

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-538722

(P2017-538722A)

(43) 公表日 平成29年12月28日 (2017.12.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 19/073 (2006.01)	C 0 7 H 19/073 C S P	4 C 0 5 7
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 C 0 8 6
C 0 7 H 19/10 (2006.01)	C 0 7 H 19/10	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 131 頁)		

(21) 出願番号	特願2017-532656 (P2017-532656)	(71) 出願人	507042604
(86) (22) 出願日	平成27年12月16日 (2015.12.16)		アリオス バイオファーマ インク.
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月9日 (2017.8.9)		アメリカ合衆国 94080 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/066193		ニア州 サウス サン フランシスコ グ
(87) 国際公開番号	W02016/100569		ランド アベニュー 260ーイー 2階
(87) 国際公開日	平成28年6月23日 (2016.6.23)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	62/094, 418		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成26年12月19日 (2014.12.19)	(74) 代理人	100120134
(33) 優先権主張国	米国 (US)		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】 置換ヌクレオシド、ヌクレオチド、及びそのアナログ

(57) 【要約】

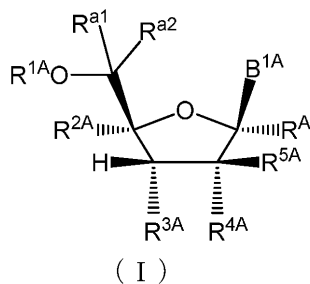
ヌクレオシド、ヌクレオチド、及びヌクレオチドアナログ、その合成の方法及びピコルナウイルス感染症などの疾患及び/又は容態を1種又は2種以上のヌクレオシド、ヌクレオチド、及びヌクレオチドアナログにより治療する方法を本明細書において開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化 1】



10

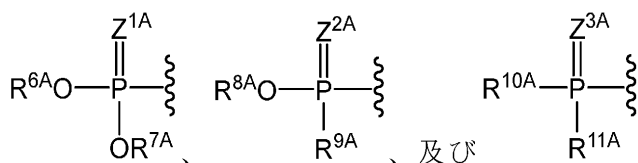
[式中、

B^{1A} は、置換されていてもよいヘテロ環塩基又は保護アミノ基により置換されていてもよいヘテロ環塩基であり、

R^A は、水素又は重水素であり、

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 - 結合型アミノ酸、

【化 2】



20

からなる群から選択され、

R^{a1} 及び R^{a2} は、独立して、水素又は重水素であり、

R^{2A} は、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アジドアルキル、又は C_{1-6} アミノアルキルであり、

R^{3A} は、水素、重水素、ハロ、OH、 $-OC(=O)R^{1A}$ 、及び置換されていてもよい O - 結合型アミノ酸からなる群から選択され、

30

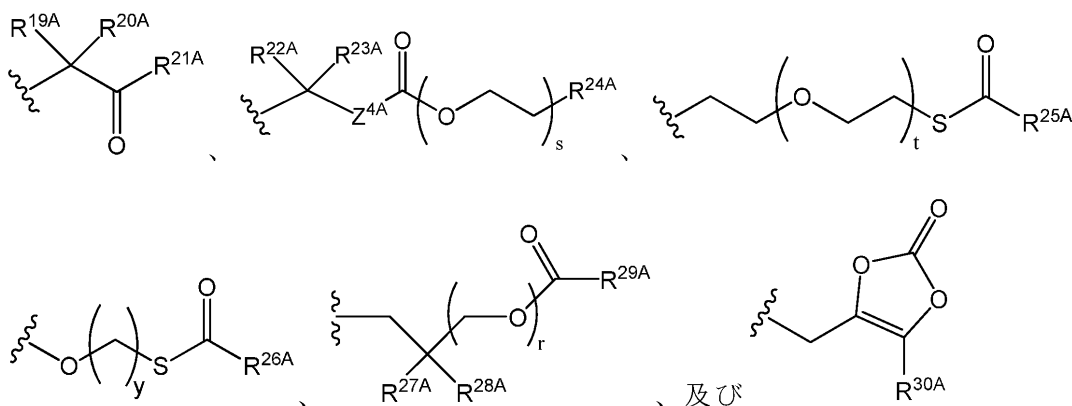
R^{4A} は、水素又は重水素であり、

R^{5A} は、水素、重水素、ハロゲン、 N_3 、OH、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、及び置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルであり、

R^{6A} 、 R^{7A} 、及び R^{8A} は独立して、欠落しているか、又は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{3-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{3-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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_{1-6} アルキル)、置換されていてもよい $^*(C(R^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキル、置換されていてもよい $^*(C(R^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$ アルケニル、

40

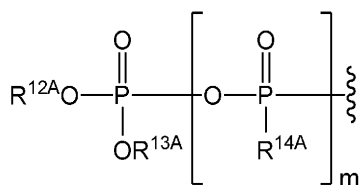
【化 3】



10

からなる群から選択され、あるいは、
R^{6A}は、

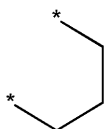
【化 4】



20

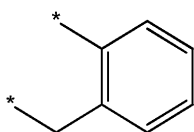
であり、かつ R^{7A}は、不在であるか又は水素であり、あるいは、
R^{6A}及び R^{7A}は、互いに結合して、置換されていてもよい

【化 5】



及び置換されていてもよい

【化 6】



30

からなる群から選択される部位を形成して、R^{6A}及び R^{7A}に結合した酸素、リン、及び
該部位は、六員～十員の環系を形成しており、

R^{9A}は、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^{31A}R^{32A}、置換されていて
もよい N - 結合型アミノ酸、及び置換されていてもよい N - 結合型アミノ酸エステル誘導
体からなる群から独立に選択され、

