mL) 中撹拌溶液に、TBSCl (4.2 g、28.0 mmol) の溶液を0℃で滴下して加えた。R. T. で18時間撹拌を続けた。混合物をDCMで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM中10% MeOH) 上で精製して、P20-3を白色の固体として得た (3.4 g、70.8%)。

【0317】

(P20-4)の調製：NaHCO₃のH₂O (250 mL) およびアセトン (200 mL) 中撹拌溶液に、オキソソ (30.0 x 4 g) を0℃で加えた。混合物をR. T. に加温し、蒸留物を若干の減圧下-78℃ (120 mL) で集めて、DMDOのアセトン中溶液を得た。P20-3 (250.0 mg、0.7 mmol) のDCM (20 mL) 中撹拌溶液に、DMDO (120 mL) 溶液を-40℃でおよびMgSO₄を加えた。混合物をR. T. に加温し、その後2時間撹拌した。溶液を濾過し、濾液を次工程に直接使用した。

10

【0318】

(P20-5)の調製：P20-4 (500.0 mg、1.4 mmol)の無水DCM (50 mL) 中撹拌溶液に、アリルトリメチルシラン (760.0 mg、6.7 mmol) およびSnCl₄ (1.2 g、4.5 mmol) を-40℃で加えた。混合物を加温し、0℃で1時間撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃で停止させ、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE中20~50% EA) 上で精製して、P20-5を白色の泡状物として得た (120 mg、41%)。 ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.01 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.12 (dd, J₁ = 3.6Hz, J₂ = 5.2Hz, 1H), 5.87-5.96 (m, 1H), 5.71 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.06-5.22 (m, 3H), 4.60 (dd, J₁ = 5.6Hz, J₂ = 14.4Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.48 (d, J = 11.6Hz, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H); ESI-LCMS: m/z = 422 [M + Na]⁺。

20

【0319】

(P20-6)の調製：P20-5 (270.0 mg、0.7 mmol)の乾燥DCM中撹拌溶液に、イミダゾール (400.0 mg、5.9 mmol) およびTBSCl (390.0 mg、2.6 mmol) をR. T. で加えた。混合物をR. T. で18時間撹拌した。溶液をEAで希釈した。溶媒をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE中20~40% EA) 上で精製して、化合物P20-6を白色の泡状物として得た (280 mg、80.7%)。ESI-LCMS: m/z 537 [M + Na]⁺。

30

【0320】

(P20-7)の調製：P20-6 (280.0 mg、0.5 mmol)の乾燥MeCN中撹拌溶液に、TPSCl (350.0 mg、1.2 mmol)、NEt₃ (400.0 mg、4.0 mmol) およびDMAP (270.0 mg、2.2 mmol) をR. T. で加えた。混合物をR. T. で18時間撹拌した。溶液をアンモニウムで停止させた。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をTLC (EAを使用) により精製して、化合物P20-7を白色の泡状物として得た (240.0 mg、85.7%)。ESI-LCMS: m/z 514 [M + H]⁺。

40

【0321】

(P20-8)の調製：P20-7 (270.0 mg、0.5 mmol)の乾燥DCM中撹拌溶液に、AgNO₃ (1.5 g、8.8 mmol)、MMTrCl (450.0 mg、1.5 mmol) およびコリジン (500.0 mg、4.1 mmol) をR. T. で加えた。混合物をR. T. で18時間撹拌した。溶液をDCMで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE中20~40% EA) 上で精製して、化合物P20-8を白色の泡状物として得た (300 mg、81.6%)。ESI-LCMS: m/z 786 [M + H]⁺。

50

【0322】

(20a)の調製：P20-8 (170.0mg、0.3mmol)の乾燥MeOH中攪拌溶液に、NH₄F (300.0mg、8.1mmol)を加え、混合物を24時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM中2~5% MeOH) 上で精製して、粗生成物を得た。粗生成物をRP HPLC (水およびMeCN中0.1% HCOOH) によりさらに精製して、化合物20aを白色の固体として得た (47.0mg、49.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.13 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.12 (dd, J₁ = 3.2Hz, J₂ = 12.0Hz, 1H), 5.87-5.97 (m, 2H), 4.98-5.14 (m, 3H), 4.45 (dd, J₁ = 5.2Hz, J₂ = 17.6Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.6Hz, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H); ESI-LCMS: m/z 286 [M + H]⁺.

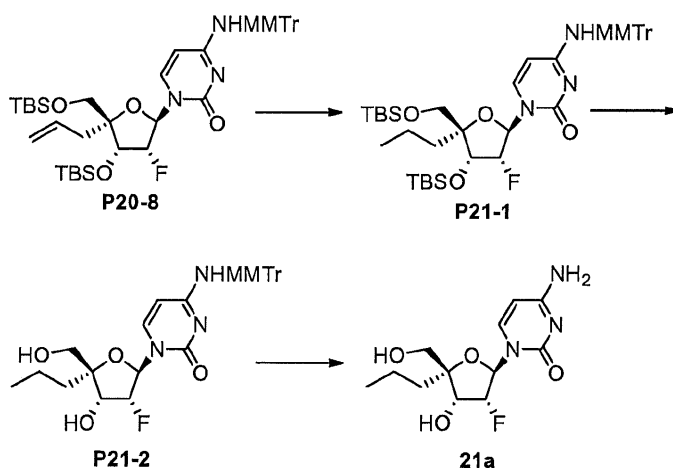
10

【0323】

実施例21

化合物(21a)の調製

【化160】



20

【0324】

(P21-1)の調製：P20-8 (250.0mg、0.3mmol)のMeOH中攪拌溶液に、Pd/C (500.0mg)を加え、混合物をH₂ (風船)下R.T.で18時間攪拌した。反応物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を分取TLC (PE中30% EtOAc) により精製して、P21-1を白色の泡状物として得た (210.0mg、84.0%)。

30

【0325】

(P21-2)の調製：P21-1 (210.0mg、0.3mmol)の乾燥THF中攪拌溶液に、TBAF (1mL、1mmol)を加え、混合物をR.T.で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取TLC (PE中30% EtOAc) により精製して、化合物21aを白色の泡状物として得た (111.2mg、74.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.83-7.32 (m, 14H), 6.25 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.95 (dd, J₁ = 4.8Hz, J₂ = 14.8Hz, 1H), 5.48 (d, J = 5.6Hz, 1H), 4.86-5.15 (m, 2H), 4.15-4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 1.24-1.58 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.2Hz, 3H); ESI-MS: m/z 560 [M + H]⁺.

40

【0326】

(P21)の調製：化合物P21-2 (81mg)を、ギ酸 (80%)と水 (20%)との混合物 (5mL)に溶解した。得られた溶液をR.T.で3時間攪拌し、その後濃縮した。残渣をメタノール/トルエンと3回共エバポレーションした。DCM中5~12%メタノールを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、2種の化合物の混合物を得、これを1滴の濃アンモニア水溶液を含むメタノールに溶解し、濃縮した。残渣をDCM中5~12%メタノールを用いるシリカゲル上で精製して、化合物21a (27mg

50

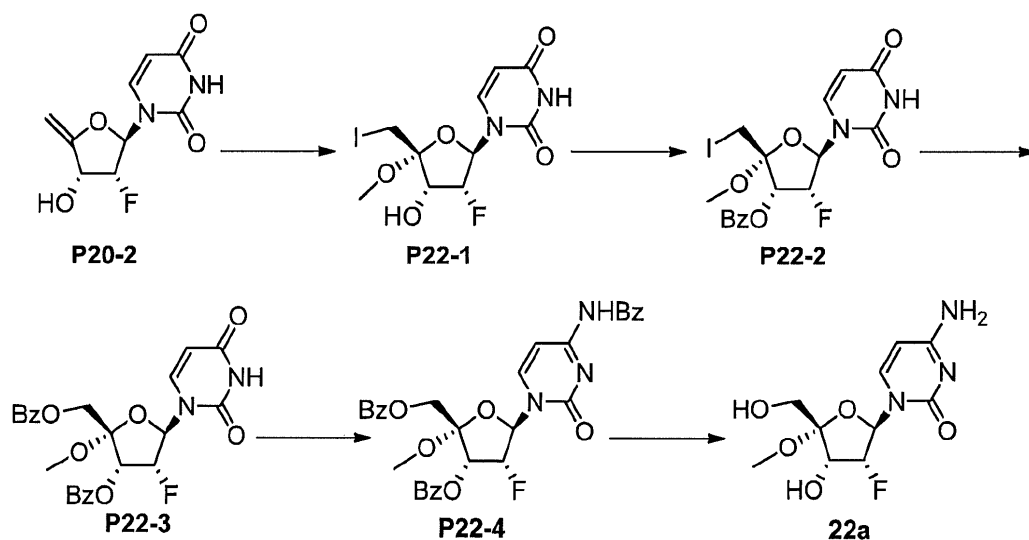
)を白色の固体として得た； ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.05 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.06 (dd, $J_1 = 2.8\text{Hz}$, $J_2 = 16\text{Hz}$, 1H), 5.87 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.10 (dd, $J = 3.2$, 5.2Hz, 0.5H), 4.96 (dd, 3.2, 5.2Hz, 0.5H), 4.42 (dd, $J = 5.6$, 17.2Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.6$, 76Hz, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.31-1.61 (m, m, 3H), 0.94 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H). MS: m/z 417 $[\text{M} + 2\text{-メチルヘプチルアミン}]^+$.

【0327】

実施例22

化合物(22a)の調製

【化161】



【0328】

(P22-1)の調製：P20-2 (5.23 g、23.1 mmol)の無水MeOH (50 mL)中溶液に、 PbCO_3 (12.7 g、46.3 mmol)をR.T.で加えた。その後 I_2 (11.7 g、46.3 mmol)のMeOH (10 mL)中溶液を 0°C で滴下して加えた。反応混合物をR.T.で一晩撹拌した。反応物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で停止させ、EAに溶解した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をカラム(DCM/MeOH = 100/1から20/1)により精製して、P22-1を白色の固体として得た(5.6 g、71.8%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.67 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.88 (dd, $J_1 = J_2 = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.73 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.24 (dd, $J_1 = 4.4\text{Hz}$, $J_2 = 6.4\text{Hz}$, 1H), 5.11 (dd, $J_1 = 6.4\text{Hz}$, $J_2 = 6.0\text{Hz}$, 1H); 4.65 (dd, $J_1 = 20.0\text{Hz}$, $J_2 = 20.4\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 3.43 (s, 3H).

【0329】

(P22-2)の調製：P22-1 (5.6 g、14.5 mmol)の無水ピリジン (20 mL)中撹拌溶液に、 BzCl (2.9 g、20.9 mmol)を 0°C で滴下して加えた。混合物をR.T.で10時間撹拌した。反応物を H_2O で停止させ、溶液を濃縮した。残渣をEAに溶解し、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE中20~40% EA)上で精製して、P22-2を白色の泡状物として得た(4.9 g、74.2%)。

【0330】

(P22-3)の調製：P22-2 (4.9 g、10.0 mmol)、 BzONa (14.4 g、100 mmol)および15-クラウン-5 (22.0 g、100 mmol)をDMF (200 mL)に懸濁した。混合物を $60\sim 70^\circ\text{C}$ で3日間撹拌した。沈殿物を濾別し、濾液をEAで希釈した。溶媒をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム(PE中20~60% EA)上で精製して、P22-3

－3を白色の泡状物として得た（2.3 g、47.9％）。

【0331】

（P22-4）の調製：P22-3（2.3 g、4.8 mmol）、DMAP（1.2 g、9.6 mmol）、TPSCl（2.9 g、9.6 mmol）およびEt₃N（0.97 g、9.6 mmol）をMeCN（10 mL）に懸濁した。混合物をR.T.で14時間攪拌した。THF中NH₃（0℃で飽和した、100 mL）を混合物に加え、混合物をR.T.で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をカラム（DCM/MeOH＝100：1から50：1）により精製して、粗生成物（1.2 g）を得た。粗生成物をピリジンに溶解し、BzCl（0.42 g、3.0 mmol）を加えた。混合物をR.T.で16時間攪拌し、水で停止させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム（PE：EA＝2：1から1：1）上で精製して、P22-4を白色の泡状物として得た（460 mg、31％）。

【0332】

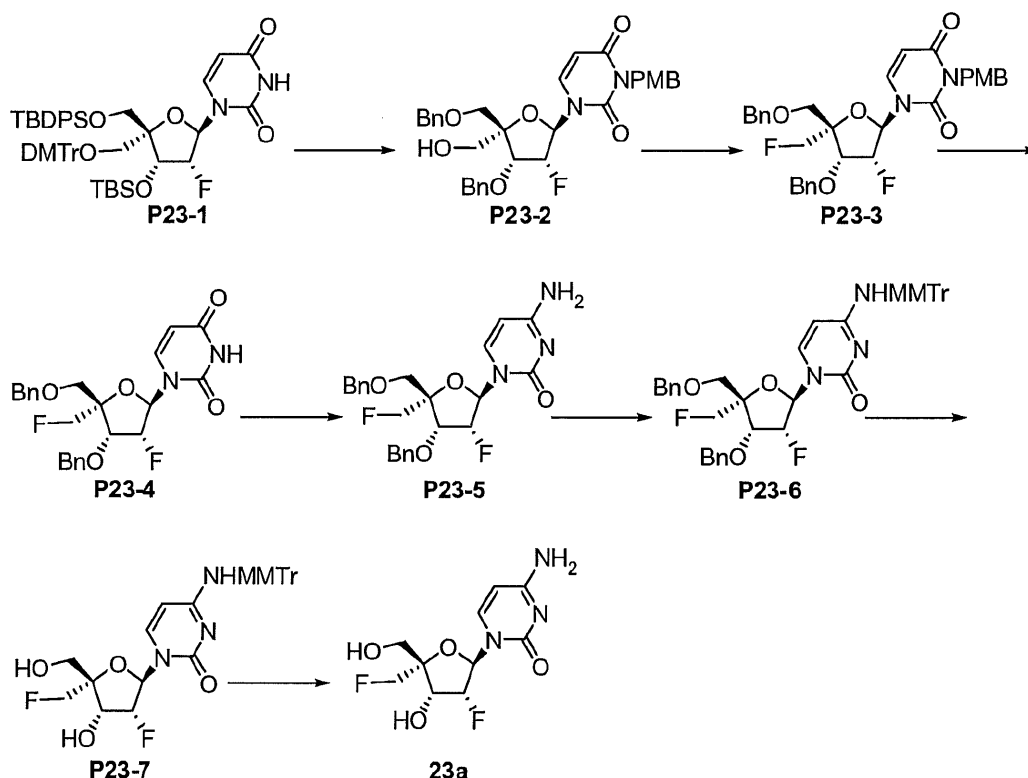
（22a）の調製：P22-4（0.46 g、0.8 mmol）を飽和メタノール性アンモニア（100 mL）に溶解し、混合物をR.T.で14時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をH₂Oに溶解し、DCMで洗浄した。水相を凍結乾燥し、分取HPLC（水中0.1％ギ酸／アセトニトリル）によりさらに精製して、化合物22aを白色の固体として得た（145 mg、78.9％）。¹H NMR（CD₃OD, 400MHz）δ 7.88（d, J＝7.6Hz, 1H），6.03（d, J＝18.4Hz, 1H），5.87（d, J＝7.6Hz, 1H），4.86-5.00（m, 1H），4.49（d, J₁＝23.2Hz, J₂＝22.8Hz, 1H），3.90（d, J＝12.0Hz, 1H），3.66（d, J＝12.0Hz, 1H），3.41（s, 3H）；ESI-MS: m/z 276 [M + H]⁺。

【0333】

実施例23

化合物（23a）の調製

【化162】



【0334】

（P23-2）の調製：P23-1（3.1 g、4.5 mmol）のDMF（30 mL）中溶液に、無水K₂CO₃（1.24 g、9.03 mmol）およびPMBCl（1.

40 g、9.03 mmol)を加えた。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応物を水で停止させ、EAで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=10:1から4:1)上で精製して、中間体を白色の固体として得た (2.36 g、74.8%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.29-7.88 (m, 23H), 6.83-6.98 (m, 6H), 6.35-6.45 (m, 1H), 4.51-5.50 (m, 6H), 3.89-3.95 (m, 9H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.03 (d, J = 11.2Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.89 (m, 9H), 0.01-0.11 (m, 6H).

中間体を次工程に使用した。

【0335】

中間体 (11.0 g、10.47 mmol)の無水THF (100 mL)中攪拌溶液に、TBAF (8.20 g、31.42 mmol)をR.T.で加え、混合物をR.T.で5時間攪拌した。溶液を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=5:1から1:1)上で精製して、2番目の中間体を白色の固体として得た (5.99 g、82%)。

10

【0336】

2番目の中間体 (500 mg、0.716 mmol)の無水DMF (10 mL)中攪拌溶液に、NaH (51.5 mg、2.14 mmol)およびBnBr (365 mg、2.14 mmol)を0℃で滴下して加えた。混合物をR.T.で一晩攪拌した。溶液を水で停止させ、EAで抽出した。濃縮した有機相をシリカゲルカラム (PE:EA=10:1から4:1)上で精製して、3番目の中間体を白色の固体として得た (496 mg、79%)。

【0337】

20

3番目の中間体 (2.5 g、2.84 mmol)を80%HOAc (25 mL)にR.T.で溶解し、混合物をR.T.で一晩攪拌した。反応物をMeOHで停止させ、溶媒を除去した。粗製物をシリカゲルカラム (PE:EA=5:1から1:1)上で精製して、P23-2を白色の固体として得た (1.2 g、73%)。

【0338】

(P23-3)の調製: DAST (1.39 g、8.68 mmol)の無水トルエン (15 mL)中攪拌溶液に、P23-2 (1.0 g、1.73 mmol)の溶液を-78℃で滴下して加えた。混合物を-78℃で30分間攪拌した。溶液を60℃に徐々に加熱し、その後一晩攪拌した。混合物を飽和Na₂CO₃溶液中に注ぎ入れた。濃縮した有機相をシリカゲルカラム (PE:EA=10:1から4:1)上で精製して、P23-3を白色の固体として得た (449 mg、45%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.87 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.14 (dd, J = 16.8, 2.0Hz, 1H), 5.18-5.50 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.45-4.88 (m, 7H), 3.67-3.89 (m, 5H).

30

【0339】

(P23-4)の調製: P23-3 (1.20 g、2.07 mmol)およびCAN (3.41 g、6.23 mmol)のMeCN:水 (3:1、10 mL)の溶液中混合物を、R.T.で一晩攪拌した。ブライン (10 mL)を加え、混合物をEAで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、減圧下でエバポレーションした。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE:EA=10:1から2:1)により精製して、P23-4を黄色の固体として得た (475 mg、49.8%)。

40

【0340】

(P23-5)の調製: P23-4 (550 mg、210 mmol)の無水MeCN (10 mL)中攪拌溶液に、TPSCl (725 mg、2.40 mmol)、DMAP (293 mg、2.40 mmol)およびTEA (242 mg、2.40 mmol)をR.T.で加え、混合物をR.T.で一晩攪拌した。NH₄OH (25 mL)を加え、混合物を2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=8:1から2:1)上で精製して、P23-5を白色の固体として得た (700 mg 粗製物)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.86 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 10H), 6.13 (dd, J₁ = 17.2Hz, J₂ = 2.0Hz, 1H), 5.48-5.53 (m, 1H), 5.11-5.26 (m, 1H), 4.44-4.74 (m, 7H), 3.89 (dd, J₁ = 10.4Hz, J₂ = 2.0Hz, 1H), 3.69 (dd, J₁ = 10.8Hz, J₂ = 1.6Hz, 1H).

50

【0341】

(P23-6)の調製：P23-5 (1.0 g、2.18 mmol)の無水DCM (15 mL)中攪拌溶液に、MMTrCl (2.02 g、6.56 mmol)およびAgNO₃ (1.11 g、6.56 mmol)をR. T.で加え、混合物をR. T.で一晩攪拌した。固体を濾別し、DCMで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 8 : 1 から 2 : 1) 上で精製して、P23-6を白色の固体として得た (520 mg、41%)。

【0342】

(P23-7)の調製：P23-6 (520 mg、0.713 mmol)のアセトン中攪拌溶液に、ギ酸アンモニウム (2.0 g、31.7 mmol、少しずつ) および炭素担持10%パラジウム (1.0 g)を加えた。混合物を12時間還流した。触媒を濾別し、溶媒で洗浄した。濾液にEAを加え、ブラインで洗浄した。濃縮した有機相をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1 から 15 : 1) および分取TLCにより精製して、P23-7を白色の固体として得た (270 mg、69.0%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.54 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 12H), 6.83 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.29 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.99-6.04 (m, 1H), 5.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 5.2Hz, 1H), 5.09 (t, J = 5.2Hz, 1H), 4.32-4.58 (m, 3H), 3.54-3.72 (m, 5H). ESI-MS: m/z 549.6 [M + H]⁺.

10

【0343】

(23a)の調製：P23-7 (130 mg、0.236 mmol)を80% HCOOH (20 mL)にR. T.で溶解し、混合物を50℃で12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をトルエンと2回共エバポレーションした。残渣をMeOH (20 mL)に60℃で再度溶解し、48時間攪拌を続けた。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1 から 10 : 1) により精製して、化合物23aを白色の固体として得た (45 mg、69.0%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.00 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.13 (dd, J₁ = 16.0Hz, J₂ = 4.0Hz, 1H), 5.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 5.05-5.07 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51-4.57 (m, 2H), 3.84 (dd, J₁ = 12.0Hz, J₂ = 2.0Hz, 1H), 3.75 (dd, J₁ = 12.0Hz, J₂ = 2.0Hz, 1H). ESI-MS: m/z 277.8 [M + H]⁺, 554.8 [2M + H]⁺.

20

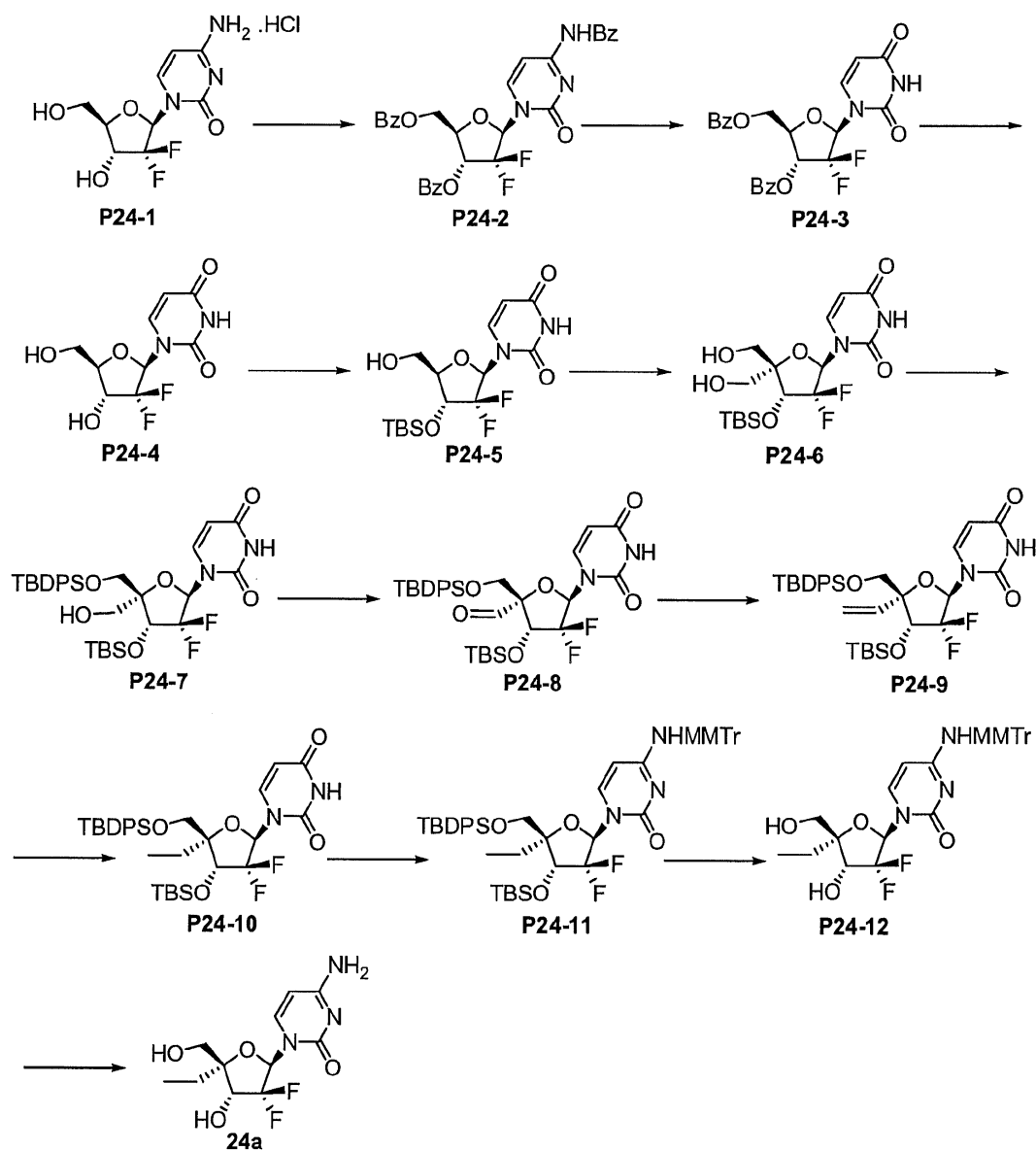
【0344】

実施例24

化合物(24a)の調製

30

【化 1 6 3】



【0 3 4 5】

(P24-2)の調製：P24-1 (30.0 g、100.0 mmol) のピリジン (300 mL) 中溶液に、BzCl (56.0 g、400 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を 25℃ で 15 時間攪拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 20 : 1 から 2 : 1) により精製して、粗製の P24-2 (55.0 g、81%) を得た。

【0 3 4 6】

(P24-3)の調製：P24-2 (55.0 g、92 mmol) を 80% HOAc 水溶液に溶解し、混合物を 14 時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエンと共にエバポレーションした。残渣をシリカゲルカラム (PE / EA = 4 : 1 から 2 : 1) 上で精製して、P24-3 を白色の固体として得た (39.2 g、83%)。

【0 3 4 7】

(P24-4)の調製：P24-3 (39.2 g、83 mmol) を飽和メタノール性アンモニアに溶解し、得られた溶液を R.T. で 15 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM / MeOH = 50 : 1 から 20 : 1) 上で精製して、P24-4 (21.0 g、95.8%) を得た。

【0 3 4 8】

(P 2 4 - 5) の調製: P 2 4 - 4 (21.0 g、79.5 mmol) のピリジン (250 mL) 中溶液に、DMTrCl (28.2 g、83.5 mmol) を 0℃ で加えた。溶液を R. T. で 15 時間攪拌した。反応物を MeOH で停止させ、減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣を DCM (300 mL) に溶解した。イミダゾール (13.6 g、200 mmol) および TBSCl (30.0 g、200 mmol) を加えた。反応混合物を R. T. で 12 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣 (48.5 g、79.5 mmol) を 80% HOAc 水溶液 (400 mL) に溶解した。混合物を R. T. で 20 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 1~2% MeOH) により精製して、P 2 4 - 5 を白色の固体として得た (21.0 g、70%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.83 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.14 (dd, J₁ = 6.0Hz, J₂ = 10.0Hz, 1H), 5.73 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.88 (dd, J₁ = 2.8Hz, J₂ = 5.2Hz, 1H), 3.72 (dd, J₁ = 2.8Hz, J₂ = 5.2Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (m, 6H). ESI-MS: m/z 379.1 [M + H]⁺.

10

【0349】

(P 2 4 - 6) の調製: P 2 4 - 5 (21.0 g、55.6 mmol) の無水 CH₃CN (200 mL) 中溶液に、IBX (17.1 g、61.1 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を 1 時間還流し、その後 0℃ に冷却した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮して、アルデヒドを黄色の固体として得た (21.0 g、55.6 mmol)。アルデヒド (21.0 g、55.6 mmol) のジオキサン (200 mL) 中溶液に、37% CH₂O (22.2 mL、222.4 mmol) および 2N NaOH 水溶液 (55.6 mL、111.2 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 2 時間攪拌し、その後 AcOH で pH = 7 に中和した。反応物に、EtOH (50 mL) および NaBH₄ (12.7 g、333.6 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 30 分間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させ、EA で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 1~3% MeOH) により精製して、P 2 4 - 6 を白色の固体として得た (13.5 g、59.5%)。

20

【0350】

(P 2 4 - 7) の調製: P 2 4 - 6 (13.5 g、33.1 mmol) の DCM (100 mL) 中溶液に、ピリジン (20 mL) および DMTrCl (11.2 g、33.1 mmol) を 0℃ で加えた。溶液を 25℃ で 3 時間攪拌し、その後 MeOH (30 mL) で処理した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 300:1 から 100:1) により精製して、残渣を得た。残渣を無水ピリジン (150 mL) に溶解し、TBDPSCl (16.5 g、60 mmol) および AgNO₃ (10.2 g、60 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 15 時間攪拌し、その後濾過し、濃縮した。混合物を EtOAc に溶解し、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 300:1 から 100:1) により精製して、生成物を黄色の固体として得た (16.2 g、85.3%)。固体を 80% HOAc 水溶液 (400 mL) に溶解した。混合物を R. T. で 15 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 200:1 から 50:1) により精製して、P 2 4 - 7 を白色の固体として得た (9.5 g、86.5%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.39-7.70 (m, 11H), 6.34-6.38 (m, 1H), 5.12 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.79 (dd, J₁ = 10.0Hz, J₂ = 16.0Hz, 1H), 4.14 (dd, J₁ = 1.6Hz, J₂ = 11.6Hz, 1H), 3.48-3.84 (m, 2H), 3.49 (dd, J₁ = 1.6Hz, J₂ = 11.6Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

30

40

【0351】

(P 2 4 - 8) の調製: P 2 4 - 7 (6.0 g、9.3 mmol) の無水 DCM (80

50

mL) 中溶液に、窒素下デスーマーチンペルヨージナン (7.9 g、18.6 mmol) を 0℃ で加えた。反応物を R. T. で 1 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣をジエチルエーテル (50 mL) で摩砕した。混合物を MgSO₄ のパッドを通して濾過し、有機層が透明になるまで (約 10 分)、有機溶媒を飽和 NaHCO₃ (50 mL) 中の等容量の Na₂S₂O₃ · 5H₂O と共に攪拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水した。真空で濃縮した後、P24-8 を赤色の固体として得た (5.8 g、98%)。

【0352】

(P24-9) の調製：メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (9.6 g、27.0 mmol) の無水 THF (60 mL) 中混合物に、窒素下 n-BuLi (10.8 mL、27.0 mmol) を -70℃ で加えた。反応物を 0℃ で 30 分間攪拌した。P24-8 (5.8 g、9.0 mmol) の無水 THF (20 mL) 中溶液を、窒素下 0℃ で滴下して加えた。反応物を R. T. で 12 時間攪拌した。反応物を NH₄Cl で停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 300:1 から 100:1) により精製して、P24-9 を白色の固体として得た (3.0 g、51%)。

【0353】

(P24-10) の調製：P24-9 (2.9 g、4.5 mmol) の無水 MeOH (20 mL) 中溶液に、水素雰囲気下 Pd/C (1.4 g) を 25℃ で加えた。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。溶液を濾過し、乾固するまでエバポレーションし、シリカゲルカラム (DCM: MeOH = 300:1 から 100:1) 上で精製して、P24-10 を白色の固体として得た (2.3 g、79.3%)。

【0354】

(P24-11) の調製：P24-10 (1.0 g、1.55 mmol) の無水 CH₃CN (20 mL) 中溶液に、TPSCl (940 mg、3.1 mmol)、DMAP (380 mg、3.1 mmol) および NEt₃ (470 mg、4.6 mmol) を R. T. で加えた。反応物を R. T. で 5 時間攪拌した。NH₄OH (8 mL) を加え、反応物を 1 時間攪拌した。混合物を DCM (150 mL) で希釈し、水、0.1 M HCl および飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EA = 10:1 から 1:1) により精製して、粗生成物を黄色の固体として得た (900 mg、90%)。粗生成物の DCM (10 mL) 中溶液に、MMTrCl (930 mg、3.0 mmol)、AgNO₃ (510 mg、3.0 mmol) および コリジン (720 mg、6.0 mmol) を R. T. で加えた。反応物を R. T. で 12 時間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 200:1 から 50:1) により精製して、P24-11 を黄色の固体として得た (1.1 g、77.6%)。

【0355】

(P24-12) の調製：P24-11 (1.1 g、1.2 mmol) の MeOH (40 mL) 中溶液に、NH₄F (1.0 g、30 mmol) を 25℃ で加え、70℃ で 15 時間攪拌した。溶液を濾過し、乾固するまでエバポレーションし、残渣をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 200:1 から 20:1) により精製して、P24-12 を白色の固体として得た (450 mg、66.6%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 12H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 1.39-1.60 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 3H). ESI-LCMS: m/z 563.6 [M + H]⁺.

【0356】

(24a) の調製：P24-12 (250 mg、0.44 mmol) を H₂O 中 80% HCOOH (6.0 g) に 25℃ で溶解した。混合物を 35℃ で 15 時間攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、MeOH (30 mL) に溶解し、60℃ で 12 時間

攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1から100：1）により精製して、化合物24aを白色の固体として得た（125.6mg、97%）。¹H NMR（400MHz, MeOD） δ 7.91（d, J ＝7.6Hz, 1H），6.19（t, J ＝7.6Hz, 1H），5.90（d, J ＝7.2Hz, 1H），4.47（t, J ＝13.6Hz, 1H），3.67（d, J ＝12.0Hz, 1H），3.52（d, J ＝12.0Hz, 1H），1.73-1.82（m, 1H），1.53-1.63（m, 1H），0.95（t, J ＝7.6Hz, 3H）。ESI-LCMS: m/z 291.9 $[M + H]^+$ 。

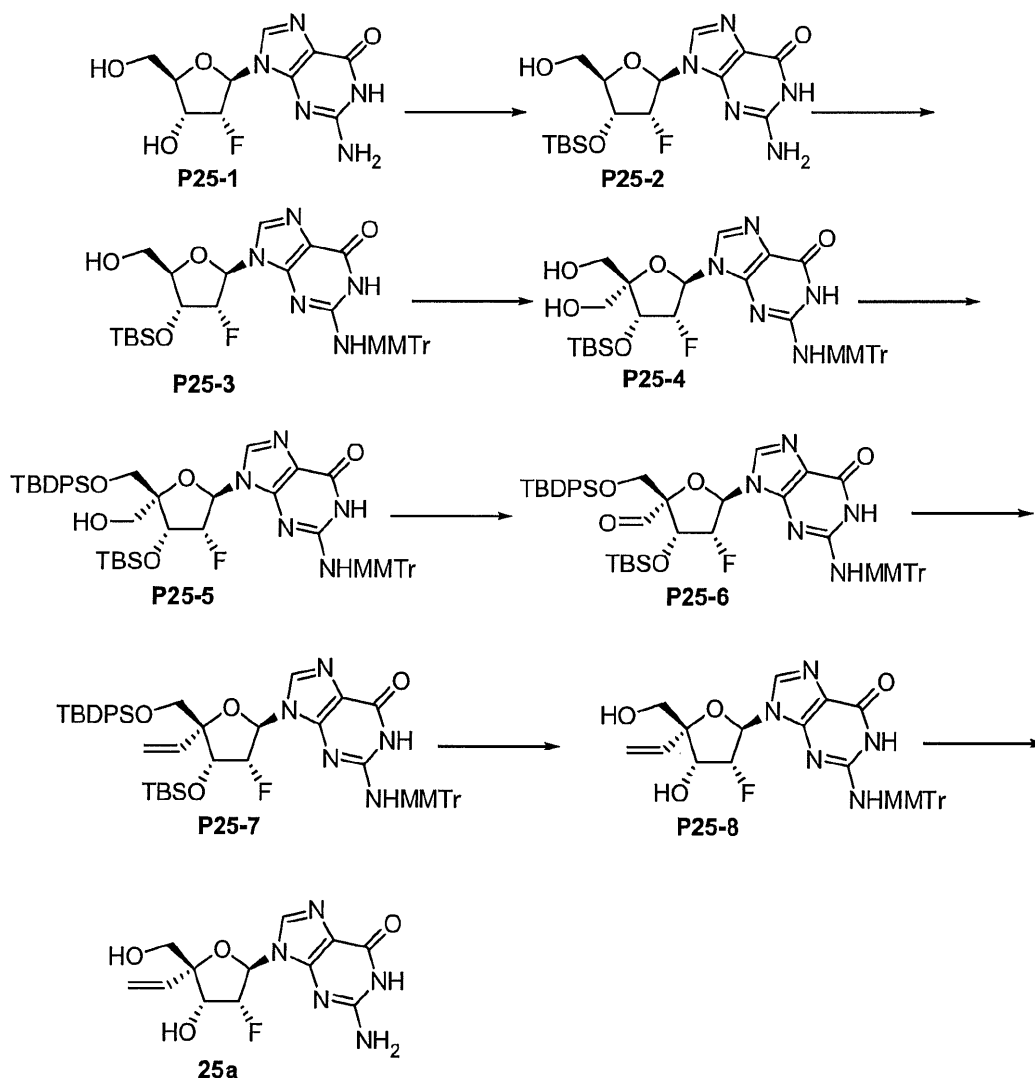
【0357】

実施例25

化合物（25a）の調製

【化164】

10



20

30

【0358】

（P25-2）の調製：P25-1（20.0g、70.16mmol）の無水ピリジン（200mL）中溶液に、イミダゾール（19.08g、280.7mmol）およびTBSCl（42.10g、280.7mmol）を25℃で加えた。溶液を25℃で15時間攪拌し、その後減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣をEtOAcで洗浄して、粗生成物を白色の固体として得た（36.4g）。粗生成物をTHF（150mL）およびH₂O（100mL）に溶解し、その後HOAc（300mL）を加えた。溶液を80℃で13時間攪拌した。反応物をR.T.に冷却し、混合物を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣をEtOAcで洗浄し、乾燥して、P25-2を白色の固体として得た（31.2g、60.9%）。

【0359】

40

50

(P25-3)の調製：P25-2 (31.2 g、78.2 mmol)の無水ピリジン (300 mL)中攪拌溶液に、Ac₂O (11.96 g、117.3 mmol)を加えた。混合物を25℃で18時間攪拌した。その後MMTrCl (72.3 g、234.6 mmol)およびAgNO₃ (39.9 g、234.6 mmol)を加えた。溶液を25℃で15時間攪拌した。そしてH₂Oを加えて反応を停止させた。溶液を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル (DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、生成物を得た。生成物をNH₃/MeOH (300 mL)に溶解し、混合物を25℃で20時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM:MeOH=100:1から50:1)上で精製して、P25-3を黄色の固体として得た (28.6 g、86.5%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.01 (s, 1H), 7.23-7.35(m, 12H), 6.85-6.87 (m, 2H), 5.60 (dd, J₁ = 11.2Hz, J₂ = 5.6Hz, 1H), 4.78-4.94 (m, 1H), 4.44 (dd, J₁ = 8.0Hz, J₂ = 4.8Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.50 (dd, J₁ = 32.0Hz, J₂ = 12.0Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12-0.14 (m, 6H).

【0360】

(P25-4)の調製：P25-3 (7.24 g、10.79 mmol)の無水CH₃CN (100 mL)中溶液に、IBX (3.93 g、14.03 mmol)を20℃で加えた。反応混合物を90℃で1時間還流した。反応物を濾過し、濾液を濃縮して、アルデヒドを黄色の固体として得た (7.1 g)。アルデヒド (7.1 g、10.6 mmol)のジオキサン (80 mL)中溶液に、37%CH₂O (4.2 mL、42.4 mmol)および2N NaOH水溶液 (8.0 mL、15.9 mmol)を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌し、その後AcOHでpH=7に中和した。反応物にEtOH (30 mL)およびNaBH₄ (2.4 g、63.6 mmol)を加え、その後反応物を30分間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液で停止させた。混合物をEAで抽出し、有機層をNa₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、P25-4を黄色の固体として得た (4.86 g、65.4%)。

【0361】

(P25-5)の調製：P25-4 (3.8 g、5.4 mmol)のDCM (40 mL)中溶液に、ピリジン (10 mL)およびDMTrCl (1.8 g、5.4 mmol)を0℃で加えた。溶液を25℃で1時間攪拌した。反応混合物をMeOH (15 mL)で処理し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、モノ-DMTrで保護された中間体を黄色の固体として得た (3.6 g、66.4%)。中間体の無水ピリジン (30 mL)中溶液に、TBDPSCl (2.96 g、10.8 mmol)およびAgNO₃ (1.84 g、10.8 mmol)を加えた。混合物を25℃で15時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、その後EtOAcに溶解し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、その後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、純粋な中間体を白色の固体として得た (3.8 g、85.1%)。中間体 (3.6 g、2.9 mmol)の無水DCM (50 mL)中溶液に、無水DCM (18 mL)中のCl₂CHCOOH (1.8 mL)を-78℃で加えた。混合物を-10℃で30分間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液で停止させ、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、その後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、P25-5を白色の固体として得た (2.2 g、80.7%)。

【0362】

(P25-6)の調製：P25-5 (2.2 g、2.3 mmol)を、デスーマーチンペルヨージナン (2.5 g、5.8 mmol)の無水CH₂Cl₂ (30 mL)中懸濁液に25℃で加えた。混合物を25℃で4時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣をジエチル

10

20

30

40

50

エーテル (30 mL) で摩砕した。混合物を MgSO_4 のパッドを通して濾過した。有機層が透明になるまで (約 10 分)、有機溶媒を飽和 NaHCO_3 (30 mL) 中の等容量の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ と共に攪拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。溶媒を真空で除去して、P25-6 を黄色の固体として得た (2.1 g、95%)。

【0363】

(P25-7) の調製：メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.3 g、6.6 mmol) の無水 THF (30 mL) 中攪拌溶液に、*n*-BuLi (2.6 mL、6.6 mmol、THF 中 2.5 M) を -78°C で 1 分かけて滴下して加えた。 0°C で 1 時間攪拌を続けた。P25-6 (2.1 g、2.2 mmol) を混合物に加え、その後 25 10
 $^\circ\text{C}$ で 15 時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (50 mL) で停止させた。混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションして、明黄色オイルを得た。オイルをカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 200 : 1 から 50 : 1) により精製して、P25-7 を白色の固体として得た (1.6 g、76%)。

【0364】

(P25-8) の調製：P25-7 (1.6 g、1.7 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、 NH_4F (1.5 g、40 mmol) を加え、混合物を 70°C で 15 時間攪拌した。溶液を濾過し、乾固するまでエバポレーションした。残渣をシリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1 から 20 : 1) により精製して、P25-8 を白色の固 20
体として得た (450 mg、49%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 5.92 (dd, $J_1 = 11.2\text{Hz}$, $J_2 = 17.6\text{Hz}$, 1H), 5.55-5.59 (m, 1H), 5.18-5.31 (m, 2H), 4.54-4.68 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (dd, $J_1 = 12.4\text{Hz}$, $J_2 = 36.4\text{Hz}$, 2H). ESI-LCMS: m/z 584.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0365】

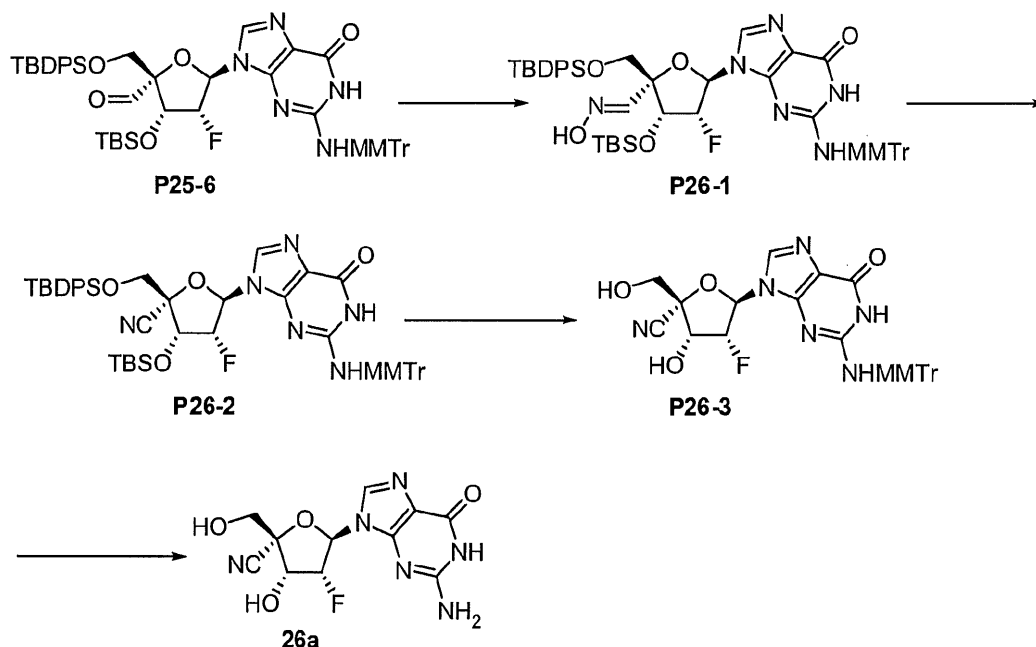
(25a) の調製：P25-8 (130 mg、0.22 mmol) を 80% HCOOH に溶解し、混合物を 25°C で 1 時間攪拌した。その後溶液を乾固するまでエバポレーションした。残渣を MeOH (30 mL) に溶解し、 60°C で 12 時間攪拌した。その後溶液を乾固するまでエバポレーションし、残渣を EtOAc により洗浄して、P25 を白色の固 30
体として得た (52.3 mg、76%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.03 (s, 1H), 6.17 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 16.8\text{Hz}$, 1H), 6.03 (dd, $J_1 = 11.2\text{Hz}$, $J_2 = 17.2\text{Hz}$, 1H), 5.50 (dd, $J_1 = 1.6\text{Hz}$, $J_2 = 17.2\text{Hz}$, 1H), 5.23-5.38 (m, 2H), 4.76 (dd, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 18.0\text{Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J_1 = 12.0\text{Hz}$, $J_2 = 44.8\text{Hz}$, 2H). ESI-MS: m/z 334.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0366】

実施例 26

化合物 (26a) の調製

【化 1 6 5】



【0 3 6 7】

(P 2 6 - 1) の調製：P 2 5 - 6 (2.1 g、2.2 mmol) のピリジン中攪拌溶液に、 $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0.61 g、8.8 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 200 : 1 から 50 : 1) により精製して、P 2 6 - 1 を白色の固体として得た (1.8 g、83%)。

【0 3 6 8】

(P 2 6 - 2) の調製：P 2 6 - 1 (1.4 g、1.47 mmol) の DCM 中攪拌溶液に、TEA (0.44 g、4.4 mmol) およびメタンスルホンクロリド (0.34 g、2.9 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で停止させ、DCM で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 200 : 1 から 50 : 1) により精製して、P 2 6 - 2 を白色の固体として得た (1.1 g、79%)。

【0 3 6 9】

(P 2 6 - 3) の調製：P 2 6 - 2 (1.1 g、1.18 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、 NH_4F (1.5 g、40 mmol) を加え、混合物を 70℃ で 15 時間攪拌した。溶液を濾過し、乾固するまでエバポレーションした。残渣をシリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1 から 20 : 1) により精製して、P 2 6 - 3 を白色の固体として得た (400 mg、71%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 12H), 6.86-6.88 (m, 2H), 5.82 (dd, $J_1 = 2.0\text{Hz}$, $J_2 = 20.0\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.66 (m, 1H), 3.94 (dd, $J_1 = 5.2\text{Hz}$, $J_2 = 20.8\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (dd, $J_1 = 12.4\text{Hz}$, $J_2 = 42.0\text{Hz}$, 2H). ESI-LCMS: m/z 583.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 3 7 0】

(2 6 a) の調製：P 2 6 - 3 (200 mg、0.34 mmol) を 80% HCOOH 水溶液に溶解した。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、MeOH (30 mL) に溶解し、60℃ で 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc により洗浄して、化合物 2 6 a を白色の固体として得た (100.4 mg、95%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 1H), 6.34 (dd, $J_1 = 2.0\text{Hz}$, $J_2 = 19.6\text{Hz}$, 1H), 5.49 (ddd, $J_1 = 1.6\text{Hz}$, $J_2 = 4.4\text{Hz}$, $J_3 = 52.4\text{Hz}$, 1H), 5.01 (dd, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 20.8\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J_1 = 12.4\text{Hz}$, $J_2 = 44.8\text{Hz}$, 2H). ESI-MS: m/z 311.1

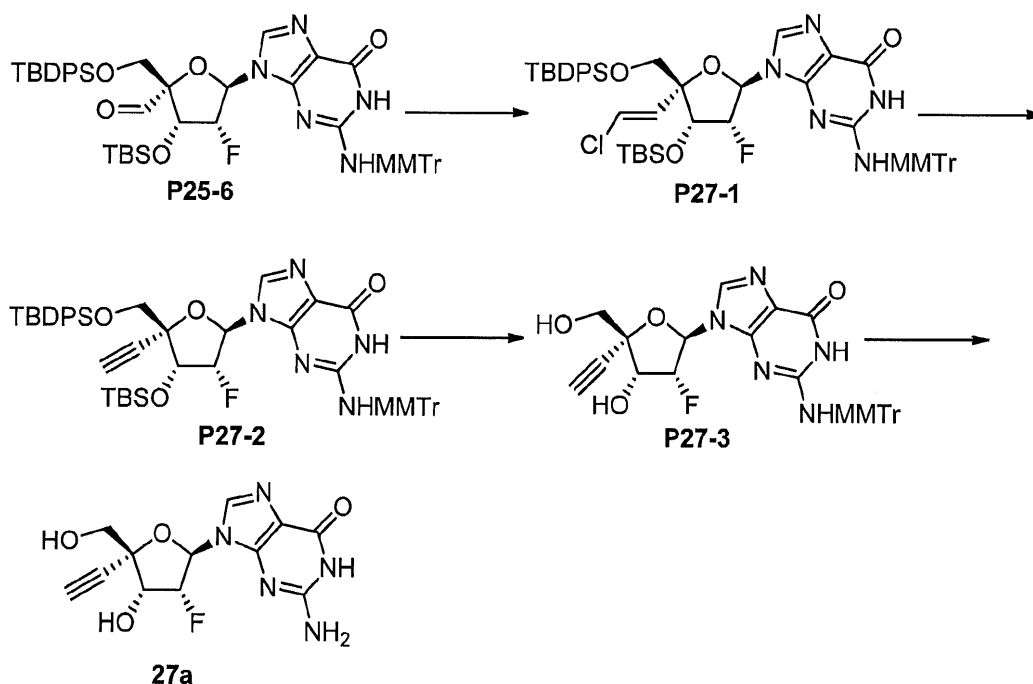
$[M + H]^+$.

【0371】

実施例27

化合物(27a)の調製

【化166】



【0372】

(P27-1)の調製：クロロメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(1.9 g、5.4 mmol)の無水THF(30 mL)中攪拌溶液に、*n*-BuLi(2.16 mL、5.4 mmol、THF中2.5 M)を -78°C で10分かけて滴下して加えた。 -78°C で2時間攪拌を続けた。P25-6(1.7 g、1.8 mmol)を加え、混合物を 25°C で15時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (50 mL)で停止させた。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションして、明黄色オイルを得た。オイルをカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、P27-1を白色の固体として得た(1.2 g、70%)。

30

【0373】

(P27-2)の調製：P27-1(1.2 g、1.3 mmol)の無水THF(20 mL)中攪拌溶液に、*n*-BuLi(8.0 mL、20 mmol、THF中2.5 M)を -78°C で10分かけて滴下して加えた。 -78°C で4時間攪拌を続けた。反応物を飽和 NH_4Cl (50 mL)で停止させた。混合物をEtOAc(50 x 2 mL)で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、乾固するまでエバポレーションした。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、P27-2を白色の固体として得た(1.0 g、83%)。

40

【0374】

(P27-3)の調製：P27-2(1.0 g、1.1 mmol)のMeOH(40 mL)中溶液に、 NH_4F (1.5 g、40 mmol)を加え、混合物を 70°C で25時間攪拌した。溶液を濾過し、濾液を乾固するまでエバポレーションした。残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=200:1から20:1)上で精製して、P27-3を白色の固体として得た(240 mg、38%)。 ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 12H), 6.84-6.87 (m, 2H), 5.67 (dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=19.2\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.62 (m, 1H), 3.94 (dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=22.4\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (dd, J

50

$J_1 = 12.4\text{Hz}$, $J_2 = 47.2\text{Hz}$, 2H), 3.04 (s, 1H). ESI-LCMS: m/z 582.1 $[M + H]^+$.

【0375】

(27a)の調製: P27-3 (130mg, 0.22mmol)を80% HCOOH水溶液に溶解した。混合物を25℃で1時間攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションした。残渣をMeOH (30mL)に溶解し、60℃で12時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOAcで洗浄して、化合物27aを白色の固体として得た (43.0mg, 63%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 6.22 (dd, $J_1 = 2.4\text{Hz}$, $J_2 = 18.4\text{Hz}$, 1H), 5.49 (ddd, $J_1 = 2.0\text{Hz}$, $J_2 = 4.8\text{Hz}$, $J_3 = 53.2\text{Hz}$, 1H), 4.77 (dd, $J_1 = 5.2\text{Hz}$, $J_2 = 20.0\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J_1 = 12.4\text{Hz}$, $J_2 = 46.8\text{Hz}$, 2H), 3.12 (s, 3H). ES I-MS: m/z 310.1 $[M + H]^+$.

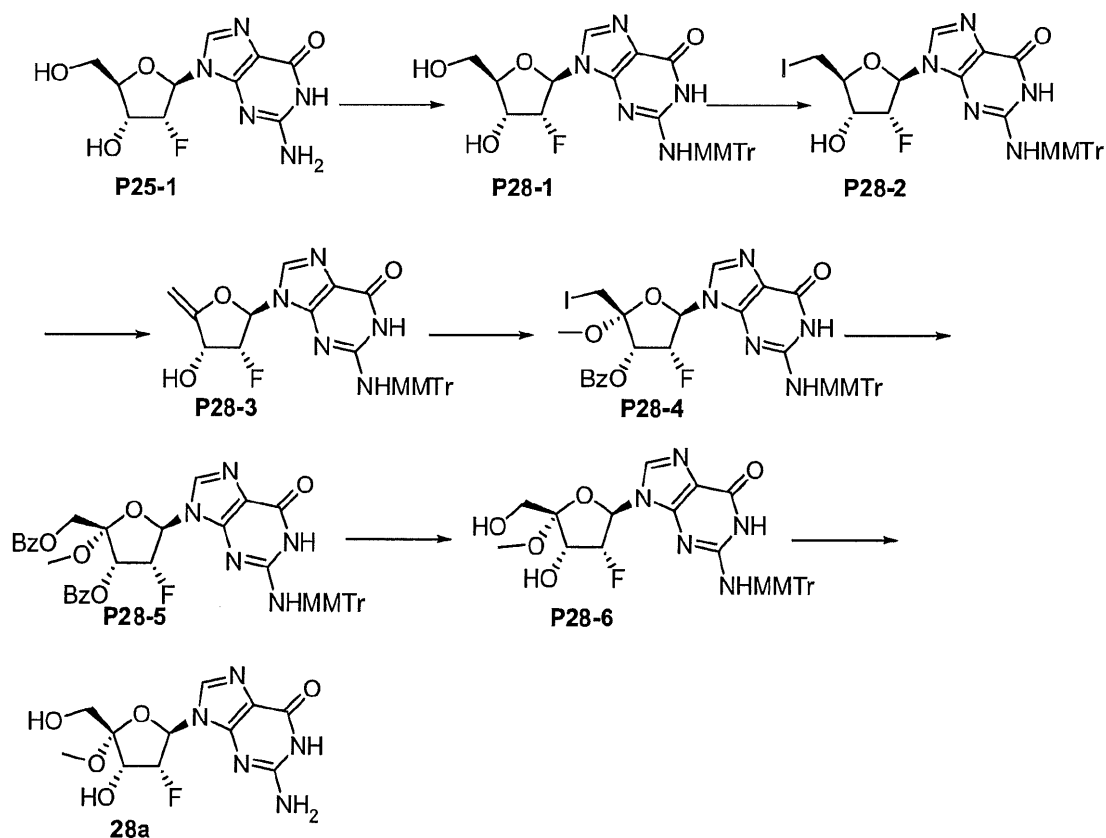
10

【0376】

実施例28

化合物(28a)の調製

【化167】



20

30

【0377】

(P28-1)の調製: P25-1 (5.7g, 20mmol)の無水ピリジン (20mL)中攪拌溶液に、Ac₂O (5.8mL, 60mmol)を0℃で滴下して加えた。混合物をR. T. で10時間攪拌した。AgNO₃ (8.5g, 50mmol)およびMMTrCl (15.5g, 50mmol)を加えた。混合物をR. T. で10時間攪拌した。溶液を飽和NaHCO₃で停止させ、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100:1から50:1)上で精製して、中間体を明黄色の固体として得た (12.1g, 93.4%)。固体をMeOH中飽和NH₃でR. T. にて14時間処理した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 80:1から30:1)により精製して、P28-1を白色の固体として得た (9.2g, 87.5%)。

40

【0378】

50

(P28-2)の調製：P28-1 (9.2 g、16.5 mmol)の乾燥THF (300 mL)中撹拌溶液に、イミダゾール (9.0 g、132 mmol)およびPPh₃ (34.8 g、132 mmol)を加えた。I₂ (26.0 g、103 mmol)のTHF (100 mL)中溶液を、N₂下0℃で滴下して加えた。混合物をR. T.で18時間撹拌した。反応物をNa₂S₂O₃溶液で停止させ、混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 80 : 1から30 : 1)により精製して、P28-2を明黄色の固体として得た (10.3 g、93.4%)。

【0379】

(P28-3)の調製：P28-2 (10.2 g、15.3 mmol)の乾燥THF (300 mL)中撹拌溶液に、DBU (4.7 g、30.1 mmol)を加えた。混合物を60℃で8時間撹拌した。溶液をNaHCO₃溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3 : 1から1 : 3)により精製して、P28-3を明黄色の泡状物として得た (6.2 g、75.6%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.71(s, 1H), 7.23-7.76 (m, 14H), 6.74 (d, J = 0.8Hz, 2H), 5.83-5.88 (dd, J₁ = 2.8Hz, J₂ = 16.0Hz, 2H), 4.57-4.89 (m, 2H), 4.30-4.35(m, 1H), 4.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 540 [M + H]⁺.

【0380】

(P28-4)の調製：P28-4 (5.42 g、10 mmol)の無水CH₃OH (100 mL)中撹拌溶液に、PbCO₃ (13.7 g、53.1 mmol)を、続いてI₂ (12.3 g、48.9 mmol)のCH₃OH (300 mL)中溶液を0℃で加えた。混合物をR. T.で10時間撹拌した。溶液をNa₂S₂O₃溶液で停止させ、DCMで抽出した。有機層をNaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣を分取HPLC (MeCNおよび水中0.1% HCOOH)により精製して、純粋な生成物を白色の泡状物として得た (2.4 g、34%)。生成物を乾燥ピリジン (20 mL)に溶解し、BzCl (723 mg、5.2 mmol)を0℃で滴下して加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した。溶液をNaHCO₃溶液で停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5 : 1から1 : 1)により精製して、P28-4を白色の固体として得た (2.1 g、77.1%)。

【0381】

(P28-5)の調製：P28-4 (2.0 g、2.5 mmol)、BzONa (3.6 g、25 mmol)および15-クラウン-5 (5.5 g、25 mmol)をDMF (50 mL)に懸濁した。混合物を110~125℃で5日間撹拌した。沈殿物を濾別し、濾液をEAで希釈した。溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 10 / 1から2 / 1)上で精製して、粗製のP28-5を明黄色の泡状物として得た (1.6 g、80%)。

【0382】

(P28-6)の調製：P28-5 (1.6 g、2.0 mmol)をメタノール性アンモニア (100 mL、飽和)に溶解し、混合物をR. T.で20時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100 : 1から20 : 1)上で精製して、P28-6を白色の固体として得た (410 mg、34.9%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 12H), 6.83-6.86 (m, 2H), 5.64 (dd, J₁ = 1.6Hz, J₂ = 18.4Hz, 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J₁ = 6.0Hz, J₂ = 22.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (dd, J₁ = 12.4Hz, J₂ = 30.4Hz, 2H), 3.31 (s, 3H). ESI-LCMS : m/z 588.1 [M + H]⁺.

【0383】

(28a)の調製：P28-8 (200 mg、0.34 mmol)を80% HCOOHに溶解し、混合物を25℃で1時間撹拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、残渣をMeOH (30 mL)に溶解し、60℃で12時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣

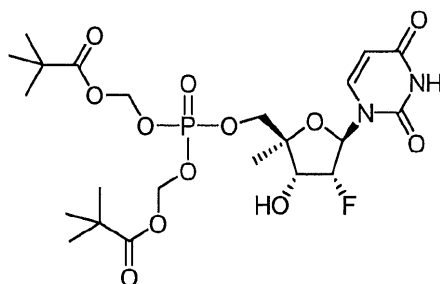
を EtOAc で洗浄して、化合物 28a を白色の固体として得た (46.1 mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 6.22 (dd, $J_1 = 1.6\text{Hz}$, $J_2 = 18.8\text{Hz}$, 1H), 5.25 (ddd, $J_1 = 1.6\text{Hz}$, $J_2 = 6.0\text{Hz}$, $J_3 = 54.0\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.91 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 3H). ESI-MS: m/z 316.1 $[M + H]^+$.

【0384】

実施例 29

化合物 (29a) の調製

【化168】



10

【0385】

DEAD (トルエン中 40%, 0.15 mL, 0.33 mmol) を、アルゴン下トリフェニルホスフィン (78 mg, 0.3 mmol) の無水 1,4-ジオキサン (0.5 mL) 中攪拌溶液に 0℃ で加えた。混合物を R.T. に加温し、化合物 10a (26 mg, 0.1 mmol) およびビス (ピバロイルオキシメチル) ホスファート (98 mg, 0.3 mmol) を加えた。得られた混合物を 65℃ で 3 日間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン (50 μL) を加え、混合物を 70℃ で 3 日間攪拌した。同スケールの他の反応を別途行った。2 種の反応混合物を合わせ、濃縮した。DCM 中 5~10% メタノールを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、若干の不純物を含む所望の生成物 (20 mg) を得た。シリカゲル上で 2 回目のクロマトグラフィーを行い、続いてアセトニトリル/水を用いる RP HPLC により、化合物 (2.8 mg) を無色残渣として得た; ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.65 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.94 (dd, $J_1 = 2.4\text{Hz}$, $J_2 = 18.8\text{Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.69 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.654 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.650 (s, 1H), 5.21 (dd, $J = 2.0, 5.2\text{Hz}$, 0.5H), 5.07 (d, 2.0, 5.2Hz, 0.5H), 4.42 (dd, $J = 5.6, 20.8\text{Hz}$, 1H), 4.14 (m, 2H), 1.223 (s, 9H), 1.220 (m, 9H); ³¹P NMR (CD₃OD) 4.92 (s); MS: m/z 698 $[M + 2\text{-メチルヘプチルアミン}]^+$.