40

R^{10A}及び R^{11A}は独立して、置換されていてもよい N - 結合型アミノ酸又は置換されて
いてもよい N - 結合型アミノ酸エステル誘導体であり、

R^{12A}及び R^{13A}は、独立して、不在であるか又は水素であり、

R^{14A}は、O⁻、OH、又はメチルであり、

それぞれの R^{15A}、それぞれの R^{16A}、それぞれの R^{17A}、及びそれぞれの R^{18A}は独立し
て、水素、置換されていてもよい C₁～₂₄アルキル、又はアルコキシであり、

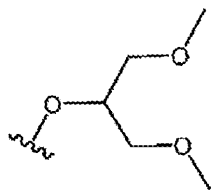
R^{19A}、R^{20A}、R^{22A}、及び R^{23A}は、水素、置換されていてもよい C₁～₂₄アルキル、
及び置換されていてもよいアリールからなる群から独立に選択され、

R^{21A}及び R^{24A}は、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
よいアリール、置換されていてもよい - O - C₁～₂₄アルキル、置換されていてもよい -

50

O - アリール、置換されていてもよい - O - ヘテロアリール、置換されていてもよい - O - 単環式ヘテロシクリル、及び

【化 7】



からなる群から独立に選択され、

10

R^{25A} 、 R^{26A} 、及び R^{30A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、及び置換されていてもよいアリールからなる群から独立に選択され、

R^{27A} 及び R^{28A} は、独立して、- C - N 又は C_{2-8} オルガニルカルボニル、 C_{2-8} アルコキシカルボニル、及び C_{2-8} 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り、

R^{29A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、及び置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニルからなる群から選択され、

R^{31A} 及び R^{32A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニル、及び置換されていてもよいアリール (C_{1-4} アルキル) からなる群から独立に選択され、

20

R^{33A} は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであり、

m 及び t は、独立して、0 又は 1 であり、

p 及び q は、1、2、及び 3 からなる群から独立に選択され、

s は、0、1、2、又は 3 であり、

r 及び u は、独立して、1 又は 2 であり、

y は、3、4、又は 5 であり、

Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 、及び Z^{4A} は、独立して、0 又は S である]

30

【請求項 2】

R^{2A} は、非置換 C_{1-4} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^{2A} は、非置換 C_{2-4} アルケニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{2A} は、非置換 C_{2-4} アルキニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{2A} は、 C_{1-6} ハロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{2A} は、 C_{1-6} アジドアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

40

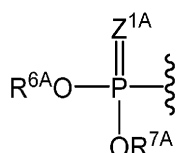
【請求項 7】

R^{2A} は、 C_{1-6} アミノアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{1A} は、

【化 8】



50

である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも水素である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも不在である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{6A} 及び R^{7A} の両方は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{3-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{3-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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、及び置換されていてもよいアリール (C_{1-6} アルキル) からなる群から独立に選択される、請求項 8 に記載の化合物。

10

【請求項 12】

R^{6A} 及び R^{7A} は両方とも、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{6A} 及び R^{7A} は両方とも、置換されていてもよい C_{3-24} アルケニルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも $^* - (CR^{15A}R^{16A})_p - O - C_{1-24}$ アルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

20

【請求項 15】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも $^* - (CR^{17A}R^{18A})_q - O - C_{2-24}$ アルケニルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{6A} 及び R^{7A} は両方とも、置換されていてもよいアリールである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 17】

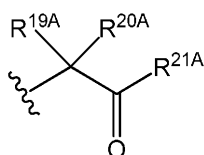
R^{6A} 及び R^{7A} は両方とも、置換されていてもよいアリール (C_{1-6} アルキル) である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも

30

【化 9】



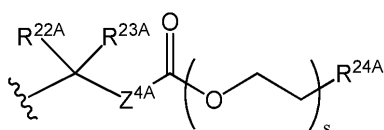
である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも

40

【化 10】

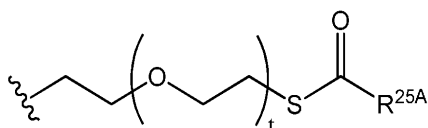


である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも

【化 1 1】

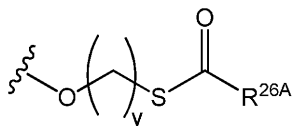


である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも

【化 1 2】



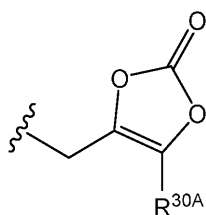
10

である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも

【化 1 3】



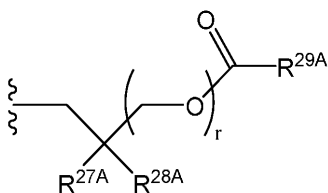
20

である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも

【化 1 4】



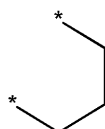
30

である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^{6A} 及び R^{7A} は、互いに結合して、置換されていてもよい

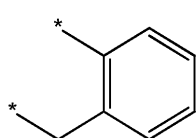
【化 1 5】



40

及び置換されていてもよい

【化 1 6】



からなる群から選択される部位を形成し、 R^{6A} 及び R^{7A} に結合した酸素、リン、及び該部位は、六員～十員の環系を形成する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

50

Z^{1A} は、Oである、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

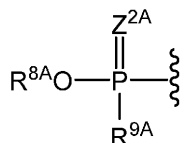
【請求項 2 6】

Z^{1A} は、Sである、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^{1A} は、

【化 1 7】



10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^{8A} は、水素であり、 R^{9A} は、 $NR^{31A}R^{32A}$ であり、式中、 R^{30} 及び R^{31} 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、及び置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、及び置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 4$ アルキル) からなる群から独立に選択される、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