20

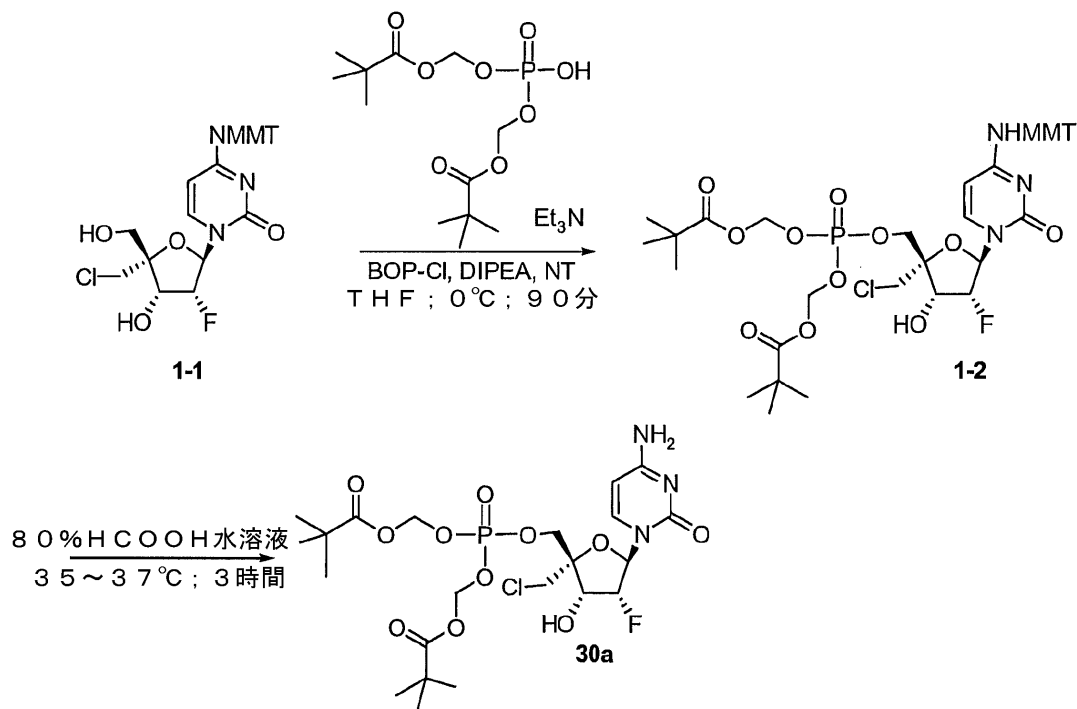
30

【0386】

実施例 30

化合物 (30a) の調製

【化 1 6 9】



【0 3 8 7】

(1-2) の調製：1-1 (313 mg; 0.55 mmol) の THF (8 mL) 中溶液に、Ar 下トリエチルアンモニウムビス (POM) ホスファートの THF 中溶液 (ビス (POM) ホスファート (215 mg; 1.2 当量)、THF (2 mL) および Et₃N (0.1 mL; 1.3 当量) から調製した) を加えた。得られた混合物を氷浴中で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (0.38 mL; 4 当量) を加えた。その後 BOP-Cl (280 mg; 2 当量) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (125 mg; 2 当量) を加えた。反応混合物を 0°C で 90 分間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (60 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 10 mL) およびブラインで洗浄した。合わせた水層を CH₂Cl₂ (約 20 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、エバポレーションした。残渣を CH₂Cl₂/i-PrOH の溶媒系 (2~10% グラジエント) を用いてシリカ (25 g カラム) 上で精製した。収率：140 mg (27%)。

【0 3 8 8】

(30a) の調製：1-2 (110 mg; 0.13 mmol) の 80% ギ酸水溶液中溶液を、35~37°C で 3 時間加熱した。混合物をエバポレーションして、オイル状残渣を得た。残渣をトルエンと 2 回共エバポレーションした。CH₂Cl₂/MeOH の溶媒系 (4~10% グラジエント) を用いるシリカゲルカラム (10 g) 上で精製して、化合物 30a (46 mg、収率 59%) を得た。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.45. MS: m/z 646 (M+46-1)。

【0 3 8 9】

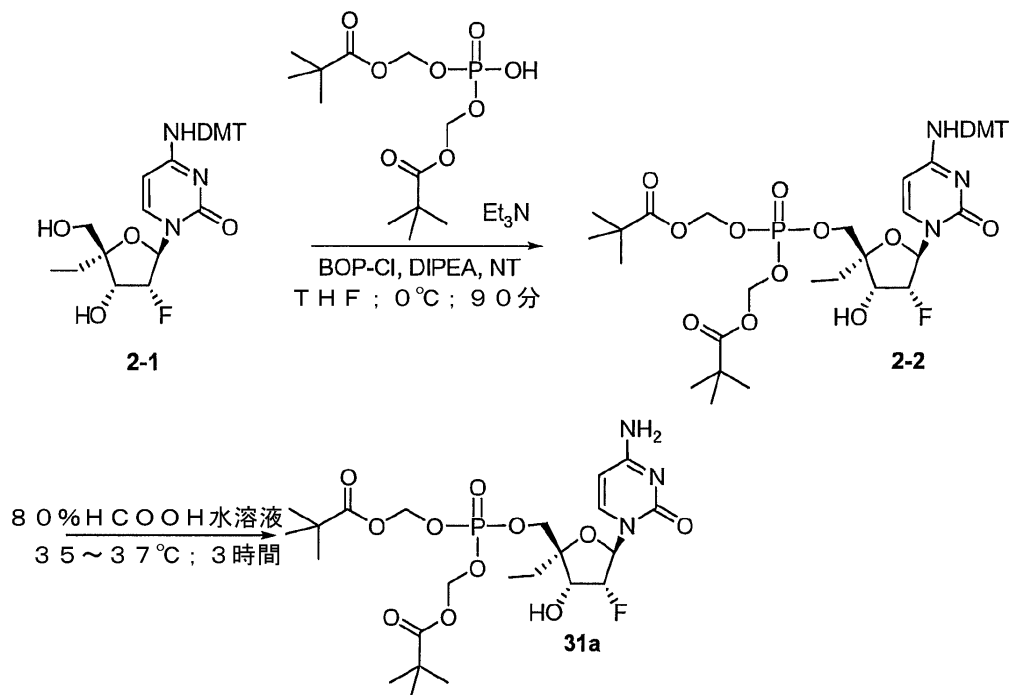
実施例 31

化合物 (31a) の調製

30

40

【化 1 7 0】



10

20

【0 3 9 0】

(2-2) の調製：2-1 (370 mg; 0.64 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、Ar 下トリエチルアンモニウムビス (POM) ホスファート (330 mg; 1.2 当量) を加えた。混合物を氷浴中で冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (0.42 mL; 4 当量) を加えた。その後 BOP-Cl (305 mg; 2 当量) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (137 mg; 2 当量) を加えた。反応混合物を 0°C で 90 分間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 10 mL) およびブラインで洗浄した。合わせた水層を CH_2Cl_2 (約 20 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、エバポレーションし、残渣を CH_2Cl_2 / i-PrOH の溶媒系 (2~10% グラジエント) を用いるシリカ (25 g カラム) 上で精製した。収率：154 mg (27%)。

30

【0 3 9 1】

(31a) の調製：2-2 (68 mg; 0.08 mmol) の 80% ギ酸水溶液中溶液を、R. T. で 3 時間攪拌した。混合物をエバポレーションして、オイル状残渣を得た。残渣をトルエンと 2 回共エバポレーションした。 CH_2Cl_2 / MeOH の溶媒系 (4~10% グラジエント; 8% MeOH で溶出した標的化合物) を用いるシリカゲルカラム (10 g) 上で精製して、31a (35 mg、収率 78%) を得た。 ^{31}P -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ -4.19. MS: m/z 580 (M-1), 646 (M+46-1), 550 (M-30-1)。

【0 3 9 2】

実施例 3 2

化合物 (32a) の調製

40

10

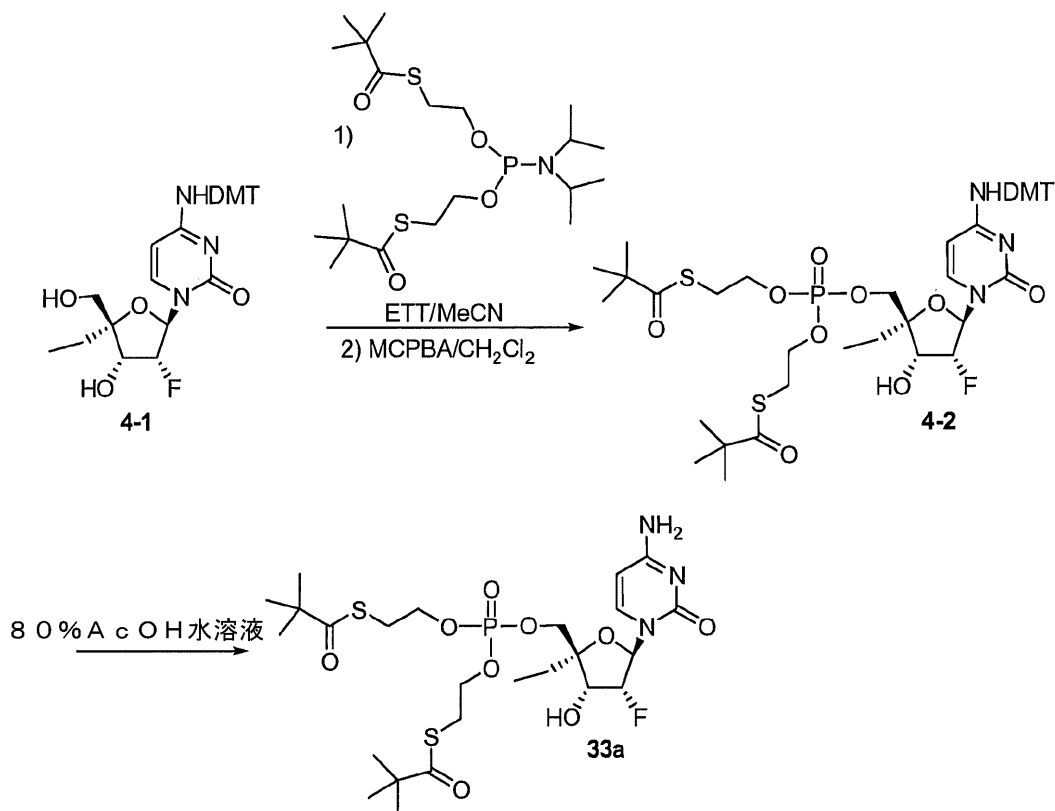
3-1 (71 mg; 0.26 mmol) の THF (4 mL) 中溶液に、Ar 下トリエチルアンモニウムビス (POM) ホスファート (144 mg; 1.2 当量) を加え、得られた混合物を氷浴中で冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL; 4 当量) を加えた。その後 BOP-Cl (132 mg; 2 当量) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (59 mg; 2 当量) を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 10 mL) およびブラインで洗浄した。合わせた水層を CH₂Cl₂ (約 20 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、エバポレーションし、残渣を CH₂Cl₂/MeOH の溶媒系 (4~10 % グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製した。化合物 32a を RP-HPLC (35~90 % B; A: 水、B: MeOH) により再度精製した。収率 75 mg (50 %)。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.14. MS: m/z 627 (M+46-1), 551 (M-30-1).

20

实施例 3 3

化合物 (33a) の調製

【化 1 7 2】



【0 3 9 5】

(4-2) の調製: 4-1 (0.29 g; 0.5 mmol) の MeCN (8 mL) 中溶液に、MeCN 中の 5-エチルチオ-1H-テトラゾール (0.25 M; 2.4 mL; 1.2 当量) を加えた。MeCN (1.5 mL) 中のビス SATE-ホスホルアミダート (0.24 g; 1.05 当量) を 90 分かけて加えた。反応混合物を R.T. で 4 時間攪拌し、その後 -40 °C に冷却した。CH₂Cl₂ (3 mL) 中の MCPBA (0.23 g; 2 当量) を加えた。混合物を R.T. に加温し、EtOAc (50 mL) で希釈した。混合物を 10% NaHSO₃ 水溶液 (2 x 10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 10 mL) およびブラインで洗浄した。その後混合物を乾燥 (Na₂SO₄) した。エバポレーションした残渣を CH₂Cl₂/MeOH の溶媒系 (4~10% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、4-2 (0.26 g、収率 55%) を得た。

【0 3 9 6】

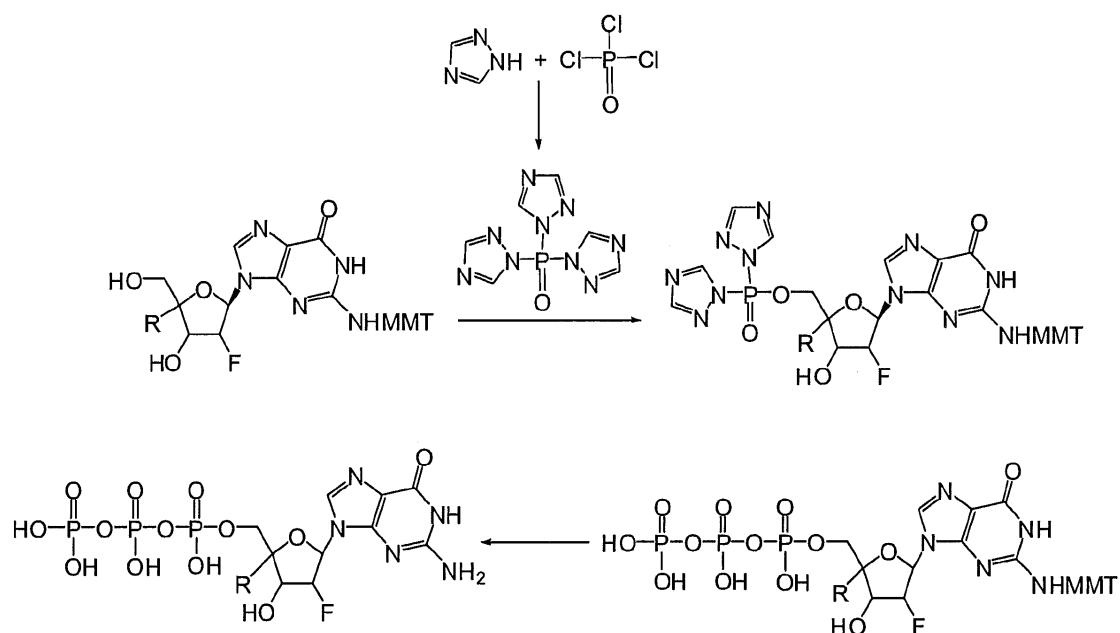
(33a) の調製: 4-2 (0.21 g; 0.22 mmol) の 80% AcOH 水溶液 (15 mL) 中溶液を R.T. で 4 時間攪拌した。混合物をエバポレーションし、CH₂Cl₂/MeOH の溶媒系 (4~10% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製した。収率: 0.13 g (90%)。 ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -2.00. MS: m/z 686 (M+46-1).

【0 3 9 7】

実施例 34

化合物 (34a) ~ (34e) の調製

【化 1 7 3】



10

【0 3 9 8】

20

1, 2, 4-トリアゾール (42 mg、0.6 mmol) を乾燥 CH₃CN (1 mL) に懸濁した。トリエチルアミン (0.088 mL、0.63 mmol) を加え、混合物をボルテックス攪拌して、透明な溶液を得た。POCl₃ (0.01 mL、0.1 mmol) を加えた後、混合物をボルテックス攪拌し、20 分間放置した。その後混合物を遠心分離した。上清を保護されたヌクレオシド (0.05 mmol) に加え、混合物を周囲温度で 1 時間保った。ピロリン酸水素トリス (テトラブチルアンモニウム) (180 mg、0.2 mmol) を加え、混合物を R. T. で 2 時間保った。反応物を水で停止させ、エバポレーションし、80% ギ酸に溶解し、R. T. で 2 時間放置した。ギ酸をエバポレーションし、残渣を水 (5 mL) に溶解し、EA (2 x 2 mL) で抽出した。水性分画物を Q

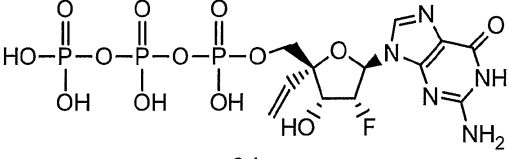
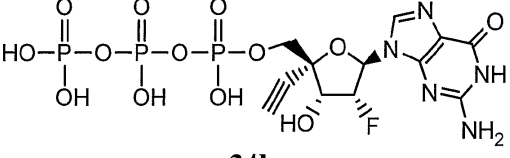
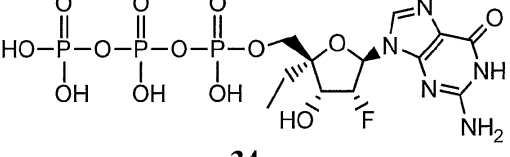
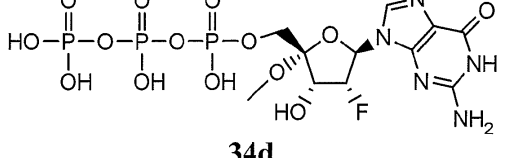
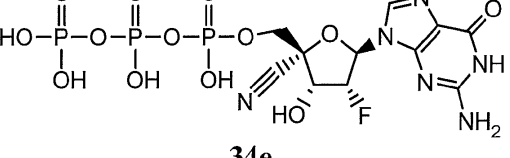
Sephacrose High Performance (50 mM TRIS-緩衝液 (pH=7.5) 中 0 から 1 N NaCl の直線グラジエント) を用いるカラム HiLoad 16/10 上にロードした。トリホスファートを含む分画物を合わせ、濃縮し、溶出液として 50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 20% メタノールの直線グラジエントを用いる Synergy 4 ミクロン Hydro-RP カラム (Phenomenex) 上での RP HPLC により脱塩した。表 1 に示した以下の化合物を、この手順に従って合成した：

30

【0 3 9 9】

【表 1】

表 1－実施例 3 4 から得られたトリホスファート

化合物	^{31}P NMR $\text{P}\alpha$	^{31}P NMR $\text{P}\beta$	^{31}P NMR $\text{P}\gamma$	MS (M^-)
 34a	-11.31 d	-20.82 t	-5.48 d	550.2
 34b	-9.13 d	-18.18 t	-2.85 d	548.2
 34c	-10.95 d	-20.62 bs	-5.37 bs	552.2
 34d	-11.24 d	-20.82 t	-5.48 d	554.2
 34e	-12.06 d	-20.97 t	-5.69 d	549.2

【 0 4 0 0 】

実施例 3 5

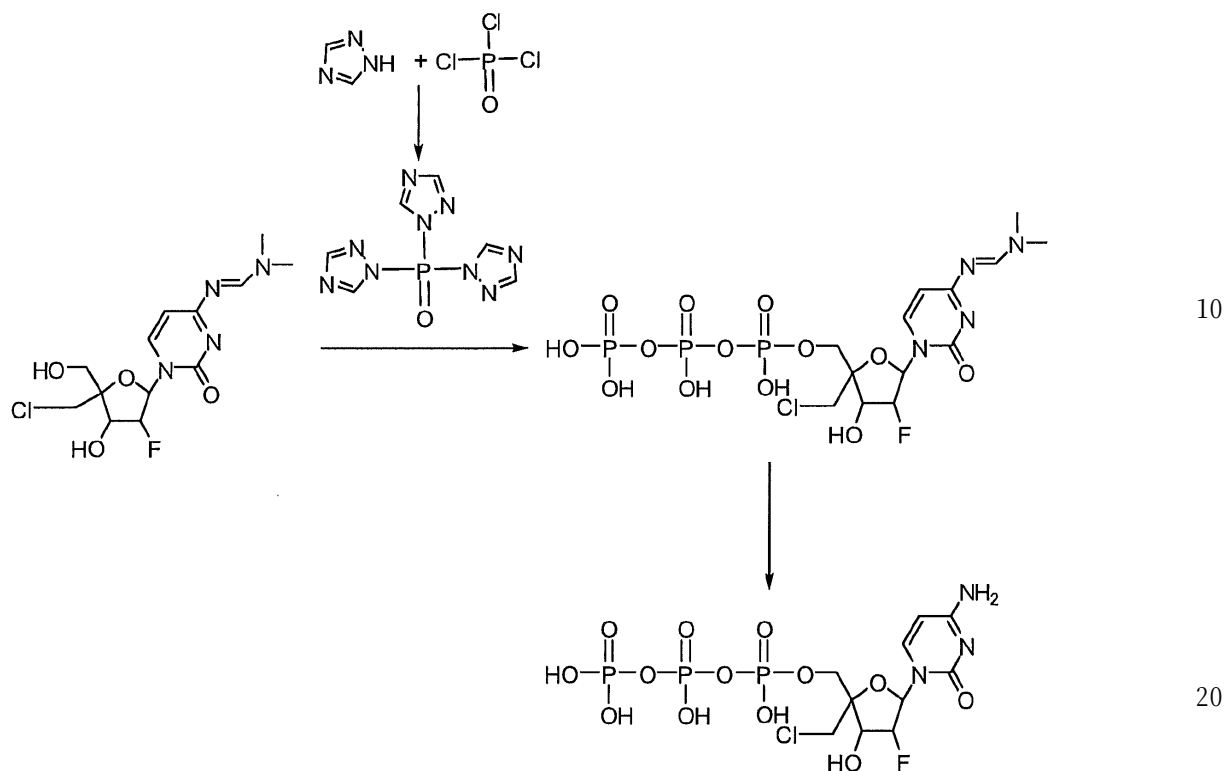
化合物 (3 5 a) の調製

10

20

30

【化 1 7 4】



【0 4 0 1】

1, 2, 4-トリアゾール (42 mg、0.6 mmol) を乾燥 CH_3CN (1 mL) に懸濁した。トリエチルアミン (0.088 mL、0.63 mmol) を加え、混合物をボルテックス攪拌して、透明な溶液を得た。 POCl_3 (0.01 mL、0.1 mmol) を加えた後、混合物をボルテックス攪拌し、20 分間放置した。混合物を遠心分離し、上清を保護されたヌクレオシド (0.05 mmol) に加えた。混合物を周囲温度で 1 時間保った。ピロリン酸水素トリス (テトラブチルアンモニウム) (180 mg、0.2 mmol) を加え、混合物を R. T. で 2 時間保った。反応物を水で停止させ、エバポレーションし、水酸化アンモニウムに溶解し、R. T. で 2 時間放置した。溶媒をエバポレーションし、残渣を水 (10 mL) に溶解した。混合物を Q Sepharose High Performance を用いるカラム Hi Load 16/10 上にロードした。50 mM TRIS-緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 1 N NaCl の直線グラジエントで分離を行った。生成物を含む分画物を合わせ、濃縮し、Synergy 4 ミクロン Hydro-RP カラム (Phenomenex) 上での RP HPLC により脱塩した。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 20% メタノールの直線グラジエントを溶出に使用した。MS (M-1): 532.1. ^{31}P -NMR (δ ppm): -5.12 (d), -11.31 (d) および -20.43 (t).

【0 4 0 2】

実施例 36

化合物 (36a) ~ (36d) の調製

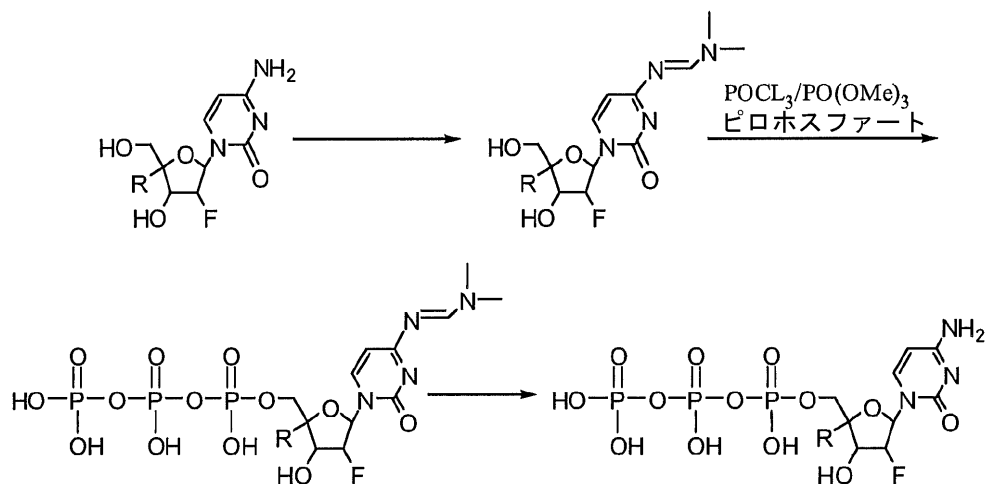
10

20

30

40

【化 1 7 5】



10

【0403】

2'-デオキシ-2'-フルオロ-4'-アルキルシチジン (0.09 mmol) を、DMF (5 mL) および DMF 中 N, N'-ジメチルアセタート (0.110 mL、0.9 mmol) の混合物に溶解した。反応混合物を R. T. で一晩放置した。溶媒をエバポレーションし、残渣を DCM 中 3% から 20% メタノールのグラジエントでのフラッシュ

20

クロマトグラフィーにより精製した。N-保護化ヌクレオシドを真空中で濃縮し、乾燥し、乾燥トリメチルホスファート (0.7 mL) に溶解した。溶液を 4℃ に冷却し、POCl₃ (0.017 mL、0.18 mmol) を加えた。1 時間で、トリブチルアミン (0.102 mL、0.3 mmol) を R. T. で加えた。その後トリブチルアンモニウムピロホスファート (156 mg、0.34 mmol) を加えた。乾燥 DMF (約 0.100 mL) を加えてピロホスファートを安定化した。2 時間後、反応物を TEAB-緩衝液で停止させた。生成物を実施例 35 に記載した通りに AKTA Explorer 上でのイオン交換クロマトグラフィーにより単離した。生成物を含む分画物を濃縮し、NH₄OH で R. T. にて 2 時間処理した。生成物を実施例 35 に記載した通りに RP HPLC により脱塩した。

30

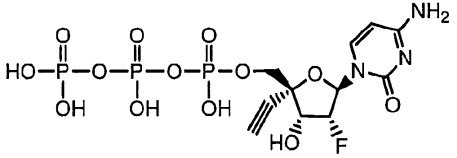
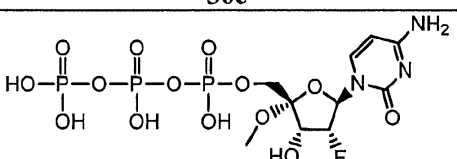
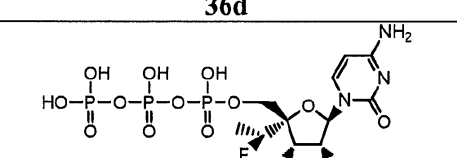
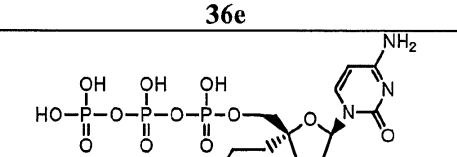
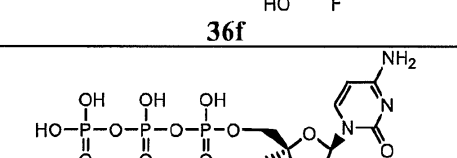
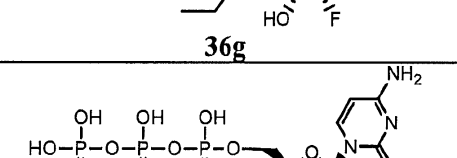
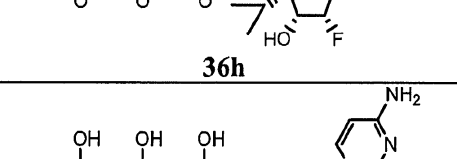
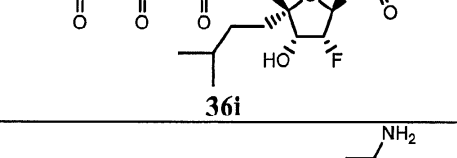
【0404】

【表 2】

表 2-実施例 36 から得られたトリホスファート

化合物	³¹ P NMR P _α	³¹ P NMR P _β	³¹ P NMR P _γ	MS (M ⁻)
 36a	-11.38 bs	-22.88 bs	-7.62 bs	512.1
 36b	-11.49 bs	-20.41 bs	-5.34 bs	510.0

40

 36c	-11.96 bs	-22.07 t	-5.66 d	508.3
 36d	-11.90 d	-23.23 t	-10.66 d	514.0
 36e	-11.77 d	-23.05 t	-9.70 s	529.9
 36f	-11.74 d	-23.37 t	-10.85 d	539.2
 36g	-11.87 d	-23.32 t	-10.83 d	523.9
 36h	-11.48 d	-23.26 t	-10.63 d	526.1
 36i	-11.67 d	-23.22 t	-10.77 d	554.1
 36j	-11.97 d	-23.34 t	-10.92 d	523.9

10

20

30

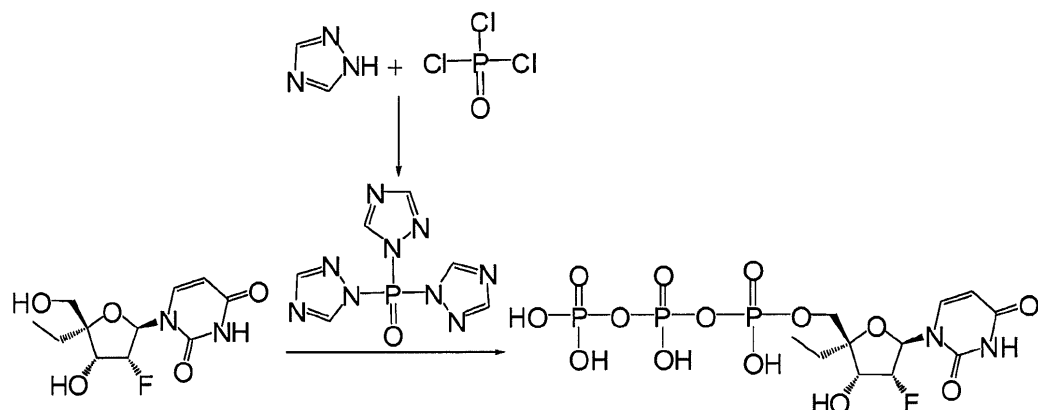
40

【 0 4 0 5 】

実施例 3 7

化合物 (3 7 a) の調製

【化 1 7 6】



10

【0 4 0 6】

実施例 3 4 および 3 5 に記載した通りにホスホル（トリスートリアゾリド）と 4'-エチル-2'-デオキシ-2'-フルオロウリジンとを反応させることにより、化合物 3 7 a を合成した。MS (M-1): 513.1. ^{31}P -NMR (δ ppm): -9.43 (bs), -11.68 (d) および -23.09 (bs).

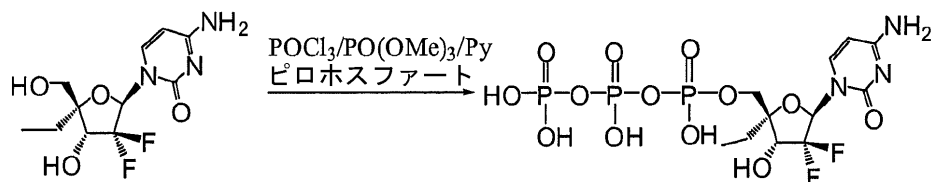
【0 4 0 7】

実施例 3 8

化合物 (3 8 a) の調製

20

【化 1 7 7】



【0 4 0 8】

出発物のヌクレオシド (15 mg、0.05 mmol) を乾燥トリメチルホスファート (3 mL) に溶解した。溶液を 4℃ に冷却した。POCl₃ (0.013 mL、0.125 mmol) を、続いてピリジン (0.01 mL、0.125 mmol) を加えた。1 時間で、トリブチルアミン (0.035 mL、0.125 mmol) を R. T. で加え、続いてトリブチルアンモニウムピロホスファート (156 mg、0.34 mmol) を加えた。乾燥 DMF (約 0.100 mL) を加えてピロホスファートを安定化した。2 時間で、反応物を TEAB-緩衝液で停止させた。生成物を実施例 3 5 に記載した通りに AKT A Explorer 上でのイオン交換クロマトグラフィーにより単離した。生成物を含む分画物を濃縮し、NH₄OH で R. T. にて 2 時間処理した。生成物を実施例 3 5 に記載した通りに RP HPLC により脱塩した。MS (M-1): 529.9. ^{31}P -NMR (δ ppm): -9.42(d), -11.59(d) および -23.03(t).

30

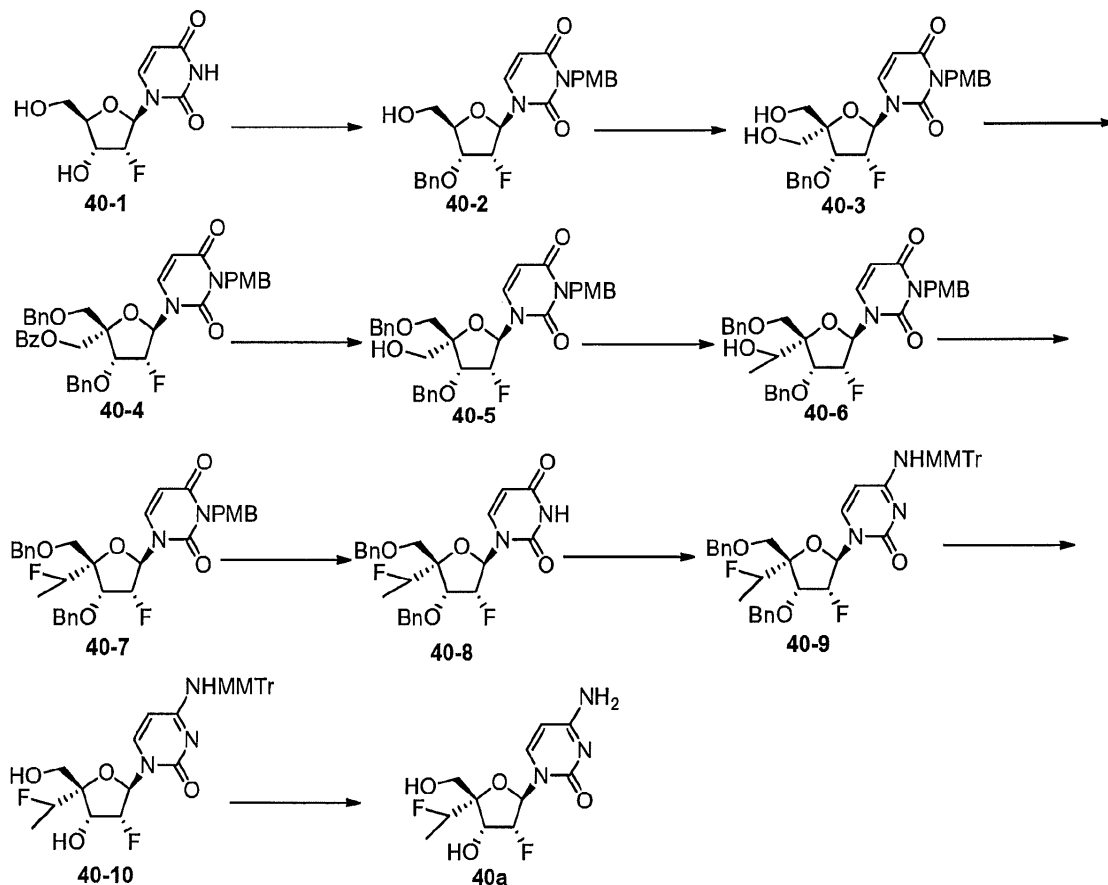
【0 4 0 9】

実施例 3 9

化合物 (4 0 a) の調製

40

【化 1 7 8】



10

20

【0 4 1 0】

(40-2) の調製: 40-1 (50.0 g、205 mmol) のピリジン (250 mL) 中溶液に、DMTrCl (75.0 g、225.0 mmol) を加えた。溶液を R.T. で 15 時間攪拌した。MeOH (120 mL) を加え、混合物を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣を EA に溶解し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、粗製の 5'-O-DMTr 中間体 (80.52 g) を明黄色の固体として得た。中間体を無水 DMF (300 mL) に溶解し、 K_2CO_3 (80.52 g、583.2 mmol) を、続いて PMBCl (31.7 g、109.2 mmol) を加えた。混合物を R.T. で一晩攪拌した。反応物を EA で希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、粗製の 5'-O-DMTr-N3-PMB FdU (98.8 g) を明黄色の固体として得た。固体を DMF (300 mL) に溶解し、NaH (10.42 g、260.5 mmol) を、続いて BnBr (73.8 g、434.2 mmol) を加えた。反応物を R.T. で一晩攪拌し、その後水で停止させた。溶液を EA で希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、粗製の完全にブロックされた FdU 中間体を得、これをシリカゲルカラム (PE:EA=10:1 から 3:1) 上で精製して、純粋な完全にブロックされた FdU (101.1 g) を得た。中間体を 80% HOAc (900 mL) で R.T. にて一晩処理し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、40-2 を白色の泡状物として得た (42.1 g、4 工程で 30.2%)。

30

40

【0 4 1 1】

(40-3) の調製: 40-2 (42.1 g、92.6 mmol) の無水 CH_3CN (300 mL) 中溶液に、IBX (28.5 g、121.7 mmol) を R.T. で加えた。反応混合物を 1 時間還流し、その後 0°C に冷却した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮して、粗製のアルデヒド (39.22 g) を黄色の固体として得た。アルデヒド (39.22 g) の 1,4-ジオキサン (250 mL) 中溶液に、37% CH_2O (28.1 mL、3

50

45. 6 mmol) および 2 N NaOH 水溶液 (86. 4 mL、172. 8 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 2 時間攪拌し、その後 AcOH で pH = 7 に中和した。EtOH (200 mL) および NaBH₄ (19. 7 g、518. 6 mmol) を加え、R. T. で 30 分間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させ、EA で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 4 : 1 から 2 : 1) により精製して、40-3 (25. 5 g、55. 7 %) を白色の固体として得た。

【0412】

(40-4) の調製：40-3 (25. 5 g、52. 5 mmol) の無水ピリジン (150 mL) および無水 CH₃CN (150 mL) 中攪拌溶液に、BzCl (6. 6 g、52. 47 mmol) を 0 °C で滴下して加えた。混合物を R. T. で 14 時間攪拌した。反応物を H₂O で停止させ、溶液を濃縮した。残渣を EA に溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE / EA = 5 : 4) 上で精製して、モノ-Bz で保護された中間体 (18. 1 g、60. 0 %) を白色の泡状物として得た。この中間体 (18. 1 g、30. 68 mmol) の DMF (100 mL) 中攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (30. 0 g、92. 03 mmol) および BnBr (10. 4 g、61. 36 mmol) を加えた。混合物を R. T. で一晩攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させ、EA で抽出し、ブラインで洗浄した。溶媒を除去して、粗製の 40-4 (19. 3 g、95. 1 %) を明黄色の固体として得た。

【0413】

(40-5) の調製：40-4 (19. 3 g、28. 4 mmol) の無水 MeOH (230 mL) 中攪拌溶液に、NaOMe (24. 9 g、460 mmol) を R. T. で加えた。混合物を 1 時間攪拌した。反応物を AcOH (10 mL) で停止させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE / EA = 1 / 2) 上で精製して、40-5 (11. 2 g、54. 0 %) を白色の固体として得た。

【0414】

(40-6) の調製：化合物 40-5 (200 mg、0. 347 mmol) の無水 DCM (5 mL) 中攪拌溶液に、DMP (168 mg、0. 674 mmol) を R. T. で加えた。混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 5 : 1 から 1 : 1) 上で精製して、アルデヒド粗製物を明黄色の固体 (200 mg) として得た。アルデヒド (200 mg) の無水 THF (5 mL) 中攪拌溶液に、MeMgBr (1. 0 mL、1. 01 mmol) を -78 °C で加えた。混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させ、EA で抽出した。濃縮した有機相をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1 から 1 : 1) により精製して、40-6 (立体異性体の混合物、135 mg、65 %) を白色の固体として得た。

【0415】

(40-7) の調製：DAST (1. 64 g、10. 17 mmol) の無水トルエン (40 mL) 中攪拌溶液に、化合物 40-6 (1. 2 g、2. 03 mmol) の溶液を -78 °C で滴下して加えた。混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。溶液を 60 °C にゆっくり加温し、一晩攪拌を続けた。混合物を飽和 Na₂CO₃ 溶液中に注ぎ入れた。濃縮した有機相を濃縮し、シリカゲルカラム (PE : EA = 10 : 1 から 3 : 1) 上で精製して、40-7 を白色の固体として得た (1. 08 g、83. 88 %)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.87 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.14 (d, J = 16.8, 2.0Hz, 1H), 5.18-5.50 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.45-4.88 (m, 7H), 3.67-3.89 (m, 5H).

【0416】

(40-8) の調製：化合物 40-7 (0. 91 g、1. 54 mmol) および CAN (2. 53 g、4. 61 mmol) の MeCN : 水の 3 : 1 溶液 (10 mL) 中混合物を、R. T. で一晩攪拌した。ブライン (10 mL) を加え、混合物を EA で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、減圧下でエバポレーションした。PE : EA = 10 : 1 から

10

20

30

40

50

2 : 1 を用いるシリカゲルカラム上でのクロマトグラフィーにより精製して、40-8を黄色の固体として得た (305 mg、41.96%)。

【0417】

(40-9) の調製：40-8 (350 mg、0.74 mmol) の無水 MeCN (8 mL) 中攪拌溶液に、TPSCl (449 mg、1.48 mmol)、DMAP (180 mg、1.48 mmol) および TEA (374 mg、3.70 mmol) を R. T. で加えた。混合物を R. T. で一晩攪拌した。NH₄OH (15 mL) を加え、混合物を2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を PE : EA = 8 : 1 から 1 : 1 を用いるシリカゲルカラム上で精製して、粗製物 (380 mg 粗製物) を得、これを無水 DCM (10 mL) に溶解した。MMTrCl (695 mg、2.25 mmol) および AgNO₃ (380 mg、2.25 mmol) の混合物を R. T. で加え、混合物を R. T. で一晩攪拌した。固体を濾別し、DCMで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。濃縮した有機相をシリカゲルカラム (PE : EA = 8 : 1 から 2 : 1) 上で精製して、40-9を黄色の固体として得た (460 mg、81.33%)。

10

【0418】

(40-10) の調製：化合物 40-9 (450 mg、0.61 mmol) のアセトン中攪拌溶液に、ギ酸アンモニウム (1.29 g、20.6 mmol、少しずつ) および炭素担持 10%パラジウム (1.0 g) を加えた。混合物を 12 時間還流した。触媒を濾別し、アセトンで洗浄した。濾液を EA で希釈し、ブラインで洗浄した。濃縮した有機相をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1 から 15 : 1) により精製して、40-10を白色の固体として得た (250 mg、72.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.28 (m, 12H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.03-6.08 (m, 1H), 5.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.33-5.35 (m, 1H), 4.97-5.18 (m, 1H), 4.86-4.90 (m, 1H), 4.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 2H), 1.28 (dd, J₁ = 6.4 Hz, J₂ = 25.6 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 563.50 [M + H]⁺.

20

【0419】

(40a) の調製：40-10 (101 mg、0.179 mmol) を 80% HOAc (20 mL) に R. T. で溶解した。混合物を 50 °C で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をトルエンと 2 回共エバポレーションした。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1 から 10 : 1) により精製して、40aを白色の固体として得た (36.6 mg、70.26%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.20-6.24 (m, 1H), 5.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 4.99-5.14 (m, 1H), 4.51-4.86 (m, 1H), 3.78 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.35-1.43 (m, 3H). ESI-MS: m/z 291.84 [M + H]⁺, 582.81 [2M + H]⁺.

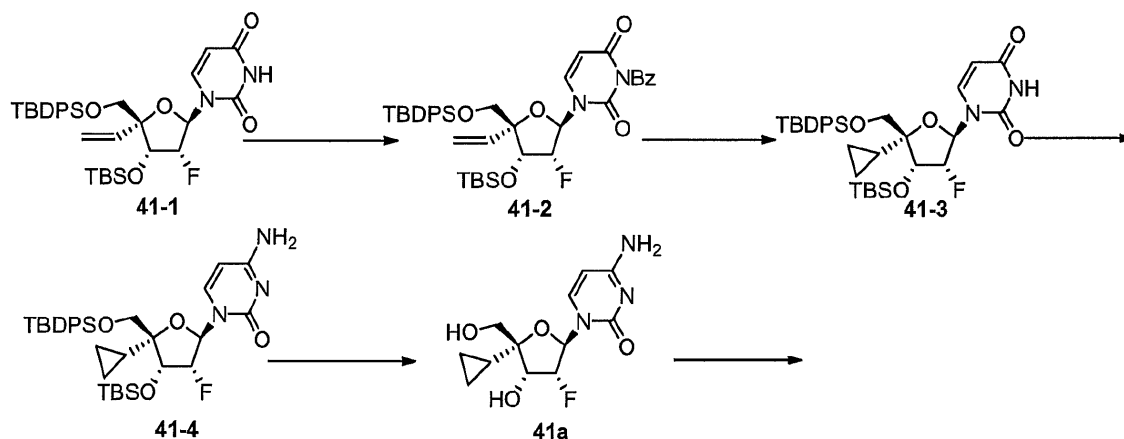
30

【0420】

実施例 40

化合物 (41a) の調製

【化 179】



10

【0421】

(41-2) の調製：41-1 (3 g、4.8 mmol) の無水DCM (50 mL) 中溶液に、BzCl (1.3 g、9.6 mmol)、DMAP (1.1 g、9.6 mmol) およびNEt₃ (4 mL) をR.T. で加えた。反応物をR.T. で2時間攪拌した。水を加え、反応物をさらに1時間攪拌した。混合物をDCM (150 mL) で希釈し、水、0.1 M HCl および飽和NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE中25% EtOAc) により精製して、41-2を黄色の固体として得た (2.8 g、80.0%)。

20

【0422】

(41-3) の調製：41-2 (2.6 g、3.6 mmol) およびPd(OAc)₂ (100 mg) のDCM (50 mL) 中混合物を、CH₂N₂ のEt₂O中溶液 (標準手順により生成、350 mL) に-78℃で懸濁した。反応物をR.T. に一晩攪拌した。混合物をHOAcで停止させ、反応物をさらに1時間攪拌した。混合物をEtOAc (150 mL) で希釈し、水および飽和NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。溶媒を除去し、粗生成物をNH₃・MeOH (飽和、100 mL) に溶解した。反応物をR.T. に一晩攪拌した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE中25% EtOAc) により精製して、41-3を黄色の固体として得た (800 mg、35.2%)。

30

【0423】

(41-4) の調製：41-3 (800 mg、1.3 mmol) の無水CH₃CN (50 mL) 中溶液に、TPSCl (755 mg、2.5 mmol)、DMAP (305 mg、2.5 mmol) およびNEt₃ (400 mg、4 mmol) をR.T. で加えた。反応物をR.T. で2時間攪拌した。NH₄OH (25 mL) を加え、反応物をさらに1時間攪拌した。混合物をDCM (150 mL) で希釈し、水、0.1 M HCl および飽和NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE中25% EtOAc) により精製して、41-4を黄色の固体として得た (340 mg、42.5%)。

40

【0424】

(41a) の調製：41-4 (200.0 mg) のMeOH (10 mL) 中溶液に、NH₄F (600 mg) を加えた。反応物を24時間還流した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=15:1) により精製して、41a (50.0 mg、55.9%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.01 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 15.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04-4.89 (m, 1H), 4.52 (dd, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 19.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.54-0.30 (m, 4H); ESI-MS: m/z 285.82 [M + H]⁺, 570.84 [2M + H]⁺。

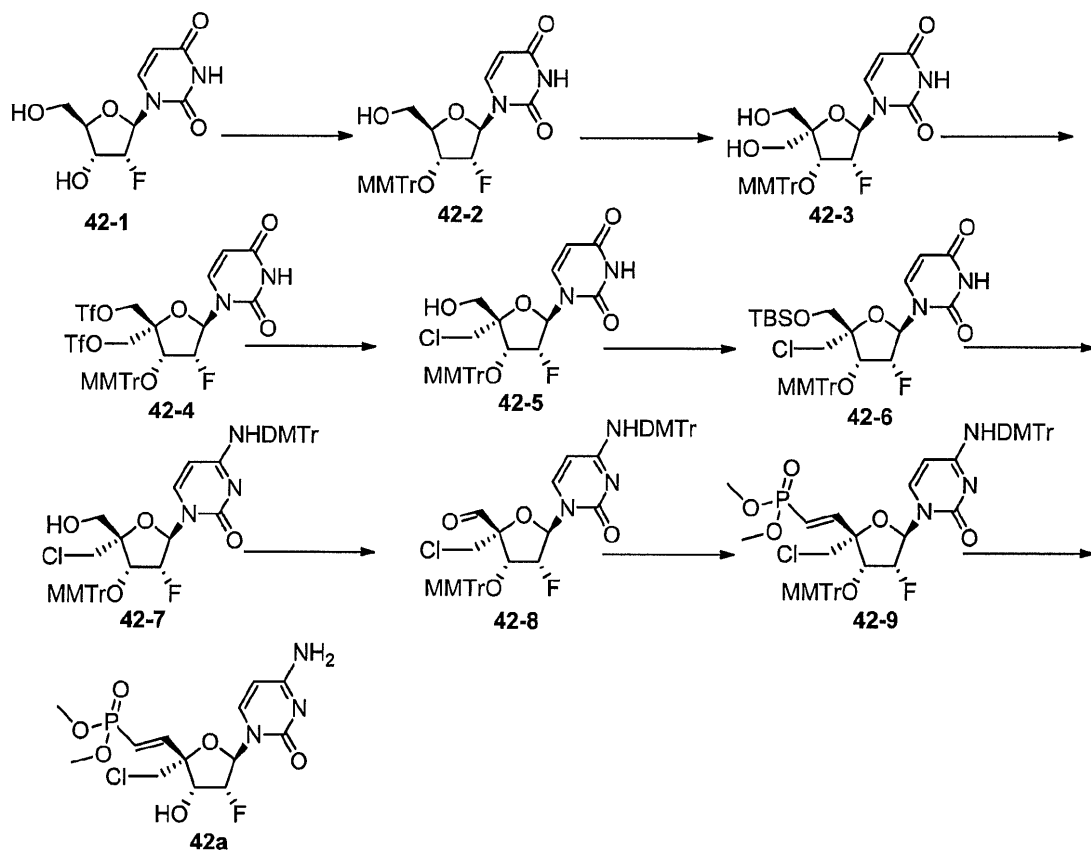
【0425】

50

実施例 41

化合物 (42a) の調製

【化180】



【0426】

(42-2) の調製：42-1 (50 g、203 mmol) の無水ピリジン (200 mL) 中溶液に、TBDPSCl (83.7 g、304 mmol、1.5 当量) を加えた。反応物を R. T. で一晩攪拌した。溶液を減圧下で濃縮してシロップ状物を得、これを酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、5'-OTBDP S エーテルを白色の泡状物として得た (94 g)。粗製のエーテルを無水 DCM (300 mL) に溶解し、硝酸銀 (66.03 g、388.4 mmol、2.0 当量) およびコリジン (235 mL、1.94 mol、10 当量) を加えた。混合物を R. T. で攪拌し、MMTrCl (239.3 g、776.8 mmol、4 当量) を加えた。R. T. で一晩攪拌した後、混合物をセライトを通して濾過し、濾液を MTBE で希釈した。溶液を 1 M クエン酸、希釈したブラインおよび 5% 重炭酸ナトリウムで順次洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、完全に保護された中間体を黄色の泡状物として得た。粗製の中間体を無水 THF (250 mL) に溶解し、TBAF (60 g、233 mmol、1.2 当量) で処理した。混合物を R. T. で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、ブラインで洗浄した。硫酸マグネシウムで脱水した後、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1 から 1 : 1) により精製して、42-2 を白色の泡状物として得た (91 g、86.4%)。

【0427】

(42-3) の調製：42-2 (13.5 g、26 mmol) の DCM (100 mL) 中溶液に、ピリジン (6.17 mL、78 mmol、3 当量) を加えた。溶液を 0℃ に冷却し、デスマーチンペルヨージナン (33.8 g、78 mmol、3 当量) を加えた。混合物を R. T. で 4 時間攪拌し、4% Na₂S₂O₃ / 4% 重炭酸ナトリウム水溶液 (pH 6 まで、約 150 mL) を加えることにより停止させた。混合物をさらに 15 分間攪

拌した。有機層を分離し、希釈したブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をジオキサン（100 mL）に溶解し、溶液を37%ホルムアルデヒド水溶液（21.2 g、10当量）および2N水酸化ナトリウム水溶液（10当量）で処理した。反応混合物をR. T.で一晩攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl（約150 mL）で停止させ、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと5%重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（MeOH：DCM=100：1～50：1）により精製して、42-3を白色の泡状物として得た（9.2 g、83.6%）。

【0428】

（42-4）の調製：42-3（23 g、42.0 mmol）をトルエンと2回共エバポレーションした。残渣を無水DCM（250 mL）およびピリジン（20 mL）に溶解した。溶液を-35℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（24.9 g、88.1 mmol、2.1当量）を10分かけて滴下して加えた。この温度で、反応物を40分間攪拌し、その後水（50 mL）で0℃にて停止させた。混合物を30分攪拌し、EA（150 mL x 2）で抽出した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、シリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA=100：1～1：1）により精製して、42-4を茶褐色の泡状物として得た（30.0 g、88.3%）。

【0429】

（42-5）の調製：42-4（30 g、36.9 mmol）をトルエンと2回共エバポレーションし、無水DMF（150 mL）に溶解した。溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム（鉱油中60%；1.5 g、40.6 mmol）で処理した。反応物をR. T.で1時間攪拌した。塩化リチウム（4.6 g、110.7 mmol、3当量）を加えた。攪拌を2時間続けると、無水トリフラート中間体が無水クロロ化合物に完全に転化していることがLCMSにより示された。混合物を100 mLの半飽和塩化アンモニウムおよび酢酸エチル中に溶解した。有機相を分離し、希釈したブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をTHF（150 mL）に溶解し、溶液を1N水酸化ナトリウム水溶液（約41 mL、40.1 mmol、1.1当量）で処理した。混合物をR. T.で1時間攪拌した。反応物を半飽和重炭酸ナトリウム（約60 mL）で希釈し、EAで抽出した。有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH=300：1～60：1）により精製して、42-5を黄色の泡状物として得た（18.3 g、87.6%）。

【0430】

（42-6）の調製：42-5（18.3 g、32.33 mmol）の無水DCM（150 mL）中溶液に、TBSCl（17.7 g、64.6 mmol）およびイミダゾール（6.6 g、97 mmol）を加えた。反応物をR. T.で一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH=300：1～80：1）により精製して、42-6を白色の泡状物として得た（18.4 g、83.7%）。

【0431】

（42-7）の調製：42-6（18.4 g、27.1 mmol）、DMAP（6.6 g、54.0 mmol）およびTEA（5.4 g、54.0 mmol）のMeCN（450 mL）中溶液を、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリド（16.3 g、54.0 mmol）で処理した。混合物をR. T.で3時間攪拌した。NH₄OH（70 mL）を加え、混合物を2時間攪拌した。溶液を減圧下でエバポレーションし、残渣をシリカゲルカラム（DCM/MeOH=100：1から15：1）上で精製して、粗製物（18.0 g）を得た。粗製物を無水DCM（150 mL）に溶解した。コリジン（8.1 g、66.3 mmol、2.5当量）、硝酸銀（4.5 g、26.5 mmol、1.0当量）およびDMTrCl（13.4 g、39.7 mmol、1.5当量）を加えた。反応物をR. T.で一晩攪拌した。混合物をセライトを通して濾過した。濾液をブライ

10

20

30

40

50

ンで洗浄し、DCMで抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝60：1～3：1）により黄色の泡状物として精製した。泡状物をTHF（150 mL）に溶解し、TBAF（10.4 g、39.7 mmol、1.5当量）を加えた。反応物をR. T.で攪拌した。濃縮した後、混合物をブラインで洗浄し、EAで抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝60：1～EA）により精製して、42-7を黄色の泡状物として得た（21.3 g、92.4%）。

【0432】

（42-8）の調製：42-7（2.0 g、2.3 mmol）の無水DCM（20 mL）中溶液に、窒素下デスーマーチンペルヨージナン（1.95 g、4.6 mmol）を0℃で加えた。反応物をR. T.で5時間攪拌した。混合物をEtOAc（100 mL）で希釈し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液と飽和 NaHCO_3 水溶液との混合物で洗浄した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝2：1）により精製して、42-8（1.8 g、90%）を黄色の固体として得た。

10

【0433】

（42-9）の調製：テトラメチルメチレンジホスホナート（390 mg、1.68 mmol）の無水THF（10 mL）中溶液に、窒素下NaH（84 mg、2.1 mmol）を0℃で加えた。反応物を0℃で30分間攪拌した。42-8（1.2 g、1.4 mmol）の無水THF（10 mL）中溶液を、0℃で滴下して加えた。混合物をR. T.で1時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液で停止させ、粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝150：1）により精製して、42-9（1.2 g、88.2%）を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.46-7.09 (m, 22H), 6.88-6.82 (m, 6H), 6.62 (q, J_1 = 17.2Hz, J_2 = 22.4Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.86-5.75 (m, 2H), 5.43 (d, J = 25.2Hz, 1H), 4.63 (dd, J_1 = 4.8Hz, J_2 = 21.2Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.72 (s, 9H), 3.53 (q, J_1 = 11.2Hz, J_2 = 16.0Hz, 6H); ESI-MS: m/z 971.59 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

【0434】

（42a）の調製：42-9（300 mg）の80%HOAc（26 mL）中溶液を、80～90℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH 20：1）により精製して、42a（70 mg、57%）を白色の固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.61 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.35 (d, J = 15.2Hz, 2H), 6.72 (q, J_1 = 17.6Hz, J_2 = 24.4Hz, 1H), 6.23 (d, J = 6.0Hz, 1H), 5.99-5.85 (m, 2H), 5.74 (q, J = 7.2Hz, 1H), 5.37-5.21 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.96 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.82 (d, J = 12.0Hz, 1H), 6.72 (q, J_1 = 5.2Hz, J_2 = 10.8Hz, 6H); ESI-MS: m/z 397.81 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

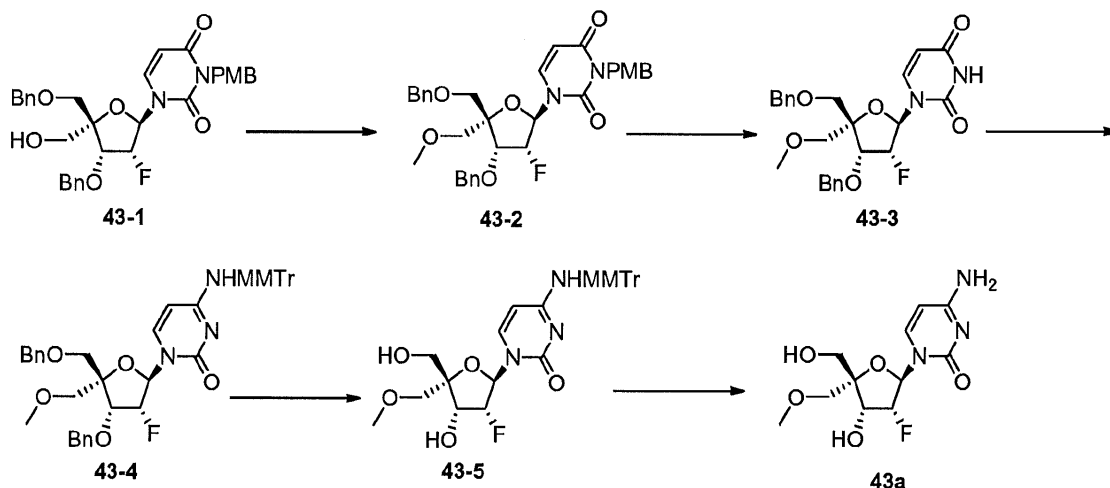
30

【0435】

実施例42

化合物（43a）の調製

【化 1 8 1】



10

【0 4 3 6】

(43-2) の調製：43-1 (3.8 g、6.6 mmol) の無水DMF (100 mL) 中攪拌溶液に、NaH (2.2 g) を、続いてCH₃I (9.3 g、66 mmol) を0℃で加えた。R. T. で一晩攪拌を続けた。反応物を飽和NH₄Cl水溶液で停止させた。混合物をEAで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) により精製して、43-2 (3.0 g、70%) を白色の固体として得た。

20

【0 4 3 7】

(43-3) の調製：43-2 (3.0 g、5.1 mmol) およびCAN (5.56 g、10.2 mmol) のMeCN : 水の3 : 1溶液 (16 mL) 中混合物を、R. T. で一晩攪拌した。溶液をブライン (10 mL) で希釈し、EAで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、減圧下でエバポレーションした。シリカ上でのクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) により精製して、43-3を黄色の固体として得た (1.71 g、72%)。

【0 4 3 8】

(43-4) の調製：43-3 (1.7 g、3.6 mmol) の無水MeCN (50 mL) 中攪拌溶液に、TPSCl (2.2 g、7.2 mmol)、DMAP (880 mg、7.2 mmol) およびTEA (1.1 g、10.8 mmol) をR. T. で加えた。混合物をR. T. で一晩攪拌した。NH₄OH (25 mL) を加え、混合物を2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 8 : 1から2 : 1) 上で精製して、中間体 (1.4 g) を得た。中間体を無水DCM (30 mL) に溶解し、MMTrCl (1.6 g、5.2 mmol)、AgNO₃ (1.4 g、7.8 mmol) およびコリジン (1.57 g、13 mmol) を加えた。混合物をR. T. で一晩攪拌した。固体を濾別し、DCMで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。濃縮した有機相をシリカゲルカラム (PE : EA = 3 : 2) 上で精製して、43-4 (1.1 g、57.9%) を白色の固体として得た。

30

40

【0 4 3 9】

(43-5) の調製：43-4 (550 mg、0.74 mmol) のアセトン中攪拌溶液に、ギ酸アンモニウム (1.0 g、15.8 mmol、少しずつ) および炭素担持10%パラジウム (1.0 g) を加えた。混合物を48時間還流した。触媒を濾別し、アセトンで洗浄した。濾液をEAで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥した。濃縮した有機相をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1) により精製して、43-5 (330 mg、72%) を得た。

【0 4 4 0】

(43a) の調製：43-5 (200 mg、0.36 mmol) を80%CH₃COO

50

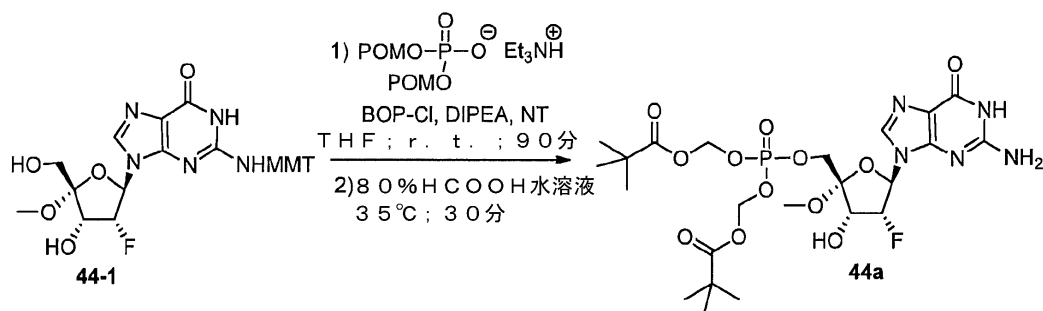
H (20 mL) に R. T. で溶解した。混合物を 60 °C で 12 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) により精製し、得られた固体を DCM で洗浄して、純粋な 43a を白色の固体として得た (44 mg、42%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.02 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.14 (dd, J₁ = 3.6Hz, J₂ = 15.2Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.10 (ddd, J₁ = 4.0Hz, J₂ = 5.2Hz, J₃ = 53.6Hz, 1H), 4.47 (dd, J₁ = 5.2Hz, J₂ = 14.8Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.70 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.36 (s, 3H). ESI-MS: m/z 290 [M + H]⁺.

【0441】

実施例 43

化合物 (44a) の調製

【化182】



【0442】

トリエチルアンモニウムビス (POM) ホスファート (0.3 mmol、ビス (POM) ホスファート 100 mg および Et₃N (50 μL) から調製した) の THF (3 mL) 中溶液に、ヌクレオシド 44-1 (150 mg; 0.26 mmol) を加えた。混合物を氷浴中で冷却した。その後ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL; 4 当量) を、続いて BOP-Cl (132 mg; 2 当量) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (59 mg; 2 当量) を加えた。反応混合物を 0 °C で 90 分間攪拌し、その後 CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。合わせた水層を CH₂Cl₂ で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、エバポレーションし、残渣を CH₂Cl₂ / i-PrOH の溶媒系 (3 ~ 10% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製した。得られた生成物の混合物を 80% HCOOH 水溶液と共に 35 °C で 30 分間処理し、その後エバポレーションし、トルエンと共エバポレーションした。エバポレーションした残渣を CH₂Cl₂ / MeOH の溶媒系 (5 ~ 10% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、44a (8 mg、5%) を得た。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -5.07. MS: m/z = 668 (M+46-1).

【0443】

実施例 44

化合物 (45a) の調製

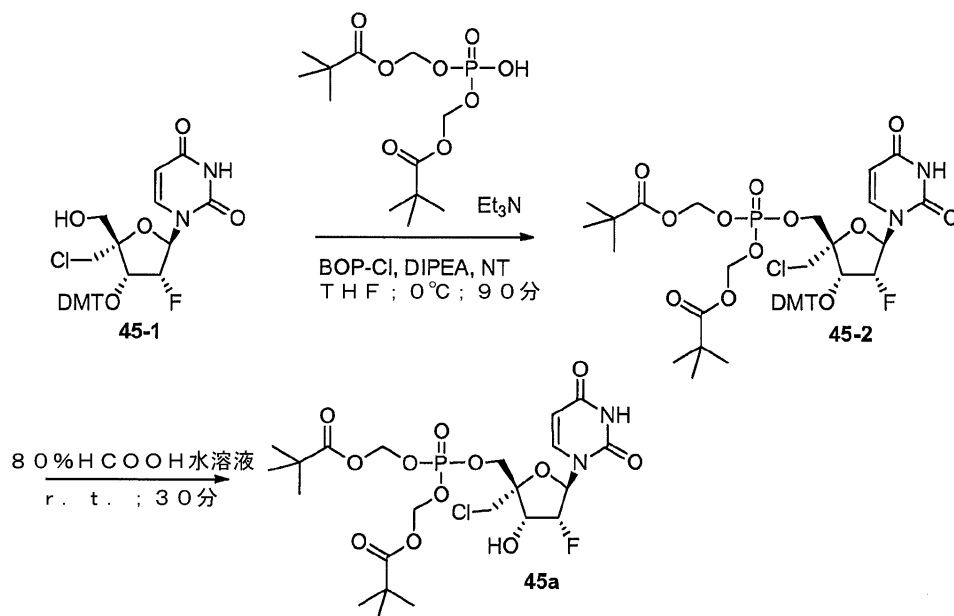
10

20

30

40

【化 1 8 3】



10

【0 4 4 4】

(45-2) の調製：トリエチルアンモニウムビス (POM) ホスファート (0.7 mmol、ビス (POM) ホスファート 233 mg および Et₃N (0.1 mL) から調製した) の THF (8 mL) 中溶液に、ヌクレオシド 45-1 (253 mg; 0.42 mmol) を、続いてジイソプロピルエチルアミン (0.36 mL; 5 当量)、BOP-Cl (268 mg; 2.5 当量) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (120 mg; 2.5 当量) を加えた。反応混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (40 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。合わせた水層を CH₂Cl₂ で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、エバポレーションし、残渣をヘキサン/EtOAc の溶媒系 (40~100% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、45a (180 mg、47%) を得た。

20

【0 4 4 5】

(45a) の調製：化合物 45-2 (0.12 g; 0.13 mmol) の 80% HCOOH 水溶液 (8 mL) 中溶液を、R. T. で 30 分攪拌した。混合物をエバポレーションし、トルエンと共エバポレーションし、CH₂Cl₂/MeOH の溶媒系 (4~10% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、45a (55 mg、70%) を得た。³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.36. MS: m/z = 647 (M+46-1).

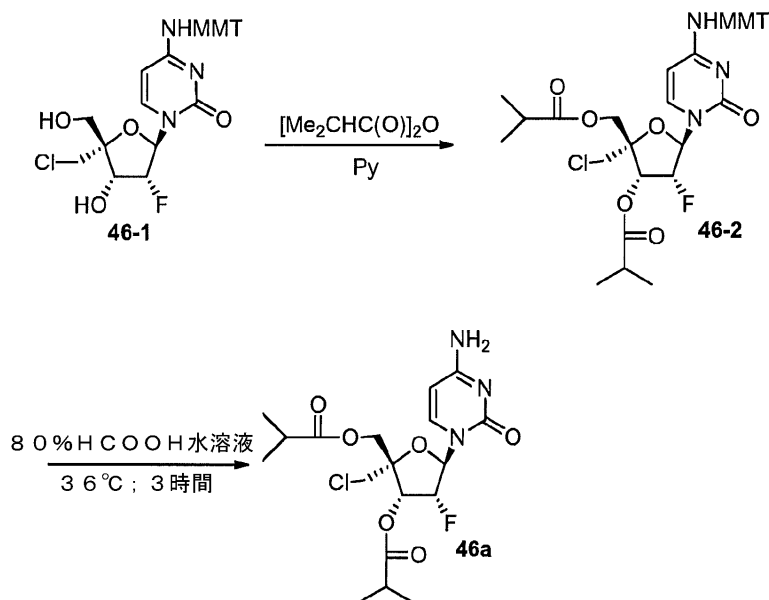
30

【0 4 4 6】

実施例 45

化合物 (46a) の調製

【化 1 8 4】



10

【0 4 4 7】

(46-2) の調製：46-1 (170 mg; 0.3 mmol) のピリジン (3 mL) 中混合物およびイソ酪酸無水物 (0.1 mL; 2 当量) を R. T. で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (30 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。残渣をヘキサン/EtOAc の溶媒系 (30 から 100% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、46-2 (180 mg、85%) を得た。

20

【0 4 4 8】

(46a) の調製：46-2 (0.18 g; 0.25 mmol) の 80% HCOOH 水溶液 (5 mL) 中溶液を、36°C で 3 時間加熱した。その後混合物をエバポレーションし、トルエンと共エバポレーションし、CH₂Cl₂/MeOH の溶媒系 (4~10% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、46a (75 mg、70%) を得た。MS: m/z = 434 (M+1).

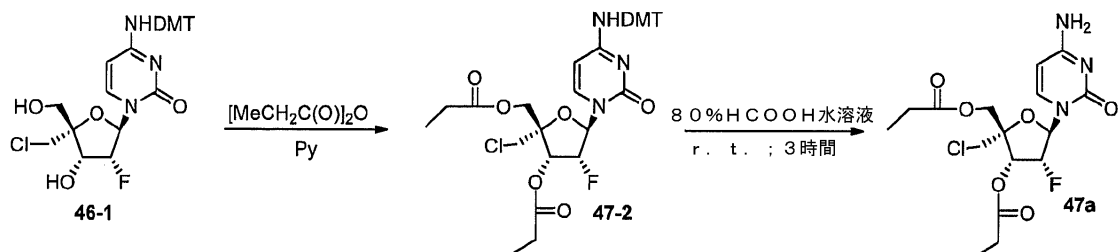
30

【0 4 4 9】

実施例 46

化合物 (47a) の調製

【化 1 8 5】



40

【0 4 5 0】

(47-2) の調製：46-2 に記載した方法と同様の方法で、ピリジン (5 mL) 中の 46-1 (274 mg、0.46 mmol) およびプロピオン酸無水物 (0.12 mL、2 当量) から、47-2 を調製した (260 mg、80%)。

【0 4 5 1】

(47a) の調製：47-2 (120 mg、0.2 mmol) を、80% HCOOH 水溶液で R. T. にて 3 時間処理した。混合物をエバポレーションし、トルエンと共エバポレ

50

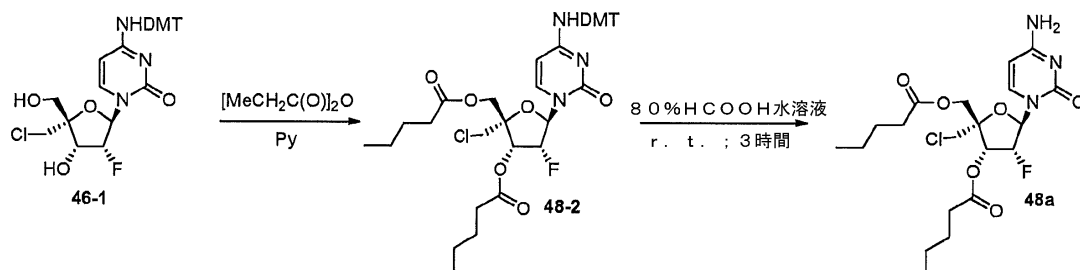
ーションし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ の溶媒系（4～10％グラジエント）を用いるシリカ（10 g カラム）上で精製して、47a（62 mg、75％）を得た。MS: $m/z = 404$ (M-1).

【0452】

実施例 47

化合物（48a）の調製

【化186】



10

【0453】

（48-2）の調製：46-2に記載した方法と同様の方法で、ピリジン（3 mL）中の46-1（150 mg、0.27 mmol）および吉草酸無水物（0.11 mL、2当量）から、48-2を調製した（150 mg、73％）。

20

【0454】

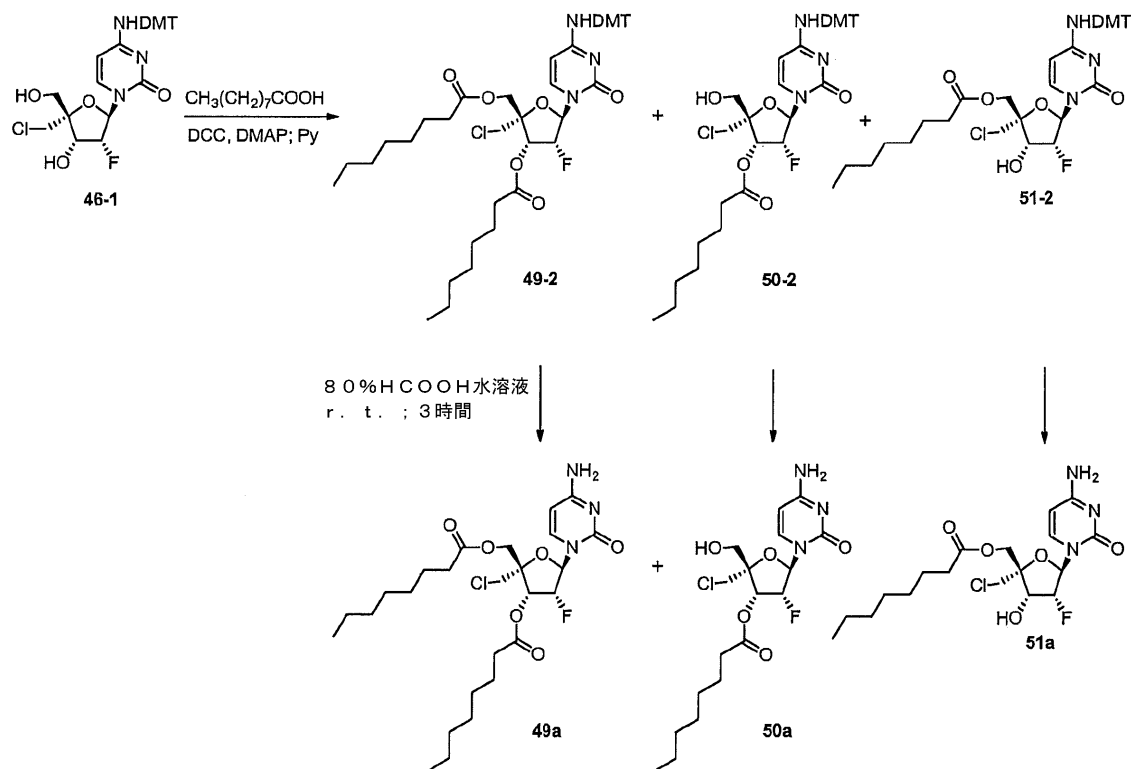
（48a）の調製：48-2（140 mg、0.18 mmol）を、80％ HCOOH 水溶液でR. T. にて3時間処理した。混合物をエバポレーションし、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ の溶媒系（4～10％グラジエント）を用いるシリカ（10 g カラム）上で精製して、48a（70 mg、84％）を得た。MS: $m/z = 462$ (M+1).

【0455】

実施例 48

化合物（49a）、（50a）および（51a）の調製

【化 1 8 7】



10

20

【0 4 5 6】

(49-2)、(50-2) および (51-2) の調製：46-1 (1.26 g、2.12 mmol) のピリジン (15 mL) 中溶液に、n-オクタン酸 (0.34 mL、1.0 当量)、DCC (キシレン中 60%；0.81 mL、1 当量) および DMAP (52 mg；0.2 当量) を加えた。得られた混合物を R. T. で 6 時間攪拌した。混合物をエバポレーションし、残渣を CH_2Cl_2 (100 mL) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) した。残渣をトルエンで処理した。固形物を濾別し、濾液をヘキサン/EtOAc の溶媒系 (30~100% グラジエント) を用いるシリカ (25 g カラム) 上で精製して、49-2 (0.57 g、32%)、50-2 (0.18 g、12%) および 51-2 (0.2 g、13%) を得た。

30

【0 4 5 7】

(49a) の調製：49-2 (114 mg、0.13 mmol) と 80% ギ酸水溶液との混合物を R. T. で 3 時間攪拌した。混合物をエバポレーションし、トルエンと共エバポレーションし、 CH_2Cl_2 /MeOH の溶媒系 (2~8% グラジエント) を用いるシリカ (10 g カラム) 上で精製して、49a (53 mg、75%) を得た。MS: $m/z = 544$ (M-1)。

40

【0 4 5 8】

(50a) の調製：49a に記載した方法と同様の方法で、精製として CH_2Cl_2 中 MeOH の 4~10% グラジエントを用いることにより、50-2 (104 mg、0.14 mmol) から 50a (44 mg、収率 75%) を調製した。MS: $m/z = 418$ (M-1)。

【0 4 5 9】

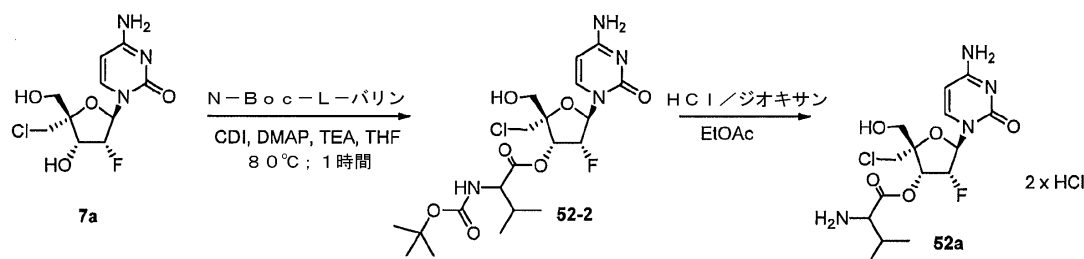
(51a) の調製：49a に記載した方法と同様の方法で、精製として CH_2Cl_2 中 MeOH の 4~10% グラジエントを用いることにより、50-2 (140 mg、0.2 mmol) から 51a (60 mg、収率 71%) を調製した。MS: $m/z = 418$ (M-1)。

【0 4 6 0】

実施例 49

50

化合物(52a)の調製
【化188】



10

【0461】

(52-2)の調製：N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン(0.41g、1.9mmol)およびカルボニルジイミダゾール(0.31g、1.9mmol)のTHF(9mL)中溶液を、R.T.で1.5時間攪拌した。その後混合物を40℃で20分間攪拌した。混合物を7a(0.42g、1.43mmol)およびDMAP(25mg、0.2mmol)のDMF(8mL)中溶液ならびにTEA(4mL)に80℃で加えた。反応混合物を80℃で1時間攪拌し、その後冷却し、濃縮した。残渣をtert-ブチルメチルエーテル(100mL)と水との間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)した。残渣を CH_2Cl_2 /MeOHの溶媒系(2~10%グラジエント)を用いるシリカ(25gカラム)上で精製して、52-2(0.32g、5'-異性体との混合物中90%)を得、これをRP-HPLC(10~100%B; A:水、B:MeOH)により再度精製した。収率：0.25g(35%)。

20

【0462】

(52a)の調製：52-2(0.12g; 0.24mmol)のEtOAc(0.6mL)中溶液を、激しく振盪しながらHCl/ジオキサン(4M; 0.6mL)で20分間処理した。白色沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、52aを二塩酸塩として得た(95mg; 85%)。MS: $m/z = 391$ (M-1)。

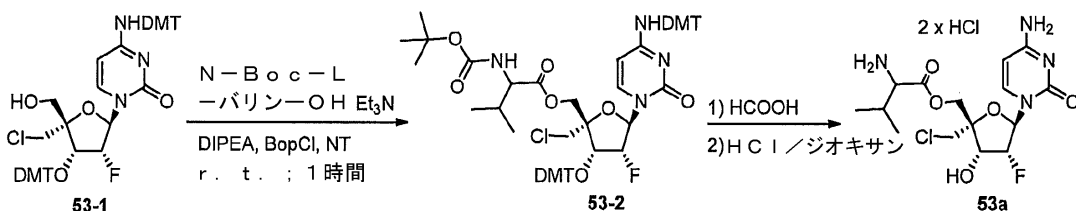
【0463】

実施例50

化合物(53a)の調製

30

【化189】



【0464】

(53-2)の調製：N-Boc-Val-OH(0.16g、0.74mmol)および Et_3N (0.14mL、1.0mmol)のTHF中溶液に、53-1を加えた。得られた混合物をエバポレーションし、ピリジンおよびトルエンと共にエバポレーションし、THF(4mL)に溶解した。DIPEA(0.38mL、2.2mmol)を、続いてBOP-Cl(0.28g、1.1mmol)および3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(0.13g、1.1mmol)を加えた。反応混合物をR.T.で1時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (40mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。合わせた水層を CH_2Cl_2 で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)し、エバポレーションし、残渣をヘキサン/0.5% Et_3N /EtOAcの溶媒系(20~100%グラジエント)を用いるシリカ(10gカラム)上で精製して、53-2(0.39g、81%)を得た。

40

50

【0465】

(53a)の調製：14-2 (0.37g、0.33mmol)と80% HCOOH水溶液 (10mL)との混合物をR. T.で3時間撹拌した。混合物をエバポレーションし、残渣を水とCH₂Cl₂との間で分配した。水層をCH₂Cl₂で洗浄し、エバポレーションした。固体残渣をEtOAc (1.5mL)に懸濁し、激しく振盪しながらジオキサン中4N HCl (1.5mL)で処理した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、RP-HPLC (A：水中0.5N HCOOH、B：アセトニトリル中0.5N HCOOH)により精製した。得られた5'-O-バリンエステルのギ酸塩を、EtOAc (2mL)に懸濁し、4N HCl/ジオキサン (2mL)で処理することにより、53a二塩酸塩 (63mg、40%)に変換した。MS: m/z = 391 (M-1).

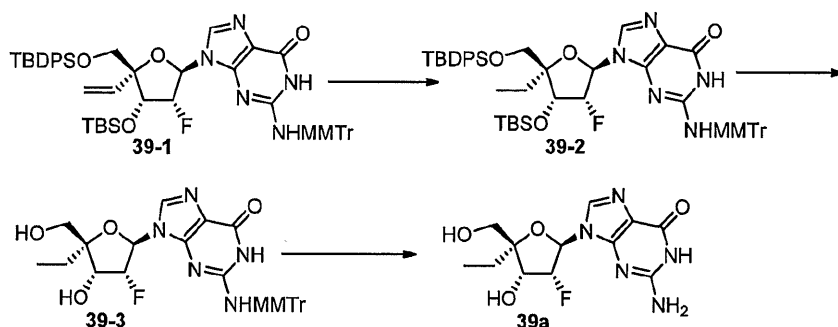
10

【0466】

実施例51

化合物(39a)の調製

【化190】



20

【0467】

(39-2)の調製：39-1 (1.3g、1.4mmol)の無水MeOH (20mL)中溶液に、Pd/C (1.3g)を装荷し、水素 (1atm) 雰囲気下25℃で1時間撹拌した。溶液を濾過し、乾固するまでエバポレーションし、シリカゲルカラム (DCM: MeOH = 100:1から50:1)上で精製して、39-2 (1.2g、92.3%)を白色の固体として得た。

30

【0468】

(39-3)の調製：39-2 (1.2g、1.3mmol)のMeOH (40mL)中溶液に、NH₄F (370mg、10mmol)を25℃で加え、60℃で6時間撹拌した。溶液を濾過し、乾固するまでエバポレーションし、シリカゲルカラム (DCM: MeOH = 200:1から20:1)上で精製して、39-3を白色の固体として得た (249mg、30.7%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.19-7.33 (m, 12H), 6.83-6.85 (m, 2H), 5.50 (dd, J₁ = 4.0Hz, J₂ = 14.8Hz, 1H), 4.19-4.88 (m, 1H), 4.22 (dd, J₁ = 5.2Hz, J₂ = 16.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, J₁ = 12.0Hz, J₂ = 36.8Hz, 2H), 1.52-1.74 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.6Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 586.1 [M + H]⁺.

40

【0469】

(39a)の調製：39-3の80%ギ酸/20%水 (3mL)中溶液を、R. T.で2時間放置し、その後乾固するまで濃縮した。残渣をMeOH/トルエン (3回)と共にエバポレーションし、その後酢酸エチルを加えた。酢酸エチル中懸濁液を70℃で5分間加熱した。溶媒をピペットを用いて除去した。この洗浄を3回繰り返した。得られた生成物 (44mg)を移動相としてアセトニトリル/水を用いる逆相HPLC上でさらに精製して、39a (20mg)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.92 (s, 1H), 10.82 br, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.99 (dd, J = 6.0, 12.8Hz, 1H), 5.65 (d, J = 4.8Hz, 1H), 5.58, 5.45 (2t, J = 5.2Hz, 0.5H, 0.5H), 5.25 (br, 1H), 4.19-4.88 (m, 1H), 4.22 (dd, J₁ = 5.2Hz, J₂ = 16.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H),

50

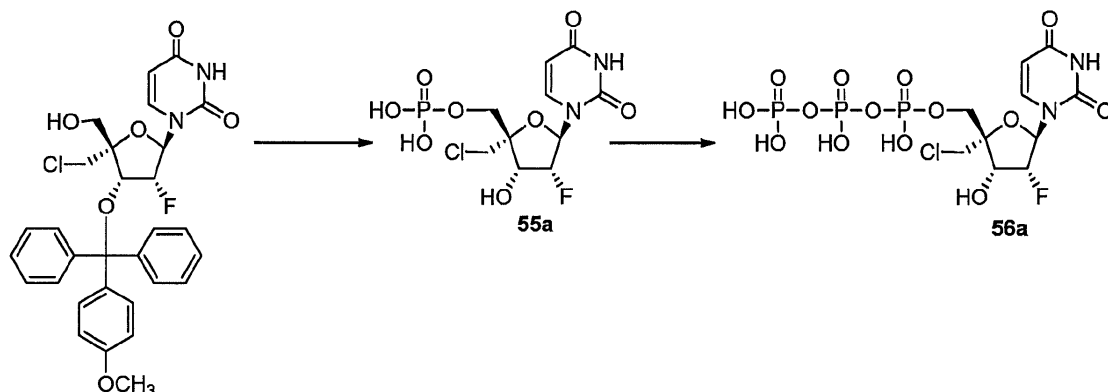
3.41 (dd, $J_1 = 12.0\text{Hz}$, $J_2 = 36.8\text{Hz}$, 2H), 1.52-1.74 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H); ESI-LCMS: m/z 443.6 $[M + 6\text{-メチル-2-ヘプチルアミン}]^+$.

【0470】

実施例52

化合物(55a)および(56a)の調製

【化191】



10

【0471】

1, 2, 4-トリアゾール (21 mg, 0.3 mmol) を、 CH_3CN (0.7 mL) と Et_3N (44 μL , 0.31 mmol) との混合物に溶解した。 POCl_3 (9 μL , 0.1 mmol) を加え、混合物を R. T. で 20 分間保った。白色沈殿物を濾過し、濾液を乾燥ヌクレオシド (28 mg, 0.05 mmol) に加えた。反応物を TLC により制御し、出発物のヌクレオシドの消失により監視した。反応完結後、ピロホスファートのテトラブチルアンモニウム塩 (150 mg) を、続いて DMF (0.5 mL) を加えて、均一溶液を得た。周囲温度で 1.5 時間後、反応物を水 (4 mL) で希釈し、DCM (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をエバポレーションし、80% HCOOH (5 mL) に溶解し、R. T. で 2 時間放置した。反応混合物を濃縮し、水 (5 mL) と DCM (5 mL) との間で分配した。水性分画物を Q Sepharose High Performance を用いるカラム Hi Load 16/10 上にロードした。50 mM TRIS-緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 1 N NaCl の直線グラジエントで分離を行った。2 種の分画物を得た。モノホスファート (55a) を含む最初の分画物を 70~75% B で溶出し、トリホスファート (56a) を 75~80% B で溶出した。両方の分画物を Synergy 4 ミクロン Hydro-RP カラム (Phenomenex) 上での RP HPLC により脱塩した。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 30% メタノールの直線グラジエントを溶出液として使用した。対応する分画物を合わせ、濃縮し、3 回凍結乾燥して、過剰の緩衝液を除去した。

20

30

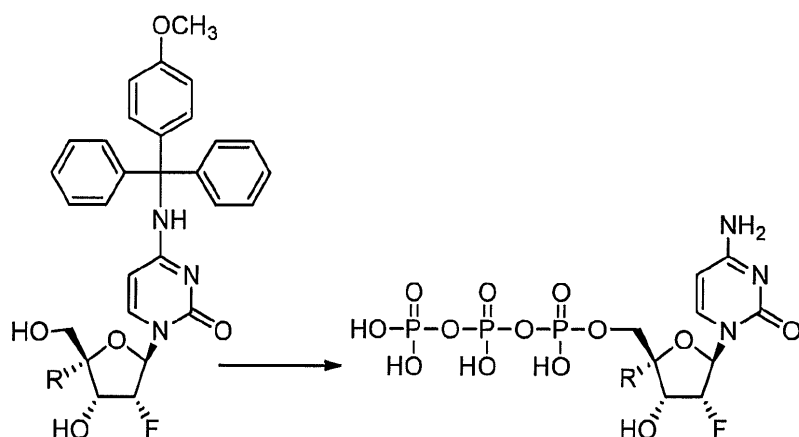
【0472】

実施例53

化合物(56b-e)の調製

40

【化 1 9 2】



10

【0 4 7 3】

1, 2, 4-トリアゾール (21 mg、0.3 mmol) を、 CH_3CN (0.7 mL) と Et_3N (44 μL 、0.31 mmol) との混合物に溶解した。 POCl_3 (9 μL 、0.1 mmol) を加え、混合物を R. T. で 20 分間保った。白色沈殿物を濾過し、濾液を乾燥ヌクレオシド (28 mg、0.05 mmol) に加えた。反応物を TLC により制御し、出発物のヌクレオシドの消失により監視した。反応完結後、ピロホスファートのテトラブチルアンモニウム塩 (150 mg) を、続いて DMF (0.5 mL) を加えて、均一溶液を得た。周囲温度で 1.5 時間後、反応物を水 (4 mL) で希釈し、DCM (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をエバポレーションし、80% HCOOH (5 mL) に溶解し、38 $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間放置した。反応混合物を濃縮し、水 (5 mL) と DCM (5 mL) との間で分配した。水性分画物を Q Sepharose High Performance を用いるカラム Hi Load 16/10 上にロードした。50 mM TRIS-緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 1 N NaCl の直線グラジエントで分離を行った。2 種の分画物を得た。トリホスファート (56 b-e) を 75~80% B で溶出した。Synergy 4 ミクロン Hydro-RP カラム (Phenomenex) 上での RP HPLC により脱塩を行った。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 30% メタノールの直線グラジエントを溶出液として使用した。対応する分画物を合わせ、濃縮し、3 回凍結乾燥して、過剰の緩衝液を除去した。

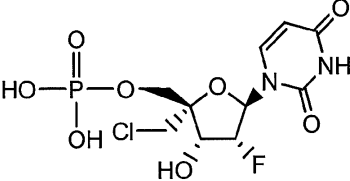
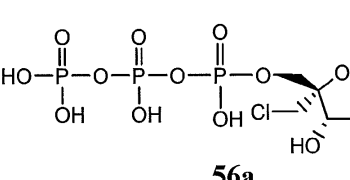
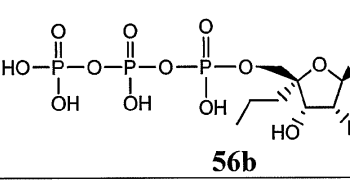
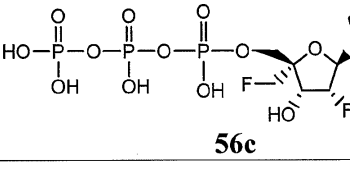
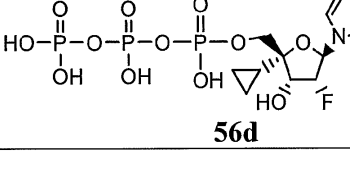
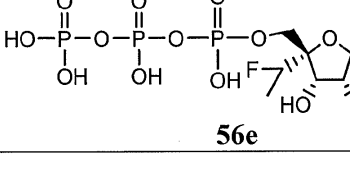
20

30

【0 4 7 4】

【表 3】

表 3－実施例 5 3 から得られたトリホスファート

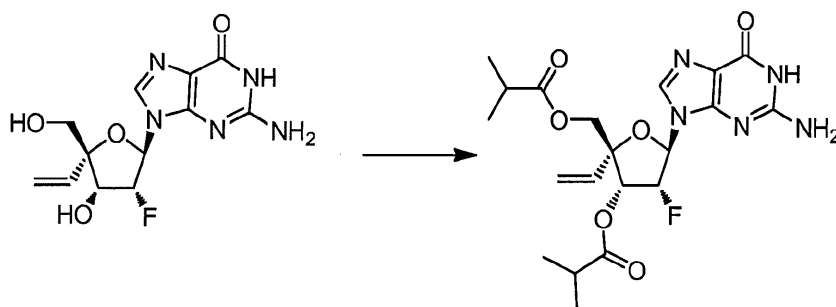
化合物	MS (M-1)	³¹ P NMR P α	³¹ P NMR P β	³¹ P NMR P γ
 55a	373.00	+3.64 (s)	NA	NA
 56a	532.95	-6.67 -6.74(d)	-21.87(t)	-11.51 -11.63(d)
 56b	526.05	-6.33 -6.47(d)	-22.48(t)	-11.53 -11.64(d)
 56c	516.00	-63.2(bs)	-22.45 (t)	-11.64(d)
 56d	524.4	-10.57 -10.67(d)	-23.31(t)	-11.31 -11.94(d)
 56e	529.8	-6.17(bs)	-21.96(bs)	-11.42(bs)

【 0 4 7 5 】

実施例 5 4

化合物 (5 7 a) の調製

【化 1 9 3】



10

20

30

40

50

【0476】

2'-デオキシ-2'-フルオロ-4'-C-(エチニル)グアノシン(25a、31 mg、0.1 mmol)を乾燥ピリジン(3 mL)に溶解した。イソ酪酸無水物(50 μ L、0.3 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で保った。40時間後、イソ酪酸無水物(100 μ L、0.6 mmol)を加え、反応混合物を一晩放置した。ピリジンをエバポレーションした。残渣をDCM中3%から10%メタノールのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、57a(20 mg、50%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.18-6.13 (dd, 1H), 5.90-5.83 (dd, 1H), 5.79-5.62 (m, 2H), 5.49-5.44 (d, 1H), 5.35-5.32 (d, 1H), 4.28-4.25 (d, 1H), 4.12-4.10 (d, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 6H), 1.02-0.96 (m, 6H); m/z 452 (M+1).

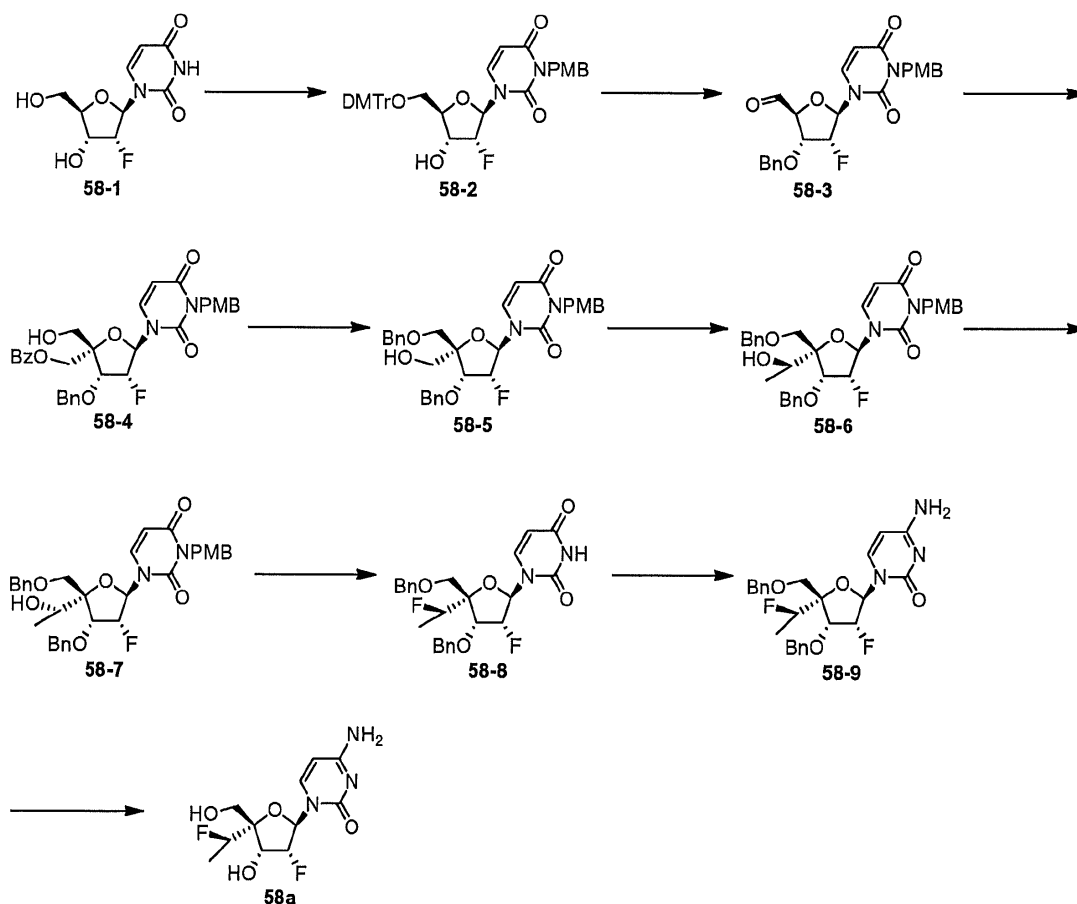
10

【0477】

実施例55

化合物(58a)の調製

【化194】



20

30

40

【0478】

(58-2)の調製: 58-1(50.0 g、205 mmol)のピリジン(250 mL)中溶液に、DMTrCl(75.0 g、225.0 mmol)を加えた。溶液をR.T.で15時間撹拌した。MeOH(120 mL)を加え、混合物を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣をEAに溶解し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、粗製のDMTrで保護された誘導体(80.5 g、89%)を明黄色の固体として得た。乾燥K₂CO₃(80.52 g、583.2 mmol)、その後PMBCl(31.7 g、109.2 mmol)を、DMTrで保護された誘導体(80 g、146 mmol)の無水DMF(300 mL)中撹拌溶液に加えた。周囲温度で一晩撹拌を続けた。反応をTLCにより監視した。混合物をEAで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄

50

4で脱水し、濃縮して、58-2 (98.8 g、90%)を明黄色の固体として得た。

【0479】

(58-3)の調製：NaH (10.4 g、260.5 mmol) および BnBr (73.8 g、434.2 mmol) を、58-2 (98.8 g、147.9 mmol) の無水DMF (300 mL) 中攪拌溶液に加え、25℃で一晩攪拌を続けた。反応をTLCにより監視した。反応物を水で停止させ、EAで抽出し、ブラインで洗浄した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル (PE:EA=10:1から3:1) 上で精製して、Bnで保護された誘導体 (101.1 g、90%) を明黄色の固体として得た。Bnで保護された誘導体 (101.1 g、133.4 mmol) を80%HOAc (900 mL) に25℃で溶解した。混合物を25℃で一晩攪拌した。反応物をMeOHで停止させ、溶媒を除去して、アルコール (42.1 g、70%) を白色の泡状物として得た。アルコール (42.1 g、92.6 mmol) の無水CH₃CN (300 mL) 中溶液に、IBX (28.5 g、121.7 mmol) を25℃に加えた。反応混合物を1時間還流し、その後0℃に冷却した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮して、58-3 (39.2 g、93%) を黄色の固体として得た。

10

【0480】

(58-4)の調製：58-3 (39.2 g、86.39 mmol) の1,4-ジオキサン (250 mL) 中溶液に、37%CH₂O (28.1 mL、345.6 mmol) および2N NaOH水溶液 (86.4 mL、172.8 mmol) を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌し、その後AcOHでpH=7に中和した。反応物にEtOH (200 mL) およびNaBH₄ (19.7 g、518.6 mmol) を加えた。混合物を25℃で30分間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液で停止させた。混合物をEAで抽出し、有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=4:1から2:1) により精製して、ジオール誘導体 (25.5 g、55%) を白色の固体として得た。ジオール誘導体 (25.5 g、52.5 mmol) の無水ピリジン (150 mL) および無水CH₃CN (150 mL) 中攪拌溶液に、BzCl (6.6 g、52.47 mmol) を0℃で滴下して加えた。その後混合物を25℃で14時間攪拌した。反応物をH₂Oで停止させ、溶液を濃縮した。残渣をEAに溶解し、NaHCO₃で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA=5:4) 上で精製して、58-4 (18.1 g、60%) を白色の泡状物として得た。

20

30

【0481】

(58-5)の調製：Cs₂CO₃ (30.0 g、92.0 mmol) および BnBr (10.4 g、61.3 mmol) を、化合物58-4 (18.1 g、30.6 mmol) の無水DMF (300 mL) 中攪拌溶液に加え、25℃で一晩攪拌を続けた。反応物をNH₄Clで停止させ、EAで抽出し、ブラインで洗浄した。溶媒を除去して、Bzで保護された誘導体 (19.3 g、95%) を明黄色の固体として得た。Bzで保護された誘導体 (19.3 g、28.4 mmol) の無水MeOH (230 mL) 中攪拌溶液に、NaOMe (24.9 g、460 mmol) を25℃で1時間加えた。反応物をAcOH (10 mL) で停止させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA=1/2) 上で精製して、58-5 (11.2 g、54%) を白色の固体として得た。

40

【0482】

(58-6)の調製：58-5 (200 mg、0.347 mmol) の無水DCM (5 mL) 中攪拌溶液に、DMP (168 mg、0.674 mmol) を25℃に加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=5:1から1:1) 上で精製して、アルデヒド誘導体 (161 mg、81%) を得た。アルデヒド誘導体 (200 mg、0.348 mmol) の無水THF (5 mL) 中攪拌溶液に、MeMgBr (1.0 mL、1.01 mmol) を-78℃に加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌した。反応物をNH₄Clで停止させ、EAで抽出した。濃縮した有機相をカラムクロマトグラフィー (PE:EA=5:1から1:1) により精製して、58

50

－6（135mg、65％）を得た。

【0483】

（58－7）の調製：58－6（900mg、1.5mmol）のDCM中溶液に、DMP（2.5g、6.0mmol）を0℃で加えた。0℃で1時間攪拌した後、混合物をNa₂S₂O₃で停止させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム（PE：EA＝5：1から1：1）上で精製して、ケトン誘導体（700mg、78％）を得た。ケトン誘導体（700mg、1.52mmol）のMeOH中溶液に、NaBH₄を少しずつ加えた。同じ温度で1時間攪拌した後、混合物を水で停止させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム（PE：EA＝5：1から1：1）上で精製して、58－7（500mg、71％）を得た。

10

【0484】

（58－8）の調製：DAST（1.39g、8.68mmol）の無水トルエン（15mL）中攪拌溶液に、58－6（1.0g、1.73mmol）の溶液を－78℃で滴下して加えた。混合物を－78℃で30分間攪拌した。溶液を25℃にゆっくり加温し、一晩攪拌を続けた。混合物を飽和Na₂CO₃溶液中に注ぎ入れた。濃縮した有機相をシリカゲルカラム（PE：EA＝10：1から4：1）上で精製して、フッ化物誘導体（449mg、45％）を得た。フッ化物誘導体（1.20g、2.07mmol）およびCAN（3.41g、6.23mmol）のMeCNおよび水の3：1溶液（10mL）中混合物を、25℃で一晩攪拌した。ブライン（10mL）を加え、混合物をEAで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、減圧下でエバポレーションした。PE：EA＝10：1から2：1を用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、58－8を黄色の固体として得た（475mg、50％）。

20

【0485】

（58－9）の調製：58－8（550mg、210mmol）の無水MeCN（10mL）中攪拌溶液に、TPSCl（725mg、2.40mmol）、DMAP（293mg、2.40mmol）およびTEA（242mg、2.40mmol）を25℃で加えた。混合物を25℃で一晩攪拌した。NH₄OH（25mL）を加え、2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム（DCM：MeOH＝10：1）上で精製して、58－9（300mg）を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.70 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 10H), 6.13 (dd, J = 2.8, 16.8Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.81 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 4H), 3.82 (d, J = 8.8Hz, 7H), 3.62 (d, J = 9.6Hz, 7H), 1.35 (dd, J = 2.8, 14.4Hz, 3H). ESI-MS: m/z 472.1 [M + H]⁺.

30

【0486】

（58a）の調製：1M三塩化ホウ素のCH₂Cl₂中溶液（3.2mL；3.2mmol）を、58－9（200mg、0.42mmol）の無水CH₂Cl₂（10mL）中溶液に－78℃で滴下して加えた。混合物を－30℃にゆっくり（4時間で）加温し、－30から－20℃で3時間攪拌した。酢酸アンモニウム（1g）およびMeOH（5mL）を加え、得られた混合物を周囲温度に加温した。溶媒を除去し、残渣をRP-HPLC（0～60％B；A：50mM TEAA水溶液、B：MeOH中50mM TEAA）により精製して、58a（75mg）を得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.97 (d, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.22 (dt, 1H), 4.98 (dq, 1H), 4.58 (dd, 1H), 3.73 (m, 2H), 1.40 (dd, 3H). ¹⁹F NMR (CD₃OD) δ -205.80 (m, 1F), -188.54 (m, 1F). ESI-MS: m/z 290.4 [M - H]⁻.

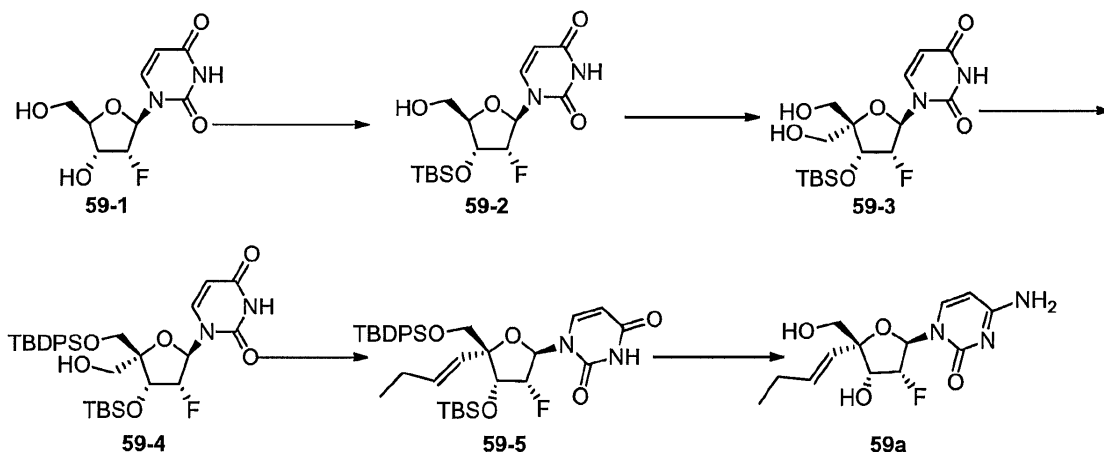
40

【0487】

実施例56

化合物（59a）の調製

【化 195】



10

【0488】

(59-2) の調製：59-1 (100.0 g、406.5 mmol) のピリジン (750 mL) 中溶液に、DMTrCl (164.9 g、487.8 mmol) を加えた。溶液を R. T. で 15 時間攪拌した。MeOH (300 mL) を加え、混合物を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣を DCM (500 mL) に溶解した。この溶液に、イミダゾール (44.3 g、650.4 mmol) および TBSCl (91.9 g、609.8 mmol) を加えた。得られた反応混合物を R. T. で 14 時間攪拌した。反応溶液を NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、粗生成物を明黄色の固体として得た。粗生成物 (236.4 g、356.6 mmol) を 80% HOAc 水溶液 (500 mL) に溶解した。混合物を R. T. で 15 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 1~2% MeOH) 上で精製して、59-2 (131.2 g、89.6%) を明黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.39 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 18.0Hz, J = 2.0Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.21 (dd, J₁ = J₂ = 7.2Hz, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.37~4.29 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 3.2Hz, J = 3.2Hz, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ESI-MS: m/z 802 [M + H]⁺.

20

30

【0489】

(59-3) の調製：59-2 (131.2 g、364.0 mmol) の無水 CH₃CN (1200 mL) 中溶液に、IBX (121.2 g、432.8 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を 3 時間還流し、その後 0℃ に冷却した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮して、粗製のアルデヒド (121.3 g) を黄色の固体として得た。アルデヒドを 1,4-ジオキサン (1000 mL) に溶解した。37% CH₂O (81.1 mL、1.3536 mol) および 2M NaOH 水溶液 (253.8 mL、507.6 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 2 時間攪拌し、その後 AcOH で pH = 7 に中和した。溶液に、EtOH (400 mL) および NaBH₄ (51.2 g、1.354 mol) を加えた。混合物を R. T. で 30 分間攪拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させた。混合物を EA で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 1~3% MeOH) により精製して、59-3 (51.4 g、38.9%) を白色の固体として得た。

40

【0490】

(59-4) の調製：59-3 (51.4 g、131.6 mmol) の無水 DCM (400 mL) 中溶液に、ピリジン (80 mL) および DMTrCl (49.1 g、144. mmol)

50

7 mmol) を 0℃ で加えた。反応物を R. T. で 14 時間攪拌し、その後 MeOH (30 mL) で処理した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 1~3% MeOH) により精製して、モノ-DMT r で保護された中間体を黄色の泡状物として得た (57.4 g、62.9%)。CH₂Cl₂ (400 mL) 中のモノ-DMT r で保護された中間体 (57.4 g、82.8 mmol) に、イミダゾール (8.4 g、124.2 mmol) および TBDPSCl (34.1 g、124.2 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 14 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を除去して、残渣 (72.45 g) を白色の固体として得、これを 80% HOAc 水溶液 (400 mL) に溶解した。混合物を R. T. で 15 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 1~2% MeOH) により精製して、59-4 (37.6 g、84.2%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.76 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.6Hz, J = 8.0Hz, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 6H), 6.12 (dd, J = 2.8Hz, J = 16.8Hz, 1H), 5.22 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 5.6Hz, J = 17.6Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.56 (d, J = 12.0Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

【0491】

(59-5) の調製: 59-4 (3.0 g、4.78 mmol) の無水 DCM (100 mL) 中溶液に、窒素下デスーマーチンペルヨージナン (10.4 g、23.9 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を R. T. で 5 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ および Na₂S₂O₃ (1:1) 水溶液中に注ぎ入れた。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 20% EtOAc) 上で精製して、中間体 (2.5 g、83.1%) を白色の固体として得た。

【0492】

プロモトリフェニル (プロピル) ホスホラン (6.45 g、16.8 mmol) の無水 THF (3 mL) 中混合物に、窒素下 t-BuOK (16.8 mL、16.8 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 50 分間攪拌した。上記中間体 (1.5 g、2.4 mmol) の無水 THF (3 mL) 中溶液を、窒素下 0℃ で滴下して加えた。反応混合物を R. T. で 3 時間攪拌した。反応物を NH₄Cl 水溶液により停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 20% EtOAc) 上で精製して、59-5 (1.3 g、83%) を白色の固体として得た。

【0493】

(59a) の調製: 59-5 (300 mg、0.45 mmol) の無水 CH₃CN (2 mL) 中溶液に、TPSCl (341 mg、1.13 mmol)、DMAP (138 mg、1.13 mmol) および NEt₃ (571 mg、5.65 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。NH₄OH (1 mL) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。混合物を EA で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 2% MeOH) 上で精製して、シチジン誘導体 (285 mg、95.0%) を白色の固体として得た。

【0494】

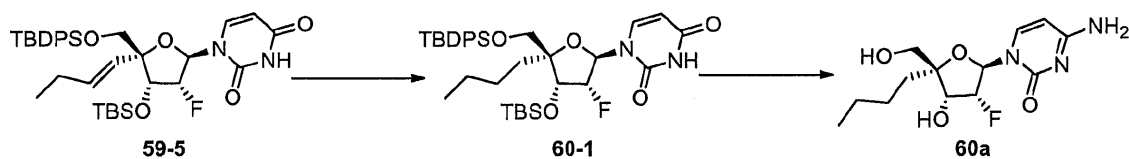
シチジン誘導体 (280 mg、0.43 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、NH₄F (1.0 g) を R. T. で加えた。反応混合物を 12 時間還流した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 10% MeOH) 上で精製して、59a (81 mg、61%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.11 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 1.2Hz, J = 17.6Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.57-5.59 (m, 2H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 4.8Hz, J = 24.4Hz, 1H), 3.72 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.4Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6Hz, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 300.1 [M + H]⁺.

【0495】

実施例 57

化合物 (60a) の調製

【化196】



10

【0496】

(60-1) の調製：59-5 (450 mg、0.69 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、Pd/C (200 mg) を R. T. で加えた。反応混合物を H₂ (風船) 下 R. T. で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製の 60-1 (440 mg、97.1%) を白色の固体として得た。

【0497】

(60a) の調製：60-1 (440 mg、0.67 mmol) の無水 CH₃CN (2 mL) 中溶液に、TPSCl (510 mg、1.68 mmol)、DMAP (205 mg、1.68 mmol) および NEt₃ (338 mg、3.35 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。NH₄OH (1 mL) を加え、反応物を 1 時間攪拌した。混合物を EA で希釈し、水で洗浄した。溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM 中 2% MeOH) 上で精製して、シチジン誘導体 (205 mg、46.5%) を白色の固体として得た。

20

【0498】

シチジン誘導体 (205 mg、0.31 mmol) の MeOH (6 mL) 中溶液に、NH₄F (0.6 g) を R. T. で加えた。反応混合物を一晩還流した。R. T. に冷却した後、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 10% MeOH) 上で精製して、60a (59 mg、62.8%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 3.2 Hz, J = 15.6 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.95-5.12 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 5.2 Hz, J = 17.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 301.8 [M + H]⁺.

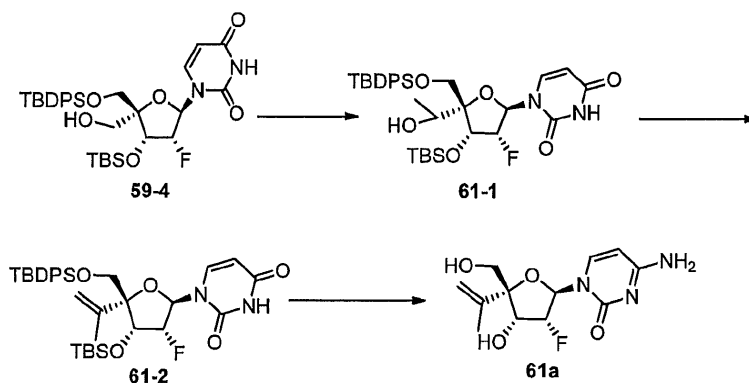
30

【0499】

実施例 58

化合物 (61a) の調製

【化197】



40

【0500】

(61-1) の調製：59-4 (1.5 g、2.39 mmol) の無水 DCM (100 mL) 中溶液に、NH₄F (0.6 g) を R. T. で加えた。反応混合物を一晩還流した。R. T. に冷却した後、混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 10% MeOH) 上で精製して、61a (59 mg、62.8%) を白色の固体として得た。

50

mL) 中溶液に、窒素下デスーマーチンペルヨージナン (5.2 g、11.95 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を R. T. で 5 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ および Na₂S₂O₃ 溶液中に注ぎ入れ、ブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗製の中間体 (1.5 g) を白色の固体として得た。

【0501】

粗製の中間体 (1.5 g、2.39 mmol) の THF (12 mL) 中溶液に、メチルマグネシウムブロミド (2.4 mL、7.2 mmol) を 0℃ で滴下して加えた。得られた混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。出発物質が消費された後、反応物を飽和 NH₄Cl で停止させた。反応混合物を DCM で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗製の 61-1 (1.5 g) を得た。

10

【0502】

(61-2) の調製：61-1 (1.5 g、2.39 mmol) の無水 DCM (50 mL) 中溶液に、デスーマーチンペルヨージナン (4.5 g、10.6 mmol) を加えた。反応混合物を R. T. で一晩攪拌した。混合物を NaHCO₃ および Na₂S₂O₃ 水溶液中に注ぎ入れた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 10% EtOAc) 上で精製して、中間体 (907 mg、58.6%) を白色の固体として得た。

【0503】

ブロモ (メチル) トリフェニルホスホラン (5.0 g、14 mmol) の無水 THF (8 mL) 中混合物に、窒素下 t-BuOK (12.6 mL、12.6 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を R. T. で 50 分間攪拌した。上記中間体 (900 mg、1.4 mmol) の無水 THF (4 mL) 中溶液を、窒素下 0℃ で滴下して加えた。反応混合物を R. T. で 3 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl 水溶液で停止させ、DCM で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE 中 5% EtOAc) 上で精製して、61-2 (700 mg、78.0%) を白色の固体として得た。

20

【0504】

(61a) の調製：61-2 (298 mg、0.46 mmol) の無水 CH₃CN (5.5 mL) 中溶液に、TPSCl (346.5 mg、1.14 mmol)、DMAP (139.6 mg、1.14 mmol) および NEt₃ (115.6 mg、1.14 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。NH₄OH (1 mL) を加え、混合物をさらに 1 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 2% MeOH) 上で精製して、シチジン誘導体 (250 mg、85.0%) を白色の固体として得た。

30

【0505】

シチジン誘導体 (250 mg、0.39 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、NH₄F (1.0 g) を R. T. で加えた。反応物を 12 時間還流した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 10% MeOH) 上で精製して、61a (55 mg、49%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.11 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 4.2Hz, J = 14.0Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 4.8Hz, J = 53.6Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.46 (d, J = 4.8Hz, J = 11.6Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.6Hz, 1H), 1.84 (s, 3H). ESI-MS: m/z 285.9 [M + H]⁺.

40

【0506】

実施例 59

化合物 (62a) の調製

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **61-2** to compound **62-1**, and then to compound **62a**.

Compound **61-2** (a furanose derivative with a TBDPSO group, a TBSO group, a fluorine atom, and a 2-pyridone ring) reacts to form intermediate **62-1** (a furanose derivative with a TBDPSO group, a TBSO group, a fluorine atom, and a 2-pyridone ring).

Intermediate **62-1** then reacts to form the final product **62a** (a furanose derivative with a TBDPSO group, a TBSO group, a fluorine atom, and a 2-aminopyridine ring).

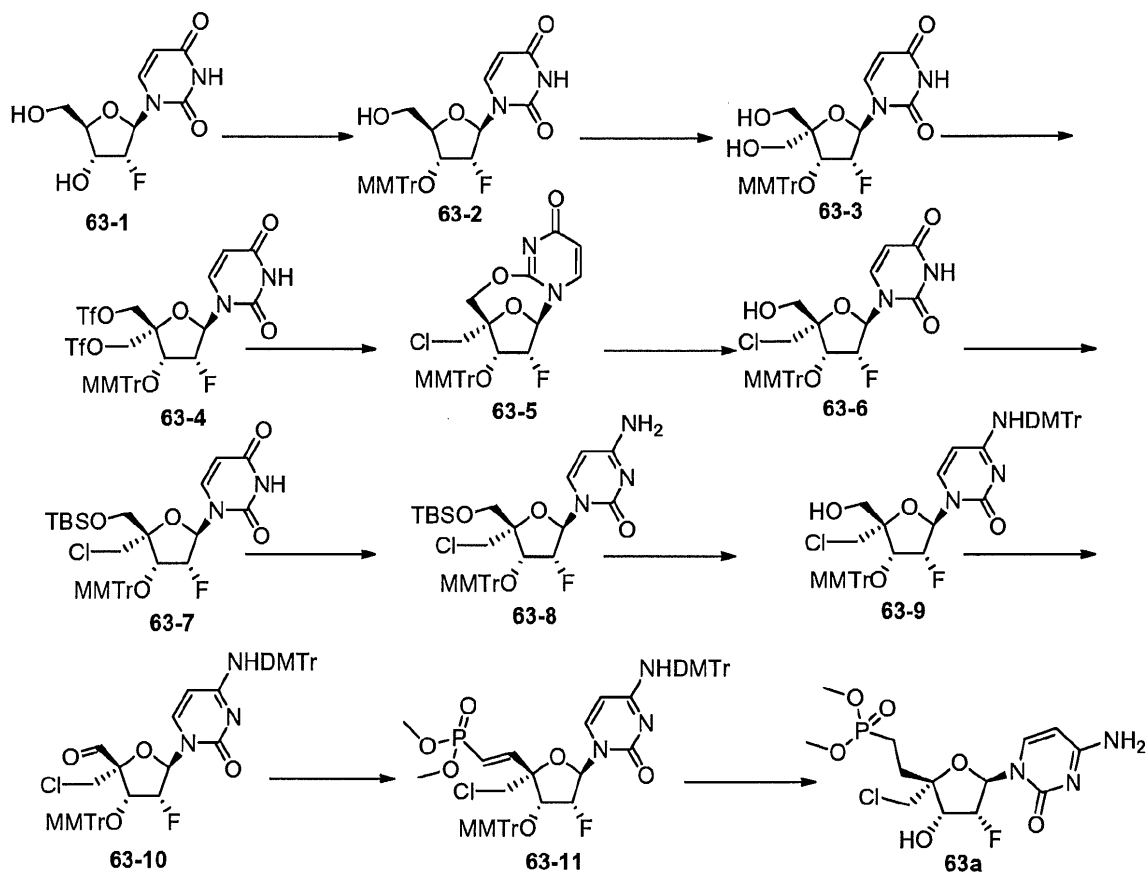
(62-1)の調製: 61-2 (400mg、0.63mmol)のMeOH (10mL)中溶液に、Pd/C (400mg)をR. T.で加えた。反応物をH₂ (風船)下R. T.で5時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製の62-2 (350mg、87%)を白色の固体として得た。

(62a)の調製: 62-1 (350mg、0.55mmol)の無水 CH_3CN (6mL)中溶液に、TPSCl (414mg、1.4mmol)、DMAP (166.8mg、1.4mmol)および NEt_3 (138.1mg、1.4mmol)をR.T.で加えた。反応混合物をR.T.で2時間攪拌した。 NH_4OH (1mL)を加え、反応物をさらに1時間攪拌した。混合物をEAで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM中2% MeOH) 上で精製して、シチジン誘導体 (300mg、85%) を白色の固体として得た。

シチジン誘導体 (300 mg、0.47 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、NH₄F (1.5 g) を R. T. で加えた。反応混合物を一晩還流した。R. T. に冷却した後、混合物を濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM 中 10% MeOH) 上で精製して、62a (83 mg、61%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.12 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 6.4Hz, J = 12.4Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.25 (dt, J = 5.6Hz, J = 54.0Hz, 1H), 4.38 (t, J = 4.8Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.6Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 0.99 (2d, J = 7.2Hz, 6H). ESI-MS: m/z 287.8 [M + H]⁺.

化合物 (63 a) の調製

【化 1 9 9】



10

20

【0 5 1 1】

(63-2) の調製：63-1 (50 g、203 mmol) の無水ピリジン (200 mL) 中溶液に、TBDPS-Cl (83.7 g、304 mmol) を加えた。反応を R. T. で一晩行った。溶液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、5'-OTBDPSエーテルを白色の泡状物として得た (94 g)。

30

【0 5 1 2】

5'-OTBDPSエーテル (94.0 g、194.2 mmol) の無水DCM (300 mL) 中溶液に、硝酸銀 (66.03 g、388.4 mmol) およびコリジン (235 mL、1.94 mol) を加えた。混合物を R. T. で攪拌した。ほとんどの硝酸銀が溶解した (約15分) 後、混合物を0℃に冷却した。モノメトキシトリチルクロリド (239.3 g、776.8 mmol) を一度に加え、混合物を R. T. で一晩攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液をMTBEで希釈した。溶液を1 Mクエン酸、希釈したブラインおよび5%重炭酸ナトリウムで順次洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、完全に保護された中間体を黄色の泡状物として得た。

40

【0 5 1 3】

完全に保護された中間体をトルエン (100 mL) に溶解し、溶液を減圧下で濃縮した。残渣を無水THF (250 mL) に溶解し、TBAF (60 g、233 mmol) で処理した。混合物を R. T. で2時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、溶液を飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。硫酸マグネシウムで脱水した後、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE:EA = 5:1、1:1) により精製して、63-2 (91 g、86.4%) を白色の泡状物として得た。

【0 5 1 4】

(63-3) の調製：63-2 (13.5 g、26 mmol) のDCM (100 mL)

50

中溶液に、ピリジン（6.17 mL、78 mmol）を加えた。溶液を0℃に冷却し、デスーマーチンペルヨージナン（33.8 g、78 mmol）を一度に加えた。反応混合物をR. T. で4時間攪拌した。反応物をNa₂S₂O₃溶液（4%）および重炭酸ナトリウム水溶液（4%）（溶液をpH6に調節した、約150 mL）で停止させた。混合物を15分間攪拌した。有機層を分離し、希釈したブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をジオキサン（100 mL）に溶解し、溶液を37%ホルムアルデヒド水溶液（21.2 g、10当量）および2N水酸化ナトリウム水溶液（10当量）で処理した。反応混合物をR. T. で一晩攪拌した。R. T. で0.5時間攪拌した後、過剰の水酸化ナトリウム水溶液を飽和NH₄Cl（約150 mL）で中和した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと5%重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（MeOH:DCM=100:1~50:1）により精製して、63-3（9.2 g、83.6%）を白色の泡状物として得た。

10

【0515】

（63-4）の調製：63-3（23 g、42.0 mmol）をトルエンと2回共エバポレーションした。残渣を無水DCM（250 mL）およびピリジン（20 mL）に溶解した。溶液を-35℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（24.9 g、88.1 mmol）を10分かけて滴下して加えた。反応物を-35℃で40分間攪拌した。反応が完結していることをTLC（PE:EA=2:1およびDCM:MeOH=15:1）が示した際、反応物を水（50 mL）で0℃にて停止させた。混合物を30分攪拌し、EAで抽出した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、シリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE:EA=100:1~1:1）により精製して、63-4（30.0 g、88.3%）を茶褐色の泡状物として得た。

20

【0516】

（63-5）の調製：63-4（30 g、36.9 mmol）をトルエンと2回共エバポレーションした。得られたビスートリフラートを無水DMF（150 mL）に溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム（鉱油中60%；1.5 g、40.6 mmol、1.1当量）で処理した。TLC（DCM:MeOH=15:1）が、ビスートリフラートの消失および2, 5'-無水中間体の生成を示すまで、反応混合物をR. T. で1時間攪拌した。塩化リチウム（4.6 g、110.7 mmol、3当量）を加え、2時間攪拌を続けた。混合物を半飽和塩化アンモニウム100 mLおよび酢酸エチル中に溶解した。有機相を分離し、希釈したブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して、63-5を得た。

30

【0517】

（63-6）の調製：63-5をTHF（150 mL）に溶解し、溶液を1N水酸化ナトリウム水溶液（約41 mL、40.1 mmol、1.1当量）で処理した。混合物をR. T. で1時間攪拌した。反応をLCMSにより監視した。反応物を半飽和重炭酸ナトリウム（約60 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM:MeOH=300:1~60:1）により精製して、63-6（18.3 g、87.6%）を黄色の泡状物として得た。

40

【0518】

（63-7）の調製：63-6（18.3 g、32.33 mmol）の無水DCM（150 mL）中溶液に、TBS-Cl（17.7 g、64.6 mmol）およびイミダゾール（6.6 g、97 mmol）を加えた。反応をR. T. で一晩行った。反応物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM:MeOH=300:1~80:1）により精製して、63-7（18.4 g、83.7%）を白色の泡状物として得た。

【0519】

（63-8）の調製：63-7（18.4 g、27.1 mmol）、DMAP（6.6

50

g、54.0 mmol) および TEA (5.4 g, 54.0 mmol) の MeCN (450 mL) 中溶液を、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (TPSCl、16.3 g、54.0 mmol) で処理した。混合物を R. T. で 3 時間攪拌した。NH₃H₂O (70 mL) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。溶液を減圧下でエバポレーションし、残渣をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 100:1 から 15:1) 上で精製して、63-8 (18.0 g) を明黄色の固体として得た。

【0520】

(63-9) の調製: 63-8 (18.0 g、26.5 mmol) の無水 DCM (150 mL) 中溶液に、コリジン (8.1 g、66.3 mmol、2.5 当量)、硝酸銀 (4.5 g、26.5 mmol、1.0 当量) および DMTrCl (13.4 g、39.7 mmol、1.5 当量) を加えた。反応を R. T. で一晩行なった。混合物を濾過した。濾液をブラインで洗浄し、DCM で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE: EA = 60:1 ~ 3:1) により黄色の泡状物として精製した。泡状物を THF (150 mL) に溶解し、TBAF (10.4 g、39.7 mmol、1.5 当量) を加えた。反応を R. T. で一晩行なった。混合物を濃縮し、ブラインで洗浄し、EA で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE: EA = 60:1 ~ EA) により精製して、63-9 (21.3 g、92.4%) を黄色の泡状物として得た。

【0521】

(63-10) の調製: 63-9 (2.0 g、2.3 mmol) の無水 DCM (20 mL) 中溶液に、窒素下デスマーチンペルヨージナン (1.95 g、4.6 mmol) を 0 °C で加えた。反応物を R. T. で 5 時間攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液と飽和 NaHCO₃ 水溶液との混合物で洗浄した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1) により精製して、63-10 (1.8 g、90%) を黄色の固体として得た。

【0522】

(63-11) の調製: テトラメチルメチレンジホスホナート (390 mg、1.68 mmol) の無水 THF (10 mL) 中溶液に、窒素下 NaH (84 mg、2.1 mmol) を 0 °C で加えた。反応物を 0 °C で 30 分間攪拌した。63-10 (1.2 g、1.4 mmol) の無水 THF (10 mL) 中溶液を、0 °C で滴下して加えた。反応混合物を R. T. で 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液により停止させ、粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 150:1) により精製して、63-11 (1.2 g、88.2%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.46-7.09 (m, 22H), 6.88-6.82 (m, 6H), 6.62 (q, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 22.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.86-5.75 (m, 2H), 5.43 (d, J = 25.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 4.8 Hz, J = 21.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 9H), 3.53 (q, J = 11.2 Hz, J = 16.0 Hz, 6H). ESI-MS: m/z 971.59 [M + H]⁺.

【0523】

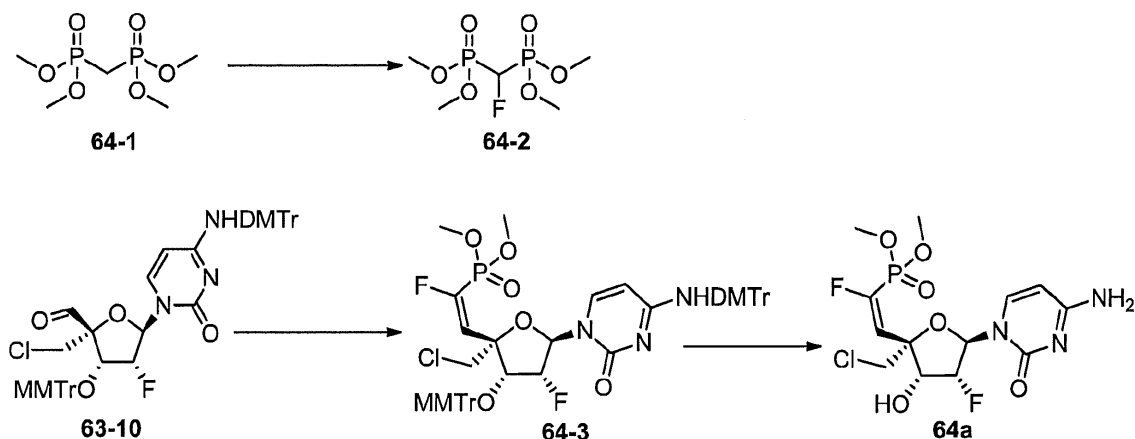
(63a) の調製: 63-11 (1.0 g、1.03 mmol) の 80% HOAc (46 mL) 中溶液を、80 ~ 90 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製して、中間体 (337 mg、82.3%) を白色の固体として得た。中間体を MeOH に溶解し、湿潤 Pd/C (300 mg) を加えた。反応混合物を H₂ (1 atm) 下 1 時間攪拌し、その後濾過した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 20:1) 上で精製して、63a (192 mg、63.9%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 2.0 Hz, J = 21.6 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 5.6 Hz, J = 19.6 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (2d, J = 2.4 Hz, 6H), 1.92-2.20 (m, 4H). ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 35.77. ESI-MS: m/z 400.0 [M + H]⁺.

【0524】

実施例61

化合物(64a)の調製

【化200】



10

【0525】

(64-2)の調製：64-1 (1.0 g、4.3 mmol)のTHF (20 mL)中溶液に、NaH (120 mg、3.0 mmol)を加え、反応混合物を0℃で1時間撹拌した。セレクトフルオル (1.2 g、3.4 mmol)を反応混合物中に加えた。粗生成物をシリカゲルカラム上で精製し、EAで溶出して、64-2 (500 mg、57%)を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 5.65 (dt, J = 14.0Hz, J = 44.8Hz, 1H), 3.90 (d, J = 9.6Hz, 12H).

20

【0526】

(64-3)の調製：化合物64-2 (390 mg、1.68 mmol)の無水THF (10 mL)中溶液に、窒素下NaH (84 mg、2.1 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分間撹拌した。63-10 (1.2 g、1.4 mmol)の無水THF (10 mL)中溶液を、0℃で滴下して加えた。反応混合物をR.T.で1時間撹拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液で停止させ、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM:MeOH=150:1)上で精製して、粗製の64-3 (1.2 g、88.2%)を黄色の固体として得た。

30

【0527】

(64a)の調製：粗製の64-3 (230 mg、0.23 mmol)の80%HOAc (3 mL)中溶液を、80~90℃で2時間撹拌した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM:MeOH=20:1で溶出した)上で精製して、64a (54 mg、53.7%)を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.69 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6Hz, 2H), 6.62-6.78 (m, 1H), 6.40 (d, J = 5.6Hz, 1H), 6.03-6.07 (m, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.61-5.64 (m, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.38 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.75 (2d, J = 11.6Hz, 6H). ESI-MS: m/z 416.3 [M + H]⁺.

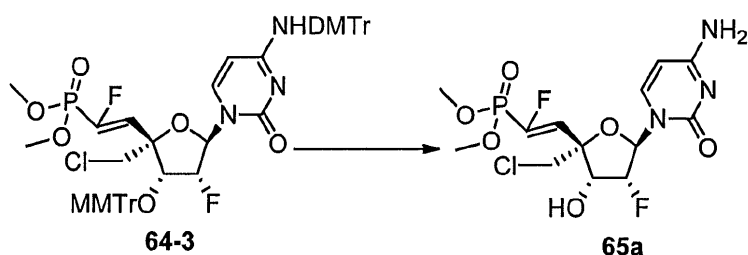
40

【0528】

実施例62

化合物(65a)の調製

【化 2 0 1】



【0 5 2 9】

10

粗製の 64-3 (230 mg、0.23 mmol) の 80% HOAc (3 mL) 中溶液を、80~90℃で2時間攪拌した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 20:1 で溶出した) 上で精製して、64a (52 mg、33.7%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.59 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.25-6.28 (m, 1H), 5.86-6.02 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.31 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.72 (d, J = 16.4Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.0Hz, 1H), 3.73 (2d, J = 11.6Hz, 6H).

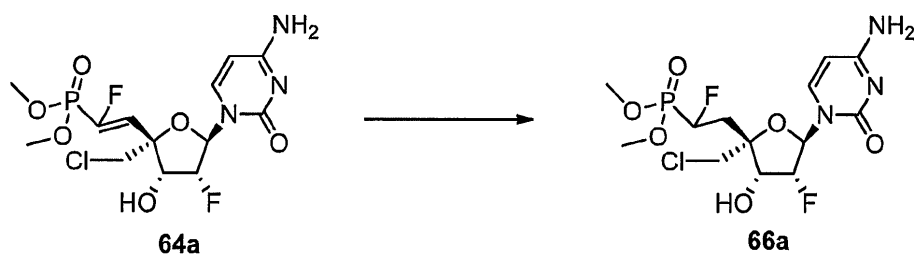
【0 5 3 0】

実施例 6 3

化合物 (66a) の調製

【化 2 0 2】

20



【0 5 3 1】

30

64a (130 mg、0.3 mmol) の EA: MeOH (5:1、20 mL) 中溶液を、H₂ (15 Psi) 下 R. T. で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 20:1) 上で精製して、66a (70 mg、54%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.61 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.58-5.80 (m, 1H), 5.26-5.47 (m, 2H), 4.97-5.03 (m, 1H), 5.58-5.80 (m, 1H), 3.73-3.94 (m, 6H), 2.33-2.59 (m, 2H). ESI-MS: m/z 418.3 [M + H]⁺.