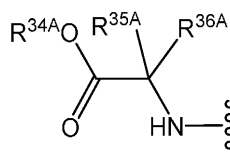
R^{8A} は、置換されていてもよいアリールであり、 R^{9A} は、置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸又は置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸エステル誘導体である、請求項 2 7 に記載の化合物。

20

【請求項 3 0】

R^{8A} は、置換されていてもよいアリールであり、 R^{9A} は、

【化 1 8】



の構造を有し、式中、 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 $C_3 \sim 6$ 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)、及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、 R^{35A} 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、及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、 R^{36A} は、水素、又は置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、又は、 R^{35A} 及び R^{36A} は、互いに結合して、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、請求項 2 7 に記載の化合物。

30

【請求項 3 1】

Z^{2A} は、Oである、請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

40

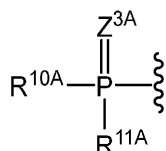
【請求項 3 2】

Z^{2A} は、Sである、請求項 2 7 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R^{1A} は、

【化 1 9】



50

である、請求項 1 に記載の化合物。

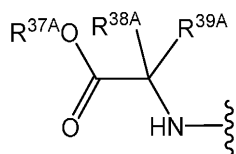
【請求項 3 4】

R^{10A} 及び R^{11A} は両方とも、置換されていてもよい N - 結合型アミノ酸又は置換されていてもよい N - 結合型アミノ酸エステル誘導体である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^{10A} 及び R^{11A} は、独立に

【化 2 0】



10

の構造を有し、式中、 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 $C_3 \sim 6$ 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)、及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、 R^{38A} 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、及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、 R^{39A} は、水素、又は置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルであるか、又は、 R^{38A} 及び R^{39A} は、互いに結合して、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、請求項 3 3 に記載の化合物。

20

【請求項 3 6】

Z^{3A} は、O である、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物。

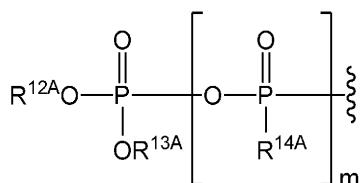
【請求項 3 7】

Z^{3A} は、S である、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^{1A} は、

【化 2 1】



30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

m は、0 であり、 R^{12A} 及び R^{13A} は独立して、不在であるか又は水素である、請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

m は、1 であり、 R^{12A} 及び R^{13A} は独立して、不在であるか又は水素であり、 R^{14A} は、O⁻ 又は OH である、請求項 3 8 に記載の化合物。

40

【請求項 4 1】

m は、1 であり、 R^{12A} 及び R^{13A} は独立して、不在であるか又は水素であり、 R^{14A} は、メチルである、請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R^{1A} は、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R^{1A} は、置換されていてもよいアシルである、請求項 1 に記載の化合物。

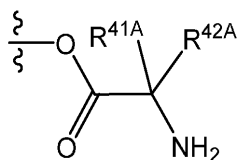
【請求項 4 4】

R^{1A} は、置換されていてもよい O - 結合型アミノ酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

50

R^{1A}は、
【化 2 2】

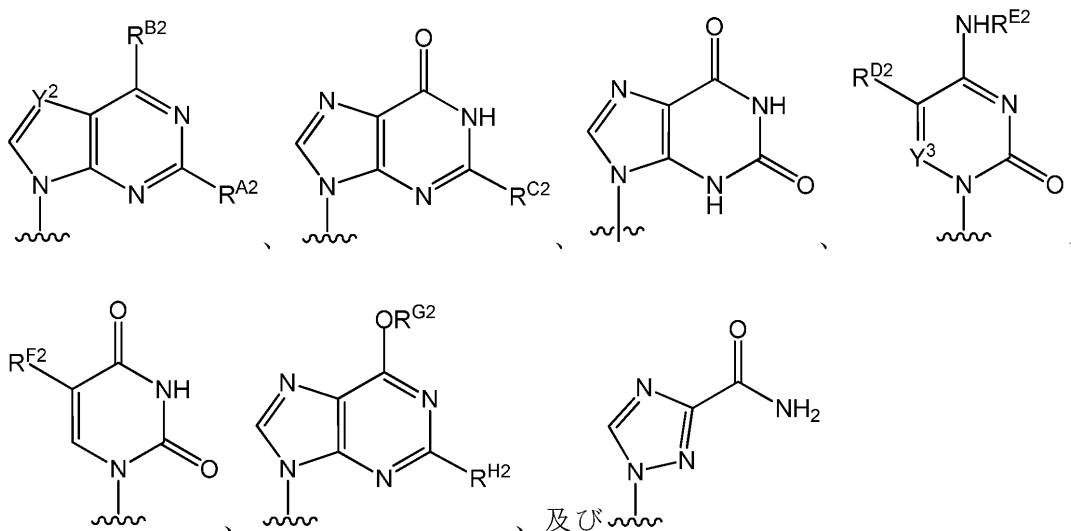


であり、式中、R^{41A}は、水素、置換されていてもよいC₁~₆アルキル、置換されていてもよいC₁~₆ハロアルキル、置換されていてもよいC₃~₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₆アリール、置換されていてもよいC₁₀アリール、及び置換されていてもよいアリール(C₁~₆アルキル)からなる群から選択され、かつR^{42A}は、水素、又は置換されていてもよいC₁~₄アルキルであるか、又は、R^{41A}及びR^{42A}は、互いに結合して、置換されていてもよいC₃~₆シクロアルキルを形成する、請求項 1 に記載の化合物。

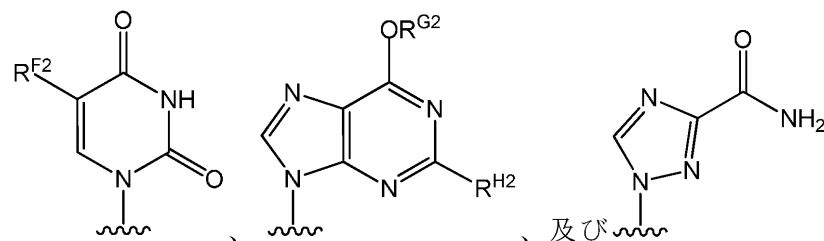
10

【請求項 4 6】

B^{1A}は、
【化 2 3】



20



30

からなる群から選択され、

式中、

R^{A2}は、水素、ハロゲン、及びNHR^{J2}からなる群から選択され、式中、R^{J2}は、水素、-C(=O)R^{K2}、及び-C(=O)OR^{L2}からなる群から選択され、

R^{B2}は、ハロゲン又はNHR^{W2}であり、式中、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}、及び-C(=O)OR^{N2}からなる群から選択され、

R^{C2}は、水素又はNHR^{O2}であり、式中、R^{O2}は、水素、-C(=O)R^{P2}、及び-C(=O)OR^{Q2}からなる群から選択され、

R^{D2}は、水素、重水素、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、及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、

40

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、及び-C(=O)R^{R2}、及び-C(=O)OR^{S2}からなる群から選択され、

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、及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、

Y²及びY³は、独立にN又はCR^{I2}であり、式中、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、及び置換されて

50

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、

R^{G2} は、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

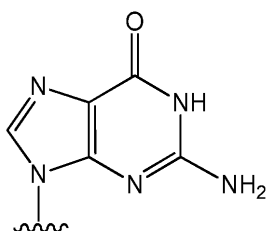
R^{H2} は、水素又は NHR^{T2} であり、式中、 R^{T2} は、水素、 $-C(=O)R^{U2}$ 、及び $-C(=O)OR^{V2}$ からなる群から独立に選択され、

R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} 、及び R^{V2} は、 $C_{1 \sim 6}$ 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)、及びヘテロシクリル ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) からなる群から独立に選択される、請求項 1 ~ 45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

B^{1A} は、

【化 24】

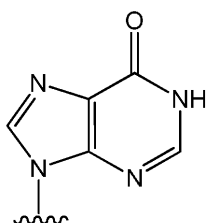


である、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 48】

B^{1A} は、

【化 25】

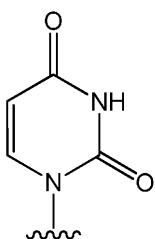


である、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 49】

B^{1A} は、

【化 26】



である、請求項 46 に記載の化合物。

【請求項 50】

B^{1A} は、

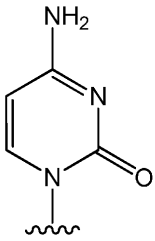
10

20

30

40

【化 2 7】



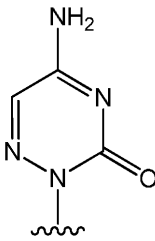
である、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

10

B^{1A}は、

【化 2 8】



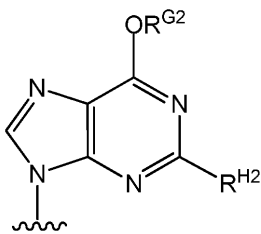
である、請求項 4 6 に記載の化合物。

20

【請求項 5 2】

B^{1A}は、

【化 2 9】



である、請求項 4 6 に記載の化合物。

30

【請求項 5 3】

R^{3A}は、水素である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

R^{3A}は、重水素である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

R^{3A}は、ハロである、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

R^{3A}は、OHである、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

40

R^{3A}は、-OC(=O)R^{4A}である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

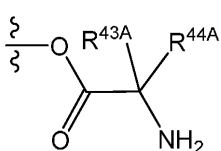
【請求項 5 8】

R^{3A}は、O-結合型アミノ酸である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 9】

R^{3A}は、

【化 3 0】



50

であり、式中、 R^{43A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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、及び置換されていてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)からなる群から選択され、 R^{44A} は、水素、又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、又は、 R^{43A} 及び R^{44A} は、互いに結合して、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項60】

R^{4A} は、水素である、請求項1～59のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項61】

R^{4A} は、重水素である、請求項1～59のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項62】

R^{5A} は、水素である、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項63】

R^{5A} は、重水素である、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項64】

R^{5A} は、ハロゲンである、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項65】

R^{5A} は、 N_3 である、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項66】

R^{5A} は、OHである、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項67】

R^{5A} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項68】

R^{5A} は、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルである、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項69】

R^{5A} は、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルである、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項70】

R^{a1} 及び R^{a2} は、両方とも水素である、請求項1～69のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項71】

R^{a1} 及び R^{a2} は、両方とも重水素である、請求項1～69のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項72】