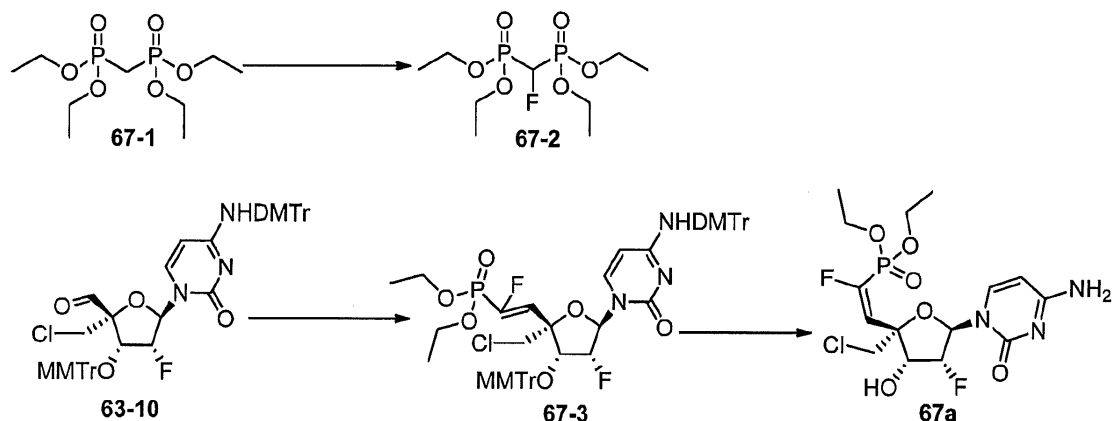
【0 5 3 2】

実施例 6 4

化合物 (67a) の調製

40

【化 203】



10

【0533】

(67-2) の調製：67-1 (2.0 g、6.9 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、NaH (110 mg、2.8 mmol) を加え、反応混合物を 0℃で 1 時間撹拌した。セレクトフルオル (5.0 g、13.6 mmol) を反応混合物中に加えた。反応物を飽和 NH₄Cl で停止させ、EA で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム (EA で溶出した) 上で精製して、67-2 (600 mg、28.3%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 5.65 (dt, J = 14.0Hz, J = 44.8Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 8H), 1.35-1.39 (m, 12H).

20

【0534】

(67-3) の調製：67-2 (2.14 g、7.0 mmol) の無水 THF (10 mL) 中溶液に、窒素下 NaH (84 mg、2.1 mmol) を 0℃で加えた。反応混合物を 0℃で 30 分間撹拌した。63-10 (3.0 g、3.5 mmol) の無水 THF (10 mL) 中溶液を 0℃で滴下して加えた。反応混合物を R. T. で 1 時間撹拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液で停止させ、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 150:1) 上で精製して、粗製の 67-3 (2.9 g、79.5%) を黄色の固体として得た。

30

【0535】

(67a) の調製：粗製の 67-3 (1.0 g、0.98 mmol) の 80% HOAc (25 mL) 中溶液を、80~90℃で 2 時間撹拌した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 20:1 で溶出した) 上で精製して、67a (133 mg、32.5%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.67 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34 (d, J = 12.8Hz, 2H), 6.33-6.69 (m, 1H), 6.05 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 5.76 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.45-5.61 (m, 1H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 5H), 1.23-1.29 (m, 6H). ³¹P NMR (DMSO, 162MHz) δ 1.93, 1.30. ESI-MS: m/z 466.1 [M + Na]⁺.

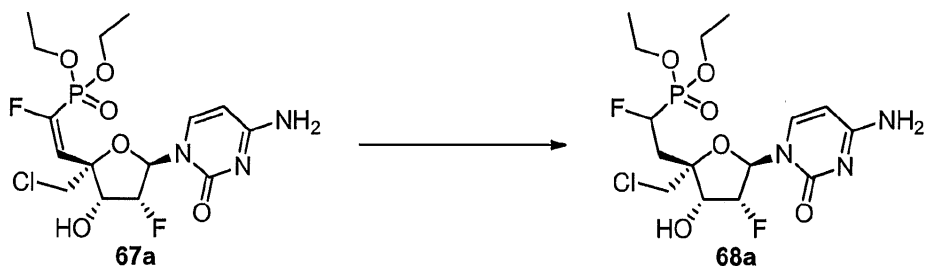
40

【0536】

実施例 65

化合物 (68a) の調製

【化 204】



【0537】

10

67a (130mg、0.29mmol) の MeOH (20mL) 中溶液を、 H_2 (15Psi) 下 R. T. で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 20:1 で溶出した) 上で精製して、68a のジアステレオマーの混合物 (90mg、69.2%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.61-7.68 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 5.89-5.95 (m, 1H), 5.58-5.79 (m, 2H), 5.18-5.39 (m, 2H), 4.53-4.85 (m, 1H), 4.04-4.39 (m, 4H), 3.71-3.83 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 6H). ^{31}P NMR (DMSO, 162MHz) δ 18.2, 18.02, 17.73, 17.56. ESI-MS: m/z 446.1 [M + H] $^+$

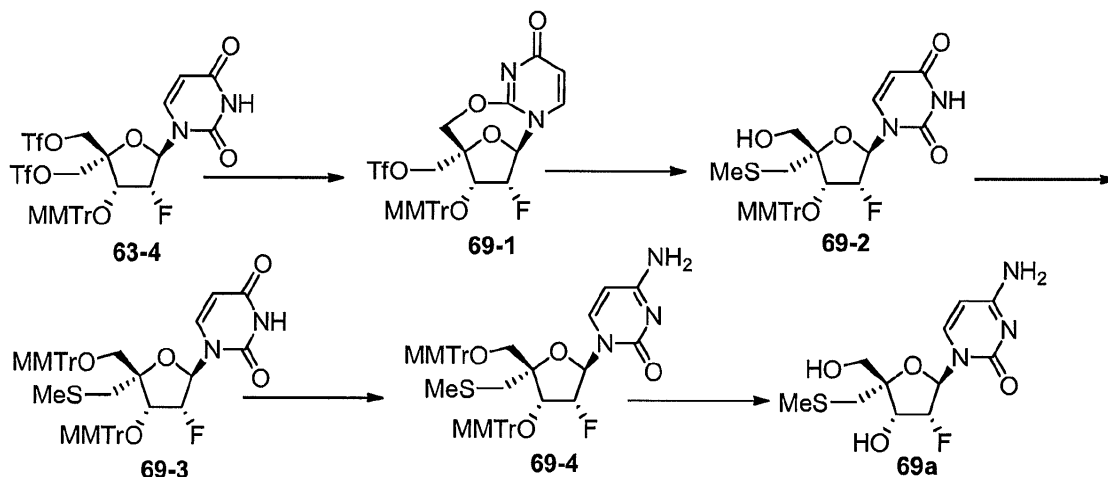
【0538】

実施例 66

20

化合物 (69a) の調製

【化 205】



30

【0539】

(69-1) の調製: 63-4 (3.0g、3.69mmol) をトルエンと2回共エバポレーションした。得られたビスートリフラートを無水DMF (20mL) に溶解した。溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中60%; 177mg、0.43mmol) で処理した。反応物をR. T. で1時間攪拌した (TLC (PE: EA = 2:1) は、ビスートリフラートが完全に消失し、2', 5'-無水中間体が生成していることを示した。)。反応混合物をさらに何ら後処理することなく次工程に使用した。

40

【0540】

(69-2) の調製: 上記攪拌反応混合物に、窒素下 NaSMe (9.0g、0.13mmol) および 15-クラウン-5 (4.87g、22.14mmol) を0℃で加えた。溶液をR. T. で2時間攪拌した (TLC (PE: EA = 1:1) は、反応が完結していることを示した)。反応物を水で停止させた。混合物を EtOAc により抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水した。混合物を濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE: EA = 5:2) 上で精製して、69-2 (1.23g、59

50

． 0 %) を白色の泡状物として得た。

【0541】

(69-3) の調製：69-2 (1.34 g、2.32 mmol) の無水 DCM (10 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 MMTriCl (1.32 g、4.64 mmol)、AgNO₃ (1.17 g、6.96 mmol) およびコリジン (1.41 g、11.6 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を R. T. で 1 時間攪拌した (TLC (PE:EA=1:1) は、反応が完結していることを示した)。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=8:1) 上で精製して、69-3 (1.31 g、66.5%) を白色の泡状物として得た。

【0542】

(69-4) の調製：69-3 (900 mg、1.06 mmol) の無水 MeCN (9 mL) 中溶液に、窒素下 DMA P (259 mg、2.12 mmol)、TEA (214 mg、2.12 mmol) および TPSCl (640 mg、2.12 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を R. T. で 2 時間攪拌した (TLC (DCM:MeOH=10:1) は、反応が完結していることを示した)。NH₄OH (10 mL) を加え、反応混合物をさらに 1 時間攪拌した (LCMS は、反応が完結していることを示した)。溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を 1 M HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水した。混合物を濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM:MeOH=70:1) 上で精製して、69-4 (870 mg、68.5%) を白色の固体として得た。

【0543】

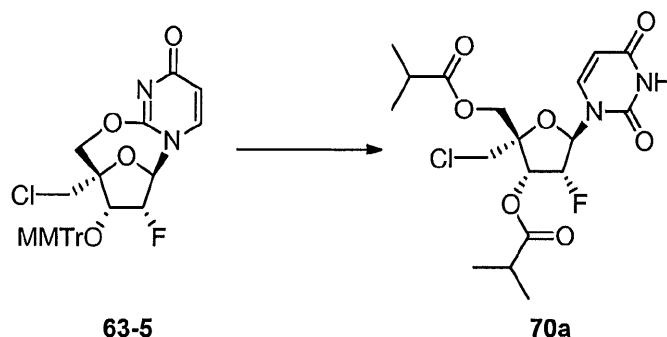
(69a) の調製：69-4 (800 mg、0.95 mmol) を 80% HOAc 水溶液 (50 mL) に溶解した。反応混合物を 75℃ に一晩加熱した (LCMS は、反応が完結していることを示した)。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラム (DCM:MeOH=15:1) 上で精製して、69a (180 mg、62.5%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.05 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 3.2Hz J = 15.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 4.8Hz, J = 53.6Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 5.2Hz J = 17.6Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.0Hz, 2H), 2.84 (d, J = 14.4Hz, 2H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS: m/z 305.8 [M + H]⁺

【0544】

実施例 67

化合物 (70a) の調製

【化206】



【0545】

63-5 (100 g、182.5 mmol) の MeCN (2 L) 中溶液に、6 N HCl 水溶液 (15 g) を加えた。混合物を 40℃ で 7 時間攪拌し、その後 25% アンモニア溶液 (約 8 g) を用いて pH = 5~6 に中和した。混合物を濾過して固体を得、これを PE によりさらに洗浄して、中間体 (32.2 g、60%) を白色の固体として得た。中間体 (32.2 g、109.5 mmol)、TEA (22.1 g、219 mmol) および DMA P (1.34 g、11 mmol) の MeCN (1 L) 中混合物に、イソ酪酸無水物

(69.2 g、438 mmol)を加えた。混合物をR. T. で3時間撹拌した。反応物を水(200 mL)を加えることにより停止させ、2-Me-THF(800 mL)で抽出した。有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラム(ヘプタン中10%トルエン)により精製して、70a(42.3 g、89%)を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.65 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 2.8, 20.4Hz, 1H), 5.55-5.74 (m, 3H), 4.33-4.41 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.57-2.72 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 12H).

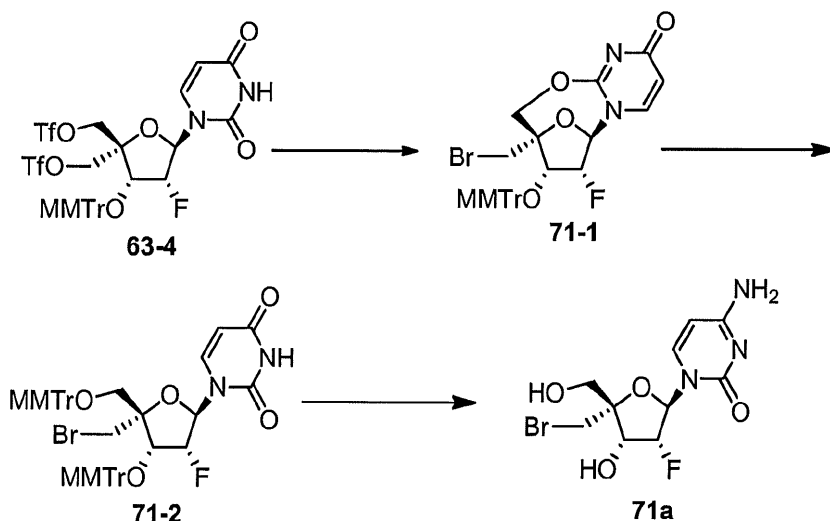
【0546】

実施例68

化合物(71a)の調製

10

【化207】



20

【0547】

(71-1)の調製：63-4(4.2 g、5.17 mmol)のDMF(50 mL)中溶液に、0℃でNaH(60%分散液227 mg、5.7 mmol)を加えた。混合物を0℃で2時間撹拌し、その後LiBr(1.34 g、15.5 mmol)を加えた。混合物をR. T. で一晩撹拌し、EA(150 mL)で希釈し、水およびブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をPE中10%EAで溶出したシリカゲルカラム上で精製して、71-1を黄色の固体として得た(2 g、66%)

30

【0548】

(71-2)の調製：71-1(1.74 g、2.9 mmol)のTHF(20 mL)中溶液に、0℃で1N NaOH(3.2 mL、3.2 mmol)を加え、混合物を0℃で2時間撹拌した。混合物をEA(100 mL)と水(20 mL)との間で分配し、有機層をNa₂SO₄で脱水し、乾固するまでエバポレーションした。残渣をPE中20%EAで溶出したシリカゲルカラム上で精製して、5'-OH誘導体を黄色の固体として得た(1.6 g、90%)。

40

【0549】

5'-OH誘導体(2.3 g、3.76 mmol)の無水DCM(20 mL)中溶液に、コリジン(0.8 g、6.7 mmol)およびMMTrCl(2.7 g、8.7 mmol)を加えた。反応混合物をR. T. で一晩撹拌した。混合物を濾過し、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をPE中10%EAで溶出したシリカゲルカラム上で精製して、71-2を黄色の固体として得た(2.4 g、73%)。

【0550】

(71a)の調製：71-2(2.4 g、2.72 mmol)の無水CH₃CN(30

50

mL) 中溶液に、TPSCl (1.65 g、5.44 mmol)、DMAP (0.663 g、5.44 mmol) および NEt₃ (1.5 mL) を R.T. で加えた。混合物を R.T. で 3 時間攪拌し、28% アンモニア水溶液 (30 mL) を加えた。混合物を 1 時間攪拌した。混合物を EA (150 mL) で希釈し、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで順次洗浄した。溶媒を除去し、残渣を DCM 中 2% MeOH で溶出したシリカゲルカラム上で精製して、シチジン誘導体を黄色の固体として得た (1.5 g、62%)。

【0551】

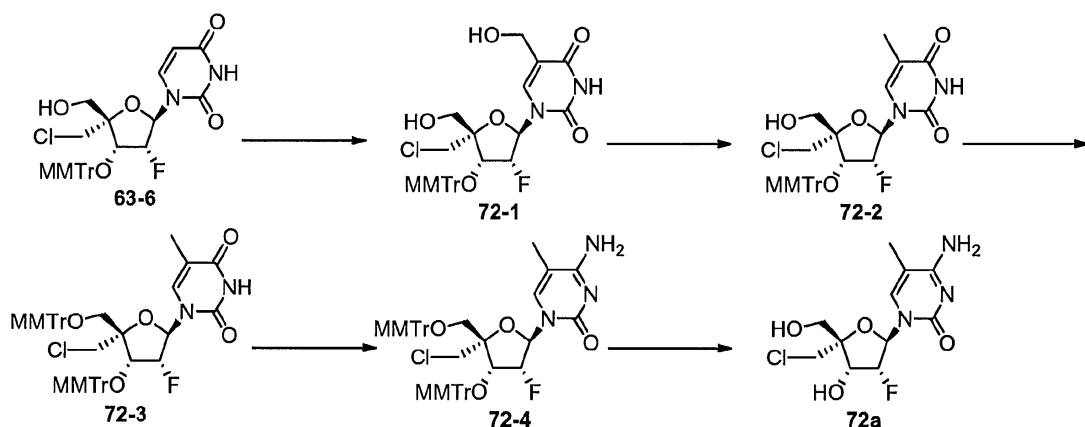
シチジン誘導体 (1.35 g、1.5 mmol) を 80% AcOH (40 mL) に溶解し、混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を溶出液として DCM 中 5% MeOH を用いるシリカゲルカラム上で精製して、71a を白色の固体として得た (180 mg、35%)。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.00 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 3.6Hz, J = 15.6Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 4.8Hz, J = 53.2Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 5.2Hz, J = 16.4Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.2Hz, 1H); ESI-TOF-MS: m/z 337.9 [M + H]⁺.

【0552】

実施例 69

化合物 (72a) の調製

【化208】



【0553】

(72-1) の調製: 63-6 (1.0 g、1.8 mmol) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 中溶液に、TEA (3 mL) および 37% HCHO (3 mL) を加えた。反応混合物を 60 °C で 10 時間攪拌した。反応物を真空下で乾固するまで濃縮し、残渣をシリカゲルカラム上でのカラム (DCM: MeOH = 100:1 ~ 30:1) により精製して、72-1 (470 mg、45%) を白色の泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.4 (s, 1H), 7.27-7.49 (m, 13H), 6.89 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 5.2Hz, J = 23.6Hz, 1H), 3.96-4.07 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), ESI-TOF-MS: m/z 596.9 [M + H]⁺.

【0554】

(72-2) の調製: 72-1 (430 mg、0.72 mmol) のジオキサン (2 mL) 中溶液に、30% CH₃COOH (0.7 mL) および PtO₂ (290 mg) を加えた。反応混合物を H₂ (1 atm) 下 R.T. で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾固するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM: MeOH = 100:1 ~ 30:1) 上で精製して、72-2 (268 mg、64%) を白色の泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.3 (s, 1H), 7.27-7.46 (m, 13H), 6.88 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.78 (d, J = 20.8Hz, 1H), 5.06-5.08 (t, J = 20.8Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 4.2Hz, J = 24.4Hz, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 1.66 (s, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 580.9 [M + H]⁺.

【0555】

(72-3) の調製：72-2 (260 mg、0.45 mmol) の無水 DCM (3 mL) 中溶液に、AgNO₃ (228 mg、1.35 mmol)、コリジン (223 mg、1.8 mmol) および MMTTrCl (456 mg、1.35 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 10 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を乾固するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 50 : 1 ~ 3 : 1) 上で精製して、72-3 (303 mg、80%) を白色の泡状物として得た。

【0556】

(72-4) の調製：72-3 (300 mg、0.35 mmol) の無水 CH₃CN (3 mL) 中溶液に、DMAP (107 mg、0.88 mmol)、TEA (141 mg、1.4 mmol) および TPSCl (106 mg、0.35 mmol) を R. T. で加えた。反応混合物を R. T. で 4 時間攪拌した。NH₄OH (1 mL) を加え、混合物を R. T. でさらに 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を EA および水により分配した。有機層をブラインにより 2 回洗浄し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 50 : 1 ~ 3 : 1) 上で精製して、72-4 (270 mg、90%) を白色の泡状物として得た。

【0557】

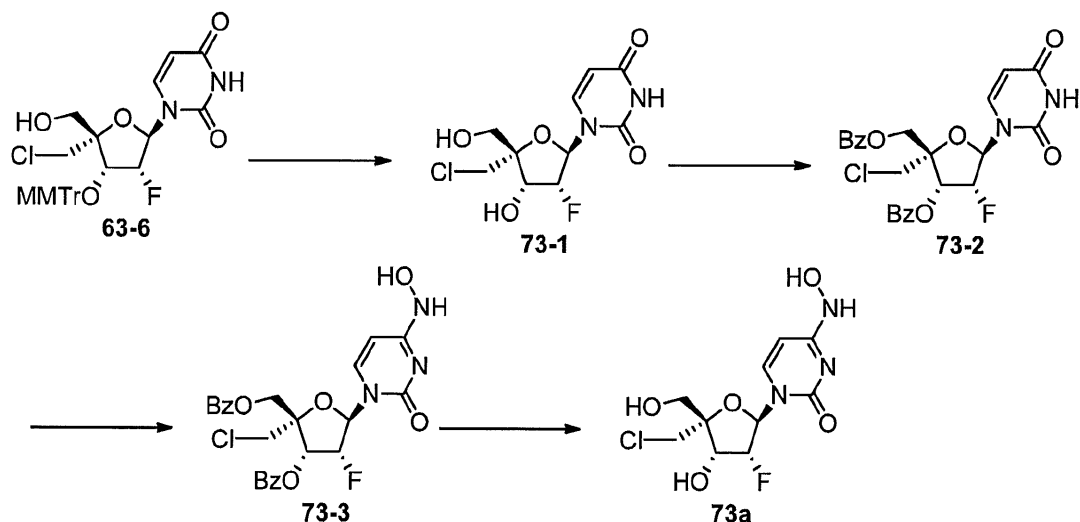
(72a) の調製：60% HCOOH (10 mL) 中の 72-4 (260 mg、0.31 mmol) を R. T. で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を EA で洗浄して、72a (31 mg、32%) を白色粉体として得た。¹H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.85 (d, J = 0.8Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 4.0Hz, J = 15.2Hz, 1H), 5.08-5.22 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 4.8Hz, J = 14.8Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.6Hz, 1H), 3.74-3.84 (m, 3H), 1.94 (d, J = 0.8Hz, 1H). ESI-TOF-MS: m/z 307.9 [M + H]⁺.

【0558】

実施例 70

化合物 (73a) の調製

【化209】



【0559】

(73-1) の調製：ギ酸 (5 mL、水中 80%) 中の 63-6 (600 mg、1.06 mmol) を R. T. で一晩攪拌した。反応の完結を TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) により判定した。溶媒を除去して、粗製の 73-1 (290 mg、93.2%) を得た。

【0560】

(73-2) の調製：73-1 (290 mg、0.98 mmol) のピリジン (5 mL) およびアセトニトリル (5 mL) 中溶液に、BzCl (371 mg、2.65 mmol)

を加えた。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した。反応物をR. T. に加温し、2時間攪拌した。反応の完結をLCMSにより判定した。反応物を水で停止させ、EAで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=200:1)上で精製して、73-2(245mg、49.8%)を白色の固体として得た。

【0561】

(73-3)の調製: 73-2(245mg、0.49mmol)の無水アセトニトリル(2.5mL)中溶液に、TPSCl(394mg、0.98mmol)、DMAP(119.5mg、0.98mmol)およびTEA(98mg、0.98mmol)を加えた。混合物をR. T. で3時間攪拌した。NH₂OH・HCl(68mg、0.98mmol)およびDBU(368mg、1.47mmol)を加え、反応混合物をR. T. で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を1M HCl、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=20:1)上で精製して、73-3(49mg、32.9%)を白色の固体として得た。

【0562】

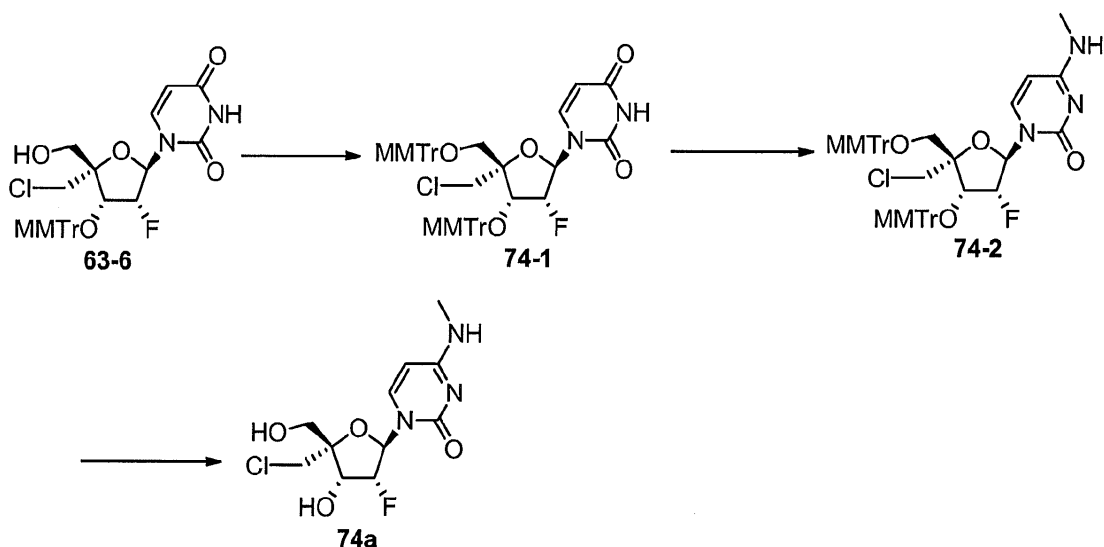
(73a)の調製: NH₃/MeOH(30mL)中の73-3(49mg、0.1mmol)をR. T. で2日間攪拌した。溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=30:1)上で精製して、73a(12.9mg、44.0%)を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.07 (brs, 1H), 9.68 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 6.4Hz, J = 13.6Hz, 1H), 5.94 (d, J = 5.6Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.36 (t, J = 5.2Hz, 1H), 5.16 (dt, J = 5.2Hz, J = 53.6Hz, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.58-3.76 (m, 2H), 3.57-3.58 (m, 2H). ESI-TOF-MS: m/z 308.1 [M - H]⁺.

【0563】

実施例71

化合物(74a)の調製

【化210】



【0564】

(74-1)の調製: 63-6(1.2g、2.12mmol)の無水DCM(20mL)中溶液に、コリジン(750mg、6.51mmol)およびMMTrCl(2.6g、8.5mmol)を加えた。反応混合物をR. T. で一晩攪拌した。反応物を濾過し、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をPE中10%EAで溶出したシリカゲルカラム上で精製して、74-1を黄色の

固体として得た (1.4 g、72%)。

【0565】

(74-2) の調製: 74-1 (600 mg、0.715 mmol) の無水アセトニトリル (6 mL) 中攪拌溶液に、TPSCl (432 mg、1.43 mmol)、DMA P (174 mg、1.43 mmol) および TEA (144 mg、1.43 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。反応の完結を TLC (DCM: MeOH = 10:1) により判定した。CH₃NH₂ (310 mg、10 mmol) を 0℃ で滴下して加えた。反応混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を 1M HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。溶媒を除去し、残渣を分取 - TLC (DCM: MeOH = 10:1) により精製して、74-2 (307 mg、50.45%) を白色の固体として得た。

10

【0566】

(74a) の調製: ギ酸 (10 mL、水中 80%) 中の 74-2 (300 mg、0.352 mmol) を R. T. で一晩攪拌した。反応の完結を TLC (DCM: MeOH = 10:1) により判定した。溶媒を乾固するまで除去した。残渣をメタノール 20 mL に溶解した。アンモニア (0.5 mL) を加え、混合物を R. T. で 5 分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を PE (5x) で洗浄して、74a (103 mg、95.3%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.79 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 4.4Hz, J = 14.8Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 5.73 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.39 (brs, 1H), 5.08 (dt, J = 4.2Hz, J = 53.2Hz, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.54-3.70 (m, 2H), 2.73 (d, J = 4.4Hz, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 308.1 [M + H]⁺.

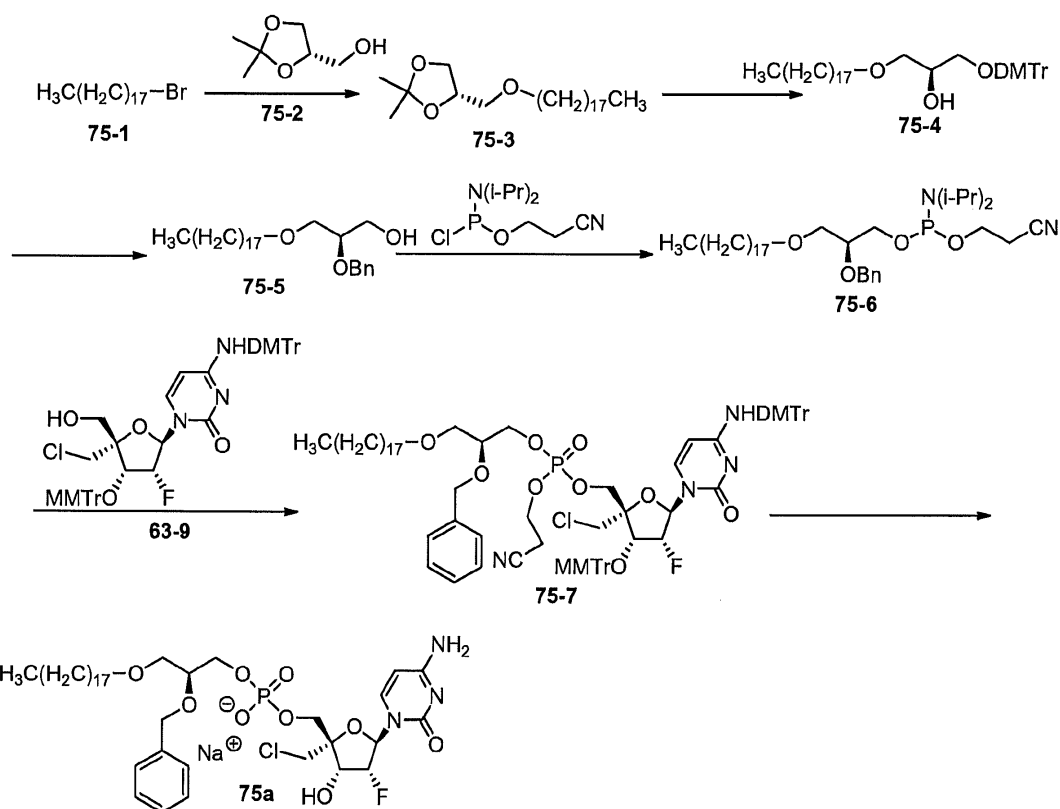
20

【0567】

実施例 72

化合物 (75a) の調製

【化211】



30

40

【0568】

50

(75-3)の調製：75-1 (20.0 g、151 mmol)の無水THF (200 mL)中撹拌溶液に、NaH (7.8 g、196 mmol)を0℃で少しずつ加えた。混合物を1時間撹拌し、75-2 (65.0 g、196 mmol)を0℃で滴下して加えた。混合物をR. T.で10時間撹拌した。反応物を水で停止させ、EAで抽出した。反応物をブラインで洗浄し、有機層を濃縮して、粗製の75-3 (72 g)を得た。

【0569】

(75-4)の調製：粗製の75-3 (72 g、151 mmol)を80%CH₃COOH (300 mL)で溶解し、10時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をEAに溶解し、飽和NaHCO₃およびブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、乾固するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して粗製の間体を得、これを無水ピリジン (80 mL) およびDCM (400 mL) に溶解した。DMTrCl (56.0 g、166 mmol)のDCM (150 mL)中溶液を、0℃で滴下して加えた。混合物をR. T.で10時間撹拌した。反応混合物を乾固するまで濃縮し、残渣をシリカゲル上でのカラム (PE:EA=2:1)により精製して、75-4 (58.5 g、61%)を得た。

【0570】

(75-5)の調製：75-4 (10.0 g、15.5 mmol)の無水DMF (80 mL)中撹拌溶液に、NaH (0.8 g、20 mmol)を0℃で加えた。混合物をR. T.で1時間撹拌し、BnBr (33.8 g、20 mmol)を加えた。反応混合物をR. T.で10時間撹拌した。反応物を水で停止させ、EAで抽出した。反応物をブラインで洗浄し、有機層を濃縮して、粗製の間体 (10.5 g、92%)を白色の泡状物として得た。80%CH₃COOH (100 mL)中の粗製の間体 (10.2 g、13.8 mmol)をR. T.で12時間撹拌した。溶媒を除去した。残渣をEAに溶解し、飽和NaHCO₃およびブラインで順次洗浄し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=3:1)上で2回精製して、75-5 (4.2 g、70%)を白色の泡状物として得た。

【0571】

(75-6)の調製：75-5 (4.0 g、9.2 mmol)の無水CH₃CN (30 mL)中溶液に、DIPEA (6.1 g、47.6 mmol)および2-シアノエチルN, N-ジイソプロピルクロロホスホリタミダイト (2.8 g、11.9 mmol)を加えた。混合物をR. T.で2時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をEAおよび飽和NaHCO₃により分配した。有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=3:1)上で精製して、75-6 (5.1 g、88%)を白色の固体として得た。

【0572】

(75-7)の調製：75-6 (1.0 g、1.6 mmol)および63-9 (925 mg、1.1 mmol)の無水MeCN (1 mL)中溶液に、テトラゾール (12 mL、MeCN中0.45 M、5.5 mmol)をR. T.で滴下して加えた。3時間撹拌した後、TBDPH (0.96 mL、5 M、4.8 mmol)を加えた。反応混合物をR. T.で1時間撹拌した。混合物をEAで希釈し、飽和Na₂SO₃およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=50:1から1:1)により精製して、75-7 (1.1 g、73.3%)を白色の固体として得た。

【0573】

(75a)の調製：60%HCOOH (3 mL)中の75-7 (1.0 g、0.7 mmol)をR. T.で12時間撹拌した。溶媒を除去した。残渣をEAに溶解し、飽和NaHCO₃およびブラインで順次洗浄し、乾燥し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM:MeOH=30:1)上で2回精製して、粗製の75a (510 mg、86%)を白色の泡状物として得た。粗製の75a (275 mg、0.33 mmol)のC₂H₅OH中溶液に、数滴の1N NaOHをpHが約7.0になるまで加えた。混

10

20

30

40

50

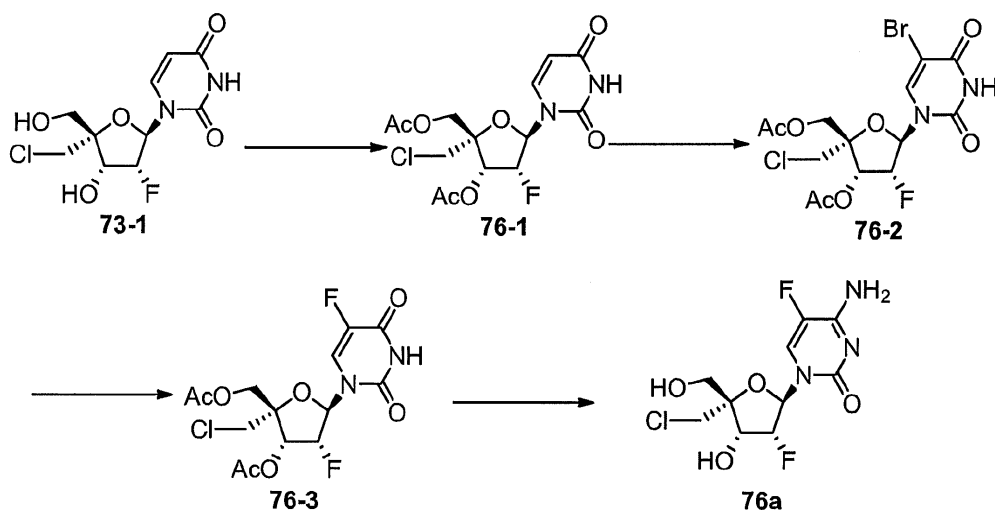
合物を0.5時間攪拌した。混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣をHPLC (MeCNおよび水、中性系) により精製して、75a (ナトリウム塩、170mg、64%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.01 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H), 6.22 (dd, J = 3.6Hz, J = 14.4Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 4.52-4.11 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.21-1.35 (m, 32H), 0.87-0.91 (m, 3H). ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ -0.223. ES I-TOF-MS: m/z 788.3 [M - H]⁺.

【0574】

実施例73

化合物(76a)の調製

【化212】



【0575】

(76-1)の調製: 73-1 (4.1g、13.95mmol)のピリジン(40mL)中溶液に、Ac₂O (3.13g、30.68mmol)をR.T.で加え、混合物を一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE:EA = 3:1) 上で精製して、76-1 (4.0g、75.9%)を得た。

【0576】

(76-2)の調製: 76-1 (1.3g、3.44mmol)のピリジン(20mL)中溶液に、NBS (1.22g、6.88mmol)をR.T.で加え、混合物を一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE:EA = 4:1) 上で精製して、76-2 (1.43g、72.2%)を得た。

【0577】

(76-3)の調製: 76-2 (770mg、1.68mmol)のジオキサン(10mL)中溶液に、N₂雰囲気下Me₆Sn₂ (1.1g、3.36mmol)および(PPh₃)₂PdCl₂ (100mg)を加えた。混合物を80℃で4時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム上で精製して、中間体(400mg、43.96%)を得た。中間体(330mg、0.61mmol)の無水MeCN(3mL)中溶液に、セレクトフルオル(登録商標) (462mg、1.34mmol)をR.T.で加えた。混合物をR.T.で2日間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE:EA = 4:1) 上で精製して、76-3 (100mg、41.5%)を得た。

【0578】

(76a)の調製: 76-3 (100mg、0.25mmol)のMeCN(2mL)中溶液に、DMAP (62mg、0.51mmol)、TEA (51mg、0.51mmol)およびTPSCl (153mg、0.51mmol)を加えた。混合物をR.T.

10

20

30

40

50

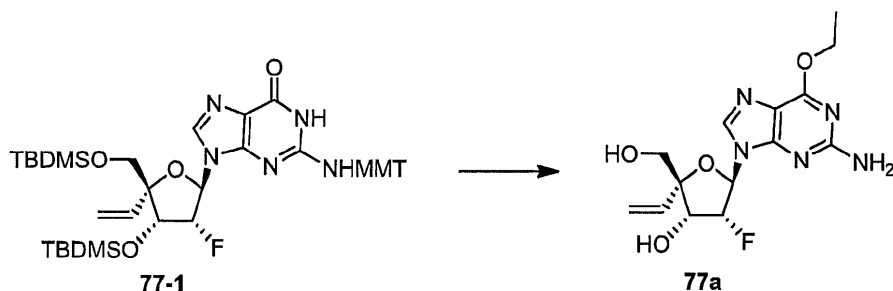
で0.5時間攪拌した。 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.75 mL)を加えた。混合物をR.T.で0.5時間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、1N HClおよびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE:EA=1:1) 上で精製して、中間体 (60 mg、60.1%)を得た。 NH_3/MeOH (5 mL) 中の中間体 (50 mg、0.13 mmol) をR.T.で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (MeOH:DCM=1:10) 上で精製して、76a (30 mg、76.2%)を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.25 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.09 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.00 (dt, J = 4.0Hz, J = 53.2Hz, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.73-3.95 (m, 4H). ESI-TOF-MS: m/z 312.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0579】

実施例74

化合物(77a)の調製

【化213】



【0580】

77-1 (680 mg、0.8 mmol) およびトリフェニルホスフィン (312 mg、1.2 mmol) を、ダイオキシン 5 mL と乾燥エタノール 0.25 mL との混合物に溶解した。ジイソプロピルアザジカルボキシレート (トルエン中40重量%溶液、1.28 mmol) のジオキサン 3 mL 中溶液を加え、混合物をR.T.で2時間攪拌した。混合物を乾固するまでエバポレーションした。残渣をTHF (10 mL) に溶解し、4℃に冷却し、2当量のTHF中TBAFを加えた。混合物をR.T.に加温し、溶媒をエバポレーションした。得られたヌクレオシドを80% HCOOH でR.T.にて3時間処理し、その後酸をエバポレーションした。溶出液としてDCM (950 mL)、MeOH (50 mL) および NH_4OH (2.5 mL) の混合物を使用するアイソクラチックシリカゲルクロマトグラフィーにより単離して、77a (80 mg、30%)を得た。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.06 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.11-6.06 (dd, 1H), 5.98-5.89 (dd, 1H), 5.65-5.64 (d, 1H), 5.34-5.26 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.58-4.50 (dt, 1H), 4.42-4.36 (q, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 1.30 (t, 3H). MS: 384 ($\text{M}-1+\text{HCOOH}$).

【0581】

実施例75

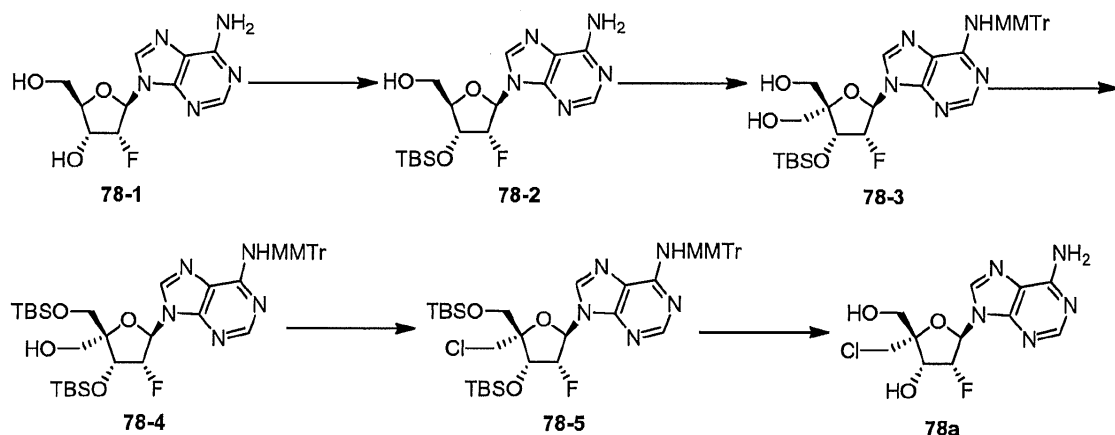
化合物(78a)の調製

10

20

30

【化 2 1 4】



10

【0582】

(78-2) の調製：78-1 (10.0 g、37.17 mmol) の無水ピリジン (100 mL) 中溶液に、イミダゾール (9.54 g、140.4 mmol) および TBS Cl (21.1 g、140.4 mmol) を 25℃ で加えた。溶液を 25℃ で 15 時間攪拌した。溶液を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣を EtOAc (200 mL) に溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 10 : 1 から 2 : 1) により精製して、中間体 (11.8 g、64%) を得た。中間体 (11.8 g、23.7 mmol) の CH₂Cl₂ (150 mL) 中氷冷溶液に、N₂ 下 p-トルエンスルホン酸一水和物 (8.2 g、47.5 mmol) の溶液を少しずつ加えた。混合物を 25℃ で 30 分間攪拌し、その後飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲル (PE/EA = 10 : 1 から 1 : 1) により精製して、78-2 (6.7 g、74%) を固体として得た。

20

【0583】

(78-3) の調製：78-2 (6.7 g、17.5 mmol) の無水ピリジン (50 mL) 中溶液に、N₂ 下 TMS Cl (2.8 g、26.2 mmol) を少しずつ 0℃ で加えた。反応混合物を 25℃ で一晩攪拌した。無水ピリジン (50 mL) 中の AgNO₃ (77.8 g、510 mmol) および MMTr Cl (156.8 g、510 mmol) を、N₂ 下少量ずつ加えた。反応混合物を 25℃ で一晩攪拌した。アンモニア (30 mL) を加え、反応混合物を 30 分間攪拌した。混合物をブフナー漏斗を通して濾過し、濾液を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1 から 2 : 1) により、アミンで保護された誘導体 (6.1 g、53%) を得た。ピリジン (142 mg、1.8 mmol) の無水 DMSO (2 mL) 中溶液に、0℃ で TFA (1.3 mg、0.9 mmol) を滴下して加えた。透明溶液が生成するまで、混合物を 25℃ で攪拌した。その後溶液を、アミンで保護された誘導体 (1.0 g、1.5 mmol) および DCC (0.95 g、4.6 mmol) の無水 DMSO 中溶液中に 0℃ で滴下して加えた。25℃ で 10 時間攪拌を続けた。水 (10 mL) を加え、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、濾液を EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、その後 Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (EA : PE = 10 : 1 から 2 : 1) 上で精製して、アルデヒド誘導体 (850 mg、85%) を得た。アルデヒド誘導体 (2.6 g、4.0 mmol) の 1,4-ジオキサン (30 mL) 中溶液に、37% CH₂O (1.3 g、16.0 mmol) および 2N NaOH 水溶液 (3.0 mL、6.0 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、その後 AcOH で pH = 7 に中和した。反応物に、EtOH (10 mL)

30

40

50

および NaBH_4 (912 mg、24.0 mmol) を加えた。反応物を30分間攪拌し、その後飽和 NH_4Cl 水溶液で停止させた。混合物をEAで抽出し、有機層を Na_2SO_4 で脱水した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA:PE=10:1から2:1) により精製して、78-3 (1.1 g、40%) を黄色の固体として得た。

【0584】

(78-4) の調製: 78-3 (685 mg、1.0 mmol) の無水 CH_3CN (5 mL) および無水ピリジン (5 mL) 中攪拌溶液を、0℃に冷却した。BzCl (126 mg、0.9 mmol) を加え、反応混合物を25℃で攪拌した。1.5時間後、水 (5 mL) を加えた。得られた混合物をDCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を NaHCO_3 の飽和水溶液 (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、減圧下でエバポレーションした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=200:1から50:1) により精製して、Bzで保護された誘導体 (679 mg、86%) を得た。Bzで保護された誘導体 (432 mg、0.55 mmol) の無水DMF (5 mL) 中攪拌溶液に、イミダゾール (258 mg、3.85 mmol) およびTBSCl (240.0 mg、1.65 mmol) を加えた。混合物を15時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、混合物をEAで抽出した。合わせた抽出物を NaHCO_3 の水溶液 (60 mL) およびブライン (60 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、減圧下でエバポレーションして、2つのTBSで保護された誘導体 (680 mg、137%) を得た。2つのTBSで保護された誘導体 (680 mg、0.75 mmol) を無水 CH_3OH (5 mL) に溶解し、 NaOCH_3 (162 mg、3.0 mmol) を加えた。反応混合物を35℃で2時間攪拌した。反応物を80% AcOH (3 mL) で停止させ、DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を NaHCO_3 の水溶液 (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、減圧下でエバポレーションした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA:PE=20:1から3:1) により精製して、78-4 (239 mg、40%) を白色の泡状物として得た。

【0585】

(78-5) の調製: 78-4 (239 mg、0.30 mmol) をトルエンと3回共エバポレーションして、 H_2O を除去した。78-4のDCM (5 mL) 中溶液に、 N_2 下DMAP (182 mg、1.50 mmol) およびTfCl (69 mg、0.45 mmol) を0℃で加えた。混合物を0℃で40分間攪拌した。反応の完結をLCMSにより判定した。混合物を濃縮して、粗製のTf-誘導体 (353 mg) を得た。Tf-誘導体のDMF (5 mL) 中溶液に、 N_2 下LiCl (31 mg、0.76 mmol) を0℃で加えた。混合物を25℃で40分間攪拌した。混合物を NaHCO_3 で洗浄し、EAで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、粗製の78-5 (268 mg) を明黄色オイルとして得た。

【0586】

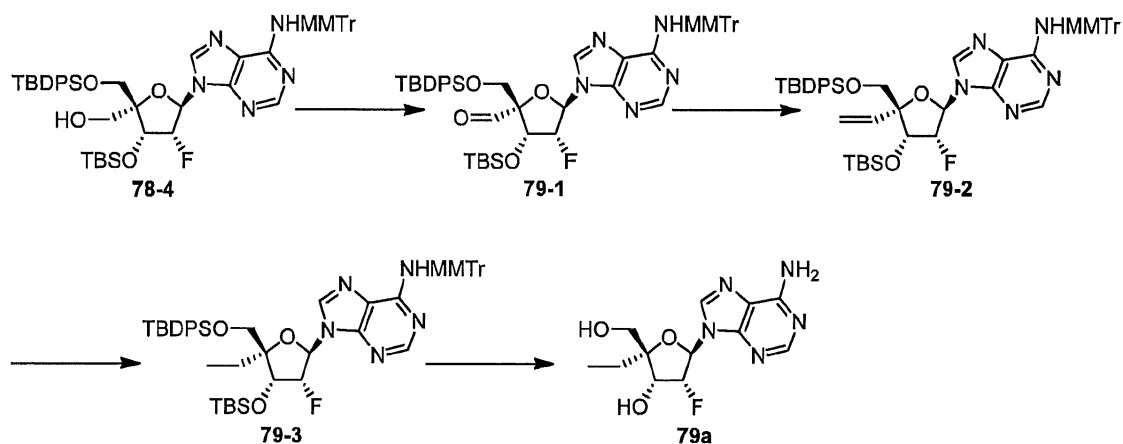
(78a) の調製: 78-5 (268 mg、0.328 mmol) のMeOH (5 mL) 中溶液に、 NH_4F (37 mg、0.984 mmol) を25℃で4時間加えた。溶液を濾過し、乾固するまでエバポレーションした。残渣をHCOOH (20 mL) および H_2O (4 mL) に25℃で溶解した。混合物を25℃で1時間攪拌し、濃縮した。混合物をMeCNに溶解し、分取-HPLCにより精製して、78a (32 mg) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 5.6, 12.4Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.85 (m, 1H). ESI-MS: m/z 317.9 [$M + H$] $^+$.

【0587】

実施例 76

化合物 (79a) の調製

【化 2 1 5】



10

【0588】

(79-1) の調製：78-4 (1.1 g、1.33 mmol) の無水 DCM (6.6 mL) 中溶液に、窒素下 0℃ でデスマーチンペルヨージナン (1.45 g、3.33 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣をメチル-tert-ブチルエーテル (30 mL) で摩砕した。混合物を MgSO₄ のパッドを通して濾過し、有機層が透明になるまで (約 10 分)、有機溶媒を飽和 NaHCO₃ (30 mL) 中の等容量の Na₂S₂O₃ と共に攪拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水した。残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 7 : 1) 上で精製してから、真空で溶媒を除去した後、79-1 (750 mg、75%) を白色の固体として得た。

20

【0589】

(79-2) の調製：メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.74 g、4.89 mmol) の無水 THF (8 mL) 中攪拌溶液に、n-BuLi (1.91 mL、4.89 mmol、THF 中 2.5 M) を -78℃ で滴下して加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。79-1 (750 mg、0.81 mmol) を加え、混合物を 25℃ で一晩攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl (30 mL) で停止させ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションして、明白色の固体を得た。固体をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) により精製して、79-2 (440 mg、60%) を得た。

30

【0590】

(79-3) の調製：79-2 (440 mg、0.48 mmol) の MeOH (8 mL) 中溶液に、水素雰囲気下 Pd/C (500 mg、10%) を R.T. で加えた。混合物を R.T. で 1.5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を乾固するまで濃縮した。粗製の 79-3 (365 mg、83%) をさらに精製することなく次工程に使用した。

【0591】

(79a) の調製：MeOH (50 mL) 中の 79-3 (365 mg、0.40 mmol) に NH₄F (5.6 g、0.15 mmol) を加え、溶液を一晩加熱還流した。反応の完結を LCMS により判定した。混合物を濾過し、濾液を乾固するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 3 : 1) 上で精製して、アミンで保護された誘導体 (173 mg、77%) を白色の固体として得た。ギ酸 (4.4 mL) 中のアミンで保護された誘導体 (100 mg、0.18 mmol) を 25℃ で一晩攪拌した。溶液を乾固するまで濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 1 : 3) 上で精製して、79a (40 mg、90%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.14 (dd, J = 6.0, 12.8 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 3.60 (q, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 0.88 (t, 3H); ESI-MS: m/z 297.9 [M + H]⁺.

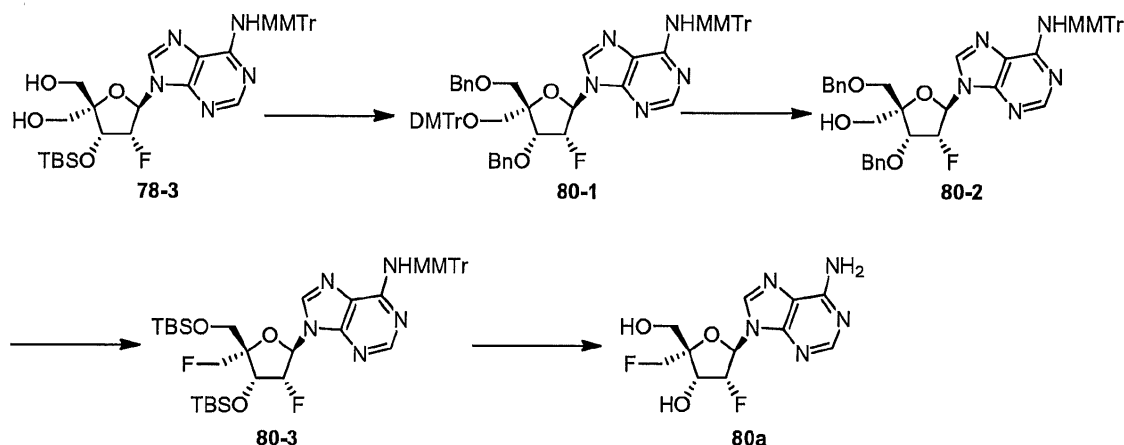
40

【0592】

実施例 77

50

化合物 (80a) の調製
【化 216】



10

【0593】

(80-1) の調製：78-3 (4.4 g、6.4 mmol) の無水ピリジン (5 mL) および DCM (25 mL) 中溶液に、DMTrCl (2.37 g、7.04 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液を N_2 下 0℃ で滴下して加えた。2 時間後、反応物を CH_3OH で停止させ、乾固するまで濃縮した。残渣をシリカゲルのカラム (PE : EA = 100 : 1 から 2 : 1) 上で精製して、DMTr で保護された誘導体 (4.3 g、68%) を得た。1 M TBAF (2.5 mL) 中の DMTr で保護された誘導体 (2.2 g、2.5 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液を 25℃ で 3 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 50 : 1 から 1 : 2) により精製して、ジオール誘導体 (1.86 g、96%) を得た。ジオール誘導体 (1.3 g、1.5 mmol) の無水 THF (5 mL) 中溶液に、NaH (132 mg、3.3 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 1 時間攪拌し、TBI (276 mg、0.75 mmol) および BnBr (558 mg、3.3 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 10 時間攪拌した。反応物を水で停止させ、溶媒をエバポレーションした。混合物を EA およびブラインで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、エバポレーションして、粗生成物を得た。生成物をシリカゲル (PE / EA = 100 : 1 から 3 : 1) により精製して、80-1 (1.4 g、90%) を白色の泡状物として得た。

20

30

【0594】

(80-2) の調製：80-1 (1.3 g、1.23 mmol) の無水 DCM (17 mL) 中溶液に、 $Cl_2CHCOOH$ (1.57 g、12.3 mmol) を -78℃ で加えた。混合物を -20 ~ 10℃ で 40 分間攪拌した。反応物を飽和 $NaHCO_3$ で停止させ、DCM (50 mL) で希釈した。混合物をブラインで洗浄し、有機溶液を Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE / EA = 100 : 1 から 1 : 1) 上で精製して、80-2 (652 mg、70%) を白色の泡状物として得た。

【0595】

(80-3) の調製：80-2 (630 mg、0.84 mmol) の無水 DCM (5 mL) 中溶液に、DAST (1.35 g、8.4 mmol) を -78℃ で加えた。混合物を 0℃ に徐々に加温した。反応物を飽和 $NaHCO_3$ で停止させた。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機溶液を Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE / EA = 100 : 1 から 2 : 1) 上で精製して、80-3 を白色の固体として得た (302 mg、48%)。

40

【0596】

(80a) の調製：80-3 (210 mg、0.28 mmol) および $Pd(OH)_2$ (200 mg) のメタノール (3 mL) 中混合物を、 H_2 (40 psi) で 0℃ にて 20 時間攪拌した。 $Pd(OH)_2$ を濾別し、濾液を乾固するまで濃縮した。残渣をカラム (

50

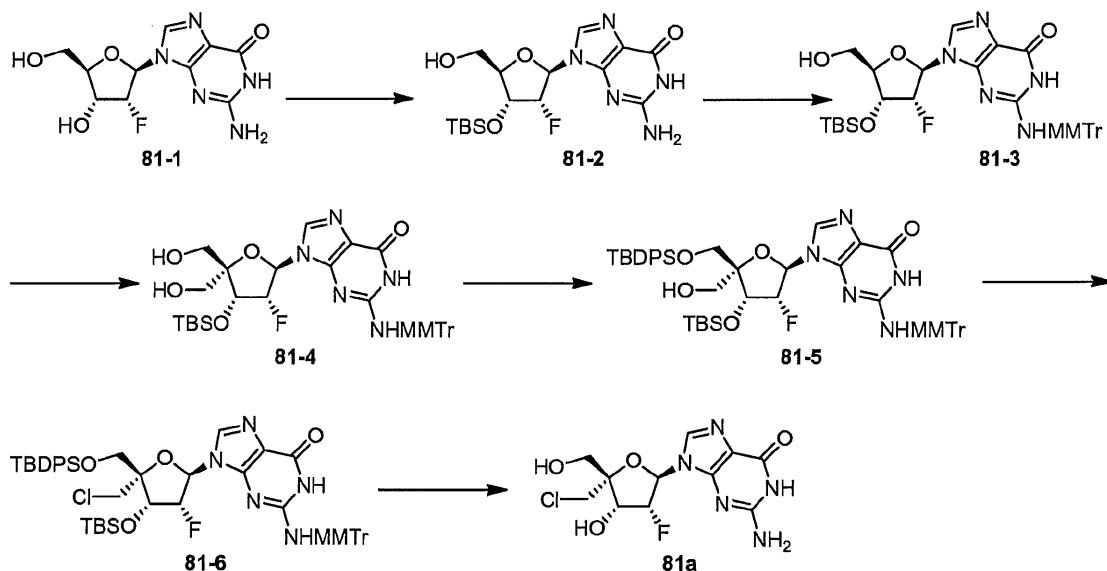
DCM/MeOH = 10 : 1) により精製して、80a (12 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.33 (dd, J = 6.0, 13.2 Hz, 1H), 5.79 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.52-4.80 (m, 3H), 3.80-3.82 (m, 2H). ESI-MS: m/z 302.0 [M + H]⁺.

【0597】

実施例 78

化合物 (81a) の調製

【化217】



【0598】

(81-2) の調製: 81-1 (20.0 g, 70.2 mmol) の無水ピリジン (200 mL) 中溶液に、イミダゾール (19.1 g, 280 mmol) および TBSCl (42.1 g, 281 mmol) を 25℃ で加えた。溶液を 25℃ で 15 時間攪拌し、その後減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、その後濾過した。濾液を乾固するまで濃縮して、TBS で保護された誘導体 (36.4 g, 99%) を得た。TB
S で保護された誘導体 (36.5 g, 71.1 mmol) を THF (150 mL) に溶解した。H₂O (100 mL)、その後 AcOH (300 mL) を加えた。溶液を 80℃ で 13 時間攪拌した。反応物を R. T. に冷却し、その後減圧下で乾固するまで濃縮して、81-2 (31.2 g, 61%) を白色の固体として得た。

【0599】

(81-3) の調製: 81-2 (31.2 g, 78.2 mmol) の無水ピリジン (300 mL) 中溶液に、Ac₂O (11.9 g, 117.3 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 18 時間攪拌した。MMTrCl (72.3 g, 234.6 mmol) および AgNO₃ (39.9 g, 234.6 mmol) を加え、溶液を 25℃ で 15 時間攪拌した。H₂O を加えて反応を停止させ、溶液を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣を EtO
Ac に溶解し、水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して残渣を得、これをシリカゲル (DCM: MeOH = 200 : 1 から 50 : 1) により精製して、MMTr で保護されたアミン誘導体 (35.2 g, 63%) を得た。MMTr で保護されたアミン誘導体 (35.2 g, 49.3 mmol) を NH₃/MeOH (300 mL) に溶解した。混合物を 25℃ で 20 時間攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、シリカゲルカラム (DCM: MeOH = 100 : 1 から 50 : 1) により精製して、81-3 を黄色の固体として得た (28.6 g, 87%)。

【0600】

(81-4) の調製: 81-3 (12.0 g, 17.9 mmol) の無水 DCM (200 mL) 中溶液に、デスーマーチンペルヨージナン (11.3 g, 26.8 mmol) を

0℃で加えた。混合物を0℃で2時間、その後R. T. で2時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃およびNa₂S₂O₃溶液で停止させた。有機層をブライン(2X)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。溶媒をエバポレーションして、アルデヒド(12.6g)を得、これを次工程に直接使用した。アルデヒド(12.6g、18.0mmol)の1,4-ジオキサン(120mL)中溶液に、37%HCHO(11.6g、144mmol)および2N NaOH水溶液(13.5mL、27mmol)を加えた。混合物を25℃で一晩攪拌した。EtOH(60mL)およびNaBH₄(10.9g、288mmol)を加え、反応物を30分間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液で停止させ、その後EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、81-4(7.5g、59%)を黄色の固体として得た。

10

【0601】

(81-5)の調製: 81-4(3.8g、5.4mmol)のDCM(40mL)中溶液に、ピリジン(10mL)およびDMTrCl(1.8g、5.4mmol)を0℃で加えた。溶液を25℃で1時間攪拌した。MeOH(15mL)を加え、溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、MMTrで保護された誘導体(3.6g、66%)を黄色の固体として得た。MMTrで保護された誘導体(3.6g、3.6mmol)の無水ピリジン(30mL)中溶液に、TBDPSCl(2.96g、10.8mmol)およびAgNO₃(1.84g、10.8mmol)を加えた。混合物を25℃で15時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。混合物をEtOAcに溶解し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、その後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、TBDPSで保護された誘導体(3.8g、85.1%)を固体として得た。TBDPSで保護された誘導体(3.6g、2.9mmol)の無水DCM(50mL)中溶液に、無水DCM(18mL)中のCl₂CHCOOH(1.8mL)を加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌した。Cl₂CHCOOH(3.6mL)を-78℃で加えた。混合物を-10℃で30分間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液で停止させ、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、その後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=200:1から50:1)により精製して、81-5(2.2g、80%)を得た。

20

30

【0602】

(81-6)の調製: 81-5(800mg、0.85mmol)の無水DCM(20mL)中氷冷溶液に、ピリジン(336mg、4.25mmol)およびTf₂O(360mg、1.28mmol)を滴下して加えた。反応混合物を0℃で15分間攪拌した。反応物を氷水により停止させ、30分間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水した。溶媒をエバポレーションして、粗製のビス(トリフラート)誘導体を得た。無水DMF(35mL)中のビス(トリフラート)誘導体(790mg、0.73mmol)に、LiCl(302mg、7.19mmol)を加えた。混合物を40℃に加熱し、一晩攪拌した。反応の完結をLCMSにより判定した。溶液をブラインで洗浄し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、残渣をシリカゲルカラム(DCM/MeOH=100:1)上で精製して、81-6(430mg、61%)を得た。

40

【0603】

(81a)の調製: MeOH(85mL)中の81-6(470mg、0.49mmol)に、NH₄F(8.1g、5.92mmol)を加え、溶液を一晩加熱還流した。混合物を濾過し、濾液を乾固するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(DCM/MeOH=20:1)上で精製して、ジオール(250mg、84%)を白色の固体として得た。ギ酸(5mL)中のジオール(130mg、0.21mmol)を25℃で一晩攪拌した。溶液を乾固するまで濃縮し、MeOH(30mL)中の残渣を70℃で一晩攪拌した。反応の完結をLCMSおよびHPLCにより判定した。溶媒を除去し、粗生成物をEt

50

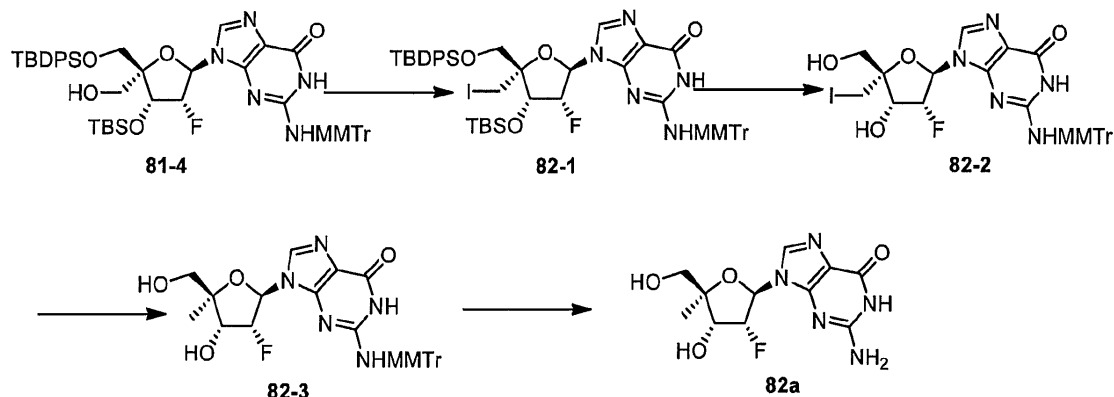
OAcで洗浄して、81a (58mg、81%) を白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.73 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.58 (br, 2H), 6.08 (q, J = 4.8, 9.2Hz, 2H), 5.64 (dt, J = 5.6, 52.8Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.64 (q, 2H). ESI-MS: m/z 333.8 [M+H]⁺, 666.6 [2M+H]⁺

【0604】

実施例79

化合物(82a)の調製

【化218】



【0605】

(82-1)の調製: 81-4 (310mg、0.33mmol)の無水DCM (10mL)中溶液に、DCMにより希釈したピリジン (130mg、1.65mmol)およびTf₂O (139mg、0.49mmol)を0℃で滴下して加えた。混合物を0℃で15分間攪拌した。反応物を氷冷水で停止させた。有機層を分離し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、エバポレーションして、トリフラート誘導体 (420mg粗製物)を得、これを次工程に直接使用した。トリフラート誘導体 (420mg粗製物)の無水ペンタン-2-オン中溶液に、NaI (396mg、2.64mmol)を加えた。混合物を40℃で3時間攪拌し、その後EtOAcで溶解した。有機層をNa₂S₂O₃で2回洗浄し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、エバポレーションして、残渣を得た。残渣をカラム (DCM:MeOH=300:1から100:1)により精製して、82-1 (195mg、2工程で56%)を得た。

【0606】

(82-2)の調製: 82-1 (650mg、0.62mmol)のMeOH (10mL)中溶液に、NH₄F (45.8g、12.4mmol)を加えた。混合物を一晩還流した。混合物を濾過し、乾固するまでエバポレーションした。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH=200:1から20:1)上で精製して、82-2 (250mg、58%)を得た。

【0607】

(82-3)の調製: 82-2 (300mg、0.43mmol)、Et₃N (217mg、2.15mmol)の無水MeOH (10mL)中攪拌溶液に、10%Pd/C (50mg)を加えた。混合物を水素化装置 (30psi水素)中R.T.で一晩攪拌した。触媒を濾別し、濾液をエバポレーションして、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH=200:1から20:1)上で精製して、82-3を白色の固体として得た (180mg、73%)。

【0608】

(82a)の調製: 82-3 (110mg、0.19mmol)をHCOOH (18g)およびH₂O (6g)に25℃で溶解し、1時間攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、MeOH (30mL)に溶解した。混合物を60℃で12時間攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、EtOAc (50mL)に溶解した。混合物を

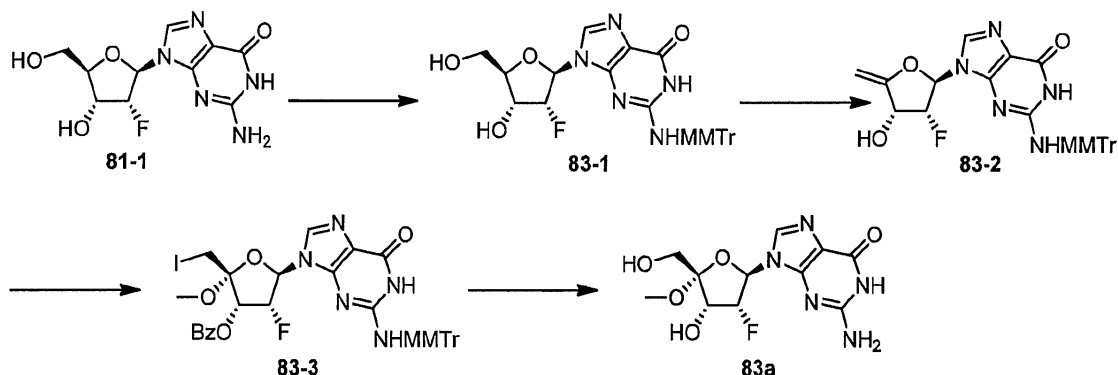
60℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、EtOAcで洗浄して、82aを白色の固体として得た(45.3mg、80%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.00 (s, 1H), 6.11-6.15 (m, 1H), 5.35-5.50 (m, 1H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 1.26 (s, 3H). ESI-MS: m/z 299.76 [M + 1]⁺, 598.66 [2M + 1]⁺.

【0609】

実施例80

化合物(83a)の調製

【化219】



【0610】

(83-1)の調製: 81-1 (5.7g、20mmol)をピリジンと3回共エバポレーションし、その後ピリジン(20mL)に溶解した。混合物を0℃に冷却し、Ac₂O (5.8mL、60mmol)を滴下して加えた。混合物を25℃で10時間攪拌し、その後0℃に冷却した。AgNO₃ (8.5g、50mmol)を、その後MMTrCl (15.5g、50mmol)を少しずつ加えた。混合物を25℃で10時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃で停止させ、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100:1から50:1)により精製して、Acで保護された誘導体(12.1g、93%)を明黄色の固体として得た。Acで保護された誘導体(12.1g)をメタノール性NH₃(飽和)に溶解した。混合物を25℃で14時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム(DCM/MeOH=80:1から30:1)上で精製して、83-1(9.2g、87%)を得た。

【0611】

(83-2)の調製: 83-1 (9.2g、16.5mmol)の乾燥THF(300mL)中攪拌溶液に、イミダゾール(9.0g、132mmol)およびPPh₃(34.8g、132mmol)を加えた。I₂(26.0g、103mmol)のTHF(100mL)中溶液を、N₂下0℃で滴下して加えた。混合物を25℃で18時間攪拌し、その後Na₂S₂O₃溶液で停止させた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(DCM/MeOH=80:1から30:1)上で精製して、ヨウ化物誘導体(10.3g、93%)を明黄色の固体として得た。ヨウ化物誘導体(10.2g、15.3mmol)の乾燥THF(300mL)中攪拌溶液に、DBU(4.7g、30.1mmol)を加えた。混合物を60℃で8時間攪拌した。溶液をNaHCO₃溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE/EtOAc=3:1から1:3)上で精製して、83-2(6.2g、収率76%)を得た。

【0612】

(83-3)の調製: 83-2 (5.42g、10mmol)の無水CH₃OH(100mL)中攪拌溶液に、PbCO₃(13.7g、53.1mmol)を加えた。I₂(12.3g、48.9mmol)のCH₃OH(300mL)中溶液を、0℃で滴下して加えた。混合物を25℃で10時間攪拌した。溶液をNa₂S₂O₃溶液で停止させ、D

CMで抽出した。有機層を NaHCO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、残渣を得た。残渣をHPLC（水中0.1% HCOOH および MeCN ）により精製して、所望のメトキシル誘導体（2.4 g、34%）を得た。メトキシル誘導体（2.4 g、3.4 mmol）の乾燥ピリジン（20 mL）中攪拌溶液に、 BzCl （723 mg、5.2 mmol）を0℃で滴下して加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。溶液を NaHCO_3 溶液で停止させ、 EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。シリカゲルカラム（ $\text{PE}/\text{EtOAc}=5:1$ から $1:1$ ）により精製して、83-3（2.1 g、77%）を白色の固体として得た。

【0613】

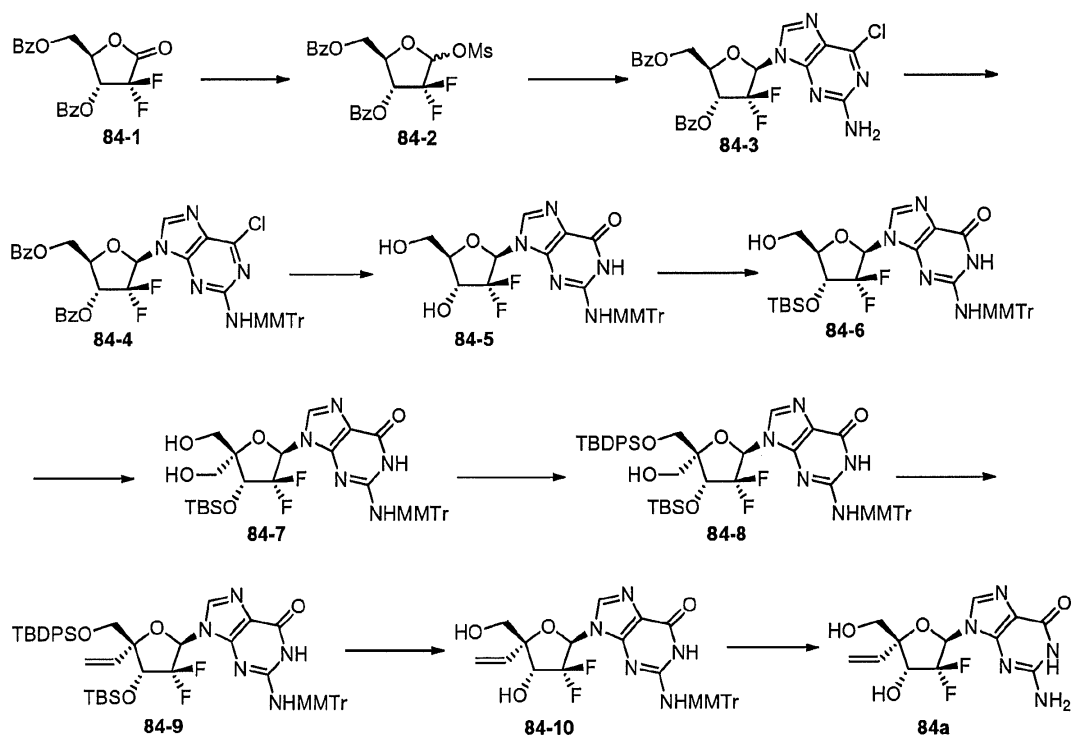
（83a）の調製：83-3（2.0 g、2.5 mmol）、 BzONa （3.6 g、25 mmol）および15-クラウン-5（5.5 g、25 mmol）をDMF（50 mL）に懸濁した。混合物を110～125℃で5日間攪拌した。沈殿物を濾別し、濾液をEAで希釈した。溶液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム（ $\text{PE}/\text{EA}=10/1$ から $2/1$ ）上で精製して、粗製のBzで保護された誘導体（1.6 g、80%）を得た。Bzで保護された誘導体（1.6 g、2.0 mmol）をメタノール性アンモニア（100 mL）に溶解し、混合物を25℃で20時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム（ $\text{DCM}/\text{MeOH}=100:1$ から $20:1$ ）により精製して、ジオール誘導体を白色の固体として得た（410 mg、35%）。ジオール誘導体（200 mg、0.34 mmol）を HCOOH （24 g）および H_2O （6 g）に25℃で溶解し、混合物を25℃で1時間攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、 MeOH （30 mL）に溶解した。混合物を60℃で12時間攪拌した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、 EtOAc （50 mL）に溶解した。混合物を60℃で1時間攪拌した。その後混合物を濾過し、 EtOAc で洗浄して、83aを白色の固体として得た（46.1 mg、43%）。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ 7.92 (s, 1H), 6.22 (dd, $J = 1.6, 18.8\text{Hz}$, 1H), 5.17-5.32 (m, 1H), 4.89-4.91 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.44 (s, 3H). ESI-MS: m/z 316.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0614】

実施例 81

化合物（84a）の調製

【化 2 2 0】



10

20

【0615】

(84-2) の調製：84-1 (100.0 g、265.9 mmol) の乾燥 THF (1000 mL) 中攪拌溶液に、 N_2 下 $Li(O-t-Bu)_3AlH$ (318.9 mL、318.9 mmol) を $-78^\circ C$ で加えた。混合物を $-78^\circ C$ で 1 時間、その後 R. T. で 1 時間攪拌した。反応混合物を $-50^\circ C$ に冷却し、氷および飽和 NH_4Cl 溶液で停止させた。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、1'-OH 誘導体 (100.5 g、265.9 mmol) の乾燥 DCM (600 mL) 中攪拌溶液に、 NEt_3 (110 mL) および $MsCl$ (45.5 g、298.0 mmol) を $0^\circ C$ で滴下して加えた。混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。混合物を氷水で $0^\circ C$ にて停止させ、DCM で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、シリカゲルカラム (PE:EA = 50:1 から 5:1) 上で精製して、84-2 (113.4 g、収率：93.9%) を白色の固体として得た。

30

【0616】

(84-3) の調製：化合物 6-クロロ-9H-プリン-2-アミン (70.1 g、414.7 mmol)、HMDS (480 mL) および $(NH_4)_2SO_4$ (0.8 g) の懸濁液に、乾燥 DCE (400 mL) を加えた。混合物を N_2 下 18 時間還流し、その後 R. T. に冷却した。シリル化 2-アミノ-6-クロロプリン溶液に、84-2 (78.0 g、171.1 mmol) および $TMSOTf$ (60 mL、331.9 mmol) を加えた。混合物を一晩還流し、濃縮し、 $NaHCO_3$ 溶液で中和した。得られた沈殿物を濾過し、濾液を EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。シリカゲルカラム (PE:EA = 5:1 から 2:1) 上でのクロマトグラフィーにより、84-3 (10.8 g、収率：11.9%) を明黄色の固体として得た。

40

【0617】

(84-4) の調製：84-3 (30.0 g、56.6 mmol) の DCM (300 mL) 中懸濁液に、 $MMTrCl$ (34.9 g、113.2 mmol) および $AgNO_3$ (19.3 g、113.2 mmol) を加えた。反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、コリジン (18.0 g、150 mmol) を加えた。得られた懸濁液を R. T. で 12 時間攪拌した。

50

懸濁液を濾過した。濾液をDCMで抽出し、 NaHCO_3 溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。シリカゲルカラム (PE : EA = 20 : 1 から 3 : 1) により精製して、84-4 (35.0 g、収率 : 77.9%) を明黄色の固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.94-7.96 (m, 4H), 7.05-7.58 (m, 18H), 6.62-6.67 (m, 2H), 6.55 (dd, $J = 6.0\text{Hz}$, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 4.69-4.76 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 1H), 3.64 (s, 1H). ESI-MS: m/z 802 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0618】

(84-5) の調製 : 84-4 (35.0 g、43.6 mmol) の乾燥 MeOH (400 mL) 中撹拌溶液に、NaOMe (23.5 g、436 mmol) および 2-メルカプト-エタノール (30.6 g、392.4 mmol) を加えた。混合物を一晩還流した。CO₂ で pH を 9~10 に調節した。沈殿物を濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラム (PE : EA = 10 : 1 から 1 : 1) 上で精製して、純粋な 84-5 (24.0 g、収率 95.7%) を明黄色の固体として得た。

【0619】

(84-6) の調製 : 84-5 (24.0 g、41.7 mmol) のピリジン (250 mL) 中溶液に、DMTrCl (28.2 g、83.5 mmol) を 0℃ で加えた。溶液を R. T. で 15 時間撹拌した。MeOH (50 mL) を加え、混合物を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1 から 50 : 1) により精製して、最初の間体 (27.6 g) を黄色の固体として得た。最初の間体 (27.6 g、31.5 mmol) の DCM (200 mL) 中溶液に、イミダゾール (4.3 g、63 mmol) および TBSCl (9.5 g、63 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 12 時間撹拌した。溶液を NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1 から 100 : 1) により精製して、2 番目の中間体 (30.2 g) を黄色の固体として得た。2 番目の中間体 (30.2 g、30.4 mmol) の無水 DCM (50 mL) 中溶液に、無水 DCM (500 mL) 中の Cl_2CHCOOH (20 mL) を加えた。混合物を -78℃ で 1 時間撹拌した。 Cl_2CHCOOH (30 mL) を -78℃ で加えた。混合物を -20℃ で 2 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で停止させ、DCM で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、その後シリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1 から 30 : 1) により精製して、84-6 (18.0 g、62.5%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.16-7.38 (m, 12H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.42 (dd, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.72 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.11-0.13 (m, 6H). ESI-LCMS: m/z 690.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0620】

(84-7) の調製 : 84-6 (7.0 g、10.0 mmol) を、DMP (10.6 g、25 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (100 mL) 中懸濁液に 0℃ で加えた。混合物を 25℃ で 2 時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残渣をジエチルエーテル (100 mL) で摩砕した。混合物を MgSO_4 のパッドを通して濾過した。有機層が透明になるまで (10 分)、有機溶媒を飽和 NaHCO_3 (100 mL) 中の等容量の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ と共に撹拌した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。溶媒を真空で除去して、3 番目の中間体を赤色の固体として得た (6.5 g、95%)。3 番目の中間体 (6.5 g、9.5 mmol) の 1,4-ジオキサン (80 mL) 中溶液に、37% CH_2O (6.0 mL、60 mmol) および 2N NaOH 水溶液 (9.5 mL、19 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 2 時間撹拌し、その後 AcOH で pH 7 に中和した。EtOH (30 mL) および NaBH_4 (3.8 g、100 mmol) を加え、混合物を 30 分間撹拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液で停止させ、その後 EA で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水した。シリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1 から 30 : 1) により精製して、84-7 (4.2 g、58.3%) を黄色

の固体として得た。

【0621】

(84-8)の調製：84-7 (4.2 g、5.8 mmol)のDCM (50 mL)中溶液に、ピリジン (5 mL) およびDMTrCl (1.9 g、5.8 mmol)を-20℃で加えた。溶液を0℃で2時間攪拌した。反応混合物をMeOH (15 mL)で処理し、その後濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1から50 : 1)により精製して、4番目の中間体 (1.3 g)を黄色の固体として得た。4番目の中間体 (1.3 g、1.3 mmol)の無水ピリジン (15 mL)中溶液に、TBDPSCl (1.1 g、3.9 mmol) およびAgNO₃ (0.68 g、4.0 mmol)を加えた。混合物を25℃で15時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、EtOAcに溶解し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水した。シリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1から100 : 1)により精製して、5番目の中間体 (1.4 g)を固体として得た。5番目の中間体 (1.4 g、1.1 mmol)の無水DCM (50 mL)中溶液に、無水DCM (18 mL)中のCl₂CHCOOH (0.7 mL)を加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌した。Cl₂CHCOOH (1.5 mL)を-78℃で加え、混合物を-20℃で1.5時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液で停止させ、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水した。シリカゲルカラム (DCM : MeOH = 200 : 1から50 : 1)により精製して、84-8 (650 mg、11.6%)を白色の固体として得た。

10

【0622】

(84-9)の調製：ピリジン (521 mg、6.59 mmol)の無水DMSO (5 mL)中溶液に、N₂下TFA (636 mg、5.58 mmol)を10℃で滴下して加えた。透明溶液が生成するまで、混合物を攪拌した。この溶液 (0.8 mL)に、N₂下84-8 (650 mg、0.68 mmol) およびDCC (410 mg、2.0 mmol)の無水DMSO (5 mL)中混合物をR. T.で加えた。混合物を20℃で一晩攪拌した。水 (30 mL)を加えた。混合物をDCM (30 mL)で希釈し、濾過した。濾液をDCMで抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (PE : EA = 10 : 1から1 : 1)上で精製して、6番目の中間体 (600 mg)を黄色の固体として得た。メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (714 mg、2.0 mmol)の無水THF (5 mL)中攪拌溶液に、n-BuLi (0.8 mL、2.0 mmol、THF中2.5 M)を-78℃で1分かけて滴下して加えた。0℃で1時間攪拌を続けた。6番目の中間体 (600 mg、0.63 mmol)を混合物に加え、混合物を25℃で15時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl (20 mL)で停止させ、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固するまでエバポレーションして、明黄色オイルを得た。オイルをカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 200 : 1から50 : 1)により精製して、84-9 (250 mg、38.5%)を黄色の固体として得た。

20

30

【0623】

(84-10)の調製：84-9 (250 mg、0.26 mmol)をTHF (5.0 mL)に溶解した。TBAF (131 mg、0.5 mmol)を20℃で加え、2時間攪拌を続けた。溶液を乾固するまでエバポレーションした。残渣をEA (50 mL)に溶解し、水 (2 X)で洗浄した。溶液を乾固するまでエバポレーションし、シリカゲルカラム (PE : EA = 10 : 1から1 : 2)により精製して、84-10 (57.6 mg、36.9%)を白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 1H), 7.15-7.38 (m, 12H), 6.79-6.82 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 2.0Hz, J = 10.0Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 11.2Hz, J = 17.6Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 1.6Hz, J = 17.2Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 1.6Hz, J = 17.2Hz, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 2.0Hz, J = 12.8Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 2.0Hz, J = 12.8Hz, 1H). ESI-LCMS: m/z 602.0 [M + H]⁺.

40

【0624】

(84a)の調製：84-10 (27 mg)の80%ギ酸1.5 mL中溶液をR. T.

50

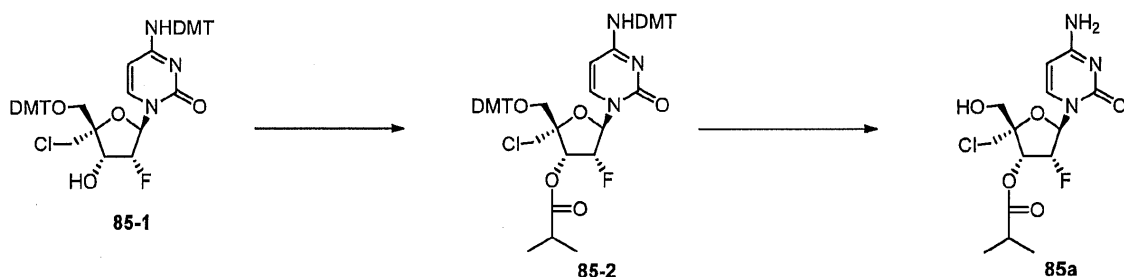
で4.5時間放置し、その後乾固するまで濃縮した。残渣を水と混合し、凍結乾燥した。MeOH (1.5 mL) および TEA (0.1 mL) を加え、混合物を濃縮した。MeOH および EtOAc からの沈殿物を濾過し、EtOAc で洗浄して、84 (9.3 mg) を僅かに琥珀色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.44 (s, 1H), 6.57 (d, J = 10.8Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 17.6Hz, 10.8Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 17.6Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 10.8Hz, 1.6Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 18.4Hz, 17.2Hz, 1H), 3.67 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 12.4Hz, 2.0Hz, 1H); ESI-MS: m/z 328.4 [M - H]⁻.

【0625】

実施例 82

化合物 (85a) の調製

【化221】



【0626】

(85-2) の調製: 85-1 (200 mg; 0.22 mmol) のピリジン (2.5 mL) およびイソ酪酸無水物 (44 μL; 1.2 当量) 中混合物を、R.T. で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (50 mL) と水との間で分配した。有機層を 1 N クエン酸、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。混合物を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーションし、残渣をヘキサン/EtOAc (30 から 100% グラジエント) を使用するシリカカラム (10 g カラム) 上で精製して、85-2 (0.16 g, 75%) を得た。

【0627】

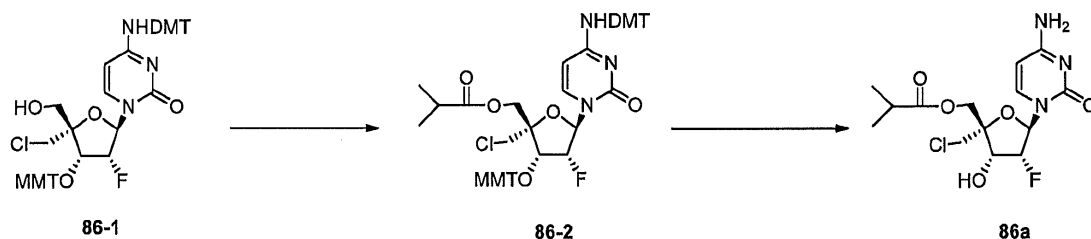
(85a) の調製: 85-2 (0.16 g; 0.16 mmol) の 80% HCOOH 水溶液 (5 mL) 中溶液を、R.T. で3時間撹拌した。溶媒をエバポレーションし、その後トルエンと共エバポレーションした。CH₂Cl₂/MeOH (4~10% グラジエント) を用いるシリカカラム (10 g カラム) 上で精製して、85a (43 mg, 74%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.75 (d, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 6.07 (dd, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 5.55 (dd, 1 H), 5.43 (dt, 1 H), 5.43 (t, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.63 (dd, 2 H), 2.64 (七重線, 1 H), 1.12 (d, 6 H). MS: m/z = 362.1 [M+1]

【0628】

実施例 83

化合物 (86a) の調製

【化222】



【0629】

(86-2)の調製：以下の86-1 (220 mg; 0.22 mmol)、(2.5 mL)、イソ酪酸無水物 (0.13 mL; 3.6 当量)、EtOAc (30 mL) およびヘキサン/EtOAc (30 から 100 % グラジエント) を用い、85-2 を調製するための手順と同様の手順を使用して86-2を調製して、86-2 (175 mg、85 %) を得た。

【0630】

(86a)の調製：以下の86-2 (117 mg; 0.13 mmol)、80 % HCOOH水溶液 (4 mL) およびCH₂Cl₂/MeOH (4 ~ 10 % グラジエント) を用い、85aを調製するための手順と同様の手順を使用して86aを調製して、86a (36 mg、77 %) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.58 (d, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 5.24 (ddd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.22 (dd, 2 H), 3.80 (dd, 2 H), 2.58 (七重線, 1 H), 1.08, 1.07 (2d, 6 H). MS: m/z = 364 [M+1].

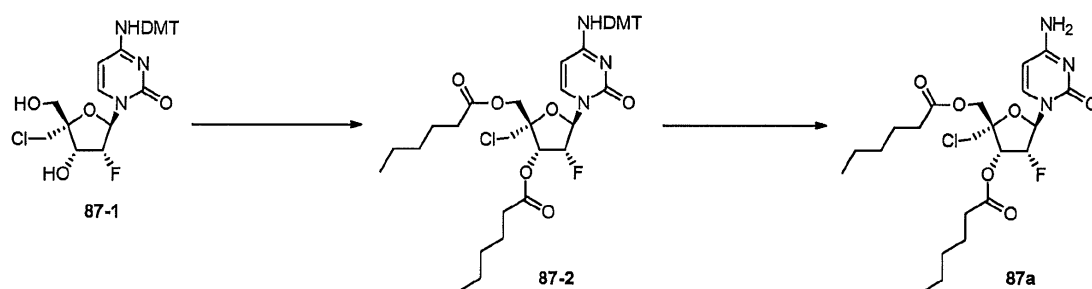
10

【0631】

実施例 84

化合物 (87a) の調製

【化223】



20

【0632】

(87-2)の調製：以下の87-1 (178 mg、0.3 mmol)、ヘキサン酸無水物 (0.14 mL、2 当量)、ピリジン (3 mL) を用い、46-2を調製するための手順と同様の手順を使用して87-2を調製して、87-2 (120 mg、50 %) を得た。

30

【0633】

(87a)の調製：以下の87-2 (120 mg、0.15 mmol)、80 % HCOOH水溶液およびCH₂Cl₂/MeOH (4 ~ 10 % グラジエント) を用い、85aを調製するための手順と同様の手順を使用して87aを調製して、87a (62 mg、85 %) を得た。¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.2 (br, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 6.8 (br, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 5.77 (dd, 1 H), 5.64 (dd, 1 H), 5.51 (ddd, 1 H), 4.43 (dd, 2 H), 3.82 (dd, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 1.64 (m, 4 H), 1.31 (m, 8 H), 0.82 (m, 6 H). MS: m/z = 488 [M-1].

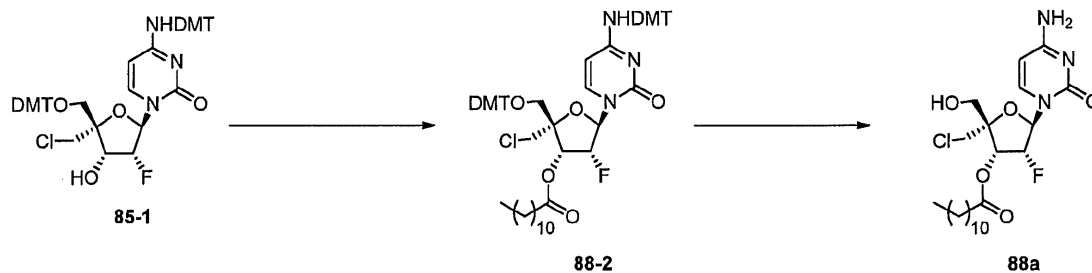
【0634】

実施例 85

化合物 (88a) の調製

40

【化 2 2 4】



【0 6 3 5】

10

(88-2) の調製：以下の85-1 (220 mg; 0.24 mmol)、ピリジン (3 mL)、ドデカン酸無水物 (0.12 g; 1.3 当量)、EtOAc (50 mL) およびヘキサン/EtOAc (25から80%グラジエント) を用い、85-2を調製するための手順と同様の手順を使用して88-2を調製して、88-2 (0.22 g、85%) を得た。

【0 6 3 6】

(88a) の調製：以下の88-2 (0.19 g; 0.17 mmol)、80% HCOOH水溶液 (5 mL) およびCH₂Cl₂/MeOH (4~10%グラジエント) を用い、85aを調製するための手順と同様の手順を使用して88aを調製して、88a (66 mg、82%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.77 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 6.07 (d, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 5.55 (ddd, 1 H), 5.43 (t, 1 H), 3.78 (dd, 2 H), 3.65 (ddd, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.24 (m, 16 H), 0.85 (m, 3 H). MS: m/z = 474 [M-1].

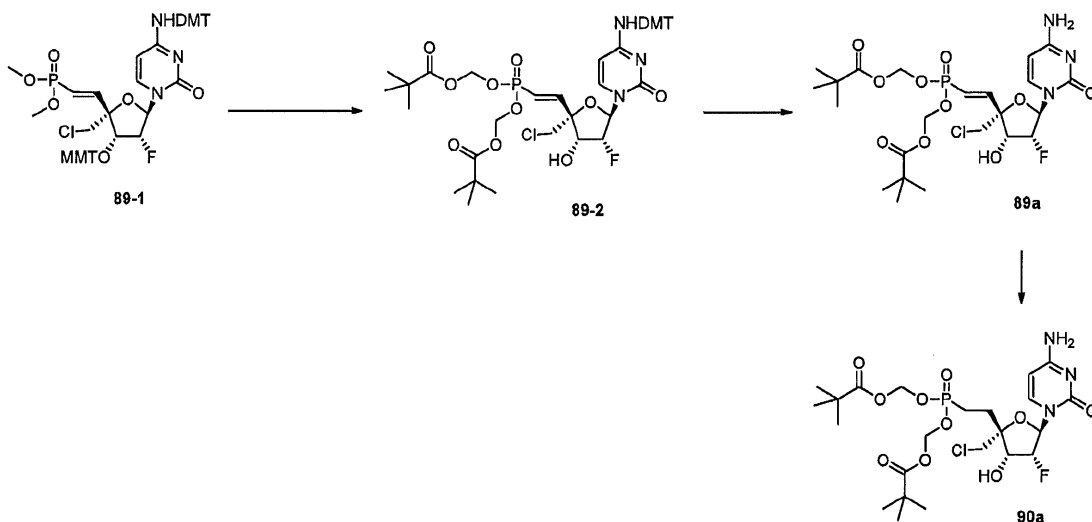
20

【0 6 3 7】

実施例 86

化合物 (89a) および (90a) の調製

【化 2 2 5】



30

40

【0 6 3 8】

(89-2) の調製：89-1 (175 mg; 0.18 mmol) のMeCN (2.5 mL) 中溶液に、0℃でTMSBr (0.28 mL; 10 当量) を加えた。混合物をR. T. で1時間攪拌し、エバポレーションし、水で処理した。得られた白色の固体を濾過し、乾燥し、CH₂Cl₂で洗浄した。その後白色の固体をNMP (2 mL) に溶解し、DIPEA (94 μL; 3 当量) およびピバロイルオキシメチルヨード (84 μL; 3 当量) で処理した。混合物をR. T. で1日間攪拌し、その後水 (20 mL) とtert-ブチルメチルエーテル (TBME; 60 mL) との間で分配した。有機層を飽和NaHCO₃

50

O₃ 水溶液、水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗液をTBME (2 x 20 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、CH₂Cl₂/i-PrOH (2~10 %グラジエント) を用いるシリカカラム (10 g カラム) 上で精製して、89-2 (42 mg、26 %) を得た。

【0639】

(89a) の調製：89-2 の80 % HCOOH 水溶液中溶液を、R. T. で3時間攪拌した。溶媒をエバポレーションし、その後トルエンと共エバポレーションした。CH₂Cl₂/MeOH (4~15 %グラジエント) を用いるシリカカラム (10 g カラム) 上で精製して、89a (17 mg、74 %) を得た。¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.47 (d, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.04 (dd, 1 H), 5.77-5.71 (m, 2 H), 5.53 (m, 4 H), 5.18 (ddd, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 3.77 (dd, 2 H), 1.08 (m, 18 H). ³¹P-NMR (CD₃OD): δ 17.64. MS: m/z = 598 [M+1].

10

【0640】

(90a) の調製：89a (12 mg; 0.02 mmol) のEtOH (1 mL) 中混合物およびPd/C (10 %; 2.5 mg) を、水素の大気圧下一晩攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過した。溶媒をエバポレーションし、生成物をCH₂Cl₂/MeOH (4~17 %グラジエント) 用いるシリカカラム (10 g カラム) 上で精製して、90a (6 mg、50 %) を得た。¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.51 (d, 1 H), 5.79 (d, 1 H), 5.65-5.54 (m, 5 H), 5.20 (ddd, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 3.70 (dd, 2 H), 2.17-2.06 (m, 1 H), 2.02-1.87 (m, 3 H), 1.13 (m, 18 H). ³¹P-NMR (CD₃OD): δ 33.16. MS: m/z = 600 [M+1].

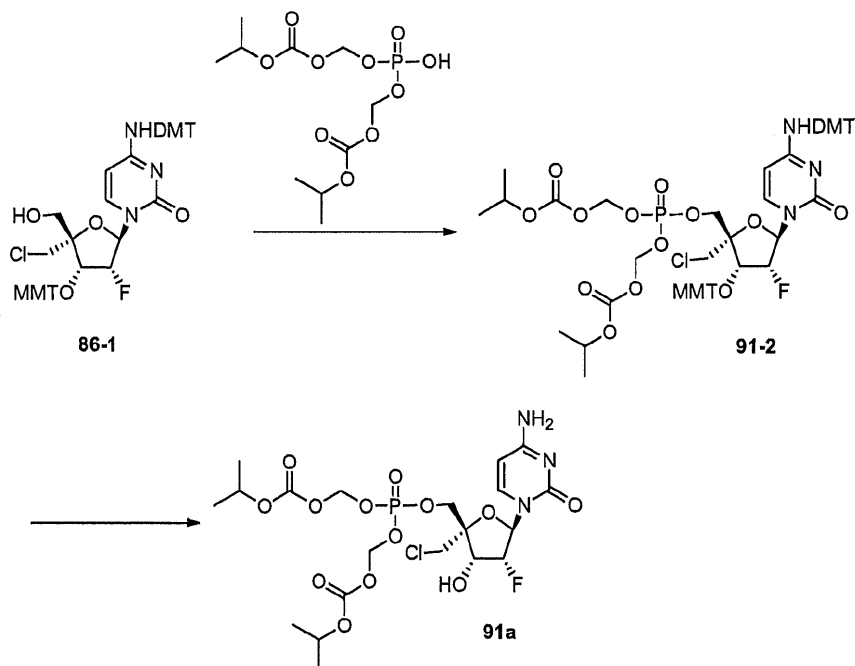
20

【0641】

実施例 87

化合物 (91a) の調製

【化226】



30

40

【0642】

(91-2) の調製：トリエチルアンモニウムビス (イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル) ホスファート (0.33 mmol、ビス (POC) ホスファート 110 mg および Et₃N (0.1 mL) から調製した) のTHF (2 mL) 中溶液に、86-1 (100 mg; 0.11 mmol) を、続いてジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL; 10 当量)、BOP-Cl (140 mg; 5 当量) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (63 mg; 5 当量) を加えた。混合物を R. T. で90分間攪拌し、その後

50

CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。混合物を Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒をエバポレーションし、残渣をヘキサン/ EtOAc (40~100% グラジエント) を用いるシリカカラム (10 g カラム) 上で精製して、91-2 (117 mg、90%) を得た。

【0643】

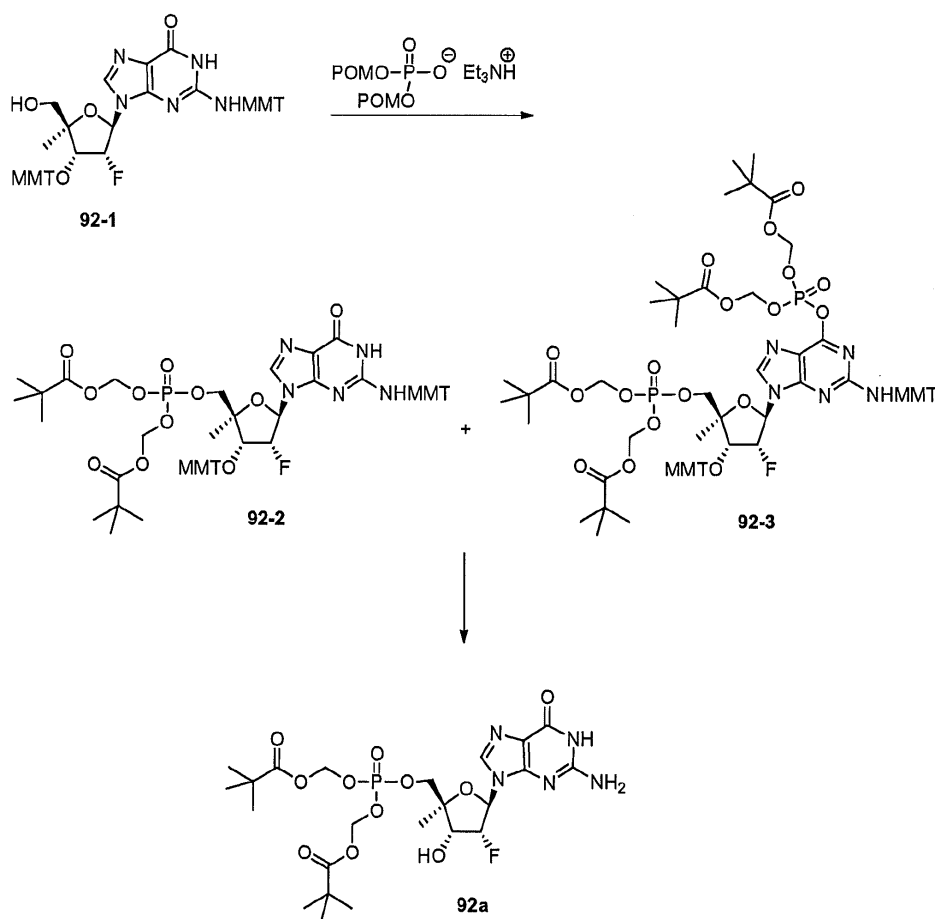
(91a) の調製：以下の91-2 (87 mg; 0.07 mmol)、80% HCOOH 水溶液 (5 mL) および CH_2Cl_2 / MeOH (4~15% グラジエント) を用い、85a を調製するための手順と同様の手順を使用して91aを調製して、91a (36 mg、85%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 7.67 (dd, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.1 (br, 2 H), 5.82 (d, 1 H), 5.62 (m, 4 H), 5.22 (dm, 1 H), 4.98 (br, 1H), 4.89 (m, 2 H), 4.49 (d, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 3.88 (dd, 2H), 1.29 (d, 6 H), 1.28 (d, 6 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3CN): δ -4.49. MS: m/z = 606 $[\text{M}+1]$.

【0644】

実施例 88

化合物 (92a) の調製

【化227】



【0645】

(92-2) および (92-3) の調製：トリエチルアンモニウムビス (POM) ホスファート (0.48 mmol、ビス (POM) ホスファート 176 mg および Et_3N (0.15 mL) から調製した) の THF (2 mL) 中溶液に、92-1 (150 mg; 0.18 mmol) を、続いてジイソプロピルエチルアミン (0.31 mL; 10 当量)、BOP-Cl (229 mg; 5 当量) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (103 mg; 5 当量) を加えた。混合物を R. T. で 90 分間攪拌し、その後 CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。

混合物を Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒をエバポレーションし、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / i\text{-PrOH}$ (2~10% グラジエント) を用いるシリカカラム (10 g カラム) 上で精製して、92-2 (44 mg、21%) および 92-3 (73 mg、28%) を得た。

【0646】

(92a) の調製：92-2 および 92-3 の混合物 (73 mg および 44 mg) ならびに 80% HCOOH 水溶液 (3 mL) を 35℃ で 30 分間加熱した。溶媒をエバポレーションし、その後トルエンと共エバポレーションした。溶媒をエバポレーションし、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (4~10% グラジエント) を用いるシリカカラム (10 g カラム) 上で精製して、92a (40 mg、75%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 10.6 (br, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.44 (br, 2 H), 5.99 (dd, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 5.53-5.27 (2 m, 6 H), 4.39 (dt, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 1.17 (s, 3 H), 1.06, 1.08 (2 s, 18 H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d_6): δ -4.09. MS: m/z = 608 $[\text{M}+1]$.

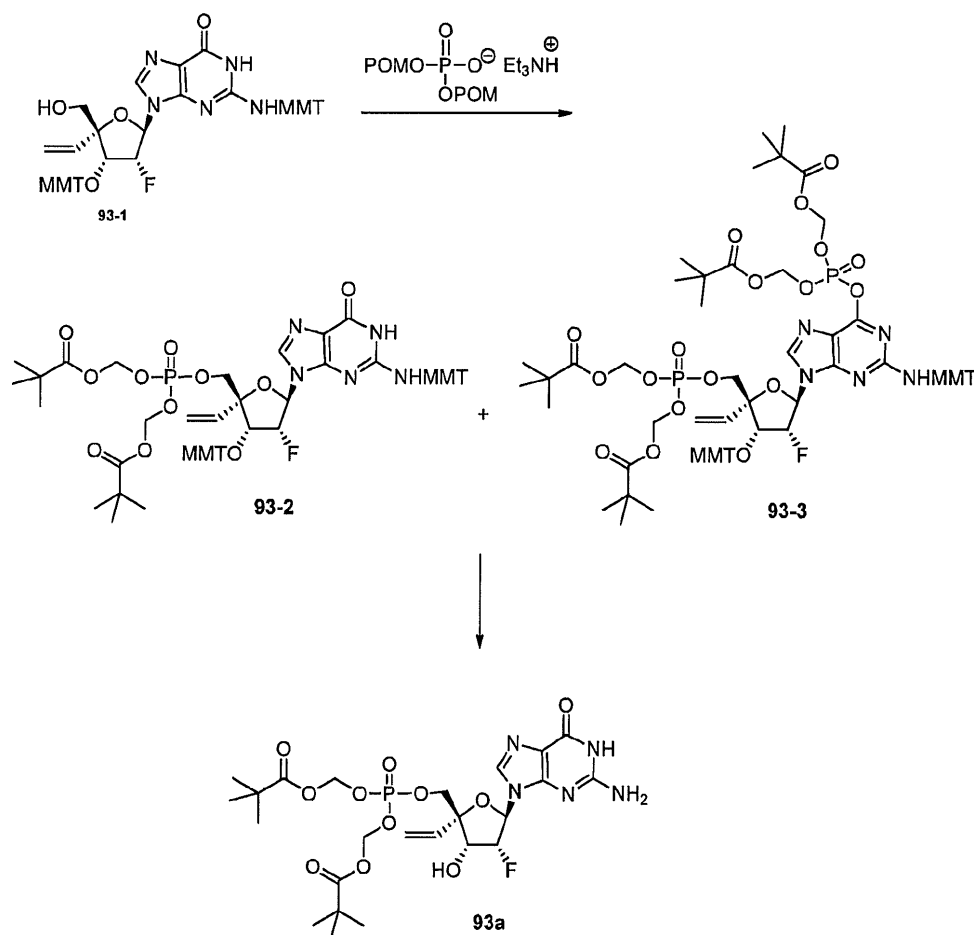
10

【0647】

実施例 89

化合物 (93a) の調製

【化228】



20

30

40

【0648】

(93-2) および (93-3) の調製：92-1 からの 92-2 および 92-3 と同様、THF (3 mL) 中の DIPEA (0.4 mL)、BopCl (290 mg) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (130 mg) を用いて、同様の方法で、93-1 (200 mg; 0.23 mmol) およびビス (POM) ホスファート (230 mg) から 93-2 および 93-3 (各 68 mg および 80 mg) を調製した。

【0649】

(93a) の調製：92-2 および 92-3 からの 92 と同様の方法で、ギ酸を用いて

50

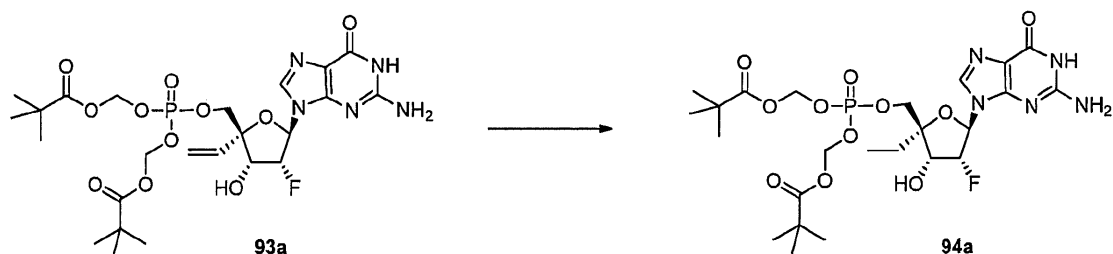
93-2および93-3（各68mgおよび80mg）を93（42mg）に変換した。
¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 7.73 (s, 1 H), 6.46 (br, 2 H), 6.04 (dd, 1 H), 5.91 (dd, 1 H), 5.87 (d, 1 H), 5.48 (d, 4 H), 5.33 (m, 1 H), 5.24 (ddd, 1 H), 4.60 (dt, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 1.07, 1.06, 1.05 (4 s, 18 H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.37. MS: m/z = 620 [M+1].

【0650】

実施例90

化合物(94a)の調製

【化229】



【0651】

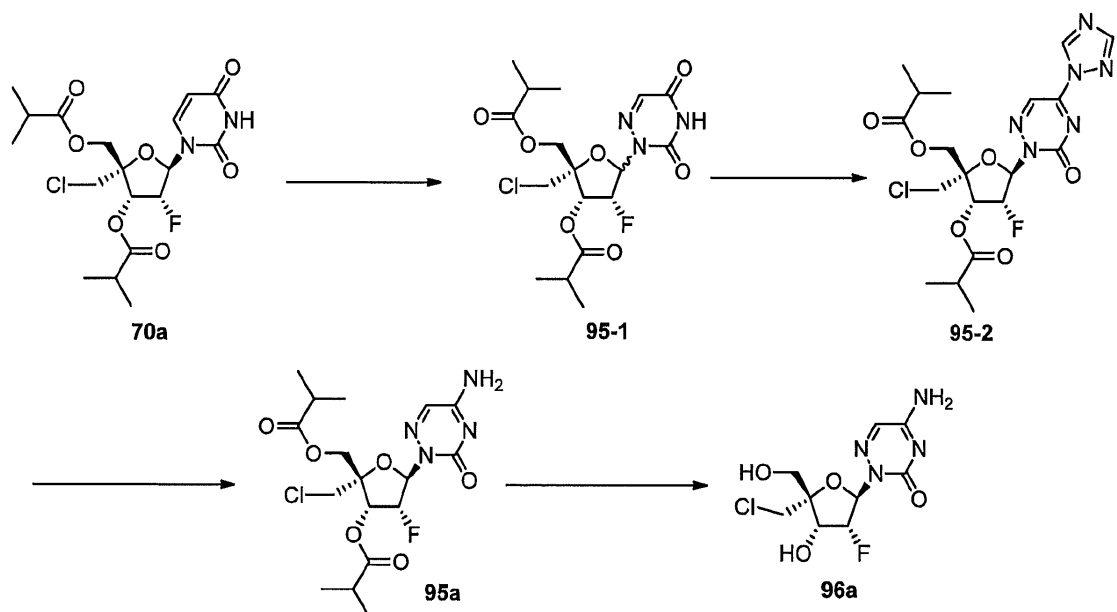
93a（53mg；0.09mmol）のEtOH（2mL）中溶液に、10% Pd/C（10mg）を加えた。混合物を大気圧での水素下1時間攪拌した。混合物をセライト
 パッドを通して濾過し、濾液をエバポレーションした。CH₂Cl₂/MeOH（4～1
 1%グラジエント）を用いるシリカカラム（10gカラム）上で精製して、94a（45
 mg、81%）を得た。¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 10.6 (br, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 6.4 (br, 2 H), 5.97 (dd, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 5.60-5.44 (m, 5 H), 4.37 (m, 1 H), 4.11 (ddd, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.09, 1.06 (2 s, 18 H), 0.81 (7, 3 H); ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.10. MS: m/z = 622 [M+1].

【0652】

実施例91

化合物(95a)および(96a)の調製

【化230】



【0653】

(95-1)の調製：5-アミノ-2H-[1,2,4]トリアジン-3-オン（180mg、1.5mmol）のHMDS中溶液に、触媒量の(NH₄)₄SO₄を加えた。

混合物を5時間加熱還流した。HMD Sをエバポレーションして、粗生成物を得た。粗生成物の無水CH₃CN中溶液に、70a (220mg、0.5mmol) およびTMSOTf (0.45mL、2.5mmol) を加えた。混合物を密封管中24時間加熱還流した。反応物をNaHCO₃で停止させ、EAで希釈した。有機溶媒を除去し、残渣を最初に分取-TLCにより、その後RP-HPLC (水中0.5% HCOOHおよびMeCN) により精製して、純粋な95-1 (100mg、46%) を得た。

【0654】

(95-2) の調製：95-1 (80mg、0.18mmol) の無水CH₃CN中溶液に、1, 2, 4-トリアゾール (911mg、11.7mmol) およびTEA (1.45g、14.4mmol) を加えた。混合物を0℃に冷却し、POCl₃を加えた。反応混合物を25℃で24時間攪拌した。溶媒をエバポレーションし、EAと水とで分配した。有機層を濃縮して、粗製の95-2 (80mg、90%) を得た。

【0655】

(95a) の調製：95-2 (90mg、0.18mmol) を飽和THFアンモニア20mLに溶解した。得られた溶液を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (EA：PE=6：1) 上で精製して、95aを白色の固体として得た (70mg、70%) 。

【0656】

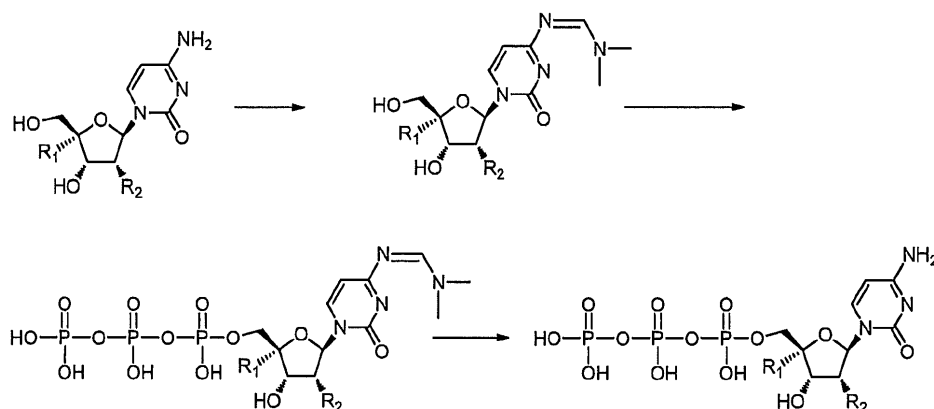
(96a) の調製：95a (70mg、0.16mmol) を飽和MeOHアンモニア20mLに溶解した。得られた溶液を25℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をRP-HPLC (水中0.5% HCOOHおよびMeCN) により精製して、96a (5mg、11%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.57 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 3.6Hz, J = 15.6Hz, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 4.8Hz, J = 16.2Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (d, J = 1.6Hz, 2H). ESI-TOF-MS: m/z 295.1 [M + H]⁺

【0657】

実施例92

化合物(97a-g)の調製

【化231】



【0658】

乾燥ヌクレオシド (0.05mmol) をDMF (3mL) とDMA-DMF (0.04mL、0.1mmol) との混合物に溶解した。反応物を周囲温度で4時間保ち、その後乾固するまでエバポレーションした。残渣をPO(OMe)₃ (0.7mL) とピリジン (0.3mL) との混合物に溶解した。混合物を真空で42℃にて15分間エバポレーションし、その後R. T. に冷却した。N-メチルイミダゾール (0.009mL、0.11mmol) を、続いてPOCl₃ (9μl、0.11mmol) を加えた。混合物をR. T. で20~40分間保った。反応をLCMSにより制御し、対応するヌクレオシド5'-モノホスファートの出現により監視した。反応完結後、ピロホスファートのテトラ

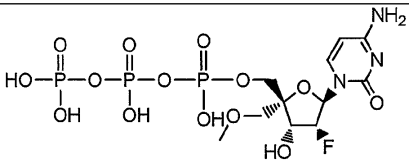
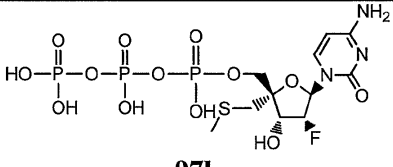
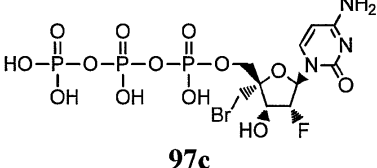
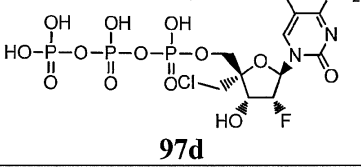
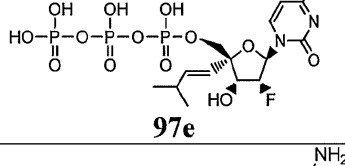
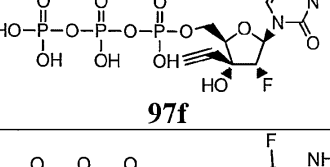
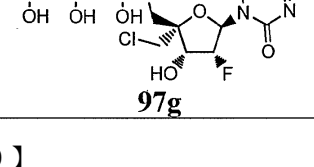
ブチルアンモニウム塩 (150 mg) を、続いて DMF (0.5 mL) を加えて均一溶液を得た。周囲温度で 1.5 時間後、反応物を水 (10 mL) で希釈した。混合物を Q Sepharose High Performance を用いるカラム Hi Load 16 / 10 上にロードし、50 mM TRIS-緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 1 N NaCl の直線グラジエントで分離を行った。トリホスファート (97 a-f) を 75 ~ 80 % B で溶出した。対応する分画物を濃縮した。残渣を 5 % 水酸化アンモニウムに溶解し、R. T. で 15 分間保ち、濃縮した。Synergy 4 ミクロン Hydro-RP カラム (Phenomenex) 上での RP HPLC により脱塩を行った。50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中 0 から 30 % メタノールの直線グラジエントを溶出液として使用した。対応する分画物を合わせ、濃縮し、3 回凍結乾燥して、過剰の緩衝液を除去した。

10

【0659】

【表 4】

表 4－実施例 9 2 から得られたトリホスファート

化合物	MS (M-1)	³¹ P NMR Pα	³¹ P NMR Pβ	³¹ P NMR Pγ
 97a	528.0	-6.71 -6.82(d)	-21.43(t)	-11.35 -11.47(d)
 97b	544.0	-6.25(bs)	-21.45(bs)	-11.44 -11.56(d)
 97c	575.7	-8.86 -9.00(d)	-22.95(t)	-11.81 -11.94(d)
 97d	545.9	-9.41 -9.44(d)	-23.04 (t)	-12.00 -12.13(d)
 97e	552.1	-10.32 -10.44(d)	-23.26(t)	-11.84 -11.96(d)
 97f	508.4	-8.30 (bs)	-22.72(bs)	-11.51 -11.63(d)
 97g	550.1	-9.17 -9.29 (d)	-23.04 (t)	-11.97 -12.09(d)

【0660】

実施例 9 3

化合物 (98 a-e) および (99 a) の調製

乾燥ヌクレオシド (0.05 mmol) を PO(OMe)₃ (0.7 mL) とピリジン (0.3 mL) との混合物に溶解した。混合物を真空で 42 °C にて 15 分間エバポレーションし、その後 R. T. に冷却した。N-メチルイミダゾール (0.009 mL、0.11 mmol) を、続いて POCl₃ (9 μl、0.11 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 20~40 分間保った。反応物を LCMS により制御し、対応するヌクレオシド 5'-モノホスファートの出現により監視した。反応完結後、ピロホスファートのテトラブチルアンモニウム塩 (150 mg) を、続いて DMF (0.5 mL) を加えて、均一溶液を得た。周囲温度で 1.5 時間後、反応物を水 (10 mL) で希釈し、Q Sepha

10

20

30

40

50

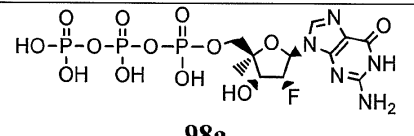
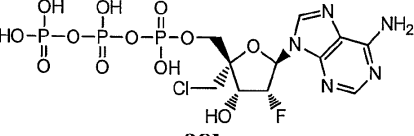
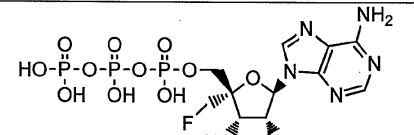
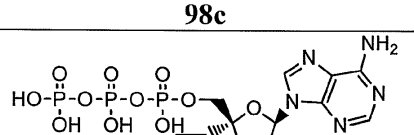
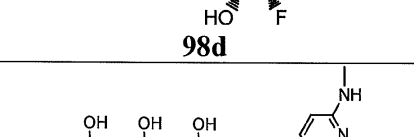
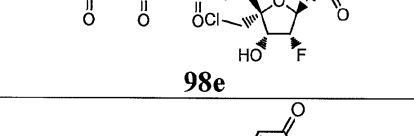
rose High Performanceを用いるカラムHi Load 16/10上にロードした。50mM TRIS-緩衝液 (pH 7.5) 中0から1N NaClの直線グラジエントで分離を行った。トリホスファート (98a-e) を75~80% Bで溶出した。対応する分画物を濃縮した。Synergy 4ミクロンHydro-RPカラム (Phenomenex) 上でのRP HPLCにより脱塩を行った。50mM酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (pH 7.5) 中0から30%メタノールの直線グラジエントを、溶出液として使用した。対応する分画物を合わせ、濃縮し、3回凍結乾燥して、過剰の緩衝液を除去した。

【0661】

【表5】

10

表5-実施例93から得られた化合物

化合物	MS (M-1)	³¹ P NMR P α	³¹ P NMR P β	³¹ P NMR P γ
 98a	538.0	-5.21 -5.33(d)	-20.56(t)	-11.09 -11.20(t)
 98b	556.2	-10.85(bs)	-23.11(bs)	-11.76 -11.88(d)
 98c	540.4	-8.86(bs)	-23.84(t)	-11.68 -11.80(d)
 98d	536.0	-9.35 -9.47(d)	-23.05(t)	-11.60 -11.72(d)
 98e	545.9	-10.54 -10.66	-23.26	-11.80 -11.93(d)
 99a	357.2	1.42(s)	NA	NA

20

30

40

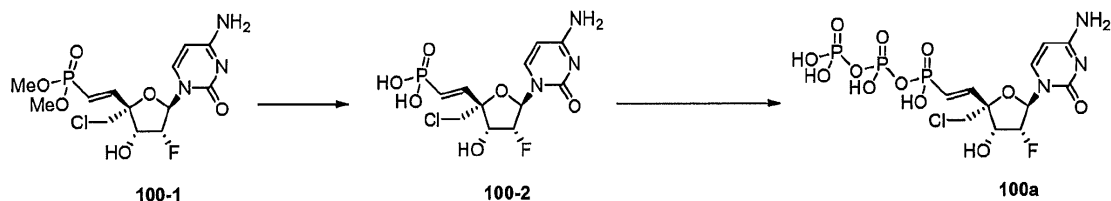
【0662】

実施例94

化合物(100a)の調製

【0663】

【化 2 3 2】



【0 6 6 4】

(100-2) の調製：100-1 (22 mg; 0.055 mmol) のアセトニトリル (0.5 mL) 中氷冷溶液に、TMSBr (80 μ L; 10 当量) を加えた。得られた混合物を R. T. で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水とジエチルエーテルとの間で分配した。水層を Et₂O で洗浄し、重炭酸トリエチルアンモニウム緩衝液で中和し、凍結乾燥して、100-2 のトリエチルアンモニウム塩を得た。

10

【0 6 6 5】

(100a) の調製：100-2 を、ピリジンおよびトルエンと共エバポレーションすることにより無水物にした。無水 100-2 を HMPA (1 mL) に溶解し、1, 1-カルボニルジイミダゾール (32 mg; 0.2 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 6 時間攪拌した。テトラブチルアンモニウムピロホスファート (0.22 g; 約 0.2 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液を加えた。混合物を R. T. で一晩攪拌した。混合物を酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液で希釈し、グラジエント 0~60% B (A: 50 mM TEAA 水溶液、B: MeOH 中 50 mM TEAA) を用いる RP-HPLC により

20

精製し、グラジエント 0~30% B を用いる RP-HPLC により再度精製して、100a を得た。³¹P-NMR (D₂O): δ 3.22 (d, 1P), -8.21 (br, 1P), -22.91 (br, 1P). MS: m/z = 528 (M-1).

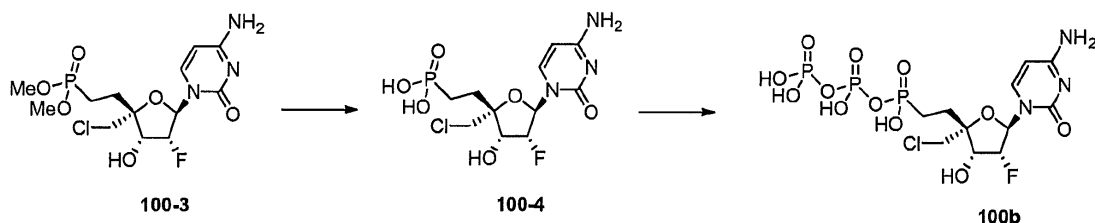
【0 6 6 6】

実施例 9 5

化合物 (100b) の調製

【化 2 3 3】

30



【0 6 6 7】

(100-4) の調製：100-2 の調製にて記載した手順と同様の手順を使用して、TMSBr (0.18 mL) を用いて、アセトニトリル (1.3 mL) 中の 100-3 (54 mg; 0.13 mmol) から 100-4 を調製した。

40

【0 6 6 8】

(100b) の調製：100a の調製にて記載した手順と同様の手順を使用して、DMF (2 mL) 中の CDI (84 mg) およびテトラブチルアンモニウムピロホスファート (0.5 g) を用いて、HMPA (2 mL) 中の 100-4 から 100b を調製した。³¹P-NMR (D₂O): δ 17.90 (d, 1P), -9.00 (d, 1P), -22.91 (t, 1P). MS: m/z = 530 (M-1).

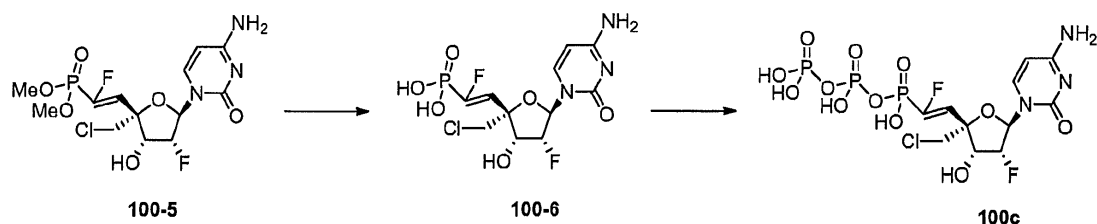
【0 6 6 9】

実施例 9 6

化合物 (100c) の調製

50

【化 2 3 4】



【0 6 7 0】

10

(100-6) の調製：100-2 の調製にて記載した手順と同様の手順を使用して、TMSBr (0.1 mL) を用いて、アセトニトリル (1 mL) 中の 100-5 (40 mg ; 0.09 mmol) から 100-6 を調製した。

【0 6 7 1】

(100c) の調製：100a の調製にて記載した手順と同様の手順を使用して、CDI (50 mg) およびテトラブチルアンモニウムピロホスファート (0.3 g) を用いて、HMPA (1.5 mL) 中の 100-6 から 100c を調製した。³¹P-NMR (D₂O): δ -7.13 (br, 1P), -10.14 (d, 1P), -22.84 (br, 1P). ¹⁹F-NMR (D₂O): δ -117.53 (d, 1F), -197.8 (m, 1F). MS: m/z = 545.5 (M-1).

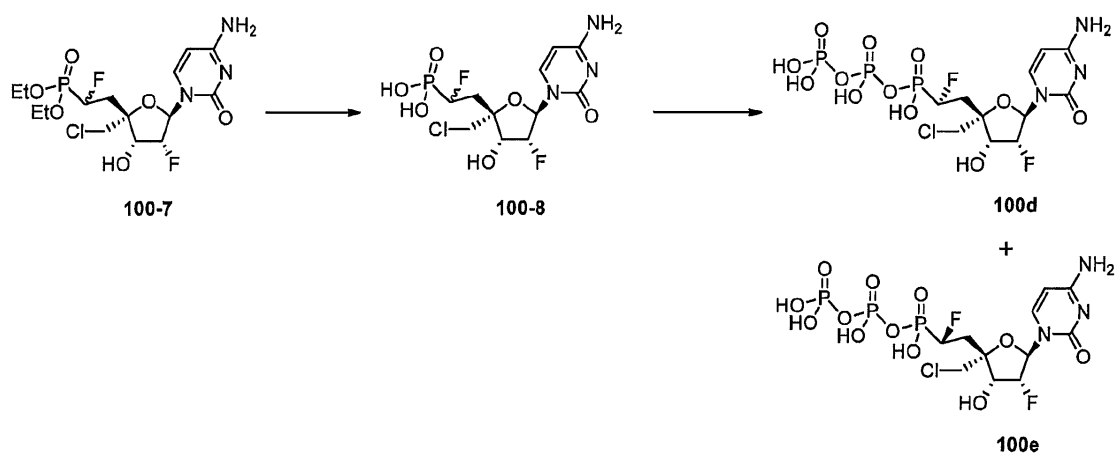
【0 6 7 2】

20

実施例 97

化合物 (100d) および (100e) の調製

【化 2 3 5】



30

【0 6 7 3】

(100-8) の調製：ジアステレオマー 100-7 (35 mg ; 0.08 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 中氷冷溶液に、TMSBr (0.1 mL ; 10 当量) を加えた。得られた混合物を R. T. で一晩攪拌し、その後濃縮した。残渣を水と CH₂Cl₂ との間で分配した。水層を CH₂Cl₂ で洗浄し、重炭酸トリエチルアンモニウム緩衝液で中和し、凍結乾燥して、100-8 のトリエチルアンモニウム塩を得た。

40

【0 6 7 4】

(100d) および (100e) の調製：100-8 を、ピリジンおよびトルエンと共にエバポレーションすることにより無水物にした。無水 100-8 を DMF (1.5 mL) に溶解し、CDI (54 mg ; 0.3 mmol) を加えた。混合物を R. T. で 7 時間攪拌した。テトラブチルアンモニウムピロホスファート (0.3 g ; 約 0.3 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液を加えた。混合物を R. T. で 3 日間攪拌した。混合物を酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液で希釈した。グラジエント 0 ~ 60 % B (A : 50 mM T

50

E A A 水溶液、B : M e O H 中 5 0 m M T E A A) および 0 ~ 4 0 % B を用いる連続した 2 種の R P - H P L C 精製により、1 0 0 d および 1 0 0 e を単一のジアステレオマーとして得た。1 0 0 d : ^{31}P -NMR (D_2O): δ 4.28 (dd, 1P), -6.37 (d, 1P), -22.36 (t, 1P). MS: m/z = 548.1 (M-1).

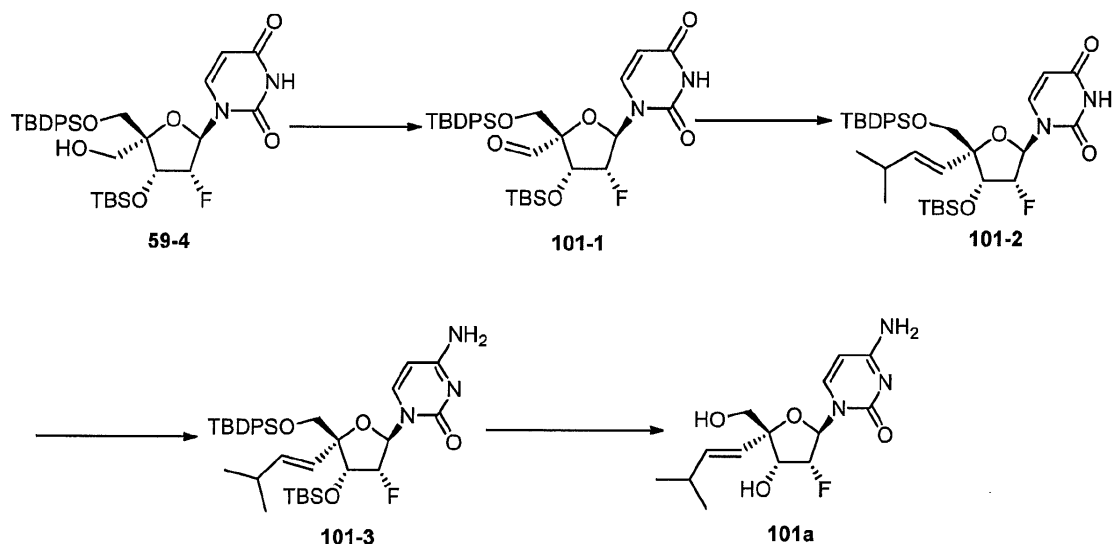
1 0 0 e : ^{31}P -NMR (D_2O): δ 4.13 (dd, 1P), -6.38 (d, 1P), -22.46 (t, 1P). MS: m/z = 548.1 (M-1).

【0675】

実施例 98

化合物 (101a) の調製

【化236】



【0676】

(101-1) の調製: 59-4 (1.5 g、2.39 mmol) の無水 DCM (100 mL) 中溶液に、窒素下デスーマーチンペルヨージナン (5.2 g、11.95 mmol) を 0 °C で加えた。混合物を R. T. で 5 時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液中に注ぎ入れた。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、乾固するまで濃縮して、粗製の 101-1 (1.5 g) を白色の固体として得、これをさらに精製することなく次工程に使用した。

【0677】

(101-2) の調製: ブロモ (イソブチル) トリフェニルホスホラン (4.8 g、12.03 mmol) の無水 THF (8 mL) 中混合物に、窒素下 $t\text{-BuOK}$ (11.2 mL、11.2 mmol) を 0 °C で加えた。混合物を R. T. で 1 時間攪拌した。101-1 (1.0 g、1.6 mmol) の無水 THF (4 mL) 中溶液を、0 °C で滴下して加えた。混合物を R. T. で 3 時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 水溶液で停止させ、DCM で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 5 % EtOAc) により精製して、101-2 (793 mg、74.4 %) を白色の固体として得た。

【0678】

(101-3) の調製: 101-2 (364 mg、0.547 mmol) の無水 CH_3CN (6 mL) 中溶液に、TPSCl (414 mg、1.37 mmol)、DMAP (167 mg、1.37 mmol) および NEt_3 (138 mg、1.37 mmol) を R. T. で加えた。混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。 NH_4OH (6 mL) を加え、混合物をさらに 1 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を分離し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2 % MeOH) により精製して、101-3 (347 mg、95.0 %) を白色の固

体として得た。

【0679】

(101a)の調製：27-3 (347mg、0.52mmol)のMeOH (10mL)中溶液に、NH₄F (1.5g)をR.T.で加えた。反応混合物を12時間還流し、その後濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中10%MeOH)により精製して、101a (87mg、53%)を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.11 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 1.2, 17.6Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 1.6, 11.6Hz, 1H), 5.39 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 3.2, 60.0Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 4.8, 24.4Hz, 1H), 3.70 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 6H). ESI-MS: m/z 626.9 [2M + H]⁺.