R^A は、水素である、請求項1～71のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項73】

R^A は、重水素である、請求項1～71のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項74】

前記式(I)の化合物は、

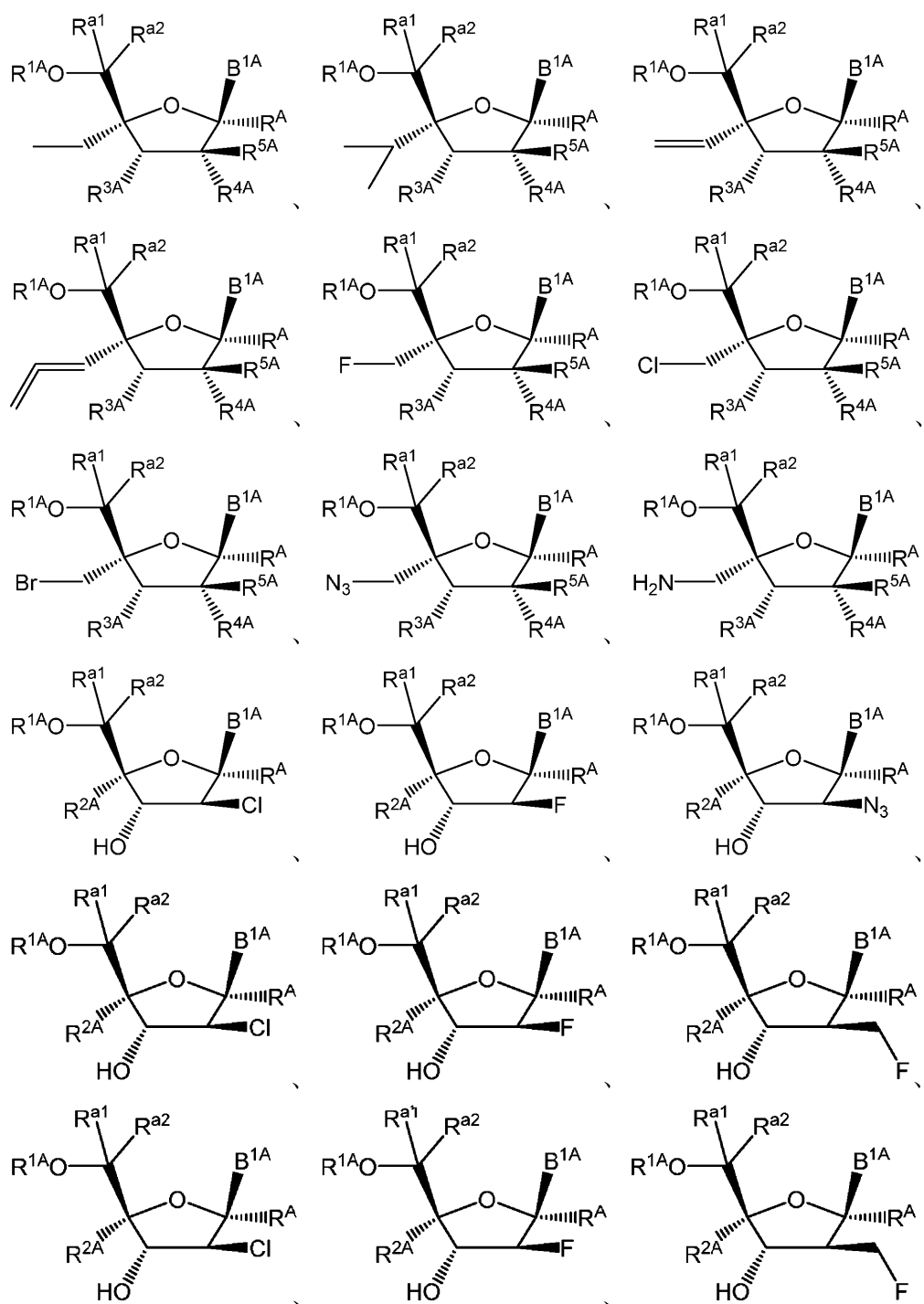
10

20

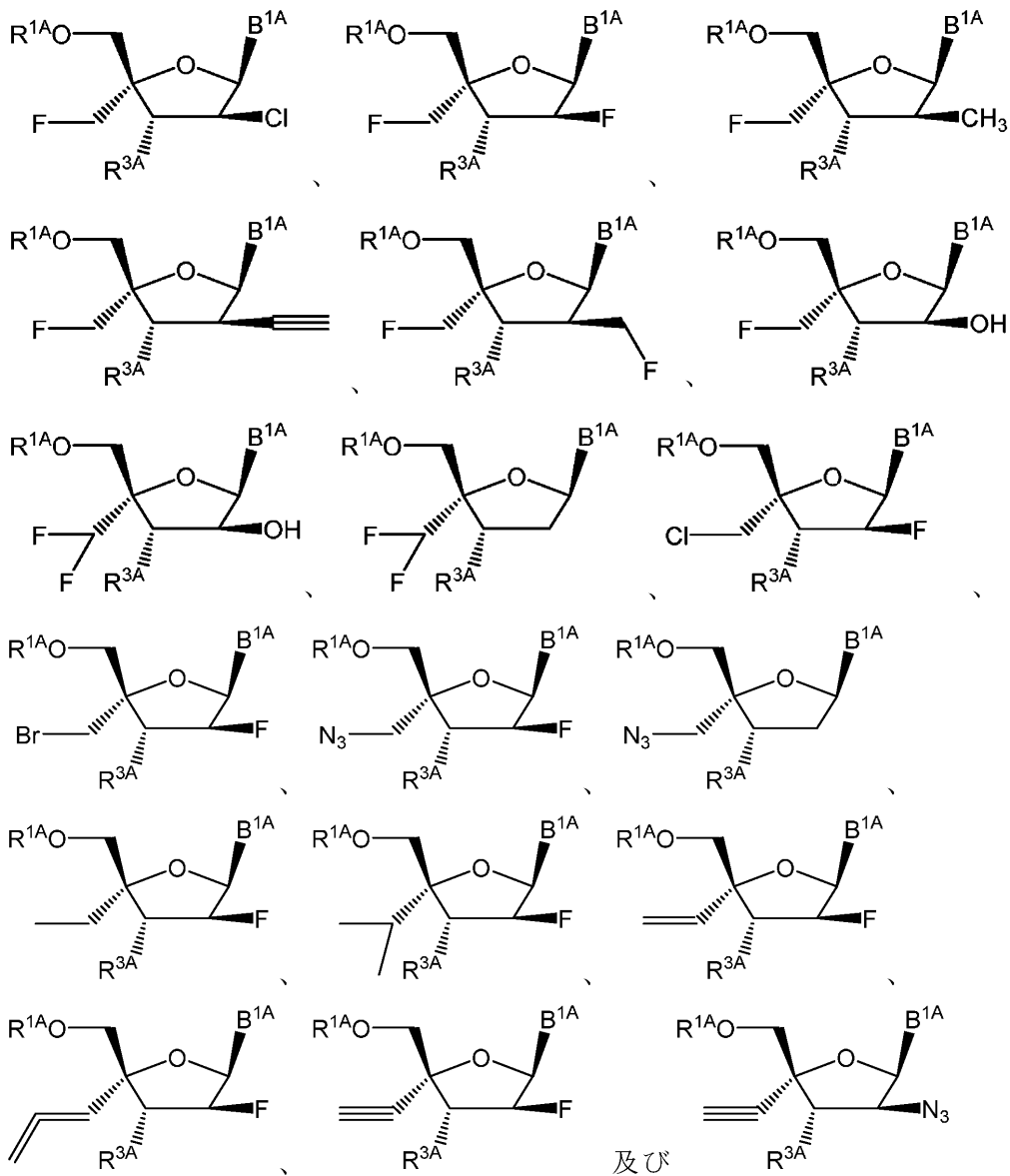
30

40

【化 3 1】



【化 3 2】



10

20

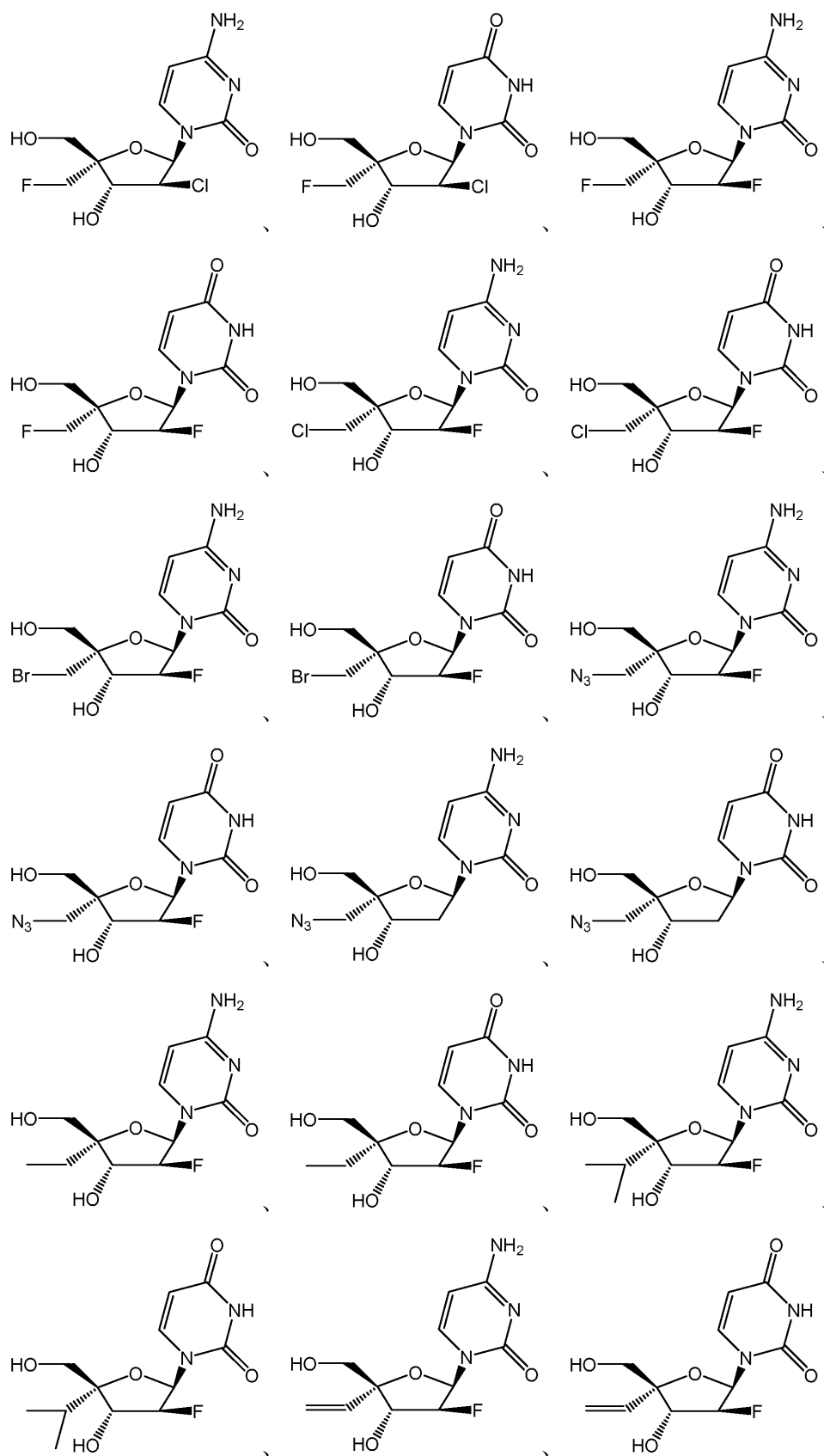
30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又は上記の薬学的に許容される塩。