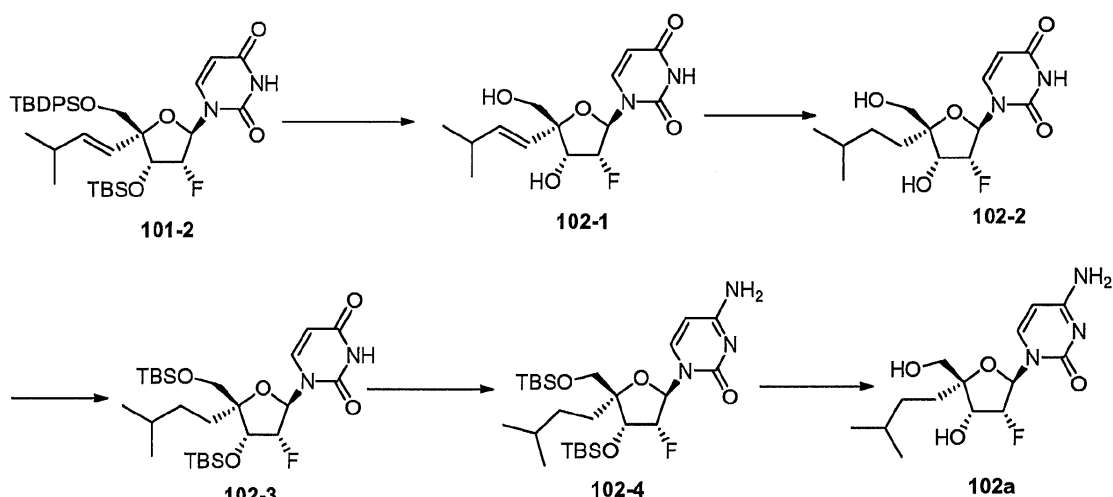
10

【0680】

実施例99

化合物(102a)の調製

【化237】



20

30

【0681】

(102-1)の調製：101-2 (1.0g、1.5mmol)のMeOH (20mL)中溶液に、NH₄F (6g)をR.T.で加え、混合物を一晩還流した。R.T.に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中8%MeOH)により精製して、102-1 (400mg、85%)を白色の固体として得た。

【0682】

(102-2)の調製：102-1 (400mg、1.27mmol)のMeOH (10mL)中溶液に、Pd/C (400mg)をR.T.で加えた。混合物をH₂風船下R.T.で1.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して、102-2 (400mg、99%)を白色の固体として得た。

40

【0683】

(102-3)の調製：102-2 (400mg、1.26mmol)の無水DMF (5mL)中溶液に、イミダゾール (968mg、14.2mmol)およびTBSCl (1.5g、10.0mmol)をR.T.で加えた。混合物を50℃で一晩攪拌した。混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE中10%EA)により精製して、102-3 (676mg、98%)を白色の固体として得た。

【0684】

(102-4)の調製：102-3 (676mg、1.24mmol)の無水CH₃C

50

N (6 mL) 中溶液に、TPSCl (941 mg、13.11 mmol)、DMAP (379 mg、3.11 mmol) および NEt_3 (314 mg、3.11 mmol) を R. T. で加えた。反応物を R. T. で3時間攪拌した。 NH_4OH (1 mL) を加え、反応物を4時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、 NaHCO_3 溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中2% MeOH) により精製して、102-4 (450 mg、67%) を白色の固体として得た。

【0685】

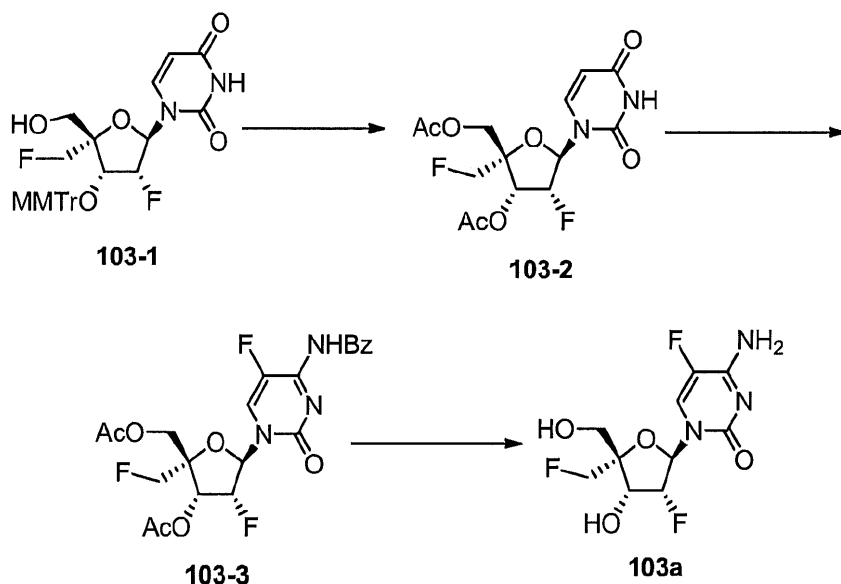
(102a) の調製：102-4 (450 mg、0.83 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、 NH_4F (2 g) を R. T. で加えた。反応混合物を一晩還流した。R. T. に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中8% MeOH) により精製して、102a (166.6 mg、64%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.09 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.05 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 5.89 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.03 (dd, $J = 5.2, 57.2\text{Hz}$, 1H), 4.41 (dd, $J = 4.2, 17.2\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 1.23-1.78 (m, 5H), 0.90 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H). ESI-MS: m/z 631.1 [$2\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0686】

実施例100

化合物(103a)の調製

【化238】



【0687】

(103-2) の調製：80% AcOH 水溶液中の 103-1 (3.8 g、6.9 mmol) を 50°C で4時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中5% MeOH) により精製して、ウリジン誘導体 (1.5 g、78.2%) を白色の固体として得た。ウリジン誘導体 (1.5 g、5.4 mmol) の Py (10 mL) 中溶液に、 Ac_2O (1.38 g、13.5 mmol) を R. T. で加えた。混合物を R. T. で12時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE中20% EA) により精製して、103-2 (1.3 g、68%) を白色の固体として得た。

【0688】

(103-3) の調製：N-(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンズアミド (0.5 g、2.1 mmol) の無水 PhCl (5 mL) 中溶液に、硫酸アンモニウム (6 mg、0.043 mmol) を、続いて HMD S (0

10

20

30

40

50

． 7 g、4． 3 mmol）を加えた。混合物を 130℃に 8 時間加熱した。混合物を真空下で濃縮して 2 mL とし、その後 0℃に冷却した。その後 TMSOTf（310 mg、1． 4 mmol）を加えた。0℃で 10 分間攪拌した後、PhCl（5 mL）中の 103-2（150 mg、0． 4 mmol）を加えた。混合物を 130℃で 10 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を DCM（10 mL）に再度溶解し、水（5 mL）および飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、乾固するまでエバポレーションし、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EA 中 60% PE）により精製して、103-3（30 mg、16%）を白色の固体として得た。

【0689】

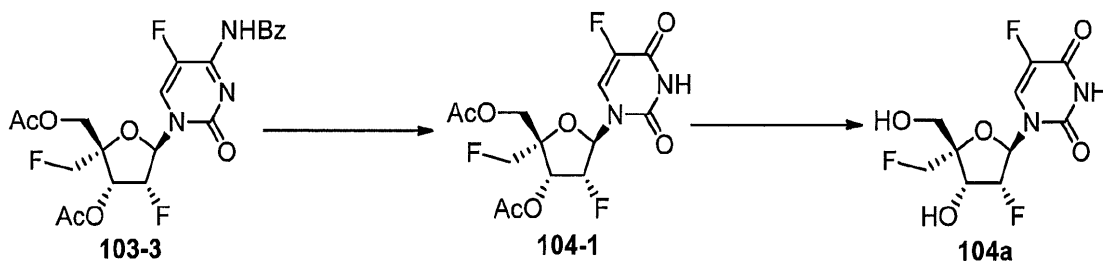
（103a）の調製：103-3（150 mg、0． 34 mmol）の NH₃/MeOH（10 mL）中溶液を、R． T． で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を HPLC 分離（水中 0． 1% HCOOH および MeCN）により精製して、103a（60 mg、60%）を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.28 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.0, 15.2Hz, 1H), 4.99-5.15 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 1.6, 12.0Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 1.2, 12.0Hz, 1H). ESI-MS: m/z 613.1 [2M + Na]⁺.

【0690】

実施例 101

化合物（104a）の調製

【化239】



【0691】

（104-1）の調製：103-3（150 mg、0． 31 mmol）を 80% 酢酸水溶液（3 mL）に溶解した。溶液を 2 時間加熱還流した。混合物を周囲温度に冷却し、水（5 mL）で希釈し、飽和 NaHCO₃ で pH > 7 に中和し、EA で抽出した。有機層を乾燥し、乾固するまでエバポレーションした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE 中 50% EA）により精製して、104-1（80 mg、70%）を白色の固体として得た。

【0692】

（104a）の調製：飽和 NH₃/MeOH（10 mL）中の 104-1（80 mg、0． 22 mmol）を R． T． で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM 中 5% MeOH）により精製して、104a（40 mg、60%）を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.30 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 4.0, 14.0Hz, 1H), 5.13-5.65 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.980-3.95 (m, 2H), 3.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 319.1 [M + Na]⁺.

【0693】

実施例 102

化合物（105a）の調製

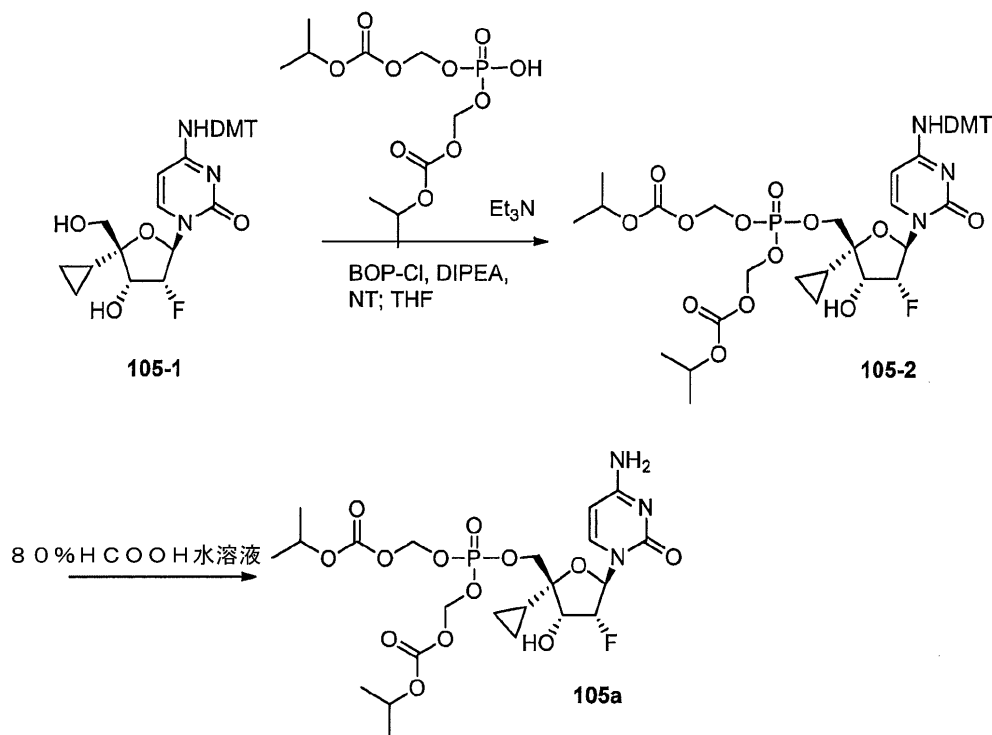
10

20

30

40

【化 2 4 0】



10

20

【0 6 9 4】

(105-2) の調製：トリエチルアンモニウムビス（イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル）ホスファート（0.065 mmol、ビス（POC）ホスファート 22 mg および Et_3N から調製した）の THF 中溶液に、105-1（31 mg；0.05 mmol）を加えた。得られた混合物をエバポレーションし、残渣をピリジンと、続いてトルエンと共エバポレーションすることにより無水物にした。エバポレーションした無水の残渣を THF（1 mL）に溶解し、氷浴中で冷却した。溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（35 μL ；4 当量）を、続いて BOP-Cl（25 mg；2 当量）および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール（11 mg；2 当量）を加えた。混合物を 0℃で 90 分間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。エバポレーションした残渣を CH_2Cl_2 / *i*-PrOH の溶媒系（3～10% グラジエント）を用いるシリカ（10 g カラム）上で精製して、105-2（13 mg、28%）を得た。

30

【0 6 9 5】

(105a) の調製：105-2（13 mg；0.014 mmol）の 80% HCOOH 水溶液（2 mL）中溶液を、R. T. で 3 時間攪拌した。混合物をエバポレーションし、その後トルエンと共エバポレーションした。生成物を CH_2Cl_2 / MeOH の溶媒系（4～15% グラジエント）を用いるシリカ（10 g カラム）上で精製して、105a（7 mg、78%）を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.52 (d, 1 H), 7.28, 7.24 (2 br s, 2 H) 5.92 (dd, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 5.62 (d, 4 H), 4.97 (ddd, 1 H), 4.82 (m, 2 H), 4.38 (dt, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 1.23 (m, 12 H), 1.04 (m, 1H), 0.37 (m, 4 H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d_6): δ -4.51. $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6): δ -199.23 (dt). MS: m/z = 598.4 (M+1).

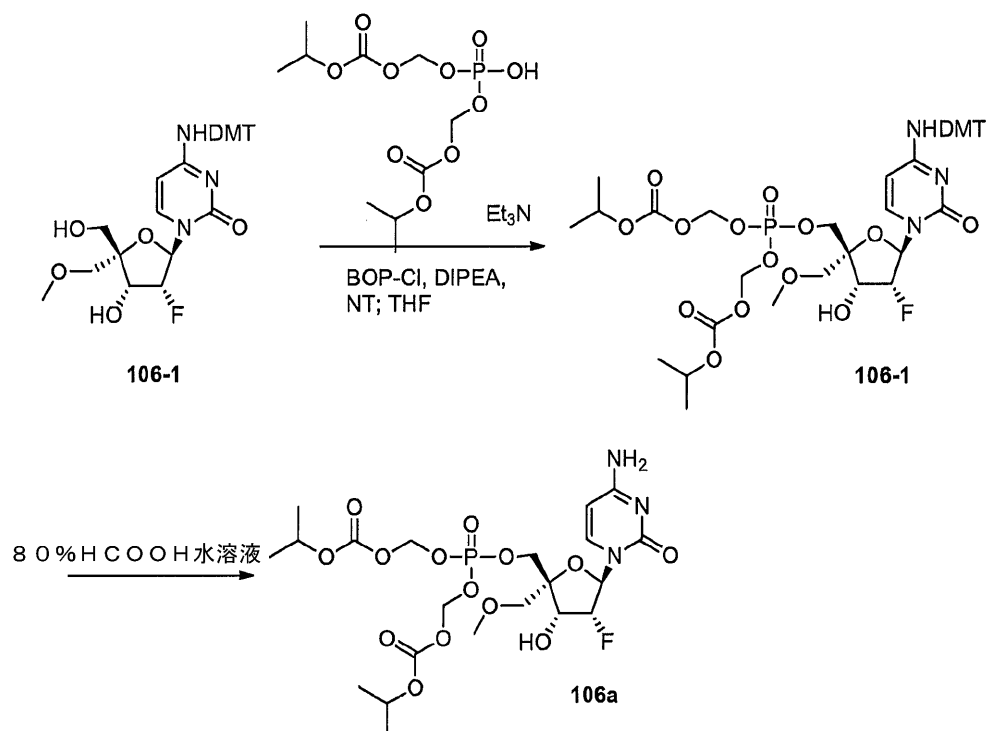
40

【0 6 9 6】

実施例 103

化合物（106a）の調製

【化 2 4 1】



10

20

【0 6 9 7】

(106-1) の調製：105-1 から 105-2 と同様に、DIPEA (40 μL)、BopCl (29 mg) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (13 mg) を用いて、同様の方法で、43-5 (32 mg; 0.057 mmol) およびビス (POC) ホスファート (24 mg) から 106-1 (15 mg; 収率 30%) を調製した。

【0 6 9 8】

(106a) の調製：105-2 から 105a と同様の方法で、106-1 (15 mg) をギ酸中にて 106a (8 mg; 収率 78%) に変換した。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.55 (d, 1 H), 7.32, 7.27 (2 br s, 2 H), 6.06 (dd, 1 H), 5.84 (d, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 5.61 (d, 4 H), 5.08 (ddd, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.36 (m, 1 H), 4.21 (dd, H), 4.16 (dd, 1 H), 3.56 (d, 1 H), 3.49 (d, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 1.25, 1.24 (2 d, 12 H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4.45. MS: m/z = 602.4 (M+1).

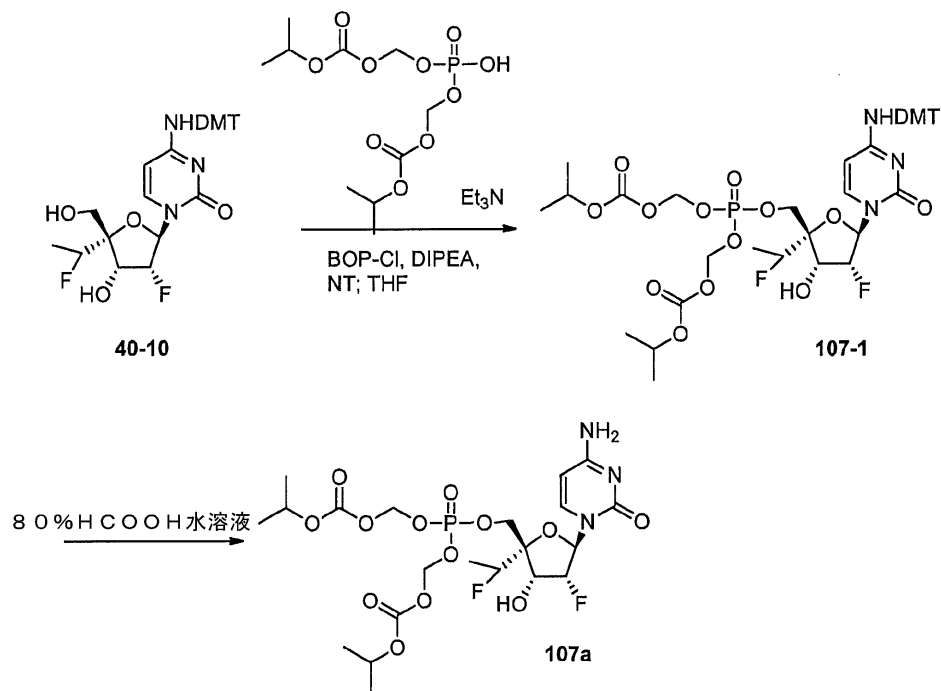
30

【0 6 9 9】

実施例 104

化合物 (107a) の調製

【化 2 4 2】



10

20

【0700】

(107-1) の調製：105-1 から 105-2 と同様、DIPEA (80 μ L)、BopCl (58 mg) および 3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (26 mg) を用いて、同様の方法で、40-10 (65 mg; 0.115 mmol) およびビス (POC) ホスファート (49 mg) から 107-1 (30 mg; 収率 30%) を調製した。

【0701】

(106a) の調製：105-2 から 105a と同様の方法で、107-1 (30 mg) をギ酸中にて 107a (15 mg; 収率 73%) に変換した。¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 7.60 (d, 1 H), 7.36, 7.32 (2 br s, 2 H), 6.02 (m, 2 H), 5.74 (d, 1 H), 5.62 (m, 4 H), 5.17 (ddd, 1 H), 4.99 (dq, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 1.40 (dd, 3 H), 1.24, 1.23 (2 d, 12 H). ³¹P-NMR (DMSO- d_6): δ -4.52. ¹⁹F-NMR (DMSO- d_6): δ -185.92 (m, 1 F), -200.48 (d, 1 F). MS: m/z = 604.3 (M+1).

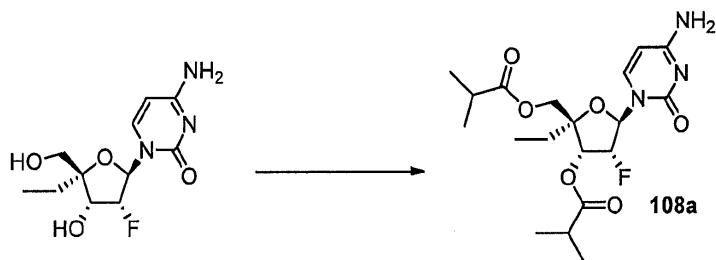
30

【0702】

実施例 105

化合物 (108a) の調製

【化 2 4 3】



40

【0703】

4'-エチル-2'-フルオロシチジン (50 mg, 0.183 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液に、DCC (113 mg, 0.55 mmol)、イソ酪酸 (48.5 μ L, 0.55 mmol) および DMAP (22 mg, 0.183 mmol) を加えた。混合

50

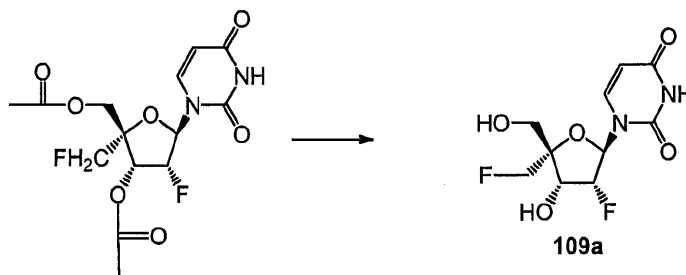
物をR. T. で一晩攪拌した。混合物を濾過し、容量が元の半量になるまで、濾液をロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。E Aを混合物に加えた。混合物を水で、続いてブラインで洗浄した。混合物を無水 Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮して残渣を得、これをDCM/MeOH=95:5を用いるシリカゲルにより精製して、108a (40.8 mg、54%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 7.67 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.85, 5.8 (2d, J = 21.2, 22Hz, 1H), 5.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.55-5.41 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.13, 1.14 (2s, 2 x3H), 1.09-1.07 (m, 6H), 0.96 (t, J = 7.6Hz, 3H); MS m/z 414 ($\text{M}-\text{H}^+$), 829 ($2\text{M}+\text{H}^+$).

【0704】

実施例106

化合物(109a)の調製

【化244】



【0705】

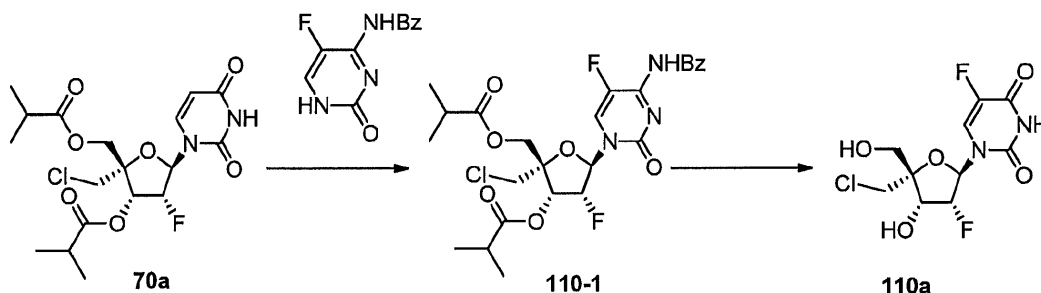
3', 5'-ジアセチルヌクレオシド (36 mg、1 mmol) を NH_4OH を飽和したメタノールに溶解し、R. T. で一晩保った。溶媒をエバポレーションし、生成物を10 gのBiota gカートリッジ上でDCM中0から15%メタノールのグラジエントでのカラムクロマトグラフィーにより単離した。生成物109aを得た (20 mg、73%)。 ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 11.4 (s, 1H), 11.84-11.82 (d, 1H); 6.10-6.05 (m, 1H), 5.95-5.83 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.65-5.63 (d, 1H), 5.37-3.36 (t, 1H), 5.26-5.20 (t, 1H), 5.11-5.07 (t, 1H), 4.56-4.55 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H). MS 277.2 ($\text{M}-\text{H}$).

【0706】

実施例107

化合物(110a)の調製

【化245】



【0707】

(110-1)の調製: 70a (6.55 g、2.1 mmol) およびベンゾイルで保護された塩基性成分 (2.3 g、5.3 mmol) の PhCl (50 mL) 中溶液に、 TMSOTf (3.6 g、16.1 mmol) を加えた。添加後、混合物を140°Cに8時間加熱した。混合物をR. T. に冷却し、エバポレーションして、残渣を得た。残渣をDCMに再度溶解し、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮

10

20

30

40

50

して残渣を得、これをシリカゲルカラム（P E 中 4 0 % E A）により精製して、1 1 0 - 1（3 0 0 m g、1 0 %）を白色の固体として得た。

【0 7 0 8】

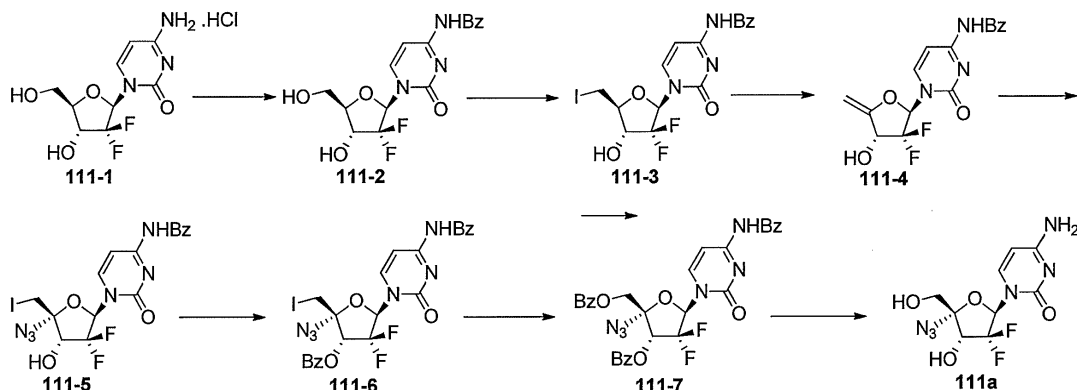
（1 1 0 a）の調製：8 0 % 酢酸水溶液（5 m L）中の 1 1 0 - 1（3 0 0 m g、0 . 5 5 m m o l）を 2 時間加熱還流した。混合物を周囲温度に冷却し、水（5 m L）で希釈し、その後 E A で抽出した。有機層を飽和 N a H C O ₃ およびブラインで洗浄した。混合物を乾燥し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラム（P E 中 1 0 % E A）により精製して、保護されたウリジン誘導体（1 8 0 m g、7 0 %）を白色の固体として得た。飽和 N H ₃ / M e O H（1 0 m L）中の保護されたウリジン誘導体（1 8 0 m g、0 . 4 m m o l）を R . T . で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、これを分取 H P L C（水中 0 . 1 % H C O O H および M e C N）により精製して、1 1 0 a（8 0 m g、6 0 %）を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.31 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 4.0, 14.0Hz, 1H), 5.13-5.27 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 12.0, 58.8Hz, 2H). ESI-TOF-MS: m/z 334.7 [M + Na]⁺.

【0 7 0 9】

実施例 1 0 8

化合物（1 1 1 a）の調製

【化 2 4 6】



【0 7 1 0】

（1 1 1 - 2）の調製：化合物 1 1 1 - 1（3 0 . 0 g、0 . 1 m o l）を無水ピリジン（3 0 0 m L）に懸濁し、室温（R . T .）で 1 時間攪拌した。懸濁液を 0 °C に冷却し、T M S C l（2 7 . 3 g、0 . 2 5 m m o l）を滴下して加えた。添加が完了した後、混合物を R . T . に加温し、3 0 分間攪拌した。次いで、混合物を 0 °C に再冷却し、B z C l（1 5 . 5 g、0 . 1 1 m o l）を滴下して加えた。混合物を R . T . に加温し、一晚攪拌した。反応物を 0 °C に冷却し、H ₂ O で停止させた。アンモニア水を加え、反応物を R . T . で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチル（E A）および H ₂ O に溶解した。水相を E A で数回抽出し、合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、化合物 1 1 1 - 2 を白色の固体（2 8 . 2 g、7 6 %）として得た。ESI-LCMS: m/z=368 [M+Na]⁺.

【0 7 1 1】

（1 1 1 - 3）の調製：化合物 1 1 1 - 2（1 8 . 4 g、5 0 m m o l）、P P h ₃（2 2 . 3 g、8 5 m m o l）およびピリジン（2 5 m L）の無水 T H F（3 0 0 m L）中攪拌懸濁液に、I ₂（1 9 . 0 5 g、7 5 m m o l）の T H F（8 0 m L）中溶液を 0 °C で滴下して加えた。添加後、混合物を R . T . に加温し、6 0 時間攪拌した。沈殿物を濾過によって除去し、濾液を濃縮した。残渣をジクロロメタン（D C M）に溶解し、飽和 N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液、次いでブラインで洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、化合物 1 1 1 - 3（1 6 . 4 g、6 9 %）を得た。ESI-LCMS: m/z=478 [M+H]⁺.

【0712】

(111-4)の調製：化合物111-3 (17.0 g、35.6 mmol)の無水ジメチルホルムアミド (DMF) (300 mL)中撹拌溶液に、*t*-BuOK (10.0 g、89.1 mmol)のDMF (120 mL)中溶液を0℃で20分かけて滴下して加えた。0℃で45分間撹拌を続け、次いで濃塩酸 (4.5 mL)を加えた。飽和NaHCO₃溶液を加えることによって、8～9のpH値を達成した。沈殿物を濾過によって除去し、濾液を酢酸エチルで希釈した。溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム上で精製して、化合物111-4を白色の固体 (8.6 g、69%)として得た。ESI-LCMS: m/z=350 [M+H]⁺.

【0713】

(111-5)の調製：Bn Et₃NCI (37.4 g、0.16 mol)のMeCN (600 mL)中撹拌溶液に、NaN₃ (10.8 g、0.16 mol)を加えた。混合物を20分間超音波処理し、次いでR. T.で16時間撹拌した。溶液を、化合物111-4 (11.5 g、32.9 mmol)およびN-メチルモルホリン (3.5 g)の無水THF (200 mL)中溶液中に濾過した。混合物を0℃に冷却し、I₂ (33.6 g、0.14 mol)のTHF (100 mL)中溶液を滴下して加えた。0～10℃で20時間撹拌を続けた。気体が放出されなくなるまでN-アセチルシステインを加えた。明黄色の溶液が達成されるまで飽和Na₂S₂O₃水溶液を加えた。溶液を濃縮し、次いでEAで希釈した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム上で精製して、化合物111-5 (14.7 g、84%)を得た。ESI-LCMS: m/z=519 [M+H]⁺.

【0714】

(111-6)の調製：化合物111-5 (12.5 g、24.8 mmol)の無水ピリジン (200 mL)中撹拌溶液に、BzCl (4.3 g、30 mmol)を0℃で滴下して加えた。次いで、混合物をR. T.で10時間撹拌した。反応物をH₂Oで停止させ、溶液を濃縮した。残渣をEAに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、化合物111-6を白色の泡状物 (11.2 g)として得た。ESI-LCMS: m/z=623 [M+H]⁺.

【0715】

(111-7)の調製：化合物111-6 (9.43 g、15.2 mmol)、BzONa (21.9 g、152 mmol)および15-クラウン-5 (33.4 g、152 mmol)を200 mLのDMFに懸濁した。混合物を60～70℃で3日間撹拌した。沈殿物を濾過により除去し、濾液をEAで希釈した。溶媒をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム上で精製して、化合物111-7を白色の泡状物 (4.4 g、46%)として得た。ESI-LCMS: m/z=617 [M+H]⁺.

【0716】

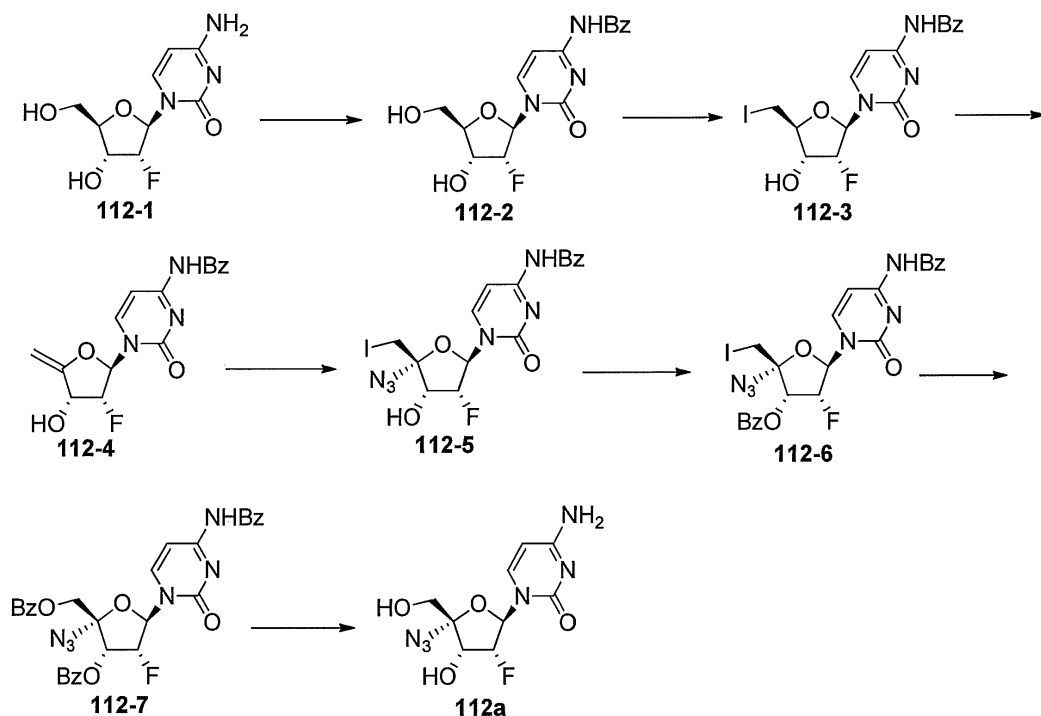
(111a)の調製：化合物111-7 (4.4 g、7.13 mmol)を100 mLの飽和メタノール性アンモニアに溶解し、得られた溶液をR. T.で14時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 30:1から10:1)上で精製して、111aを白色の固体 (1.9 g、88%)として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J₁ = 12.0 Hz, J₂ = 26.8 Hz, 2H); ESI-MS: m/z=305 [M+H]⁺, 609 [2M+H]⁺.

【0717】

実施例109

化合物(112a)の調製

【化 2 4 7】



10

20

【0 7 1 8】

(112-2) の調製：化合物 112-1 (21.0 g、85.7 mmol) の DMF (100 mL) 中攪拌溶液に、ベンゾイル無水物 (9.66 g、87 mmol) を少しづつ加えた。混合物を R. T. で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH₂Cl₂ で摩砕し、化合物 112-2 を白色の固体 (29.90 g、100%) として得た。

【0 7 1 9】

(112-3) の調製：化合物 112-2 (10.0 g、28.65 mmol)、PPh₃ (15.01 g、57.30 mmol) およびピリジン (20 mL) の無水 THF (100 mL) 中攪拌懸濁液に、I₂ (14.55 g、57.30 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を 0℃ で滴下して加えた。添加後、混合物を R. T. に加温し、14 時間攪拌した。反応物を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (150 mL) で停止させ、EA で抽出した (100 mL、3 回)。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100 : 1 から 50 : 1) 上で精製して、化合物 112-3 (4.61 g、35.1%) を白色の固体として得た。

30

【0 7 2 0】

(112-4) の調製：化合物 112-3 (4.6 g、10.02 mmol) の無水 DMF (100 mL) 中攪拌溶液に、t-BuOK (3.36 g、30.06 mmol) の DMF (20 mL) 中懸濁液を 0℃ で 10 分かけて滴下して加えた。混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) で停止させ、THF および EA で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (MeOH/DCM = 1/100 から 1/30) 上で精製して、化合物 112-4 を白色の固体 (3.30 g、99.6%) として得た。

40

【0 7 2 1】

(112-5) の調製：BnEt₃NCl (11.69 g、50.2 mmol) の MeCN (50 mL) 中攪拌溶液に、NaN₃ (3.26 g、50.2 mmol) を加えた。混合物を 20 分間超音波処理し、次いで R. T. で 16 時間攪拌した。溶液を、化合物 112-4 (3.31 g、10.02 mmol) および NMM (5.02 g、50.2 mmol) の無水 THF (80 mL) 中溶液に濾過した。混合物を 0℃ に冷却し、I₂ (12.5 g、50.2 mmol) の THF (40 mL) 中溶液を滴下して加えた。0~10

50

℃で20時間撹拌を続けた。気体が放出されなくなるまでN-アセチルシステインを加えた。明黄色の溶液が達成されるまで飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加えた。溶液を濃縮し、次いでEAで希釈した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE:EA:DCM=1:1:1) 上で精製して、化合物112-5 (14.7 g、84%) を白色の泡状物として得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 11.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.44 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.13 (d, J = 20.4Hz, 1H), 5.36-5.41 (m, 1H), 4.70-4.76 (m, 1H), 3.72 (dd, J_1 = 17.6Hz, J_2 = 11.6Hz, 2H).

【0722】

10

(112-6) の調製：化合物112-5 (3.6 g、7.20 mmol) の無水ピリジン (80 mL) 中撹拌溶液に、 BzCl (1.31 g、9.36 mmol) を0℃で滴下して加えた。混合物をR. T. で10時間撹拌した。反応物を H_2O で停止させ、溶液を濃縮した。残渣をEAに溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA=10/1から1/1) 上で精製して、化合物112-6 (3.2 g、73.7%) を淡黄色の泡状物として得た。

【0723】

(112-7) の調製：化合物112-6 (2.0 g、3.31 mmol)、 BzONa (4.76 g、33.1 mmol) および15-クラウン-5 (7.28 g、33.1 mmol) をDMF (100 mL) に懸濁した。混合物を60~70℃で3日間撹拌した。沈殿物を濾過によって除去し、濾液をEAで希釈した。溶液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (PE/EA=4/1から2/1) 上で精製して、化合物112-7を明黄色の泡状物 (1.0 g、50.7%) として得た。

20

【0724】

(112a) の調製：化合物112-7 (0.5 g、0.84 mmol) をメタノール性アンモニア (30 mL) に溶解し、混合物をR. T. で14時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH=30:1から10:1) 上で精製して、112aを白色の固体 (0.11 g、41.8%) として得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.83 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.10 (dd, J_1 = 19.6Hz, J_2 = 1.6Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.10 (ddd, J_1 = 53.6Hz, J_2 = 5.2Hz, J_3 = 1.2Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.2Hz, 1H), 3.82 (dd, J_1 = 38.0Hz, J_2 = 12.4Hz, 2H); ESI-MS: m/z =287 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 573 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

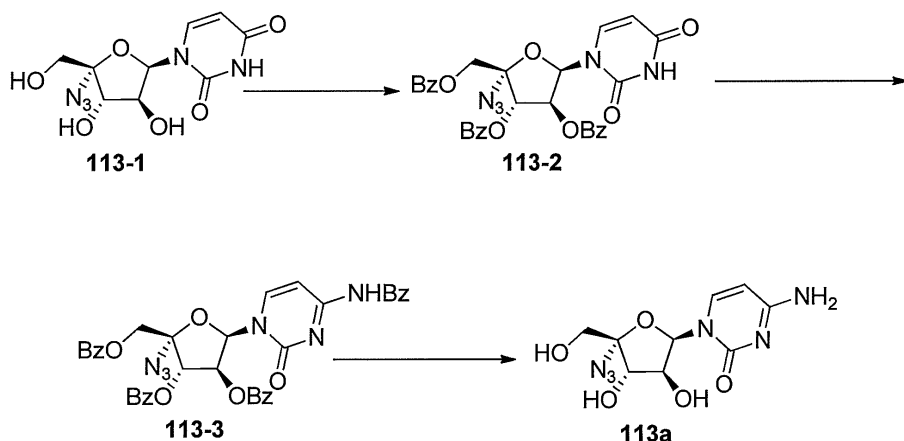
30

【0725】

実施例110

化合物(113a)の調製

【化 2 4 8】



10

【0 7 2 6】

(113-2) の調製：化合物 113-1 (4.6 g、16.2 mmol) の無水ピリジン (40 mL) 中攪拌溶液に、BzCl (7.3 g、51.8 mmol) を 0℃ で滴下して加えた。混合物を R. T. で 14 時間攪拌した。反応物を H₂O で停止させ、溶液を濃縮した。残渣を EA に溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 10/1 から 1/1) 上で精製して、化合物 113-2 (7.4 g、84.1%) を得た。

20

【0 7 2 7】

(113-3) の調製：化合物 113-2 (7.4 g、12.4 mmol)、DMAPI (3.1 g、24.8 mmol)、TPSCI (7.5 g、24.8 mmol) および Et₃N (2.5 g、24.8 mmol) を MeCN (50 mL) に懸濁した。混合物を R. T. で 14 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を THF 中の NH₃ (200 mL) に溶解した。混合物を R. T. で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 100:1 から 50:1) 上で精製して、粗生成物を得た。粗生成物を無水ピリジン (50 mL) に溶解し、BzCl (1.7 g、12.2 mmol) を 0℃ で滴下して加えた。混合物を R. T. で 14 時間攪拌した。反応物を H₂O で停止させ、溶液を濃縮した。残渣を EA に溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA = 10/1 から 1/1) 上で精製して、化合物 113-3 を白色の泡状物 (4.2 g、48.4%) として得た。

30

【0 7 2 8】

(113a) の調製：化合物 113-3 (4.2 g、6.0 mmol) を 200 mL の飽和メタノール性アンモニアに溶解し、混合物を R. T. で 14 時間攪拌した。溶媒を除去し、次いで水を加えた。水性混合物を DCM で数回洗浄し、凍結乾燥し、113a を白色の固体 (1.5 g、88%) として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H). ESI-MS: m/z = 285 [M+H]⁺.

40

【0 7 2 9】

実施例 111

RSV 抗ウイルスアッセイ

CPE 低下アッセイを、僅かに改変して Sidwell および Huffman ら、Appl Microbiol. (1971) 22 (5): 797~801 によって記載されたように行う。6000 個の細胞/ウェルの濃度の HEp-2 細胞 (ATCC) を、0.01 の感染多重度 (m. o. i.) で RSV Long 株 (ATCC) に感染させ、試験化合物のそれぞれを、段階希釈 (1/3) を使用して、100 μM から開始する最終濃度で 2 連のウェルに供給する。各化合物について、2 つのウェルを非感染未処置細胞対照 (

50

CC)として取っておき、試験化合物毎に2つのウェルは、ウイルス複製(VC)についての対照としてウイルスのみを受ける。6日後アッセイを停止する。その前に、ウイルス感染した未処置対照ウェル中の細胞のすべてがウイルス細胞病理(巨細胞の形成、シンシチウム)の兆候を示した。インキュベーションの終わりに、20 μ Lの細胞計数キット-8試薬(CCK-8、Dojindo Molecular Technologies, Inc.)を、各ウェルに加える。4時間のインキュベーション後、各ウェルにおいてメーカーの指示によって吸光度を測定し、50%有効濃度(EC₅₀)を、各濃度の化合物における平均O.D.に基づいて回帰分析を使用することによって計算する。

【0730】

RT-PCRをベースとするアッセイを、20000個の細胞/ウェルの濃度でHEp-2細胞(ATCC: CCL-23)において行ったが、これを96ウェルプレートに置床し、一晚インキュベーションした。試験化合物のそれぞれを段階希釈(1/3)し、HEp-2細胞に2連で与えた。各化合物についての最も高い最終濃度は、100 μ Mであった。24時間の化合物のプレインキュベーションの後、RSV A2(ATCC: VR-1540)を0.1のMOIで加えた。化合物毎に2つのウェルを、非感染未処置細胞対照(CC)として取っておき、試験化合物毎に4つのウェルは、ウイルス複製(VC)についての対照としてウイルスのみを受けた。ウイルス感染の4日後にアッセイを停止し、ウイルスRNA単離のために条件培地を除去した。RSVウイルスの量は、一組のRSV特異的プライマーおよびプローブを使用してリアルタイムPCRによって測定した。データは、Prismソフトウェアで分析し、EC₅₀は、ウイルス対照(VC)からウイルス負荷量を50%低下させる薬物濃度として定義した。

【0731】

標準的RSVポリメラーゼアッセイは、3 μ LのRSV-感染細胞の抽出物の存在下で50mMのトリス-アセタート(pH8)、120mMのK-アセタート、4.5mMのMgCl₂、5%グリセロール、2mMのEDTA、50 μ g/mLのBSA、および3mMのDTTを含有する反応緩衝液中で行った。変動する濃度の試験化合物を使用して、30 $^{\circ}$ Cにて120分間RNA合成を開始し、放射性の³³P-GTP(15 μ Ci)をトレーサーとして使用した。50mMのEDTAを加えることによって反応を停止させ、RNA試料をG-50サイズ排除スピンカラムおよびフェノールクロロホルム抽出によって精製した。放射性標識したRNA生成物を、6%ポリアクリルアミドTBEゲル上の電気泳動によって分離し、phosphorImagerスクリーン上に曝露した後で可視化し、定量化した。ポリメラーゼ阻害実験(IC₅₀)を、増加する濃度の試験化合物の存在下で同じ方法で行った。

【0732】

式(I)、式(II)および式(III)の化合物は、表6および7において留意されるように、アッセイにおいて活性である。表6において、「A」は、<2 μ MのEC₅₀を示し、「B」は、 $\geq$ 2 μ Mおよび<10 μ MのEC₅₀を示し、「C」は、 $\geq$ 10 μ Mおよび<50 μ MのEC₅₀を示す。表7において、「A」は、<1 μ MのEC₅₀を示し、「B」は、 $\geq$ 1 μ Mおよび<10 μ MのEC₅₀を示し、「C」は、 $\geq$ 10 μ Mおよび<100 μ MのEC₅₀を示す。

【0733】

【表 6】

表 6－RSVポリメラーゼアッセイによって決定した化合物の活性

番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀
35a	A	36i	B	56c	A	97b	A	97g	A
36a	A	36j	B	56da	A	97c	A	98b	A
36c	A	56a	B	56e	A	97d	A	98c	A
36e	A	56a	B	97a	A				

10

【0734】

【表 7】

表 7－RT-PCRアッセイによって決定した化合物の活性

番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀	番号	EC ₅₀
1a	C	14a	A	28a	B	48a	B	81a	B	106a	C
2a	C	20a	B	30a	A	50a	A	82a	A	108a	B
3a	A	21a	A	31a	B	52a	A	83a	B	-	-
4a	C	22a	C	33a	A	58a	C	85a	A	-	-
7a	A	23a	A	39a	B	69a	A	86a	A	-	-
9a	C	25a	C	41a	B	71a	A	87a	A	-	-
11a	B	26a	B	46a	B	73a	C	92a	C	-	-
13a	C	27a	B	45a	C	76a	A	105a	C	-	-

20

【0735】

実施例 112

インフルエンザ抗ウイルスアッセイ

ヒト肺癌A549細胞（ATCC、Manassas、VA）を、ブラック96ウェルプレートにおいてアッセイ培地（0.3% FBS、1% ペニシリン／ストレプトマイシン（すべてMediatech、Manassas、VA）および1% DMSO（Sigma-Aldrich、St. Louis、MO）を補充したハムF12培地）中で 5×10^4 個の細胞/mL（ 5×10^3 個の細胞／ウェル）の密度で置床した。24時間後、段階希釈した試験化合物を細胞に加え、さらに24時間インキュベーションした。細胞を250 IU／ウェルのインフルエンザ株A/WSN/33（H1N1）（Virapur、San Diego、CA）で感染させ、37℃、5% CO₂で20時間インキュベーションした。細胞培養上清を吸引し、33mMのMES（pH 6.5）（Emerald Biosystems、Bainbridge Island、WA）に溶解した50 μLの2'-（4-メチルウンベリフェリル）-α-D-N-アセチルノイラミン酸（25 μM）（Sigma-Aldrich）を、細胞に加えた。30℃での45分間のインキュベーション後、150 μLの停止液（100mMのグリシン、pH 10.5、25% エタノール、すべてSigma-Aldrich）を加えることによって反応を停止させた。Victor X3多標識プレートリーダー（Perkin Elmer、Waltham、MA）によって、それぞれ、355 nmおよび460 nmの励起フィルターおよび発光フィルターで蛍光測定した。非感染平行培養物の細胞毒性を、100 μLのCell Titer-Glo（登録商標）試薬（Promega、Madison、WI）を加え

30

40

50

、室温で10分間インキュベーションすることによって決定した。ルミネセンスは、Victor X3多標識プレートリーダーで測定した。

【0736】

式(I)、式(II)および式(III)の化合物は、表8において留意されるようにアッセイにおいて活性であり、「A」は、 $< 20 \mu\text{M}$ の EC_{50} を示し、「B」は、 $\geq 20 \mu\text{M}$ および $< 100 \mu\text{M}$ の EC_{50} を示し、「C」は、 $\geq 100 \mu\text{M}$ および $< 250 \mu\text{M}$ の EC_{50} を示す。

【0737】

【表8】

表8－化合物の活性

番号	阻害%	番号	阻害%
1a	C	20a	C
2a	C	21a	C
3a	C	22a	C
4a	C	23a	C
6a	C	25a	A
7a	C	26a	C
9a	C	27a	B
12a	C	28a	C
16a	C	30a	C
17a	C	31a	C
18a	C	39a	B

【0738】

実施例113

インフルエンザポリアッセイ

組換えインフルエンザポリメラーゼ三量体は、記載されているように得る(Aggarwal S.ら、PLOS ONE、2010)。標準的RNA重合アッセイは、 $0.15 \mu\text{M}$ の酵素、 $1.5 \mu\text{M}$ の50塩基長のオリゴヌクレオチドテンプレート、 $400 \mu\text{M}$ のAGプライマーおよび変動する濃度の試験化合物の存在下で行い、 30°C で40分間一緒にインキュベーションする。放射性の 33P -GTPをトレーサーとして使用し、放射性標識したRNA生成物を15%ポリアクリルアミドTBEゲル上の電気泳動によって分離し、phosphorImagerスクリーン上に曝露させた後で可視化および定量化する。ポリメラーゼ阻害実験(IC_{50})を、増加する濃度の試験化合物の存在下で同じ方法で行う。

【0739】

実施例114

パラインフルエンザウイルス-3(PIV-3)RT-PCRアッセイ

RT-PCRをベースとするアッセイを、A549細胞(ATCC: CCL-185)において行った。20,000個の細胞/ウェルの濃度のA549細胞を96ウェルプレートに置床し、一晚インキュベーションした。試験化合物のそれぞれを1/3段階希釈し、A549細胞に2連で与えた。各化合物についての最も高い最終濃度は、 $100 \mu\text{M}$ であった。24時間の化合物のプレインキュベーションの後、ヒトパラインフルエンザウイルス3(hPIV3、ATCC: VR-93)を0.1の感染多重度(MOI)で加えた

。化合物毎に2つのウェルを、非感染未処置細胞対照（CC）として取っておき、試験化合物毎に4つのウェルは、ウイルス複製（VC）についての対照としてウイルスのみを受けた。ウイルス感染の7日後にアッセイを停止し、ウイルスRNA単離のために条件培地を除去した。hPIV3ウイルスの量は、一組のhPIV3特異的プライマーおよびプローブを使用してリアルタイムPCRによって測定した。データは、Prismソフトウェアで分析し、EC₅₀は、ウイルス対照（VC）からウイルス負荷量を50%低下させる薬物濃度として定義した。結果を表9において提供し、式（I）、式（II）および式（III）の化合物が、PIV-3に対して活性であることを示し、「A」は、 $< 20 \mu\text{M}$ のEC₅₀を示し、「B」は、 $\geq 20 \mu\text{M}$ および $< 100 \mu\text{M}$ のEC₅₀を示し、「C」は、 $\geq 100 \mu\text{M}$ のEC₅₀を示す。

【表9】

番号	EC ₅₀ (μM)	番号	EC ₅₀ (μM)	番号	EC ₅₀ (μM)
3a	A	22a	C	71a	C
6a	C	23a	C	111a	A
7a	A	40a	C	112a	A
9a	C	43a	C	113a	C
20a	C	69a	A		

【0740】

実施例115

パラインフルエンザウイルス-3（PIV-3）の増強された緑色蛍光タンパク質（eGFP）アッセイ

HPIV3-eGFPをベースとするアッセイを、A549細胞（ATCC：CCL-185）において行った。20,000個の細胞／ウェルの濃度のA549細胞を96ウェルプレートに置床し、一晚インキュベーションした。試験化合物のそれぞれを1/3段階希釈し、A549細胞に2連で与えた。各化合物についての最も高い最終濃度は、100 μM であった。24時間の化合物のプレインキュベーションの後、hPIV3-eGFP、（Rothら、Antiviral Res.（2009）82（1）：12～21）を0.1のMOIで加えた。化合物毎に2つのウェルを、非感染未処置細胞対照（CC）として取っておき、試験化合物毎に4つのウェルは、ウイルス複製（VC）についての対照としてウイルスのみを受けた。ウイルス感染の3日後に、条件培地を除去し、RIPA溶解緩衝液を50 μl ／ウェルで加えることによってアッセイを停止した。溶解緩衝液中のeGFP蛍光シグナルを、Victor3プレートリーダーにおいて検出した。データは、Prismソフトウェアで分析し、EC₅₀は、ウイルス対照（VC）からウイルス負荷量を50%低下させる薬物濃度として定義した。結果を表10において提供し、式（I）、式（II）および式（III）の化合物が、PIV-3に対して活性であることを示し、「A」は、 $< 20 \mu\text{M}$ のEC₅₀を示し、「B」は、 $\geq 20 \mu\text{M}$ および $< 100 \mu\text{M}$ のEC₅₀を示し、「C」は、 $\geq 100 \mu\text{M}$ のEC₅₀を示す。

【表10】

番号	EC ₅₀ (μM)	番号	EC ₅₀ (μM)
3a	A	40a	C
4a	C	43a	C
6a	C	69a	B
7a	A	71a	C
9a	C	111a	A
20a	C	112a	A
22a	C	113a	C
23a	C		

【0741】

実施例116

10

20

30

40

50

パラインフルエンザウイルス－３（P I V－３）プラークアッセイ

MA－１０４細胞を、１０％ウシ胎仔血清および抗生物質（C－E M E M）を補充した基礎培地（M E M）の存在下で、２４ウェルプレートにおいて９０％の密集度まで増殖させた。次いで、細胞を、非完全基礎培地（N C－E M E M）で２回洗浄した。試験物質を、１０mMのストック濃度までD M S Oに溶解した。

【０７４２】

次いで、様々な濃度の０．５mLの一定分量の試験物質を３連ウェルにおいて接種し、MA－１０４細胞中への試験物質の拡散のために５％C O₂と共に３７℃で６０分間インキュベーションした。インキュベーション期間の後、ヒトP I Vタイプ３のストックを解凍し、N C－E M E Mで希釈し、１０⁴ p f u／mLのウイルス濃度を達成した。次いで、０．１mLの一定分量を、陰性および試験物質毒性対照ウェルを除いたすべてのウェル中に接種した。感染させると、プレートを３７℃、５％C O₂で７２時間インキュベーションした。インキュベーション後、プレートを顕微鏡下で検査し、細胞毒性を記録した。MA－１０４細胞を指標細胞として使用した標準的プラークアッセイを使用したウイルスの定量化のために、上清を集めた。

【０７４３】

プラークアッセイを行うために、MA－１０４細胞を、２４ウェルプレートにおいて密集となるまで増殖させた。段階的１０倍希釈の上清試料による２連ウェルの接種前に、細胞を無血清培地で洗浄した。３７℃での１時間のインキュベーション後、試料を吸引し、１．０mLのメチルセルロース重層培地を各ウェルに加えた。６日の培養後、細胞を固定し、１％グルタルアルデヒド中の０．０６％クリスタルバイオレットで染色し、ウイルスプラークを計数した。データは、P r i s mソフトウェアで分析し、E C₅₀は、ウイルス対照（V C）からウイルス負荷量を５０％低下させる薬物濃度として定義した。表１１は結果を提供し、式（I）、式（I I）および式（I I I）の化合物が、P I V－３に対して活性であることを示し、「A」は、＜２０μMのE C₅₀を示す。

【表１１】

番号	E C ₅₀ (μ M)
3a	A
7a	A
111a	A

【０７４４】

実施例１１７

ヒトメタニューモウイルス（h M P V）T C I D₅₀ アッセイ

L L C－M K ２細胞を、１０％ウシ胎仔血清および抗生物質（C－E M E M）を補充した基礎培地（M E M）の存在下で、２４ウェルプレートにおいて９０％の密集度まで増殖させた。次いで、細胞を、非完全基礎培地（N C－E M E M）で２回洗浄した。試験物質を、１０mMのストック濃度までD M S Oに溶解した。

【０７４５】

次いで、様々な濃度の０．５mLの一定分量の試験物質を３連ウェルにおいて接種し、L L C－M K ２細胞中への試験物質の拡散のために５％C O₂と共に３７℃で６０分間インキュベーションした。インキュベーション期間の後、ヒトメタニューモウイルスのストックを解凍し、N C－E M E Mで希釈し、１０⁴ p f u／mLのウイルス濃度を達成した。次いで、０．１mLの一定分量を、陰性および試験物質毒性対照ウェルを除いたすべてのウェル中に接種した。感染させると、プレートを３７℃、５％C O₂で７日間インキュベーションした。インキュベーション後、プレートを顕微鏡下で検査し、細胞毒性を記録した。L L C－M K ２細胞を指標細胞として使用した標準的T C I D₅₀ アッセイを使用したウイルスの定量化のために、上清を集めた。データは、P r i s mソフトウェアで分析し、E C₅₀は、ウイルス対照（V C）からウイルス負荷量を５０％低下させる薬物濃度として定義した。アッセイの結果を表１２において示し、式（I）、式（I I）および

式 (I I I) の化合物が、ヒトメタニューモウイルスに対して活性であることを示し、「A」は、 $< 20 \mu\text{M}$ の EC_{50} を示す。

【表 1 2】

番号	EC_{50} (μM)
3a	A
7a	A
111a	A

【0 7 4 6】

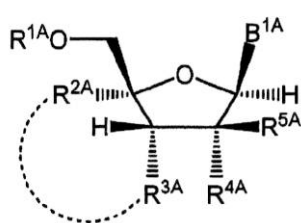
上記を、明快さおよび理解のための例示および実施例としてやや詳しく記載してきたが、数多くの様々な改変が、本開示の精神から逸脱することなく行われ得ることを当業者は理解するであろう。したがって、本明細書中に開示される形態は例示にすぎず、本開示の範囲を限定することを意図するのではなく、むしろ、本発明の真の範囲および精神に付随するすべての改変および変形もまた包含するために意図することがはっきりと理解されなければならない。

なお、本発明は、以下の態様をも包含するものである。

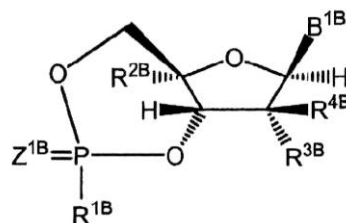
< 1 >

ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択されるウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置するための、効果的な量の式 (I)、式 (I I)、および式 (I I I) から選択される化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩の使用であって、該化合物は、下記の構造の 1 つを有する式 (I)、式 (I I)、および式 (I I I) から選択される、使用：

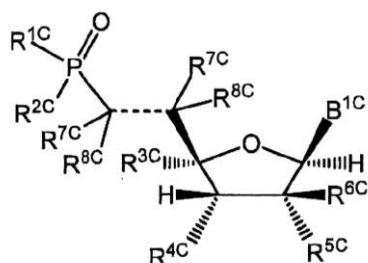
【化 1】



(I)



(II)



(III)

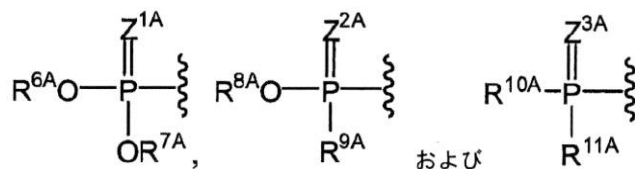
式中、

B^{1A} 、 B^{1B} および B^{1C} は独立して、置換されていてもよい複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基である；

R^{1A} は、水素、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい O -結合アミノ酸

、

【化 2】



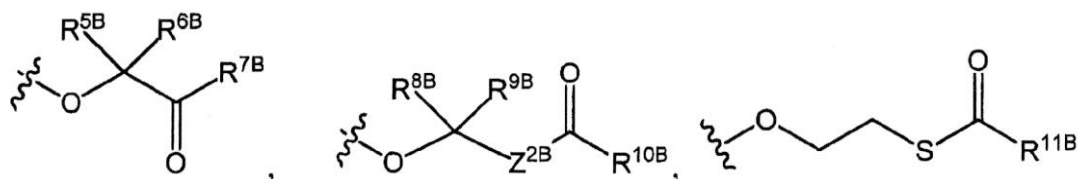
からなる群から選択される；

式 (I) の破線 (-----) が、単結合であるとき、 $\text{R}^{2\text{A}}$ は、 CH_2 であり、 $\text{R}^{3\text{A}}$ は、O (酸素) である；

式 (I) の破線 (-----) が、非存在であるとき、 $\text{R}^{2\text{A}}$ は、置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、置換されていてもよい $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_{3\sim 6}$ アルケニル、置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_{3\sim 6}$ アルキニルおよびシアノからなる群から選択され、 $\text{R}^{3\text{A}}$ は、OH、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1\text{A}}$ および置換されていてもよい O-結合アミノ酸からなる群から選択される；

$\text{R}^{1\text{B}}$ は、 O^- 、OH、

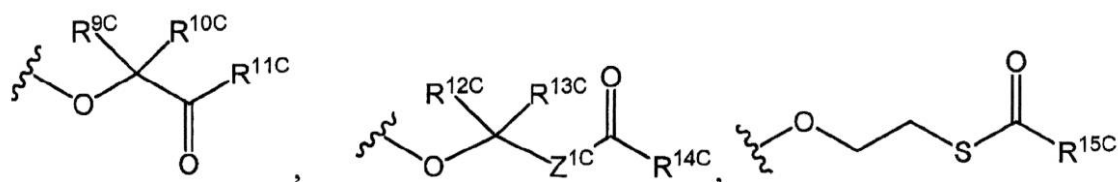
【化 3】



、置換されていてもよい N-結合アミノ酸および置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択される；

$\text{R}^{1\text{C}}$ および $\text{R}^{2\text{C}}$ は独立して、 O^- 、OH、置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ

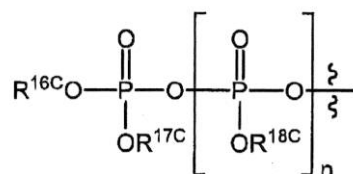
【化 4】



、置換されていてもよい N-結合アミノ酸および置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択される；あるいは

$\text{R}^{1\text{C}}$ は、

【化 5】



であり、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は、 O^- または OH である；

$\text{R}^{2\text{B}}$ および $\text{R}^{3\text{C}}$ は独立して、置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、置換されていてもよい $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、置換されていてもよい $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、置換

されていてもよい $-O-C_{3\sim 6}$ アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_{3\sim 6}$ アルキニルおよびシアノからなる群から選択される；

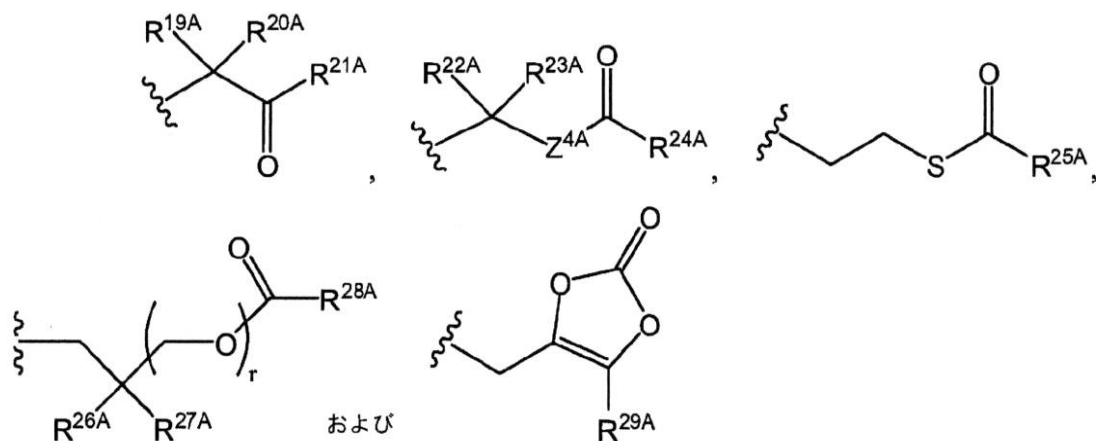
R^{4C} は、 OH 、 $-OC(=O)R^{11C}$ および置換されていてもよい O -結合アミノ酸からなる群から選択される；

R^{4A} 、 R^{3B} および R^{5C} は独立して、ハロゲンである；

R^{5A} 、 R^{4B} および R^{6C} は独立して、水素またはハロゲンである；

R^{6A} 、 R^{7A} および R^{8A} は独立して、非存在、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim 6}$ アルキル)、置換されていてもよい $^*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $^*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1\sim 24}$ アルケニル、

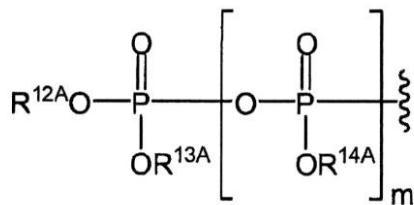
【化 6】



からなる群から選択される；あるいは

R^{6A} は、

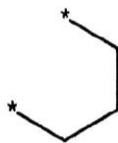
【化 7】



であり、 R^{7A} は、非存在または水素である；あるいは

R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、置換されていてもよい

【化 8】



および置換されていてもよい

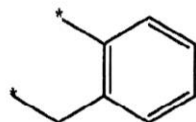
10

20

30

40

【化 9】



からなる群から選択される成分を形成し、ただし、この場合、 R^{6A} および R^{7A} につながっている酸素と、リンと、該成分とは、6員～10員環系を形成する；

R^{9A} は独立して、置換されていてもよい $C_{1\sim 2,4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 2,4}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 2,4}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニル、 $NR^{3,0A}$ 、 $AR^{3,1A}$ 、置換されていてもよい N-結合アミノ酸および置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択される；

$R^{1,0A}$ および $R^{1,1A}$ は独立して、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体である；

$R^{1,2A}$ 、 $R^{1,3A}$ および $R^{1,4A}$ は独立して、非存在または水素である；

各 $R^{1,5A}$ 、各 $R^{1,6A}$ 、各 $R^{1,7A}$ および各 $R^{1,8A}$ は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 2,4}$ アルキルまたはアルコキシである；

$R^{1,9A}$ 、 $R^{2,0A}$ 、 $R^{2,2A}$ 、 $R^{2,3A}$ 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{8B} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 $R^{1,0C}$ 、 $R^{1,2C}$ および $R^{1,3C}$ は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 2,4}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールからなる群から選択される；

$R^{2,1A}$ 、 $R^{2,4A}$ 、 R^{7B} 、 $R^{1,0B}$ 、 $R^{1,1C}$ および $R^{1,4C}$ は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 2,4}$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim 2,4}$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O-$ アリールからなる群から選択される；

$R^{2,5A}$ 、 $R^{2,9A}$ 、 $R^{1,1B}$ および $R^{1,5C}$ は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 2,4}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールからなる群から選択される；

$R^{1,6C}$ 、 $R^{1,7C}$ および $R^{1,8C}$ は独立して、非存在または水素である；

$R^{2,6A}$ および $R^{2,7A}$ は独立して、 $-C\equiv N$ 、または $C_{2\sim 8}$ オルガニルカルボニル、 $C_{2\sim 8}$ アルコキシカルボニルおよび $C_{2\sim 8}$ オルガニルアミノカルボニルからなる群から選択される置換されていてもよい置換基である；

$R^{2,8A}$ は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 2,4}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 2,4}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 2,4}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択される；

$R^{3,0A}$ および $R^{3,1A}$ は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 2,4}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 2,4}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 2,4}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択される；

式 (I I I) について、 $-----$ は、単結合または二重結合である；

$-----$ が、単結合であるとき、各 R^{7C} および各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンである；

$-----$ が、二重結合であるとき、各 R^{7C} は、非存在であり、各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンである；

$R^{',A}$ および $R^{',C}$ は独立して、置換されていてもよい $C_{1\sim 2,4}$ -アルキルである；

m および n は独立して、0 または 1 である；

p および q は独立して、1、2 および 3 からなる群から選択される；

r は、1 または 2 である；

Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 、 Z^{4A} 、 Z^{1B} 、 Z^{2B} および Z^{1C} は独立して、O または S

10

20

30

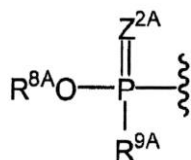
40

50

である；

ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^{1A} が、

【化10】



（式中、 R^{8A} は、非置換の $C_{1\sim 4}$ アルキル、またはハロゲンもしくはメチルでパラ置換されていてもよいフェニルであり、 R^{9A} は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニンおよびプロリンからなる群から選択されるアミノ酸のメチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、 n -ブチルエステル、ベンジルエステルまたはフェニルエステルである）であり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロまたは水素であり； B^{1A} が、非置換のウラシルであるとき； R^{2A} は、 $-OCH_3$ とすることができない；

ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロであり； B^{1A} が、非置換のシトシンであるとき； R^{2A} は、アレニルとすることができない；

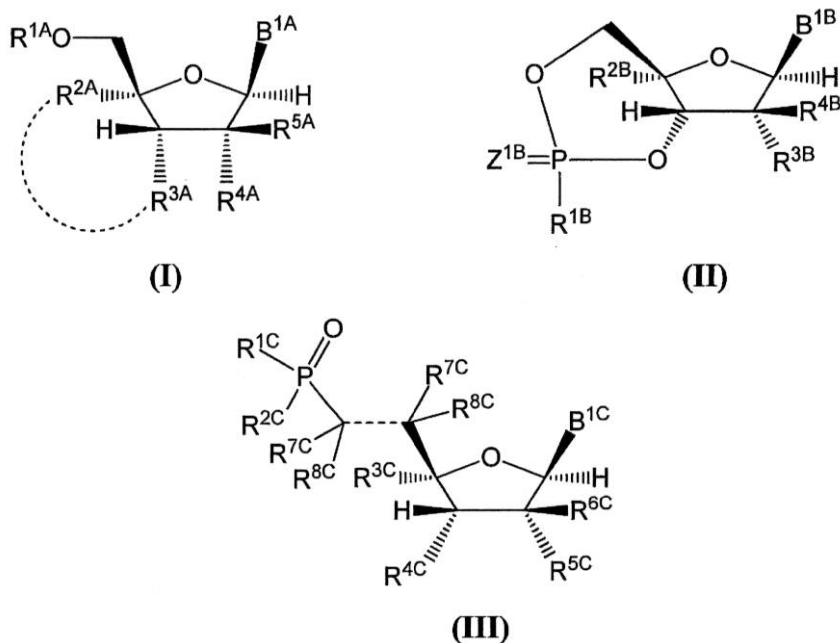
ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、水素であり； B^{1A} が、非置換のチミンであるとき； R^{2A} は、 N -アミドで置換されている C_1 アルキルとすることができない；

ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^{1A} が、Hであり； R^{3A} が、OHであり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロであり； B^{1A} が、非置換のシトシンであるとき； R^{2A} は、エチニルとすることができない。

< 2 >

ウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置する方法であって、対象に効果的な量の式（I）、式（II）、および式（III）から選択される化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩を投与すること、あるいは対象における細胞と、効果的な量の式（I）、式（II）、および式（III）から選択される化合物、または上記のものの医薬的に許容される塩とを接触させることを含み、該ウイルスは、ヘンパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択され、該化合物は、下記の構造の1つを有する式（I）、式（II）、および式（III）から選択される、方法

【化 1 1】



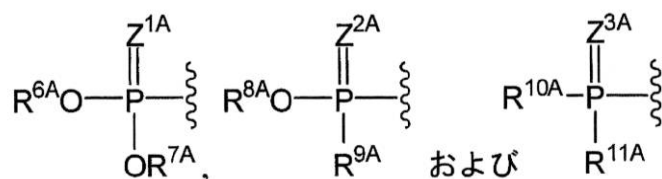
10

式中、

B^{1A}、B^{1B} および B^{1C} は独立して、置換されていてもよい複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基である；

R^{1A} は、水素、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいO-結合アミノ酸

、
【化 1 2】



30

からなる群から選択される；

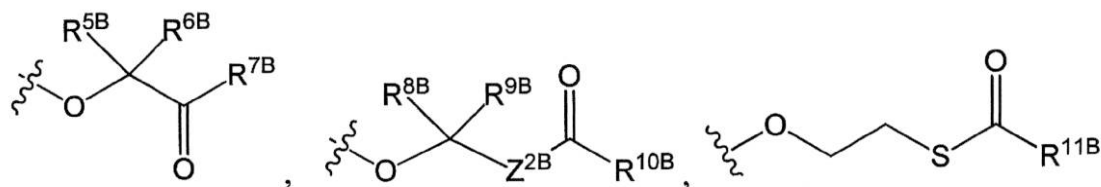
式 (I) の破線 (-----) が、単結合であるとき、R^{2A} は、CH₂ であり、R^{3A} は、O (酸素) である；

式 (I) の破線 (-----) が、非存在であるとき、R^{2A} は、置換されていてもよい C₁~₆ アルキル、置換されていてもよい C₂~₆ アルケニル、置換されていてもよい C₂~₆ アルキニル、置換されていてもよい C₃~₆ シクロアルキル、置換されていてもよい-O-C₁~₆ アルキル、置換されていてもよい-O-C₃~₆ アルケニル、置換されていてもよい-O-C₃~₆ アルキニルおよびシアノからなる群から選択され、R^{3A} は、OH、-OC(=O)R^{1A} および置換されていてもよいO-結合アミノ酸からなる群から選択される；

R^{1B} は、O⁻、OH、

40

【化 1 3】

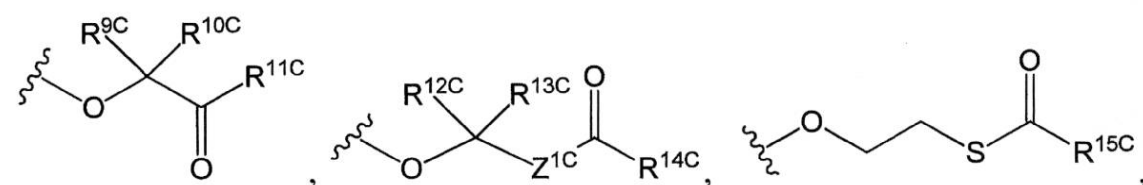


、置換されていてもよいN-結合アミノ酸および置換されていてもよいN-結合アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択される；

R^{1C} および R^{2C} は独立して、 O^- 、 OH 、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシ

10

【化 1 4】

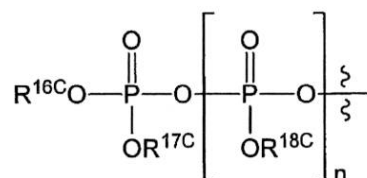


置換されていてもよいN-結合アミノ酸および置換されていてもよいN-結合アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択される；あるいは

R^{1C} は、

20

【化 1 5】



であり、 R^{2C} は、 O^- または OH である；

R^{2B} および R^{3C} は独立して、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $-O-C_3 \sim 6$ アルキニルおよびシアノからなる群から選択される；

30

R^{4C} は、 OH 、 $-OC(=O)R^{11C}$ および置換されていてもよいO-結合アミノ酸からなる群から選択される；

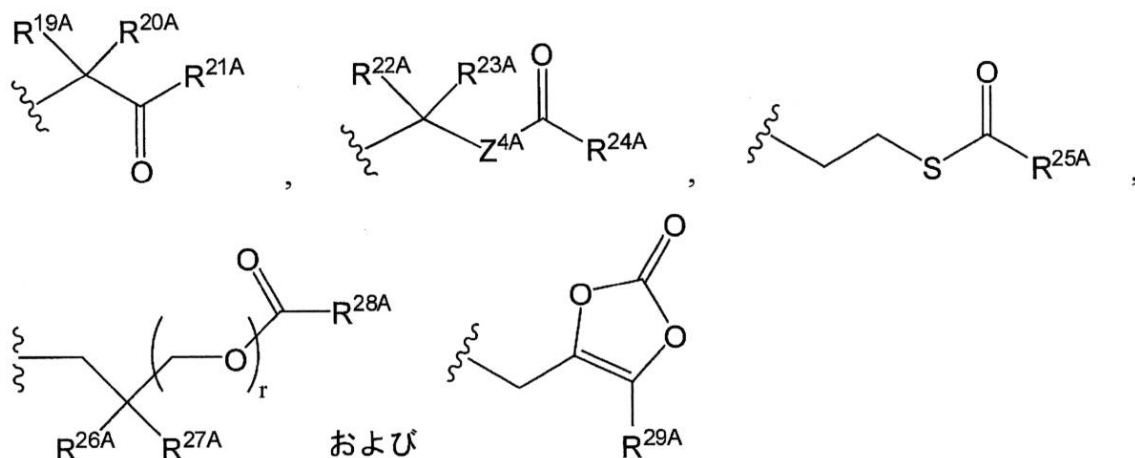
R^{4A} 、 R^{3B} および R^{5C} は独立して、ハロゲンである；

R^{5A} 、 R^{4B} および R^{6C} は独立して、水素またはハロゲンである；

R^{6A} 、 R^{7A} および R^{8A} は独立して、非存在、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 24$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 24$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim 24$ アルキニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル)、置換されていてもよい $^*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_1 \sim 24$ アルキル、置換されていてもよい $^*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_1 \sim 24$ アルケニル、

40

【化 1 6】

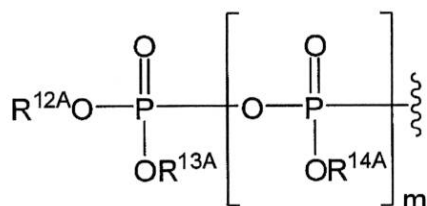


10

からなる群から選択される；あるいは

R^{6A} は、

【化 1 7】

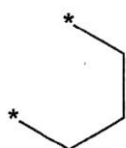


20

であり、 R^{7A} は、非存在または水素である；あるいは

R^{6A} および R^{7A} は一緒になって、置換されていてもよい

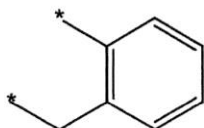
【化 1 8】



30

および置換されていてもよい

【化 1 9】



40

からなる群から選択される成分を形成し、ただし、この場合、 R^{6A} および R^{7A} につながっている酸素と、リンと、該成分とは、6員～10員環系を形成する；

R^{9A} は独立して、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニル、 NR^{30A} 、置換されていてもよい N-結合アミノ酸および置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体からなる群から選択される；

R^{10A} および R^{11A} は独立して、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体である；

R^{12A} 、 R^{13A} および R^{14A} は独立して、非存在または水素である；

50

各 R^{15A} 、各 R^{16A} 、各 R^{17A} および各 R^{18A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルまたはアルコキシである；

R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{8B} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{10C} 、 R^{12C} および R^{13C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールからなる群から選択される；

R^{21A} 、 R^{24A} 、 R^{7B} 、 R^{10B} 、 R^{11C} および R^{14C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよい $-O-$ アリールからなる群から選択される；

R^{25A} 、 R^{29A} 、 R^{11B} および R^{15C} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ アルキルおよび置換されていてもよいアリールからなる群から選択される；

R^{16C} 、 R^{17C} および R^{18C} は独立して、非存在または水素である；

R^{26A} および R^{27A} は独立して、 $-C\equiv N$ 、または $C_{2\sim 8}$ オルガニルカルボニル、 $C_{2\sim 8}$ アルコシカルボニルおよび $C_{2\sim 8}$ オルガニルアミノカルボニルからなる群から選択される置換されていてもよい置換基である；

R^{28A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択される；

R^{30A} および R^{31A} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニルからなる群から選択される；

式 (I I I) について、 $-----$ は、単結合または二重結合である；

$-----$ が、単結合であるとき、各 R^{7C} および各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンである；

$-----$ が、二重結合であるとき、各 R^{7C} は、非存在であり、各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンである；

$R^{''A}$ および $R^{''C}$ は独立して、置換されていてもよい $C_{1\sim 24}$ -アルキルである；

m および n は独立して、0 または 1 である；

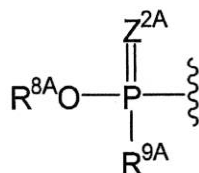
p および q は独立して、1、2 および 3 からなる群から選択される；

r は、1 または 2 である；

Z^1A 、 Z^2A 、 Z^3A 、 Z^4A 、 Z^1B 、 Z^2B および Z^1C は独立して、O または S である；

ただし、式 (I) の破線 ($-----$) が、非存在であり； R^{1A} が、

【化 20】



(式中、 R^{8A} は、非置換の $C_{1\sim 4}$ アルキル、またはハロゲンもしくはメチルでパラ置換されていてもよいフェニルであり、 R^{9A} は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニンおよびプロリンからなる群から選択されるアミノ酸のメチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、 n -ブチルエステル、ベンジルエステルまたはフェニルエステルである) であり； R^{3A} が、OH であり； R^{4A} が、フルオロであり； R^{5A} が、フルオロまたは水素であり； B^{1A} が、非置換のウラシルであるとき； R^{2A} は、 $-OCH_3$ とすることができない；

ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^1A が、Hであり； R^3A が、OHであり； R^4A が、フルオロであり； R^5A が、フルオロであり； B^1A が、非置換のシトシンであるとき； R^2A は、アレニルとすることができない；

ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^1A が、Hであり； R^3A が、OHであり； R^4A が、フルオロであり； R^5A が、水素であり； B^1A が、非置換のチミンであるとき； R^2A は、N-アミドで置換されている C_1 アルキルとすることができない；

ただし、式（I）の破線（-----）が、非存在であり； R^1A が、Hであり； R^3A が、OHであり； R^4A が、フルオロであり； R^5A が、フルオロであり； B^1A が、非置換のシトシンであるとき； R^2A は、エチニルとすることができない。

10

< 3 >

前記ウイルスが、ヘニパウイルスである、上記1に記載の使用または上記2に記載の方法。

< 4 >

前記ヘニパウイルスが、ニパーウイルスである、上記3に記載の使用または方法。

< 5 >

前記ウイルスが、モルビリウイルスである、上記1に記載の使用または上記2に記載の方法。

< 6 >

前記モルビリウイルスが、麻疹ウイルスである、上記5に記載の使用または方法。

20

< 7 >

前記ウイルスが、レスピロウイルスである、上記1に記載の使用または上記2に記載の方法。

< 8 >

前記レスピロウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス1である、上記7に記載の使用または方法。

< 9 >

前記レスピロウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス3である、上記7に記載の使用または方法。

< 10 >

前記ウイルスが、ルブラウイルスである、上記1に記載の使用または上記2に記載の方法。

30

< 11 >

前記ルブラウイルスが、流行性耳下腺炎ウイルスである、上記10に記載の使用または方法。

< 12 >

前記ルブラウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス2である、上記10に記載の使用または方法。

< 13 >

前記ルブラウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス4である、上記10に記載の使用または方法。

40

< 14 >

前記ウイルスが、メタニューモウイルスである、上記1に記載の使用または上記2に記載の方法。

< 15 >

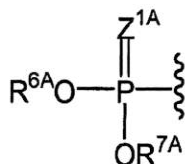
前記メタニューモウイルスが、ヒトメタニューモウイルスである、上記14に記載の使用または方法。

< 16 >

前記化合物が、式（I）の化合物である、上記1もしくは3～15のいずれかに記載の使用または上記2～15のいずれかに記載の方法。

50

< 1 7 >
 R^{1A} が、
 【化 2 1】



である、上記 1 6 に記載の使用または方法。

< 1 8 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、水素である、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 1 9 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、非存在である、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 2 0 >

R^{6A} および R^{7A} の一方が、水素であり、 R^{6A} および R^{7A} の他方が、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) からなる群から選択される、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 2 1 >

前記 R^{6A} および R^{7A} の他方が、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルである、上記 2 0 に記載の使用または方法。

< 2 2 >

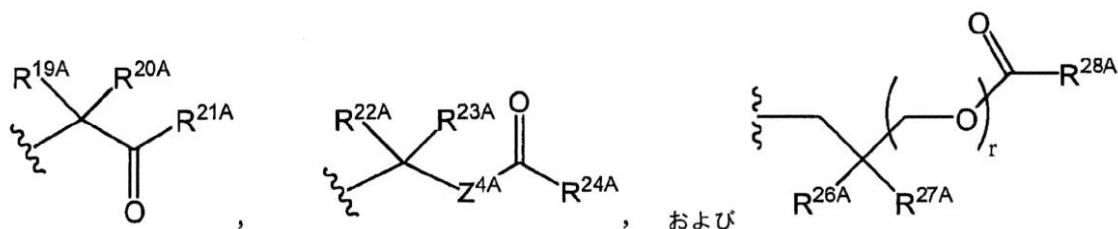
R^{6A} および R^{7A} の両方が独立して、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) からなる群から選択される、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 2 3 >

R^{6A} および R^{7A} の両方が、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキルである、上記 2 2 に記載の使用または方法。

< 2 4 >

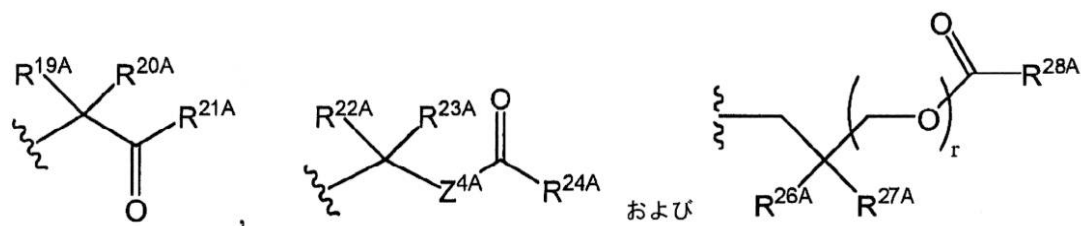
R^{6A} および R^{7A} の少なくとも一方が、
 【化 2 2】



からなる群から選択され； R^{6A} および R^{7A} の他方が、非存在、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 24}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 24}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) からなる群から選択される、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 2 5 >

R^{6A} および R^{7A} の両方が独立して、
【化 2 3】



からなる群から選択される、上記 1 7 に記載の使用または方法。

10

< 2 6 >

R^{26A} および R^{27A} の両方が、置換されていてもよい $C_2 \sim 8$ オルガニルカルボニルである、上記 2 4 ~ 2 5 のいずれかに記載の使用または方法。

< 2 7 >

前記置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ オルガニルカルボニルが、 $-C(=O)CH_3$ である、上記 2 6 に記載の使用または方法。

< 2 8 >

R^{26A} および R^{27A} の両方が、置換されていてもよい $C_2 \sim 8$ アルコキシカルボニルである、上記 2 4 ~ 2 5 のいずれかに記載の使用または方法。

< 2 9 >

20

前記置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニルが、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ である、上記 2 8 に記載の使用または方法。

< 3 0 >

前記置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニルが、 $-C(=O)OCH_3$ である、上記 2 8 に記載の使用または方法。

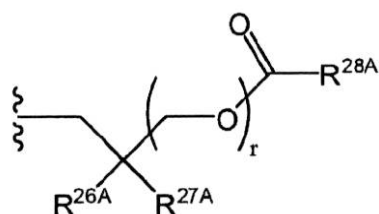
< 3 1 >

R^{28A} が、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである、上記 2 4 ~ 3 0 のいずれかに記載の使用または方法。

< 3 2 >

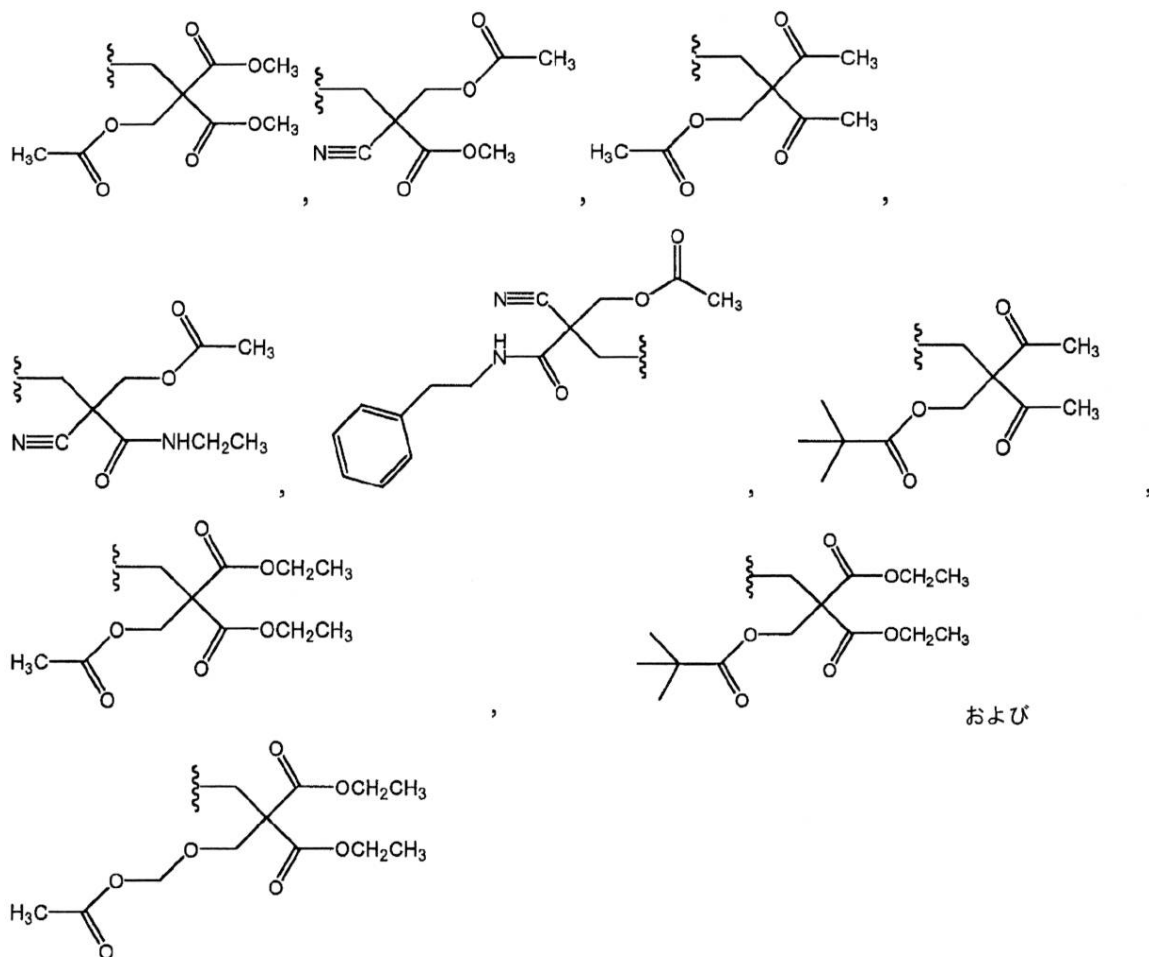
【化 2 4】

30



が、

【化 2 5】



からなる群から選択される、上記 2 4 ~ 2 5 のいずれかに記載の使用または方法。

< 3 3 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルである、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 3 4 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルケニルである、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 3 5 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、*-(C(R^{15A})(R^{16A}))_p-O-C₁ ~ C₄ アルキルである、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 3 6 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、*-(C(R^{17A})(R^{18A}))_q-O-C₂ ~ C₄ アルケニルである、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 3 7 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、置換されていてもよいアリールである、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 3 8 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、置換されていてもよいアリール (C₁ ~ C₆ アルキル) である、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 3 9 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、

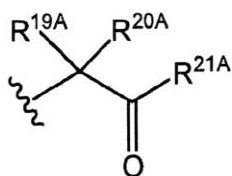
10

20

30

40

【化 2 6】



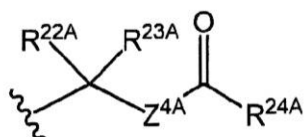
である、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 4 0 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、

10

【化 2 7】



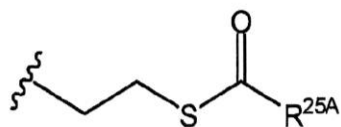
である、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 4 1 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、

20

【化 2 8】



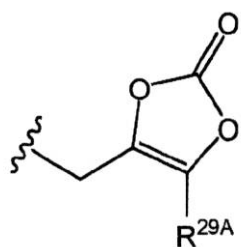
である、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 4 2 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、

30

【化 2 9】



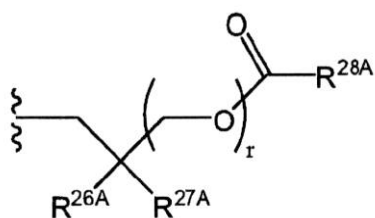
である、上記 1 7 に記載の使用または方法。

< 4 3 >

R^{6A} および R^{7A} がともに、

40

【化 3 0】



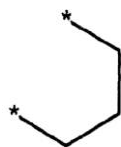
50

である、上記 17 に記載の使用または方法。

< 44 >

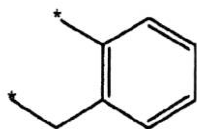
R^{6A} および R^{7A} が一緒になって、置換されていてもよい

【化 31】



および置換されていてもよい

【化 32】

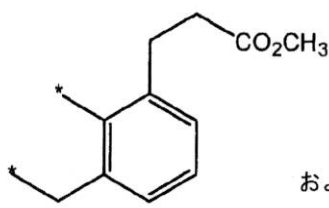
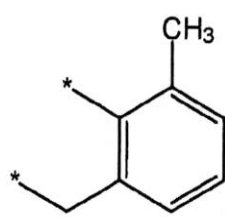
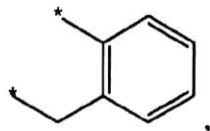
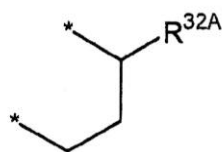


からなる群から選択される成分を形成することができ、ただし、この場合、 R^{6A} および R^{7A} につながっている酸素と、リンと、該成分とは、6員～10員環系を形成する、上記 17 に記載の使用または方法。

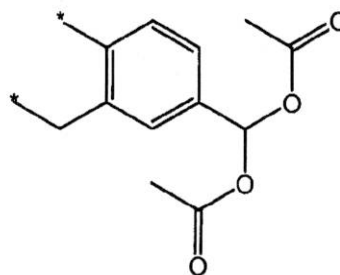
< 45 >

R^{6A} および R^{7A} が一緒になって、

【化 33】



および



(式中、 R^{32A} は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロシクリルである) からなる群から選択される成分を形成することができる、上記 44 に記載の使用または方法。

< 46 >

Z^{1A} が、Oである、上記 17～45 のいずれかに記載の使用または方法。

< 47 >

Z^{1A} が、Sである、上記 17～45 のいずれかに記載の使用または方法。

< 48 >

R^{1A} が、

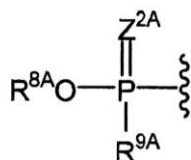
10

20

30

40

【化 3 4】



である、上記 1 6 に記載の使用または方法。

< 4 9 >

R^{8A} が、非存在、水素、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルキニル、置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルケニルからなる群から選択され； R^{9A} が独立して、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルキニル、置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルケニルからなる群から選択される、上記 4 8 に記載の使用または方法。

10

< 5 0 >

R^{8A} が、水素であり、R^{9A} が、置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキルである、上記 4 9 に記載の使用または方法。

< 5 1 >

R^{8A} が、水素であり、R^{9A} が、NR^{30A} R^{31A} であり、ただし、この場合、R³⁰ および R³¹ は独立して、水素、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルキニル、置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキルおよび置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルケニルからなる群から選択される、上記 4 8 に記載の使用または方法。

20

< 5 2 >

R^{8A} が、非存在または水素であり； R^{9A} が、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体である、上記 4 8 に記載の使用または方法。

< 5 3 >

R^{8A} が、置換されていてもよいアリールであり； R^{9A} が、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体である、上記 4 8 に記載の使用または方法。

30

< 5 4 >

R^{9A} が、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンおよびそれらのエステル誘導体からなる群から選択される、上記 5 2 または 5 3 に記載の使用または方法。

< 5 5 >

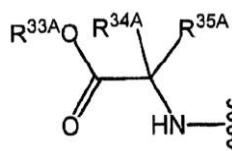
R^{9A} が、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルからなる群から選択される、上記 5 4 に記載の使用または方法。

40

< 5 6 >

R^{9A} が、構造

【化 3 5】



(式中、 R^{33A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) および置換されていてもよいハロアルキルからなる群から選択される； R^{34A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) からなる群から選択される； R^{35A} は、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ -アルキルである；あるいは R^{34A} および R^{35A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルを形成する) を有する、上記 5 2 または 5 3 に記載の使用または方法。

10

< 5 7 >

R^{34A} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルである、上記 5 6 に記載の使用または方法。

< 5 8 >

前記置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルが、メチルである、上記 5 7 に記載の使用または方法。

20

< 5 9 >

R^{35A} が、水素である、上記 5 6 ～ 5 8 のいずれかに記載の使用または方法。

< 6 0 >

R^{33A} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルまたは置換されていてもよいベンジルである、上記 5 6 ～ 5 9 のいずれかに記載の使用または方法。

< 6 1 >

Z^{2A} が、O である、上記 4 8 ～ 6 0 のいずれかに記載の使用または方法。

30

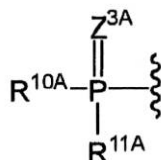
< 6 2 >

Z^{2A} が、S である、上記 4 8 ～ 6 0 のいずれかに記載の使用または方法。

< 6 3 >

R^{1A} が、

【化 3 6】



40

である、上記 1 6 に記載の使用または方法。

< 6 4 >

R^{10A} および R^{11A} がともに、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体である、上記 6 3 に記載の使用または方法。

< 6 5 >

R^{10A} および R^{11A} が独立して、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンおよびそれらのエステル誘導体からなる群から選択さ

50

れる、上記 6 4 に記載の使用または方法。

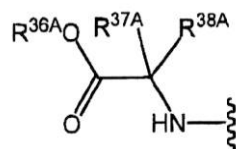
< 6 6 >

R^{10A} および R^{11A} が独立して、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、パリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルからなる群から選択される、上記 6 5 に記載の使用または方法。

< 6 7 >

R^{10A} および R^{11A} が独立して、構造

【化 3 7】



(式中、 R^{36A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) および置換されていてもよいハロアルキルからなる群から選択される； R^{37A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) からなる群から選択される； R^{38A} は、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ -アルキルである；あるいは R^{37A} および R^{38A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルを形成する) を有する、上記 6 4 に記載の使用または方法。

< 6 8 >

R^{42A} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルである、上記 6 7 に記載の使用または方法。

< 6 9 >

前記置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルが、メチルである、上記 6 8 に記載の使用または方法。

< 7 0 >

R^{43A} が、水素である、上記 6 7 ～ 6 9 のいずれかに記載の使用または方法。

< 7 1 >

R^{41A} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルまたは置換されていてもよいベンジルである、上記 6 7 ～ 7 0 のいずれかに記載の使用または方法。

< 7 2 >

Z^{3A} が、O である、上記 6 3 ～ 7 1 のいずれかに記載の使用または方法。

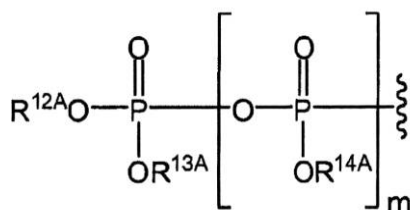
< 7 3 >

Z^{3A} が、S である、上記 6 3 ～ 7 1 のいずれかに記載の使用または方法。

< 7 4 >

R^{1A} が、

【化 3 8】



10

20

30

40

50

である、上記 16 に記載の使用または方法。

< 75 >

m が、0 であり、 R^{12A} および R^{13A} が独立して、非存在または水素である、上記 74 に記載の使用または方法。

< 76 >

m が、1 であり、 R^{12A} 、 R^{13A} および R^{14A} が独立して、非存在または水素である、上記 74 に記載の使用または方法。

< 77 >

R^{1A} が、H である、上記 16 に記載の使用または方法。

< 78 >

R^{1A} が、置換されていてもよいアシルである、上記 16 に記載の使用または方法。

< 79 >

前記置換されていてもよいアシルが、 $-C(=O)R^{39A}$ であり、 R^{39A} が、置換されていてもよい $C_{1\sim12}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim12}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2\sim12}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{5\sim8}$ シクロアルケニル、置換されていてもよい $C_{6\sim10}$ アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル)、置換されていてもよいヘテロアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) および置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_{1\sim6}$ アルキル) からなる群から選択される、上記 78 に記載の使用または方法。

< 80 >

R^{39A} が、置換または非置換 $C_{1\sim12}$ アルキルである、上記 79 に記載の使用または方法。

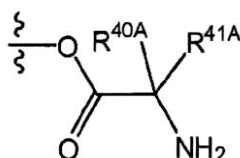
< 81 >

R^{1A} が、置換されていてもよい O-結合アミノ酸である、上記 16 に記載の使用または方法。

< 82 >

R^{1A} が、

【化 39】



(式中、 R^{40A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) からなる群から選択される； R^{41A} は、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ -アルキルであり；あるいは R^{40A} および R^{41A} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルを形成する) である、上記 16 に記載の使用または方法。

< 83 >

R^{40A} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルである、上記 82 に記載の使用または方法。

< 84 >

前記置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルが、メチルである、上記 83 に記載の使用または方法。

< 85 >

R^{41A} が、水素である、上記 82～84 のいずれかに記載の使用または方法。

< 86 >

10

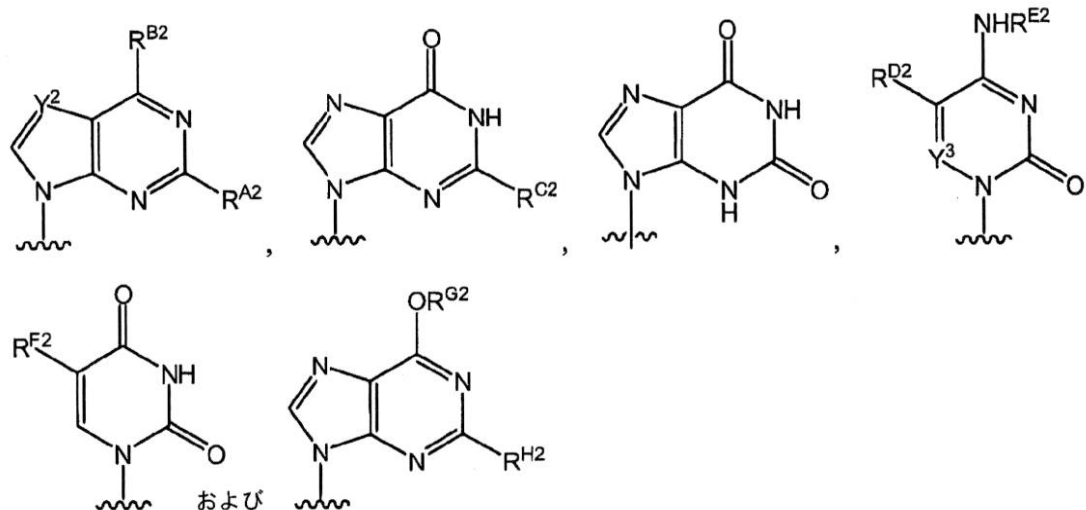
20

30

40

50

B^{1A}が、
【化40】



10

からなる群から選択され、
式中、

R^{A2}は、水素、ハロゲンおよびNHR^{J2}からなる群から選択され、ただし、この場合、R^{J2}は、水素、-C(=O)R^{K2}および-C(=O)OR^{L2}からなる群から選択される；

20

R^{B2}は、ハロゲンまたはNHR^{W2}であり、ただし、この場合、R^{W2}は、水素、置換されていてもよいC₁~6アルキル、置換されていてもよいC₂~6アルケニル、置換されていてもよいC₃~8シクロアルキル、-C(=O)R^{M2}および-C(=O)OR^{N2}からなる群から選択される；

R^{C2}は、水素またはNHR^{O2}であり、ただし、この場合、R^{O2}は、水素、-C(=O)R^{P2}および-C(=O)OR^{Q2}からなる群から選択される；

R^{D2}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁~6アルキル、置換されていてもよいC₂~6アルケニルおよび置換されていてもよいC₂~6アルキニルからなる群から選択される；

30

R^{E2}は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁~6アルキル、置換されていてもよいC₃~8シクロアルキル、-C(=O)R^{R2}および-C(=O)OR^{S2}からなる群から選択される；

R^{F2}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁~6アルキル、置換されていてもよいC₂~6アルケニルおよび置換されていてもよいC₂~6アルキニルからなる群から選択される；

Y²およびY³は独立して、NまたはCR^{I2}であり、ただし、この場合、R^{I2}は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいC₁~6アルキル、置換されていてもよいC₂~6アルケニルおよび置換されていてもよいC₂~6アルキニルからなる群から選択される；

40

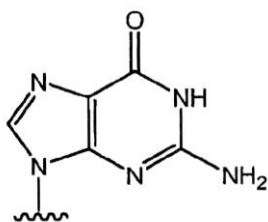
R^{G2}は、置換されていてもよいC₁~6アルキルである；

R^{H2}は、水素またはNHR^{T2}であり、ただし、この場合、R^{T2}は独立して、水素、-C(=O)R^{U2}および-C(=O)OR^{V2}からなる群から選択される；

R^{K2}、R^{L2}、R^{M2}、R^{N2}、R^{P2}、R^{Q2}、R^{R2}、R^{S2}、R^{U2}およびR^{V2}は独立して、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₃~6シクロアルケニル、C₆~10アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール(C₁~6アルキル)、ヘテロアリール(C₁~6アルキル)およびヘテロアリシクリル(C₁~6アルキル)からなる群から選択される、上記16~85のいずれかに記載の使用または方法。

50

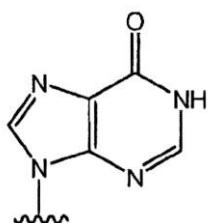
< 8 7 >
 B¹ A が、
 【化 4 1】



10

である、上記 8 6 に記載の使用または方法。

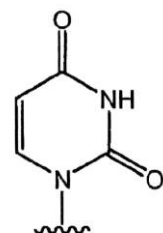
< 8 8 >
 B¹ A が、
 【化 4 2】



20

である、上記 8 6 に記載の使用または方法。

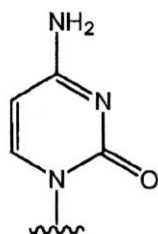
< 8 9 >
 B¹ A が、
 【化 4 3】



30

である、上記 8 6 に記載の使用または方法。

< 9 0 >
 B¹ A が、
 【化 4 4】

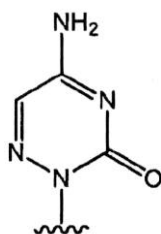


40

である、上記 8 6 に記載の使用または方法。

< 9 1 >
 B¹ A が、

【化 4 5】

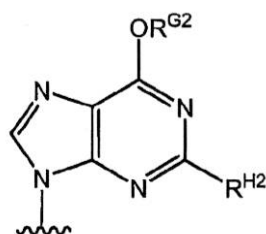


である、上記 8 6 に記載の使用または方法。

< 9 2 >

B^{1 A} が、

【化 4 6】



である、上記 8 6 に記載の使用または方法。

< 9 3 >

前記破線 (————) が、単結合であり、R^{2 A} が、CH₂ であり、R^{3 A} が、O である、上記 1 6 ~ 9 2 のいずれかに記載の使用または方法。

< 9 4 >

前記破線 (————) が、非存在であり、R^{2 A} が、置換されていてもよい C₁ ~₆ アルキル、置換されていてもよい C₂ ~₆ アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~₆ アルキニル、置換されていてもよい -O-C₁ ~₆ アルキル、置換されていてもよい -O-C₃ ~₆ アルケニル、置換されていてもよい -O-C₃ ~₆ アルキニルおよびシアノからなる群から選択され、R^{3 A} が、OH、-OC(=O)R^{' A} および置換されていてもよい O-結合アミノ酸からなる群から選択される、上記 1 6 ~ 9 2 のいずれかに記載の使用または方法。

< 9 5 >

R^{2 A} が、置換されていてもよい C₁ ~₆ アルキルである、上記 9 4 に記載の使用または方法。

< 9 6 >

R^{2 A} が、非置換の C₁ ~₆ アルキルである、上記 9 5 に記載の使用または方法。

< 9 7 >

R^{2 A} が、置換されていてもよい C₂ ~₆ アルケニルである、上記 9 4 に記載の使用または方法。

< 9 8 >

R^{2 A} が、非置換の C₂ ~₆ アルケニルである、上記 9 7 に記載の使用または方法。

< 9 9 >

R^{2 A} が、置換されていてもよい C₂ ~₆ アルキニルである、上記 9 4 に記載の使用または方法。

< 1 0 0 >

R^{2 A} が、非置換の C₂ ~₆ アルキニルである、上記 9 9 に記載の使用または方法。

< 1 0 1 >

R^{2 A} が、置換されていてもよい C₃ ~₆ シクロアルキルである、上記 9 4 に記載の使用または方法。

< 1 0 2 >

10

20

30

40

50

R^{2A} が、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 94 に記載の使用または方法。

< 103 >

R^{2A} が、非置換の $-O-C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 102 に記載の使用または方法。

< 104 >

R^{2A} が、置換されていてもよい $-O-C_{3\sim6}$ アルケニルである、上記 94 に記載の使用または方法。

< 105 >

R^{2A} が、非置換の $-O-C_{3\sim6}$ アルケニルである、上記 104 に記載の使用または方法。

< 106 >

R^{2A} が、置換されていてもよい $-O-C_{3\sim6}$ アルキニルである、上記 94 に記載の使用または方法。

< 107 >

R^{2A} が、非置換の $-O-C_{3\sim6}$ アルキニルである、上記 106 に記載の使用または方法。

< 108 >

R^{2A} が、シアノである、上記 94 に記載の使用または方法。

< 109 >

R^{3A} が、OH である、上記 16 ~ 108 のいずれかに記載の使用または方法。

< 110 >

R^{3A} が、 $-OC(=O)R^{4A}$ である、上記 16 ~ 108 のいずれかに記載の使用または方法。

< 111 >

R^{4A} が、置換されていてもよい $C_{1\sim8}$ アルキルである、上記 110 に記載の使用または方法。

< 112 >

R^{3A} が、O-結合アミノ酸である、上記 16 ~ 108 のいずれかに記載の使用または方法。

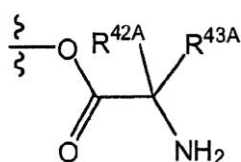
< 113 >

前記 O-結合アミノ酸が、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンからなる群から選択され、好適なアミノ酸のさらなる例には、これらに限定されないが、オルニチン、ハイプシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 α -エチルグリシン、 α -プロピルグリシンおよびノルロイシンが含まれる、上記 112 に記載の使用または方法。

< 114 >

R^{3A} が、

【化 47】



(式中、 R^{42A} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) からなる群から選択される； R^{43A} は、水素または

10

20

30

40

50

置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ -アルキルである；あるいは $R^{4 2 A}$ および $R^{4 3 A}$ は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ -シクロアルキルを形成する）である、上記 16～108 のいずれかに記載の使用または方法。

< 115 >

$R^{4 0 A}$ が、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ -アルキルである、上記 114 に記載の使用または方法。

< 116 >

前記置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ -アルキルが、メチルである、上記 115 に記載の使用または方法。

< 117 >

$R^{4 1 A}$ が、水素である、上記 114～116 のいずれかに記載の使用または方法。

< 118 >

$R^{5 A}$ が、水素である、上記 16～117 のいずれかに記載の使用または方法。

< 119 >

$R^{5 A}$ が、ハロゲンである、上記 16～117 のいずれかに記載の使用または方法。

< 120 >

$R^{5 A}$ が、フルオロである、上記 119 に記載の使用または方法。

< 121 >

$R^{4 A}$ が、フルオロである、上記 16～120 のいずれかに記載の使用または方法。

< 122 >

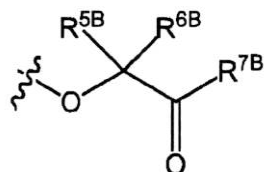
式 (I I) の化合物である、上記 1 若しくは 3～15 のいずれかに記載の使用または上記 2～15 のいずれかに記載の方法。

< 123 >

$R^{1 B}$ が、 O^- または OH である、上記 122 に記載の使用または方法。

< 124 >

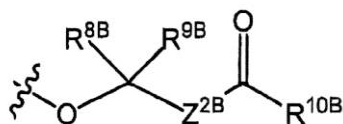
$R^{1 B}$ が、
【化 48】



である、上記 122 に記載の使用または方法。

< 125 >

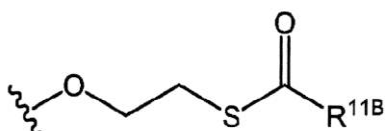
$R^{1 B}$ が、
【化 49】



である、上記 122 に記載の使用または方法。

< 126 >

$R^{1 B}$ が、
【化 50】



10

20

30

40

50

である、上記 1 2 2 に記載の使用または方法。

< 1 2 7 >

R^{1B} が、置換されていてもよい N-結合アミノ酸または置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体である、上記 1 2 2 に記載の使用または方法。

< 1 2 8 >

R^{1B} が、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンおよびそれらのエステル誘導体からなる群から選択される、上記 1 2 7 に記載の使用または方法。

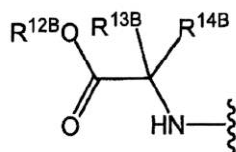
< 1 2 9 >

R^{1B} が、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルからなる群から選択される、上記 1 2 8 に記載の使用または方法。

< 1 3 0 >

R^{1B} が、構造

【化 5 1】



(式中、 R^{12B} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) および置換されていてもよいハロアルキルからなる群から選択される； R^{13B} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) からなる群から選択される； R^{14B} は、水素または置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ -アルキルである；あるいは R^{13B} および R^{14B} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルを形成する) を有する、上記 1 2 7 に記載の使用または方法。

< 1 3 1 >

R^{13B} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 1 3 0 に記載の使用または方法。

< 1 3 2 >

前記置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ -アルキルが、メチルである、上記 1 3 1 に記載の使用または方法。

< 1 3 3 >

R^{14B} が、水素である、上記 1 3 0 ~ 1 3 2 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 3 4 >

R^{12B} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルまたは置換されていてもよいベンジルである、上記 1 3 0 ~ 1 3 3 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 3 5 >

R^{2B} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 1 2 2 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 3 6 >

R^{2B} が、非置換の $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 1 3 5 に記載の使用または方法。

< 1 3 7 >

10

20

30

40

50

R^{2B} が、置換されていてもよい $C_{2 \sim 6}$ アルケニルである、上記 1 2 2 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 3 8 >

R^{2B} が、非置換の $C_{2 \sim 6}$ アルケニルである、上記 1 3 7 に記載の使用または方法。

< 1 3 9 >

R^{2B} が、置換されていてもよい $C_{2 \sim 6}$ アルキニルである、上記 1 2 2 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 4 0 >

R^{2B} が、非置換の $C_{2 \sim 6}$ アルキニルである、上記 1 3 9 に記載の使用または方法。

< 1 4 1 >

R^{2B} が、置換されていてもよい $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキルである、上記 1 2 2 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 4 2 >

R^{2B} が、非置換の $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキルである、上記 1 4 1 に記載の使用または方法。

< 1 4 3 >

R^{2B} が、置換されていてもよい $-O-C_{3 \sim 6}$ アルケニルである、上記 1 2 2 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 4 4 >

R^{2B} が、非置換の $-O-C_{3 \sim 6}$ アルケニルである、上記 1 4 3 に記載の使用または方法。

< 1 4 5 >

R^{2B} が、置換されていてもよい $-O-C_{3 \sim 6}$ アルキニルである、上記 1 2 2 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 4 6 >

R^{2B} が、非置換の $-O-C_{3 \sim 6}$ アルキニルである、上記 1 4 5 に記載の使用または方法。

< 1 4 7 >

R^{2B} が、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルである、上記 1 2 2 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 4 8 >

R^{2B} が、シアノである、上記 1 2 2 ~ 1 3 4 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 4 9 >

R^{4B} が、水素である、上記 1 2 2 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 5 0 >

R^{4B} が、ハロゲンである、上記 1 2 2 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 5 1 >

R^{4B} が、フルオロである、上記 1 5 0 に記載の使用または方法。

< 1 5 2 >

R^{3B} が、フルオロである、上記 1 2 2 ~ 1 5 1 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 5 3 >

Z^{1B} が、O である、上記 1 2 2 ~ 1 5 2 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 5 4 >

Z^{1B} が、S である、上記 1 2 2 ~ 1 5 2 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 5 5 >

B^{1B} が、

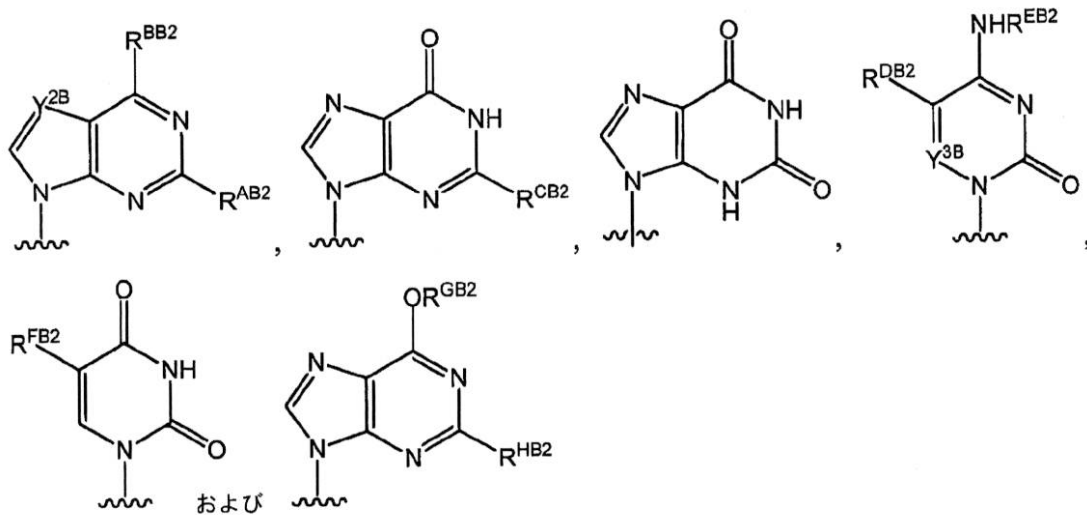
10

20

30

40

【化 5 2】



10

からなる群から選択され、

式中、

R^{AB2} は、水素、ハロゲンおよび NHR^{JB2} からなる群から選択され、ただし、この場合、 R^{JB2} は、水素、 $-C(=O)R^{KB2}$ および $-C(=O)OR^{LB2}$ からなる群から選択される；

20

R^{BB2} は、ハロゲンまたは NHR^{WB2} であり、ただし、この場合、 R^{WB2} は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{MB2}$ および $-C(=O)OR^{NB2}$ からなる群から選択される；

R^{CB2} は、水素または NHR^{OB2} であり、ただし、この場合、 R^{OB2} は、水素、 $-C(=O)R^{PB2}$ および $-C(=O)OR^{QB2}$ からなる群から選択される；

R^{DB2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルキニルからなる群から選択される；

30

R^{EB2} は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{RB2}$ および $-C(=O)OR^{SB2}$ からなる群から選択される；

R^{FB2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルキニルからなる群から選択される；

Y^{2B} および Y^{3B} は独立して、Nまたは CR^{IB2} であり、ただし、この場合、 R^{IB2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルキニルからなる群から選択される；

40

R^{GB2} は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである；

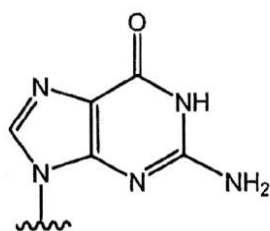
R^{HB2} は、水素または NHR^{TB2} であり、ただし、この場合、 R^{TB2} は独立して、水素、 $-C(=O)R^{UB2}$ および $-C(=O)OR^{VB2}$ からなる群から選択される；

R^{KB2} 、 R^{LB2} 、 R^{MB2} 、 R^{NB2} 、 R^{PB2} 、 R^{QB2} 、 R^{RB2} 、 R^{SB2} 、 R^{UB2} および R^{VB2} は独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルケニル、 $C_{6\sim10}$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール ($C_{1\sim6}$ アルキル)、ヘテロアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル) およびヘテロアリシクリル ($C_{1\sim6}$ アルキル) からなる群から選択される、上記 122～154 のいずれかに記載の使用または方法。

<156>

50

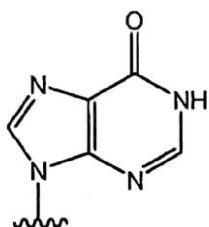
B¹ B² が、
【化 5 3】



である、上記 1 5 5 に記載の使用または方法。

< 1 5 7 >

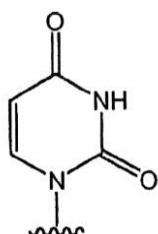
B¹ B² が、
【化 5 4】



である、上記 1 5 5 に記載の使用または方法。

< 1 5 8 >

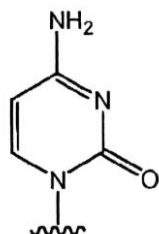
B¹ B² が、
【化 5 5】



である、上記 1 5 5 に記載の使用または方法。

< 1 5 9 >

B¹ B² が、
【化 5 6】

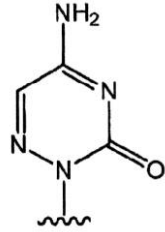


である、上記 1 5 5 に記載の使用または方法。

< 1 6 0 >

B¹ B² が、

【化 5 7】

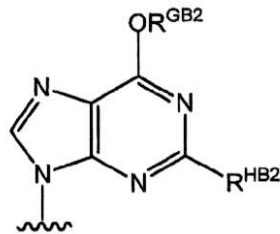


である、上記 1 5 5 に記載の使用または方法。

< 1 6 1 >

B¹B が、

【化 5 8】



である、上記 1 5 5 に記載の使用または方法。

< 1 6 2 >

式 (I I I) の化合物である、上記 1 若しくは 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の使用または上記 2 ~ 1 5 のいずれかに記載の方法。

< 1 6 3 >

R¹C が、O⁻ または OH である、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

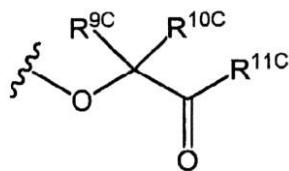
< 1 6 4 >

R¹C が、置換されていてもよい C₁ ~ 6 アルコキシである、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

< 1 6 5 >

R¹C が、

【化 5 9】

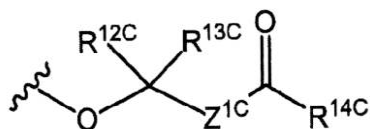


である、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

< 1 6 6 >

R¹C が、

【化 6 0】

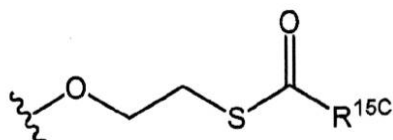


である、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

< 1 6 7 >

R¹C が、

【化 6 1】



である、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

< 1 6 8 >

R^{1 C} が、置換されていてもよい N-結合アミノ酸である、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

< 1 6 9 >

R^{1 C} が、置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体である、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

< 1 7 0 >

R^{2 C} が、O⁻ または OH である、上記 1 6 2 ~ 1 6 9 のいずれかに記載の使用または方法。

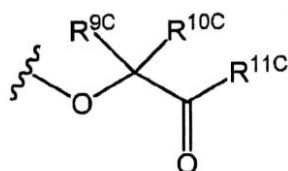
< 1 7 1 >

R^{2 C} が、置換されていてもよい C₁ ~ 6 アルコキシである、上記 1 6 2 ~ 1 6 9 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 7 2 >

R^{2 C} が、

【化 6 2】

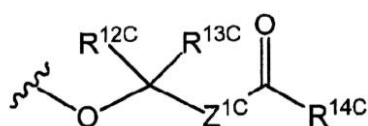


である、上記 1 6 2 ~ 1 6 9 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 7 3 >

R^{2 C} が、

【化 6 3】

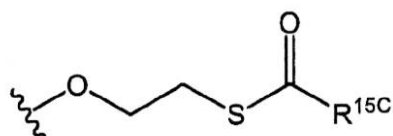


である、上記 1 6 2 ~ 1 6 9 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 7 4 >

R^{2 C} が、

【化 6 4】



である、上記 1 6 2 ~ 1 6 9 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 7 5 >

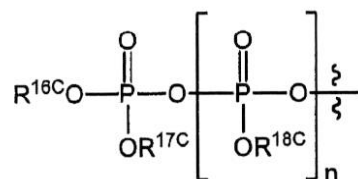
R^{2 C} が、置換されていてもよい N-結合アミノ酸である、上記 1 6 2 ~ 1 6 9 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 7 6 >

R^{16C} が、置換されていてもよい N-結合アミノ酸エステル誘導体である、上記 162 ~ 169 のいずれかに記載の使用または方法。

< 177 >

R^{17C} が、
【化 65】



10

であり、 R^{16C} が、 O^- または OH であり；式中、 R^{16C} 、 R^{17C} および R^{18C} は、非存在または水素であり；n は、0 または 1 である、上記 176 のいずれかに記載の使用または方法。

< 178 >

R^{17C} が、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 162 ~ 177 のいずれかに記載の使用または方法。

< 179 >

R^{17C} が、非置換の $C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 178 に記載の使用または方法。

< 180 >

R^{17C} が、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルケニルである、上記 162 ~ 177 のいずれかに記載の使用または方法。

< 181 >

R^{17C} が、非置換の $C_{2\sim6}$ アルケニルである、上記 178 に記載の使用または方法。

< 182 >

R^{17C} が、置換されていてもよい $C_{2\sim6}$ アルキニルである、上記 162 ~ 177 のいずれかに記載の使用または方法。

< 183 >

R^{17C} が、非置換の $C_{2\sim6}$ アルキニルである、上記 182 に記載の使用または方法。

< 184 >

R^{17C} が、置換されていてもよい $-O-C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 162 ~ 177 のいずれかに記載の使用または方法。

< 185 >

R^{17C} が、非置換の $-O-C_{1\sim6}$ アルキルである、上記 184 に記載の使用または方法。

< 186 >

R^{17C} が、置換されていてもよい $-O-C_{3\sim6}$ アルケニルである、上記 162 ~ 177 のいずれかに記載の使用または方法。

< 187 >

R^{17C} が、非置換の $-O-C_{3\sim6}$ アルケニルである、上記 186 に記載の使用または方法。

< 188 >

R^{17C} が、置換されていてもよい $-O-C_{3\sim6}$ アルキニルである、上記 162 ~ 177 のいずれかに記載の使用または方法。

< 189 >

R^{17C} が、非置換の $-O-C_{3\sim6}$ アルキニルである、上記 188 に記載の使用または方法。

< 190 >

R^{17C} が、置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルである、上記 162 ~ 177 のいずれかに記載の使用または方法。

50

< 1 9 1 >

R^{3C} が、シアノである、上記 1 6 2 ~ 1 7 7 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 9 2 >

R^{4C} が、OH である、上記 1 6 2 ~ 1 9 1 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 9 3 >

R^{4C} が、 $-OC(=O)R^{''C}$ である、上記 1 6 2 ~ 1 9 1 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 9 4 >

$R^{''C}$ が、置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルキルである、上記 1 9 3 に記載の使用または方法。

< 1 9 5 >

R^{4C} が、O-結合アミノ酸である、上記 1 6 2 ~ 1 9 1 のいずれかに記載の使用または方法。

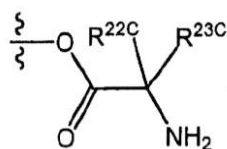
< 1 9 6 >

前記 O-結合アミノ酸が、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンからなる群から選択され、好適なアミノ酸のさらなる例には、これらに限定されないが、オルニチン、ハイブシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 α -エチルグリシン、 α -プロピルグリシンおよびノルロイシンが含まれる、上記 1 9 5 に記載の使用または方法。

< 1 9 7 >

R^{4C} が、

【化 6 6】



(式中、 R^{22C} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリールおよび置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から選択される； R^{23C} は、水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ -アルキルである；あるいは R^{22C} および R^{23C} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成する) である、上記 1 6 2 ~ 1 9 1 のいずれかに記載の使用または方法。

< 1 9 8 >

R^{22C} が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである、上記 1 9 7 に記載の使用または方法。

< 1 9 9 >

前記置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ -アルキルが、メチルである、上記 1 9 8 に記載の使用または方法。

< 2 0 0 >

R^{23C} が、水素である、上記 1 9 7 ~ 1 9 9 のいずれかに記載の使用または方法。

< 2 0 1 >

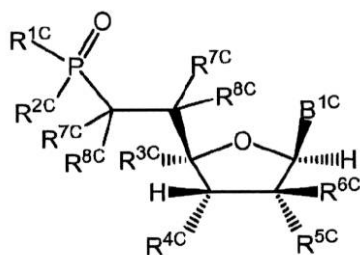
R^{6C} が、ハロゲンである、上記 1 6 2 ~ 2 0 0 のいずれかに記載の使用または方法。

< 2 0 2 >

R^{6C} が、水素である、上記 1 6 2 ~ 2 0 0 のいずれかに記載の使用または方法。

< 2 0 3 >

R^{5C} が、フルオロである、上記 162～202 のいずれかに記載の使用または方法。
 <204>
 式 (III) が、構造
 【化 67】



10

を有するように、-----が、単結合であり、式中、各 R^{7C} および各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンである、上記 162～203 のいずれかに記載の使用または方法。

<205>

前記 R^{7C} および前記 R^{8C} 基がすべて、水素である、上記 204 に記載の使用または方法。

<206>

1つの R^{7C} が、ハロゲンであり、1つの R^{7C} が、水素であり、両方の R^{8C} 基がすべて、水素である、上記 204 に記載の使用または方法。

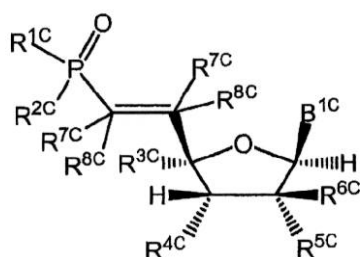
20

<207>

1つの R^{7C} が、ハロゲンであり、1つの R^{7C} が、水素であり、1つの R^{8C} が、ハロゲンであり、1つの R^{8C} が、水素である、上記 204 に記載の使用または方法。

<208>

式 (III) が、構造
 【化 68】



30

を有するように、二重結合であり、式中、各 R^{7C} は、非存在であり、各 R^{8C} は独立して、水素またはハロゲンである、上記 162～203 のいずれかに記載の使用または方法。

<209>

両方の R^{8C} 基が、水素である、上記 208 に記載の使用または方法。

40

<210>

1つの R^{8C} が、ハロゲンであり、他の R^{8C} が、水素である、上記 208 に記載の使用または方法。

<211>

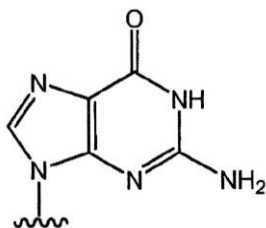
両方の R^{8C} 基が、ハロゲンである、上記 208 に記載の使用または方法。