【請求項 7 5】

前記式 (I) の化合物は、

【化 3 3】



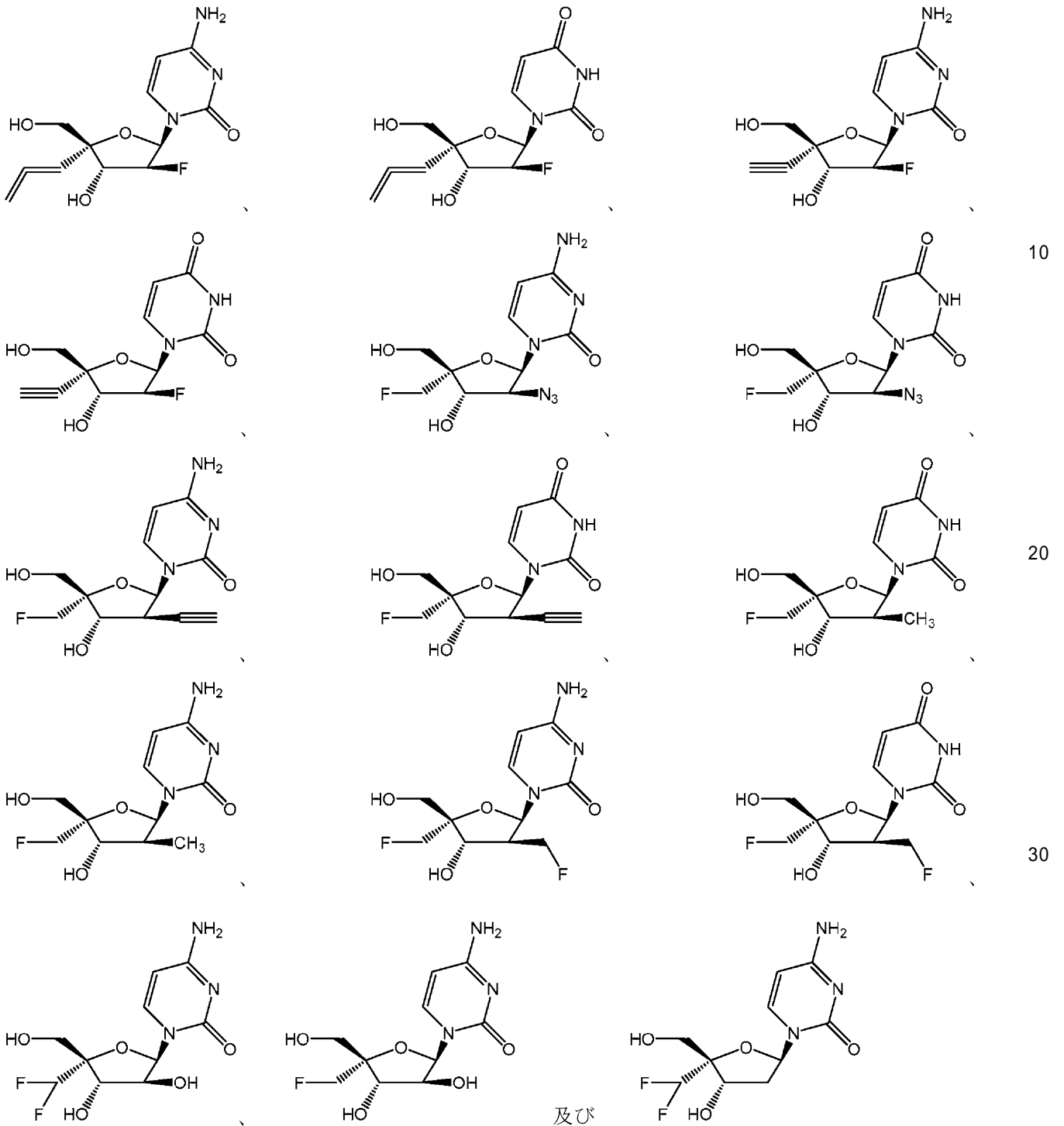
10

20

30

40

【化 3 4】

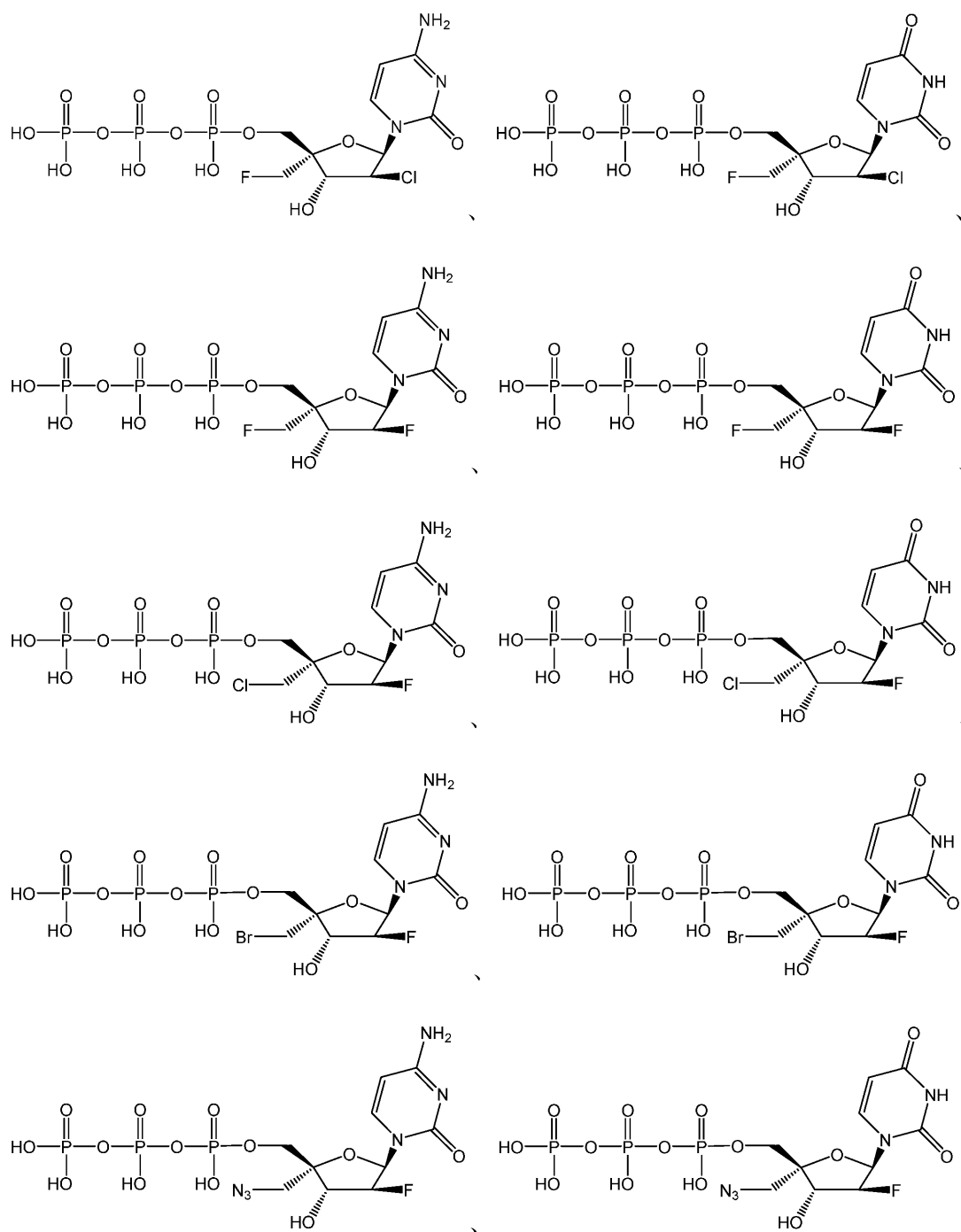