<212>

B^{1C} が、

$\langle 2 \ 1 \ 3 \rangle$

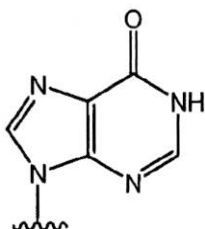
B¹C が、
【化 7 0】



である、上記 2 1 2 に記載の使用または方法。

< 2 1 4 >

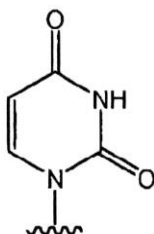
B¹C が、
【化 7 1】



である、上記 2 1 2 に記載の使用または方法。

< 2 1 5 >

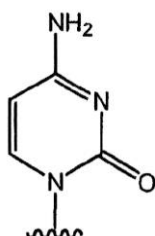
B¹C が、
【化 7 2】



である、上記 2 1 2 に記載の使用または方法。

< 2 1 6 >

B¹C が、
【化 7 3】

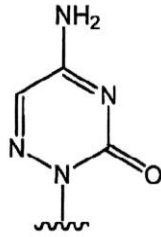


である、上記 2 1 2 に記載の使用または方法。

< 2 1 7 >

B¹C が、

【化 7 4】

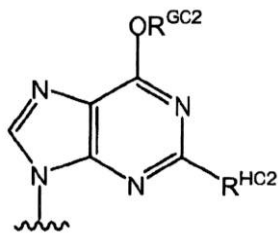


である、上記 2 1 2 に記載の使用または方法。

< 2 1 8 >

B^{1C} が、

【化 7 5】

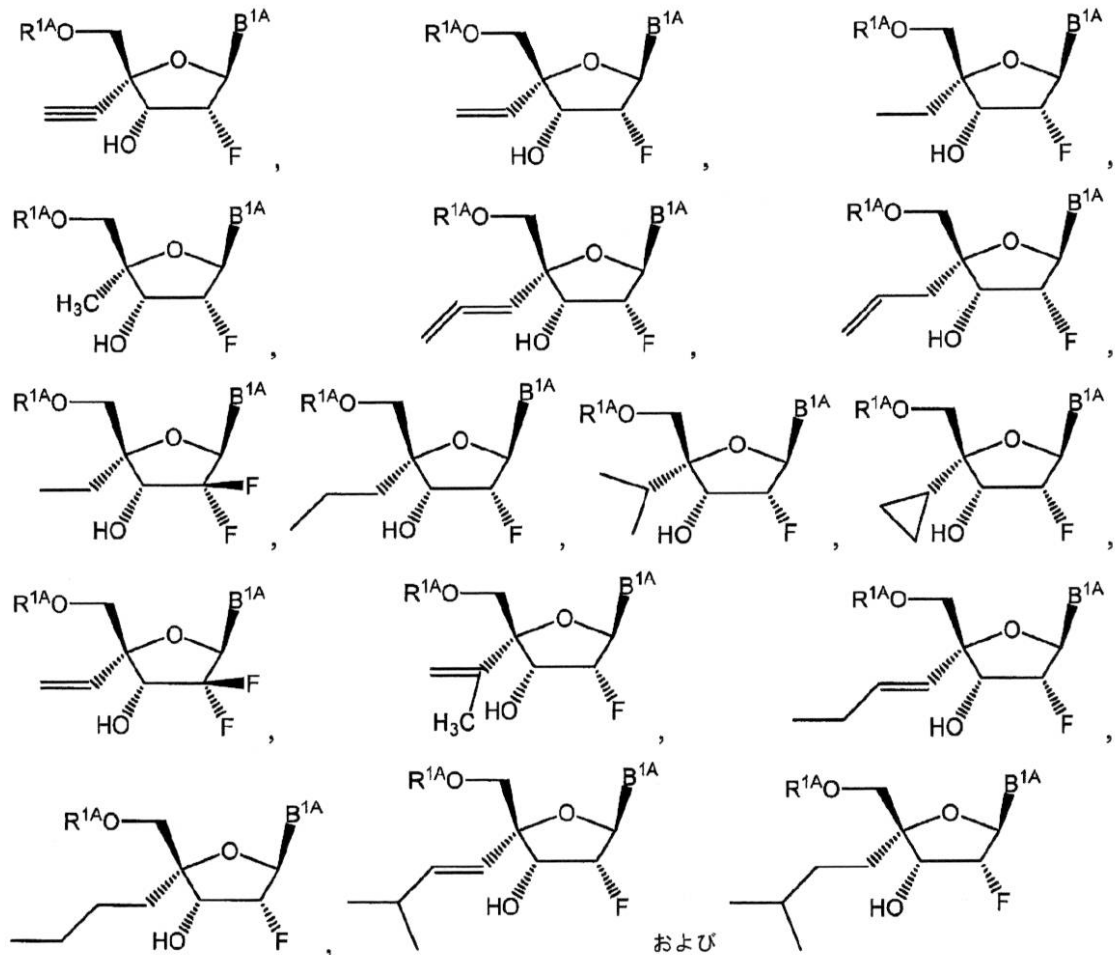


である、上記 2 1 2 に記載の使用または方法。

< 2 1 9 >

式 (I) の化合物が、

【化 7 6】



からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 1 6 に記載

10

20

30

40

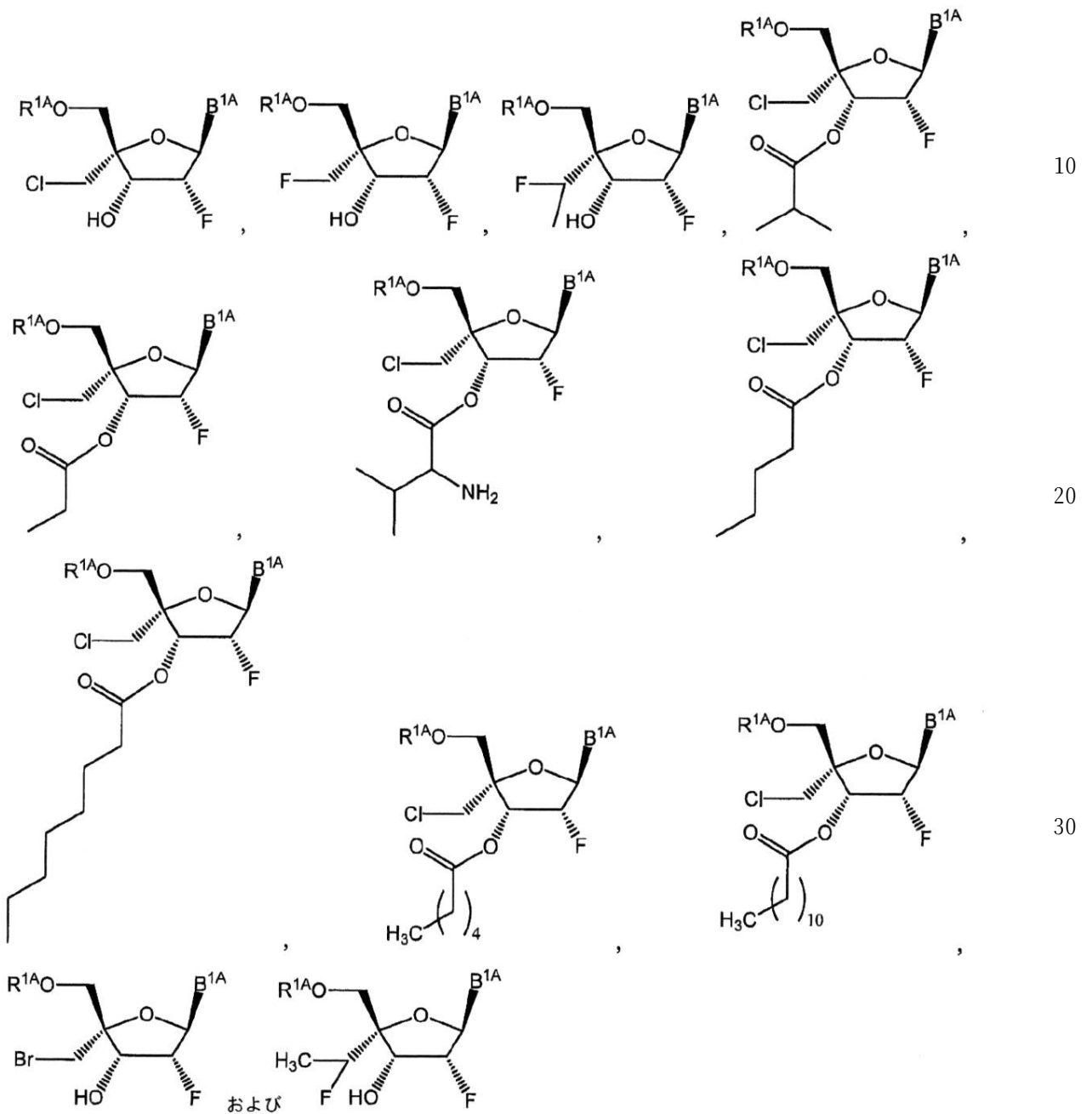
50

の使用または方法。

< 2 2 0 >

式 (I) の化合物が、

【化 7 7】

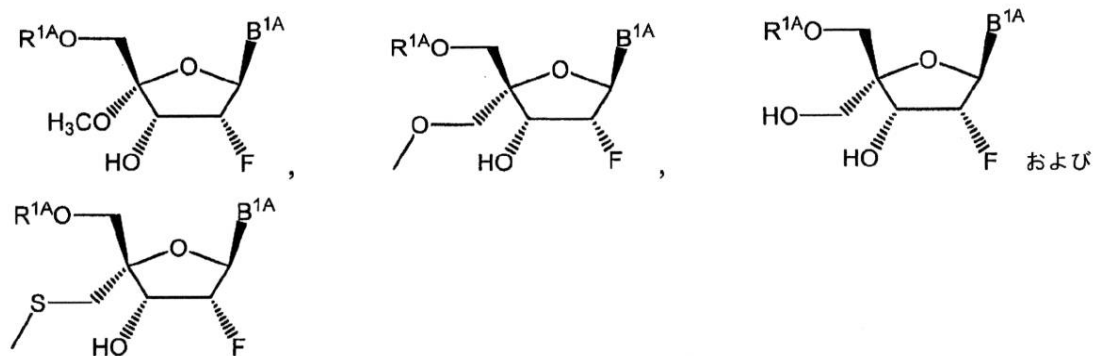


からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 1 6 に記載の使用または方法。

< 2 2 1 >

式 (I) の化合物が、

【化 7 8】

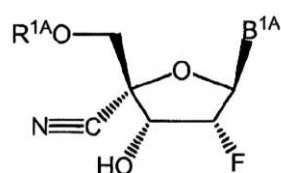


からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 1 6 に記載の使用または方法。

< 2 2 2 >

式 (I) の化合物が、

【化 7 9】

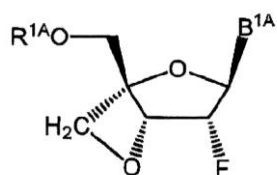


、またはその医薬的に許容される塩である、上記 1 6 に記載の使用または方法。

< 2 2 3 >

式 (I) の化合物が、

【化 8 0】

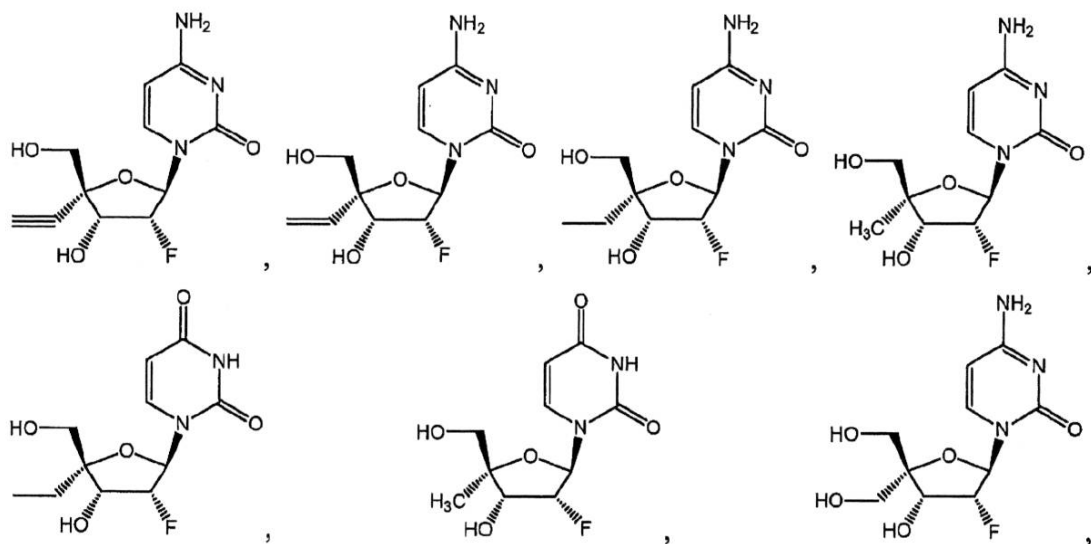


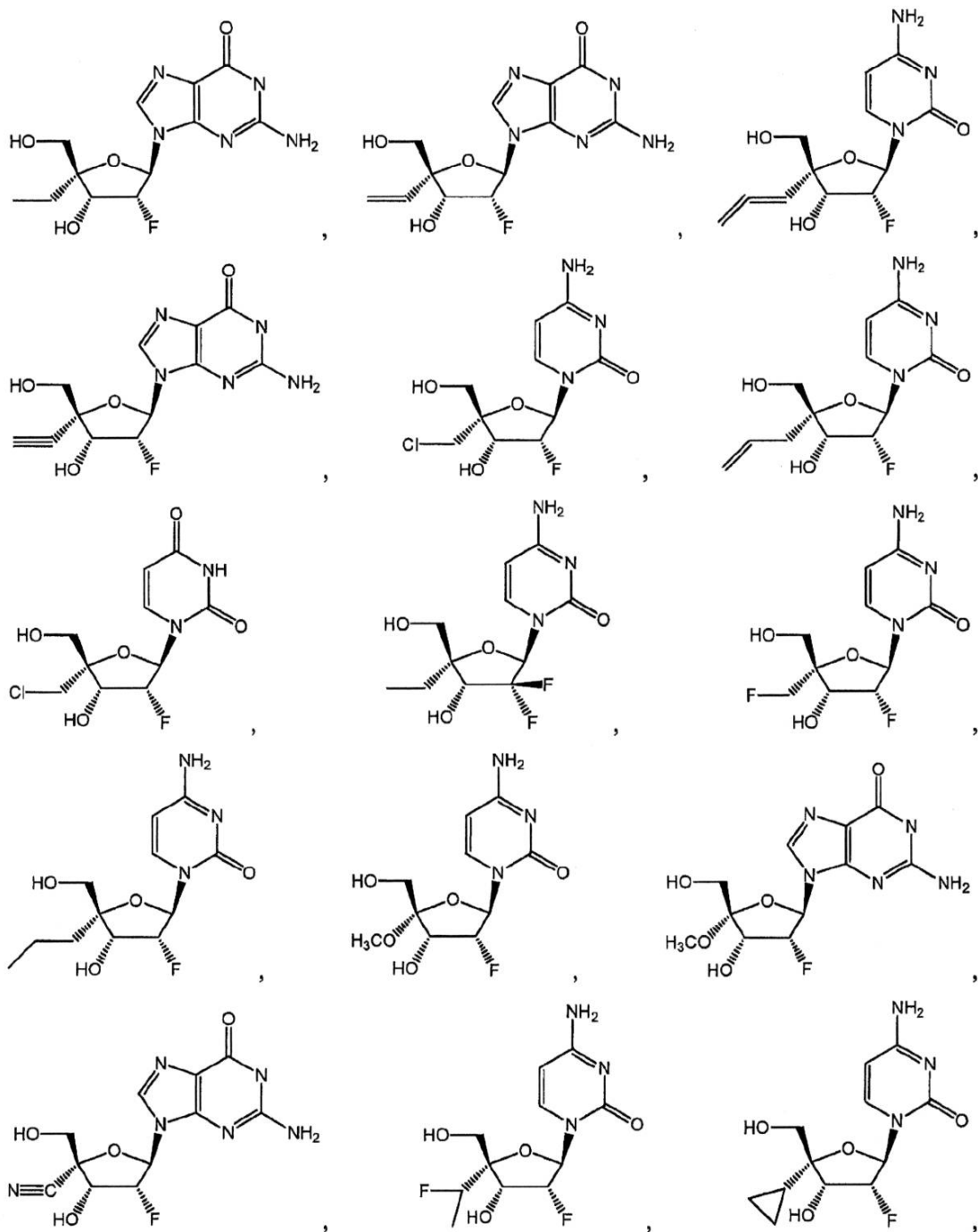
、またはその医薬的に許容される塩である、上記 1 6 に記載の使用または方法。

< 2 2 4 >

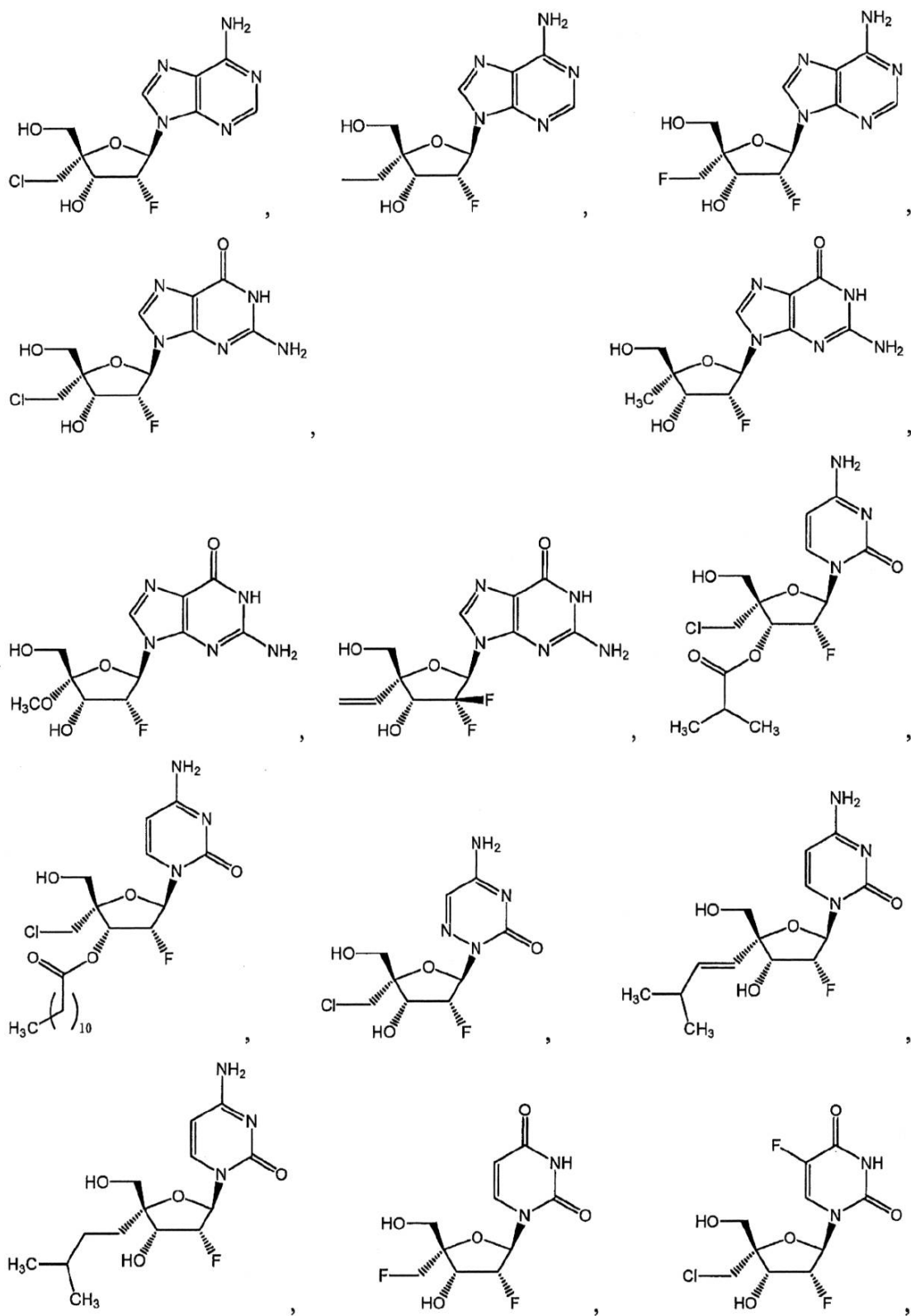
式 (I) の化合物が、

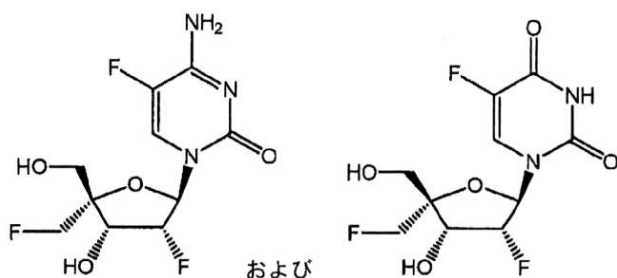
10









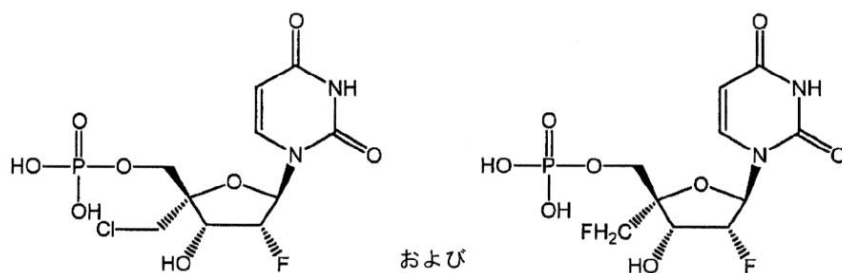


からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 16 に記載の使用または方法。

< 225 >

式 (I) の化合物が、

【化 82】

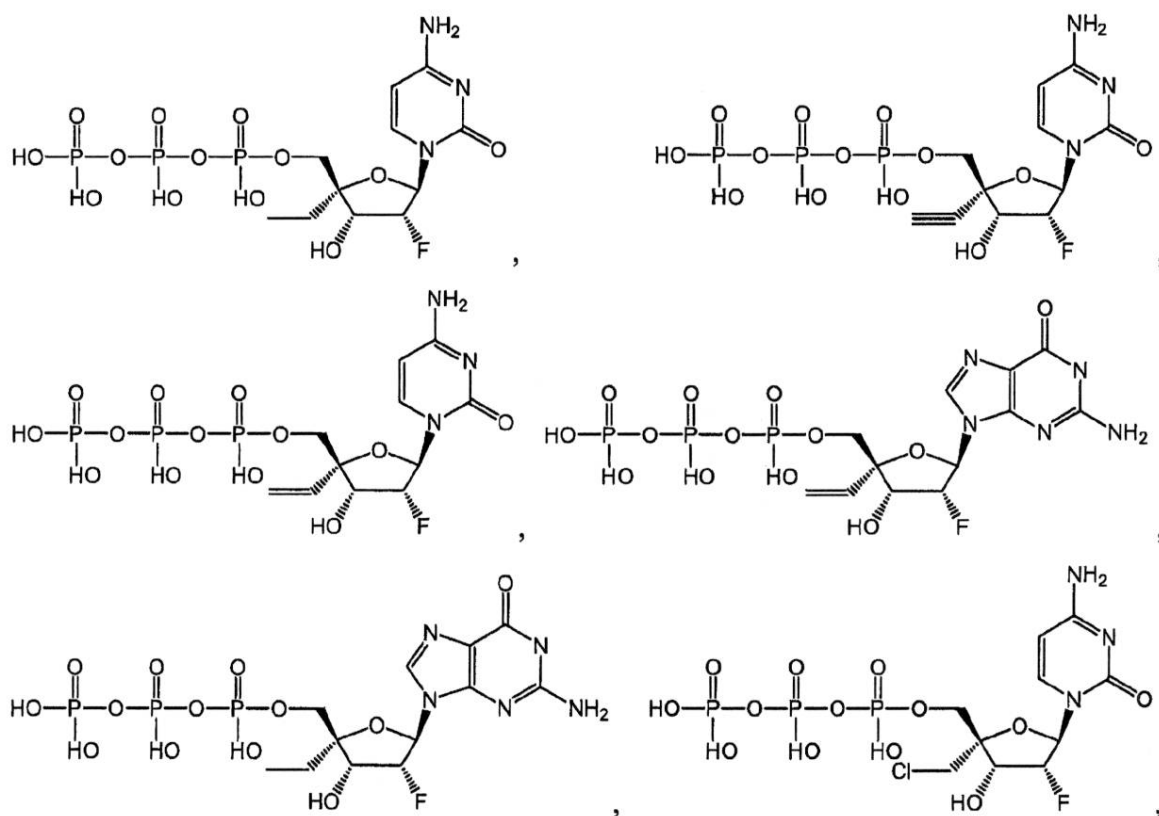


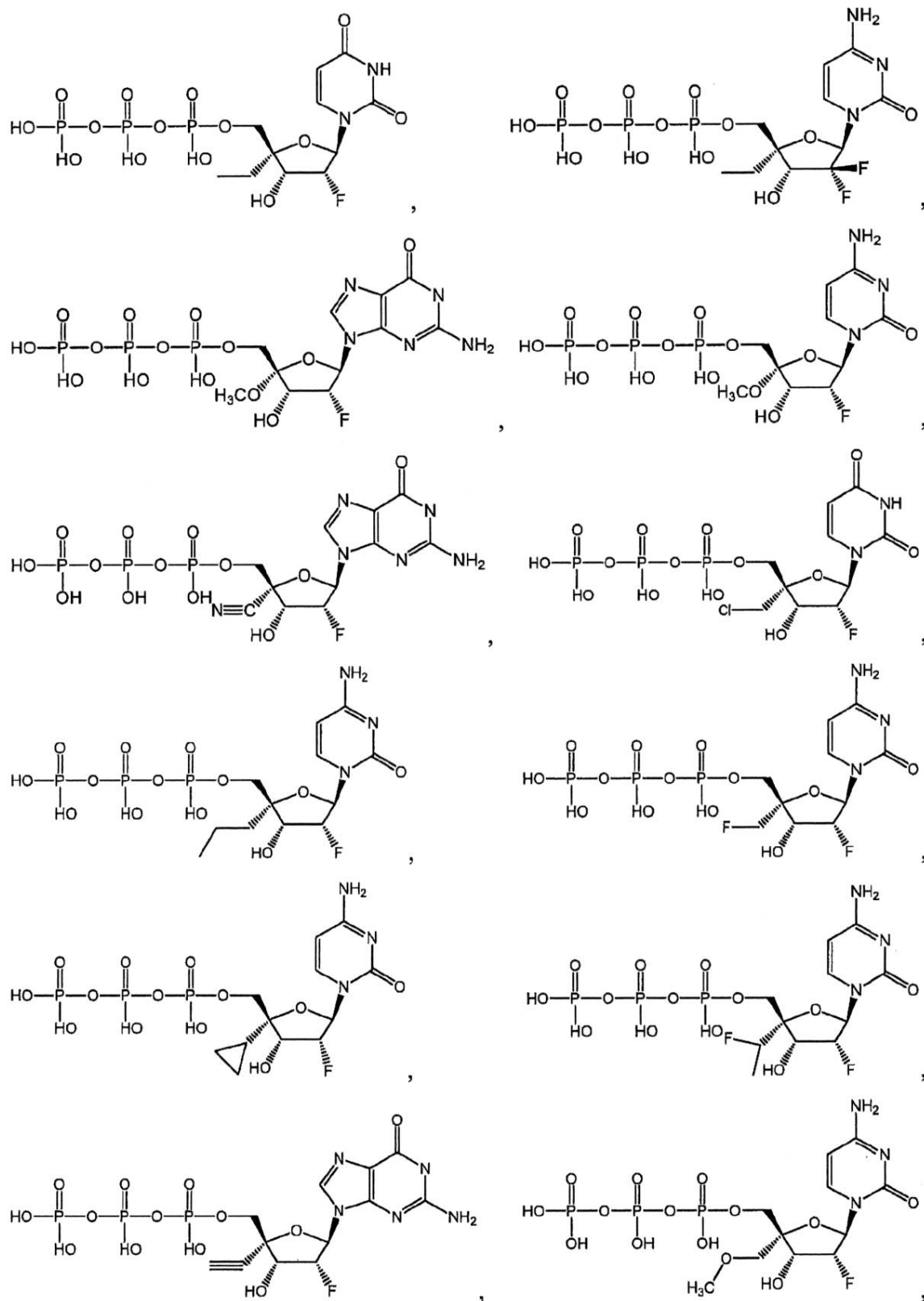
からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 16 に記載の使用または方法。

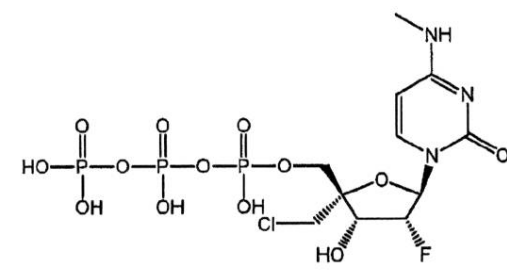
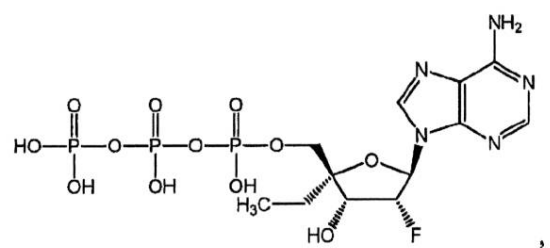
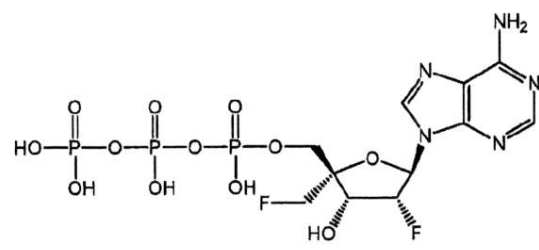
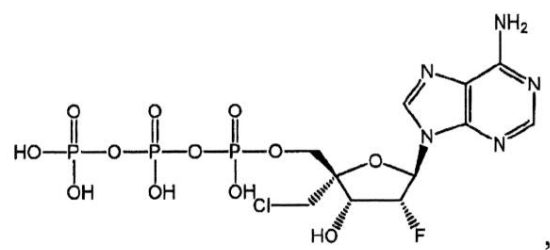
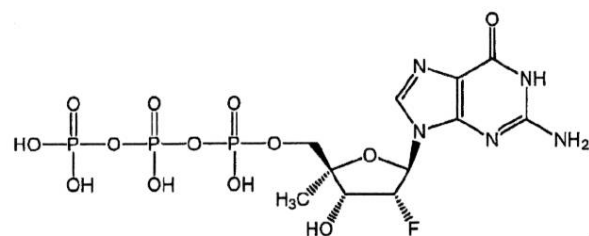
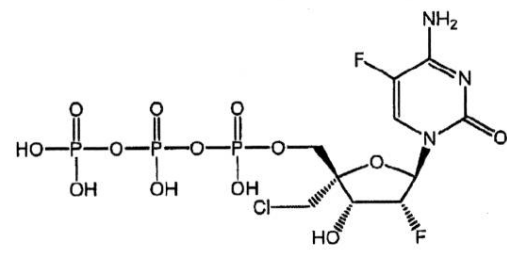
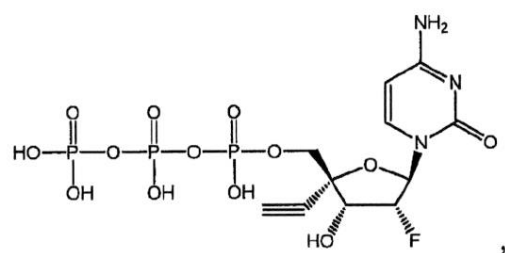
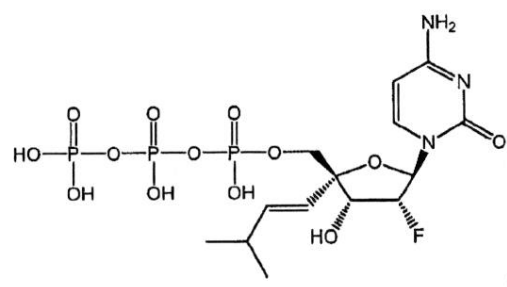
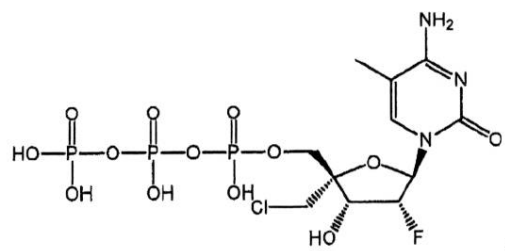
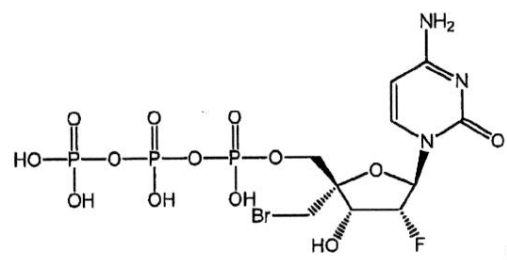
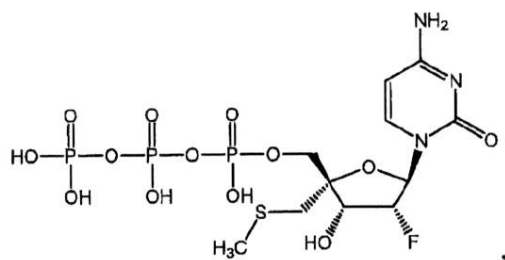
< 226 >

式 (I) の化合物が、

【化 83】





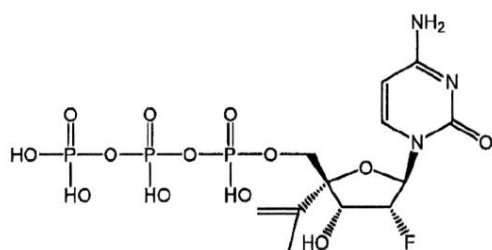
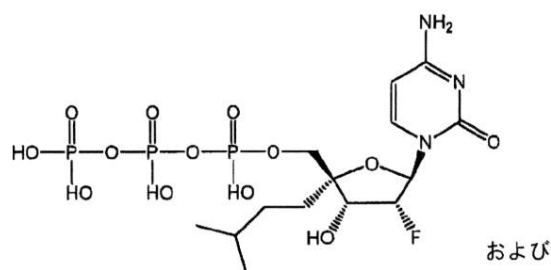
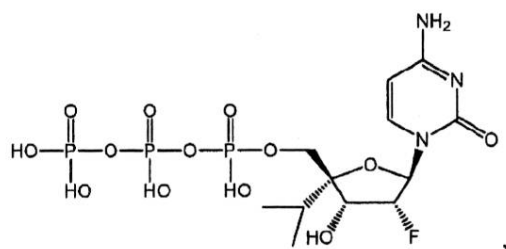
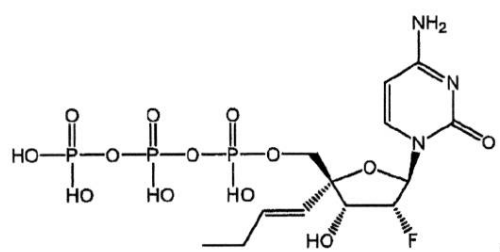
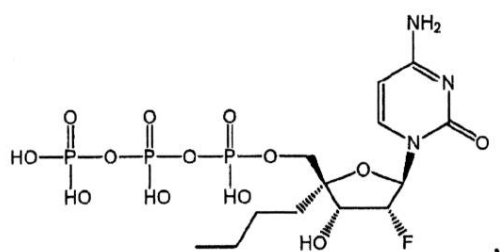


10

20

30

40

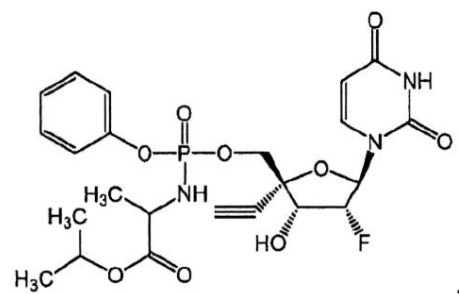
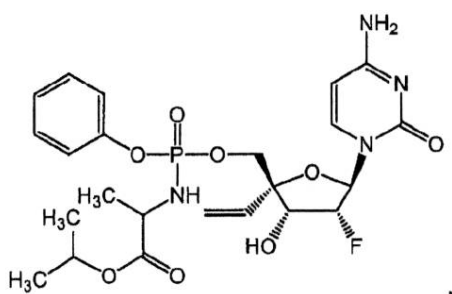
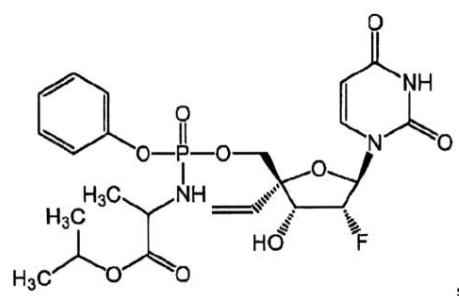
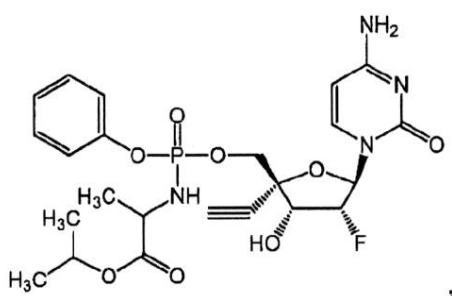


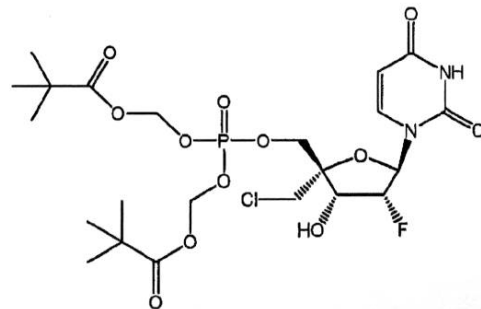
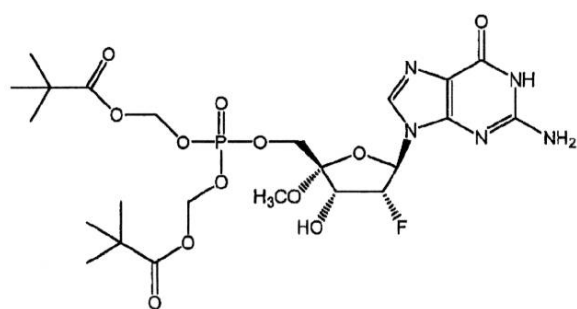
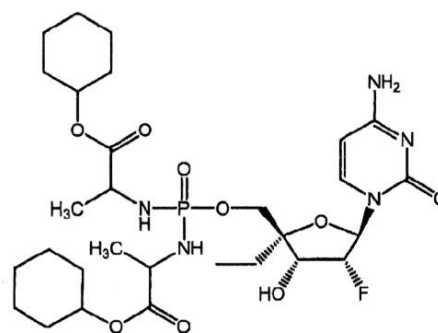
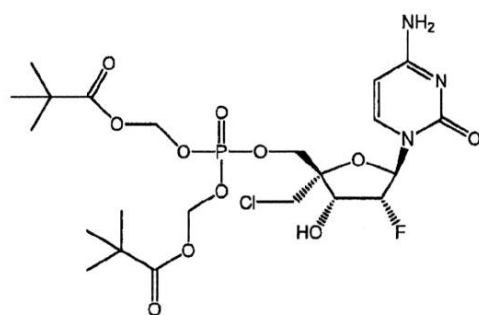
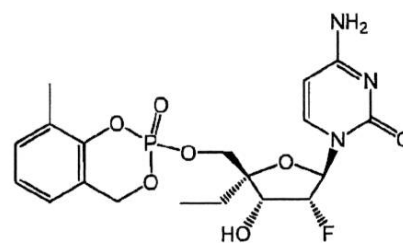
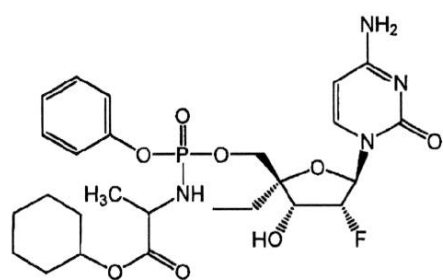
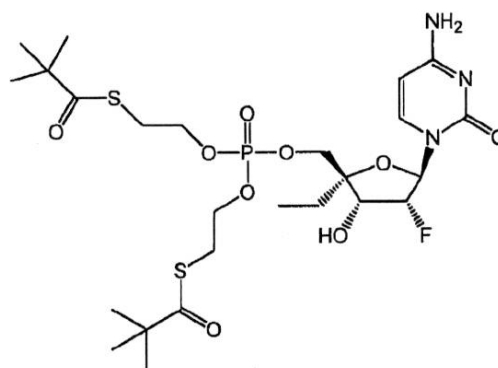
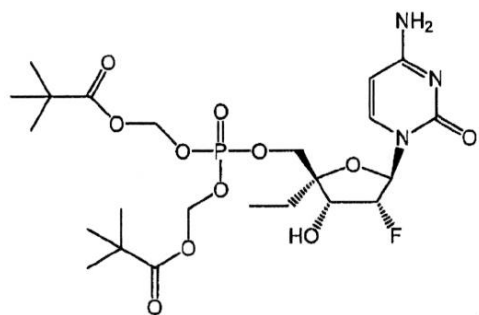
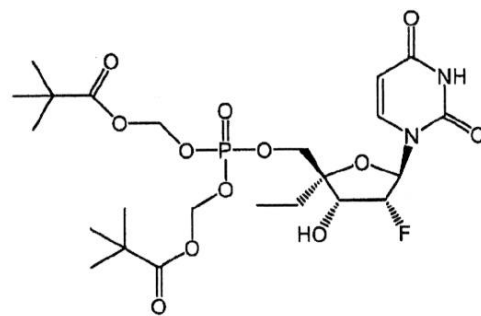
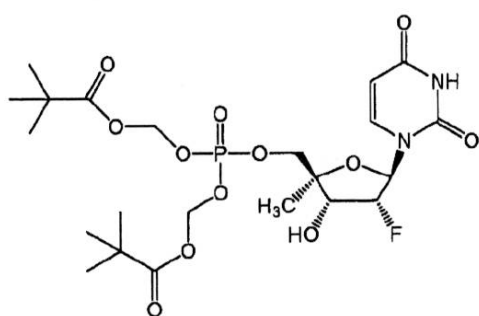
からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 1 1 6 記載の使用または方法。

< 2 2 7 >

式 (I) の化合物が、

【化 8 4】



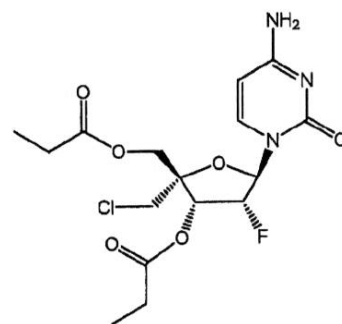
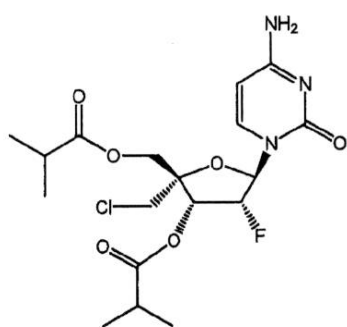


10

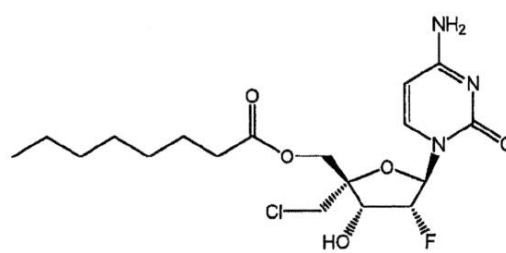
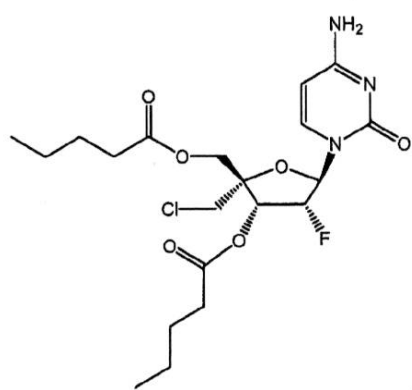
20

30

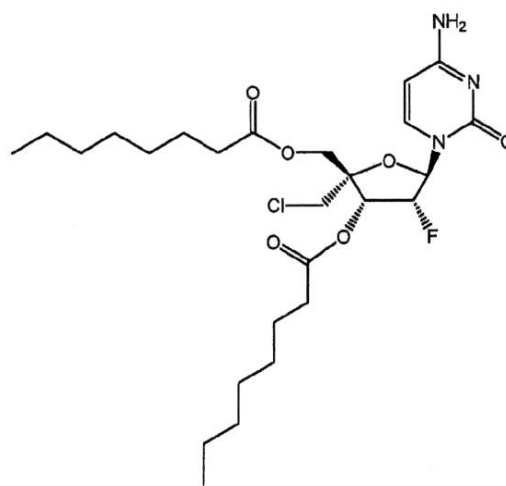
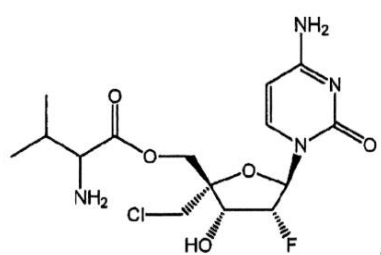
40



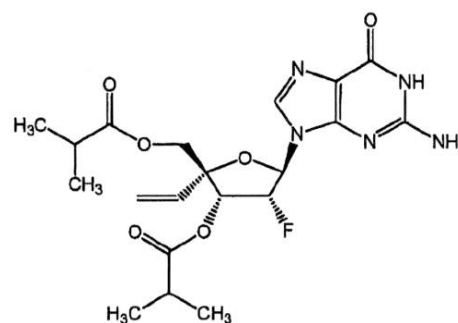
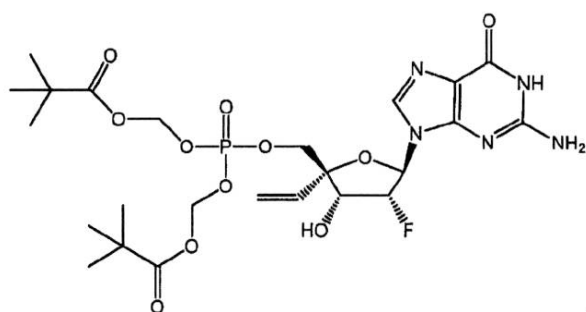
10



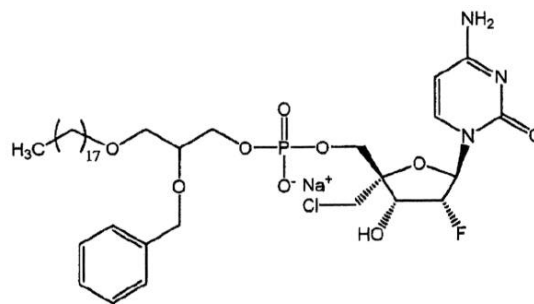
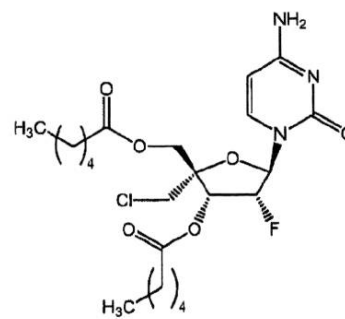
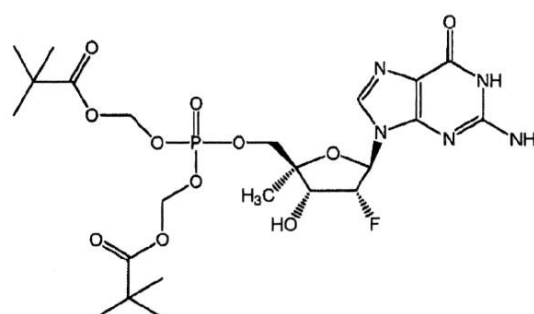
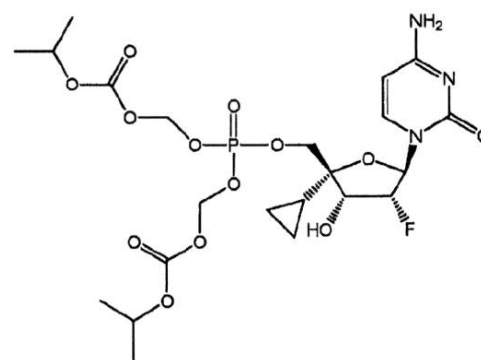
20

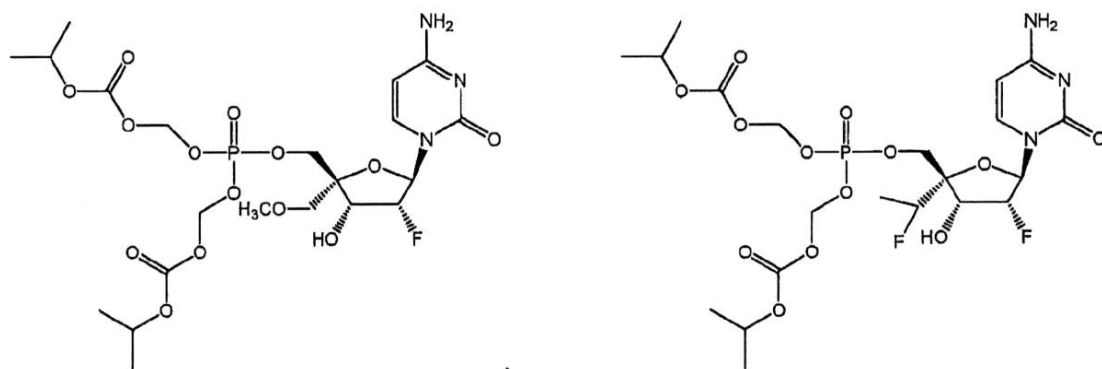


30

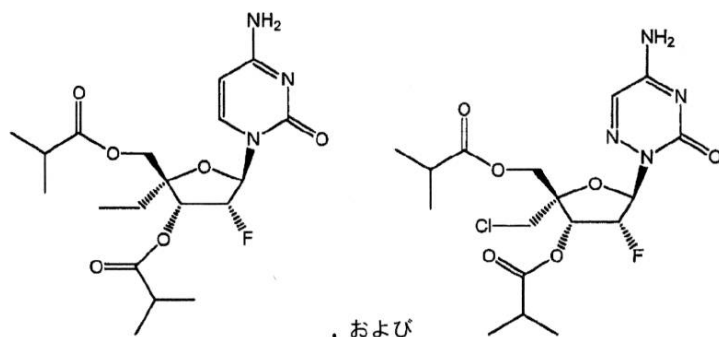


40

CC(C)C(=O)O[C@H]1[C@@H](Cl)[C@H](O)[C@@H](F)[C@H]1N2C=CC(=O)N=C2CC(C)OC(=O)OCP(=O)(OC(=O)OC(C)C)O[C@H]1O[C@@H](c2cc(N)c(=O)n2)[C@H](F)[C@@H](O)[C@H]1ClCC(C)(C)C(=O)OCCOP(=O)(OC(=O)C(C)(C)C)O[C@H]1C[C@@H](C)[C@H](F)[C@@H](n2cnc3c(=O)[nH]cnc3=O)[C@H]1O



10



, および

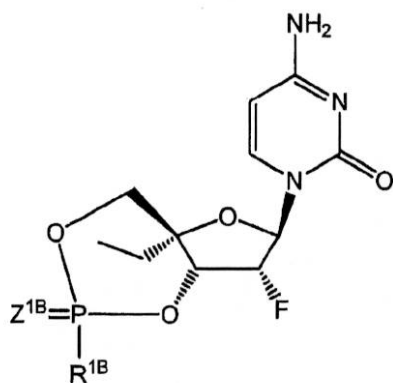
20

からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 1 6 に記載の使用または方法。

< 2 2 8 >

式 (I I) の化合物が、

【化 8 5】



30

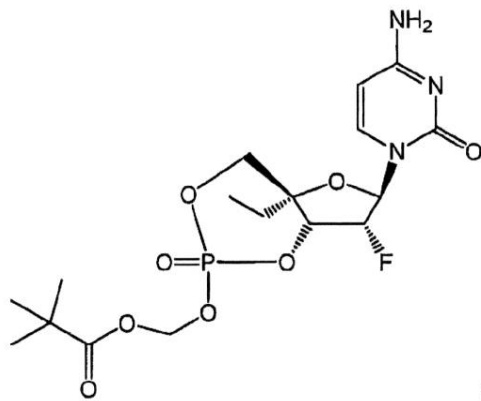
、またはその医薬的に許容される塩である、上記 1 2 2 に記載の使用または方法。

< 2 2 9 >

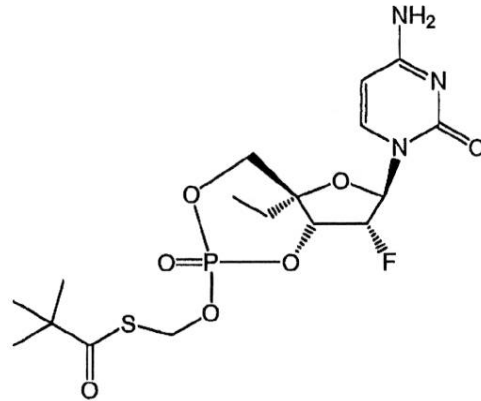
式 (I I) の化合物が、

40

【化 8 6】



および



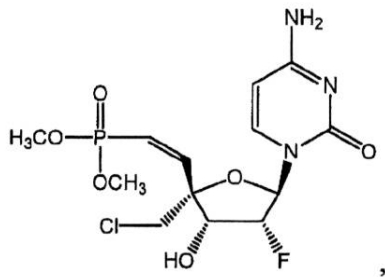
10

からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 1 2 2 に記載の使用または方法。

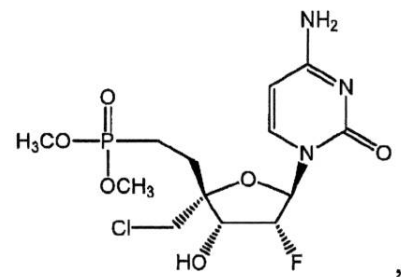
< 2 3 0 >

式 (I I I) の化合物が、

【化 8 7】

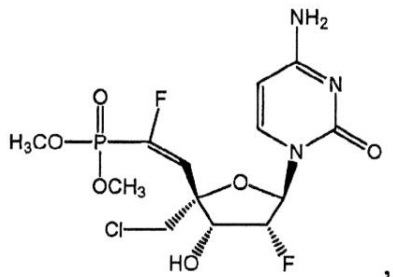


,

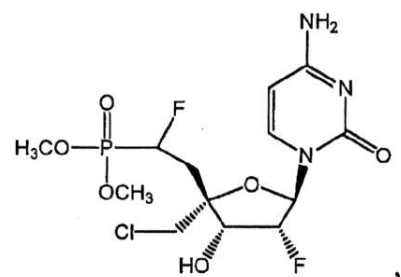


,

20

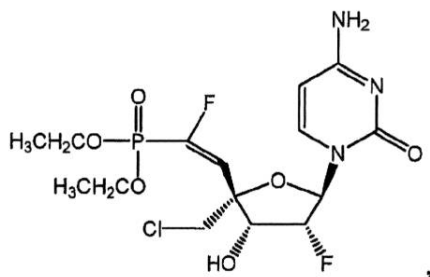


,

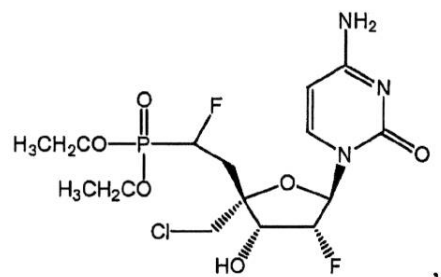


,

30

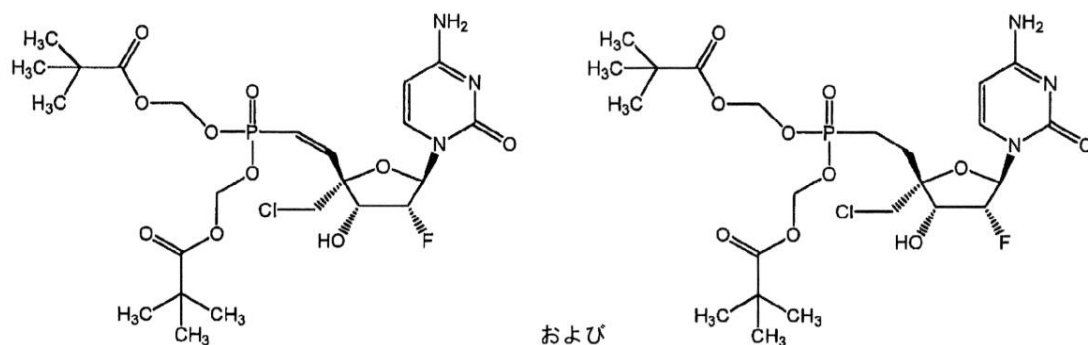


,



,

40



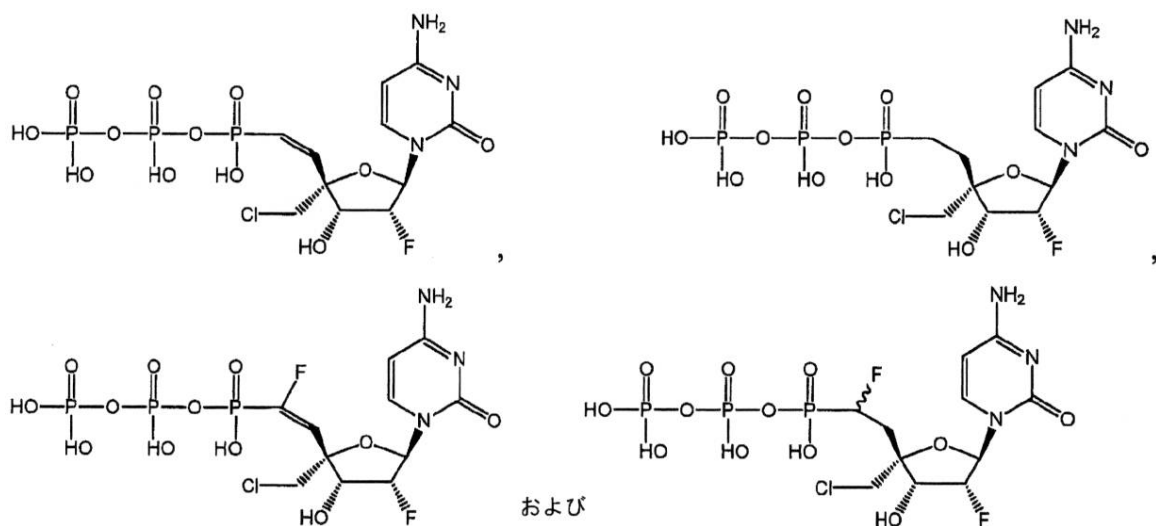
10

からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

< 2 3 1 >

式 (I I I) の化合物が、

【化 8 8】



20

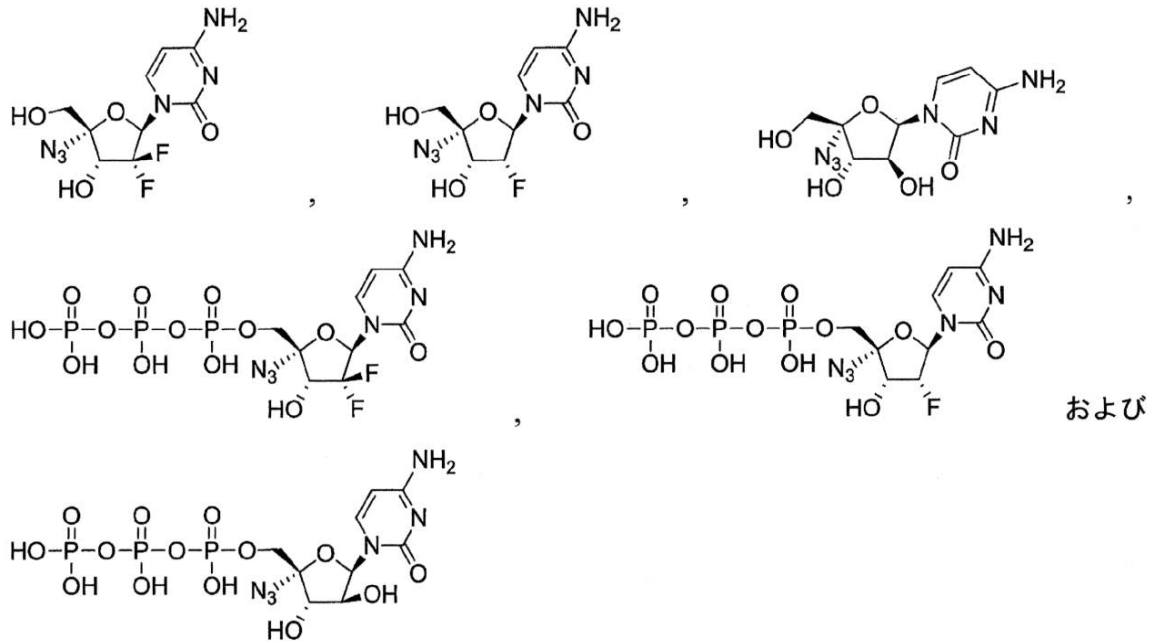
30

からなる群、または上記のものの医薬的に許容される塩から選択される、上記 1 6 2 に記載の使用または方法。

< 2 3 2 >

ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択されるウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置するための、効果的な量の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用であって、該化合物が、

【化 8 9】



10

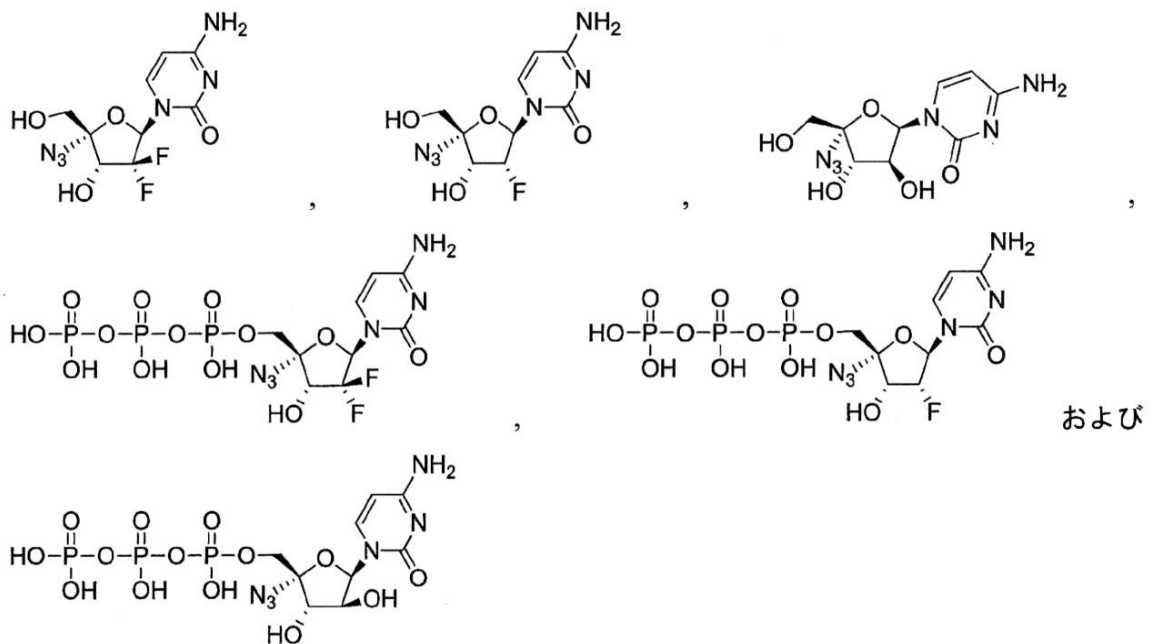
から選択される、使用。

20

< 2 3 3 >

ウイルスによってもたらされるウイルス感染症を改善または処置する方法であって、対象に効果的な量の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与すること、あるいは対象における細胞と、効果的な量の化合物、またはその医薬的に許容される塩とを接触させることを含み、該ウイルスが、ヘニパウイルス、モルビリウイルス、レスピロウイルス、ルブラウイルスおよびメタニューモウイルスから選択され、該化合物が、

【化 9 0】



30

40

から選択される、方法。

< 2 3 4 >

前記ウイルスが、ヘニパウイルスである、上記 2 3 2 に記載の使用または上記 2 3 3 に記載の方法。

< 2 3 5 >

50

前記ヘニパウイルスが、ニパーウイルスである、上記 2 3 4 に記載の使用または方法。

< 2 3 6 >

前記ウイルスが、モルビリウイルスである、上記 2 3 2 に記載の使用または上記 2 3 3 に記載の方法。

< 2 3 7 >

前記モルビリウイルスが、麻疹ウイルスである、上記 2 3 6 に記載の使用または方法。

< 2 3 8 >

前記ウイルスが、レスピロウイルスである、上記 2 3 2 に記載の使用または上記 2 3 3 に記載の方法。

< 2 3 9 >

前記レスピロウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 である、上記 2 3 8 に記載の使用または方法。

< 2 4 0 >

前記レスピロウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス 3 である、上記 2 3 8 に記載の使用または方法。

< 2 4 1 >

前記ウイルスが、ルブラウイルスである、上記 2 3 2 に記載の使用または上記 2 3 3 に記載の方法。

< 2 4 2 >

前記ルブラウイルスが、流行性耳下腺炎ウイルスである、上記 2 4 1 に記載の使用または方法。

< 2 4 3 >

前記ルブラウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス 2 である、上記 2 4 1 に記載の使用または方法。

< 2 4 4 >

前記ルブラウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス 4 である、上記 2 4 1 に記載の使用または方法。

< 2 4 5 >

前記ウイルスが、メタニューモウイルスである、上記 2 3 2 に記載の使用または上記 2 3 3 に記載の方法。

< 2 4 6 >

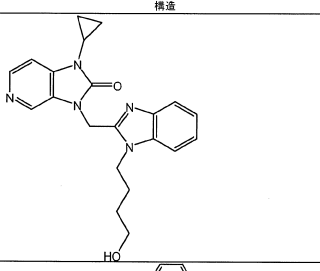
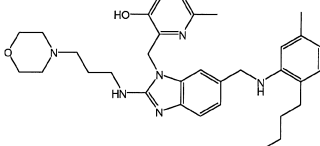
前記メタニューモウイルスが、ヒトメタニューモウイルスである、上記 2 4 5 に記載の使用または方法。

10

20

30

【図 1】

化合物	構造
BMS-433771	 The chemical structure of BMS-433771 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a cyclopropyl group. The other nitrogen is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a pyridine ring. A side chain extends from the benzimidazole, consisting of a methylene group, a nitrogen atom, and a hexyl chain ending in a hydroxyl group.
TMC-353121	 The chemical structure of TMC-353121 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a morpholine ring. The other nitrogen is part of a five-membered ring containing a carbonyl group and a pyridine ring. A side chain extends from the benzimidazole, consisting of a methylene group, a nitrogen atom, and a hexyl chain ending in a hydroxyl group.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 31/16 (2006.01) A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/14 (2006.01) A 6 1 P 31/14

(72)発明者 ワン、グァンイー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 0 8、カールスバッド、5 0 6 6 ミレイ コート
 (72)発明者 スミス、デイビッド、バーナード
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 4 0 3、サン マテオ、フォーティエス アベニュー、
 2 1 8 ダブリュー。
 (72)発明者 バイゲルマン、レオニード
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 4 0 2、サン マテオ、9 9 1 イースト グラント
 プレイス
 (72)発明者 デュバル、ジェローム
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 4 4、パシフィカ、1 4 3 カーメル アベニュー
 (72)発明者 プルハブク、マーリッジャー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 2 4、エンシニータス、1 1 2 2 カンブリア ウェ
 イ

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 0 / 0 3 0 8 5 8 (WO, A 1)
 特表2 0 0 4 - 5 3 3 4 0 6 (JP, A)
 国際公開第2 0 0 9 / 1 2 5 8 4 1 (WO, A 1)
 特開2 0 0 1 - 3 3 5 5 9 2 (JP, A)
 国際公開第2 0 1 3 / 1 3 8 2 3 6 (WO, A 1)
 特表2 0 1 5 - 5 0 3 5 0 6 (JP, A)
 特表2 0 1 2 - 5 0 1 9 9 9 (JP, A)
 Kohgo, S. et al., Synthesis of 4'-C-Ethynyl- β -D-arabino- and 4'-C-Ethynyl-2'-deoxy- β -
 -D-ribo-pentofuranosyl Pyrimidines, and Their Biological Evaluation, Bioscience, Biote
 chnology, and Biochemistry, 1 9 9 9 年, 63(6), pp. 1146-1149
 DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, Entered STN: 06 Jun 2008, 検索日: 2017
 年4月18日, CAS Registry No. 1026065-66-6
 Kozak, J. et al., Synthesis of 4'-trifluoromethyl nucleoside analogs, Nucleosides & Nu
 cleotides, 1 9 9 8 年, 17(12), pp. 2221-2239
 Waga, T. et al., Synthesis and biological evaluation of 4'-C-methyl nucleosides, Nucle
 osides & Nucleotides, 1 9 9 6 年, 15(1-3), pp. 287-304

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 H
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (STN)