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩 40

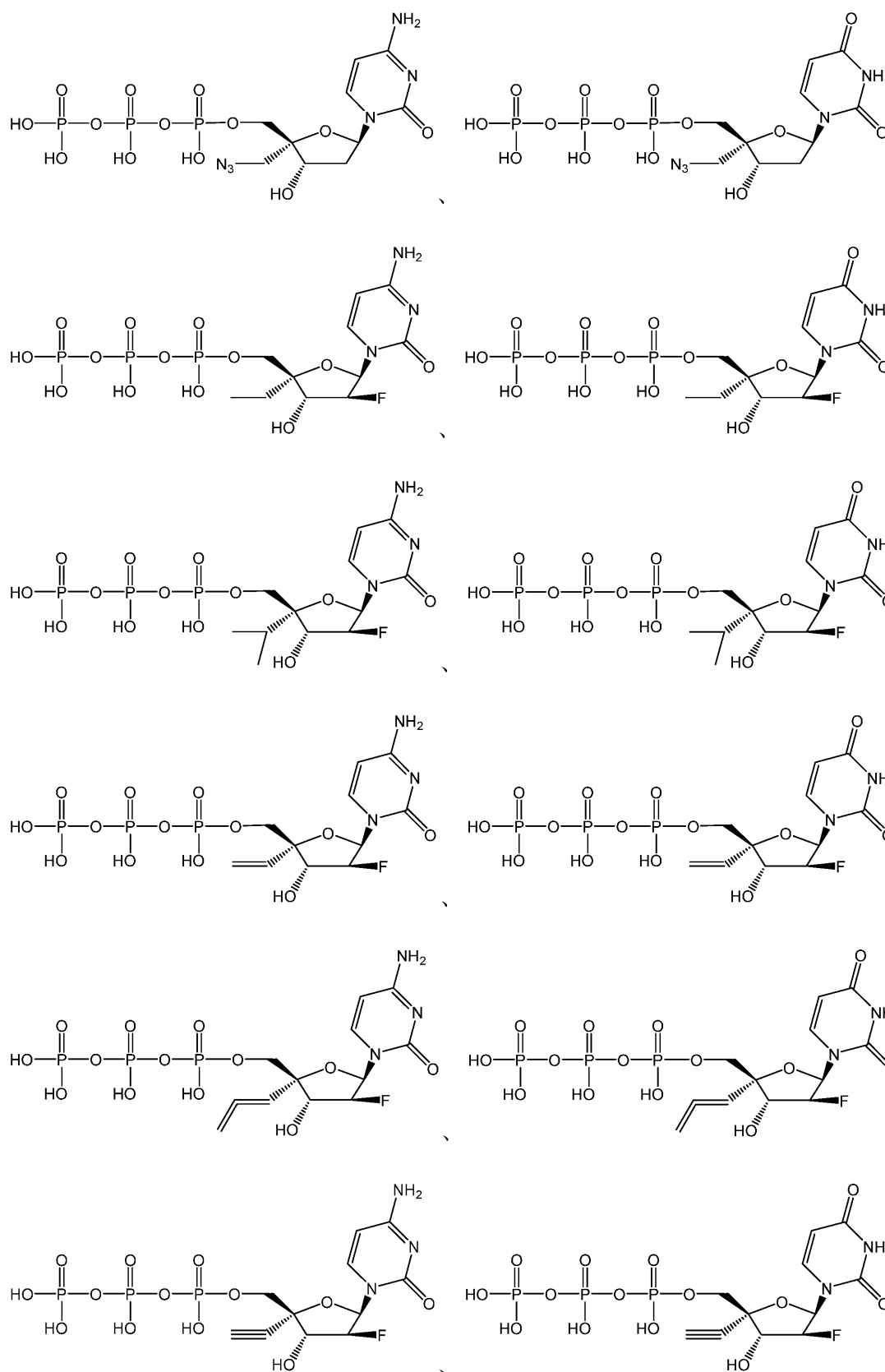
【請求項 7 6】

前記式 (I) の化合物は、

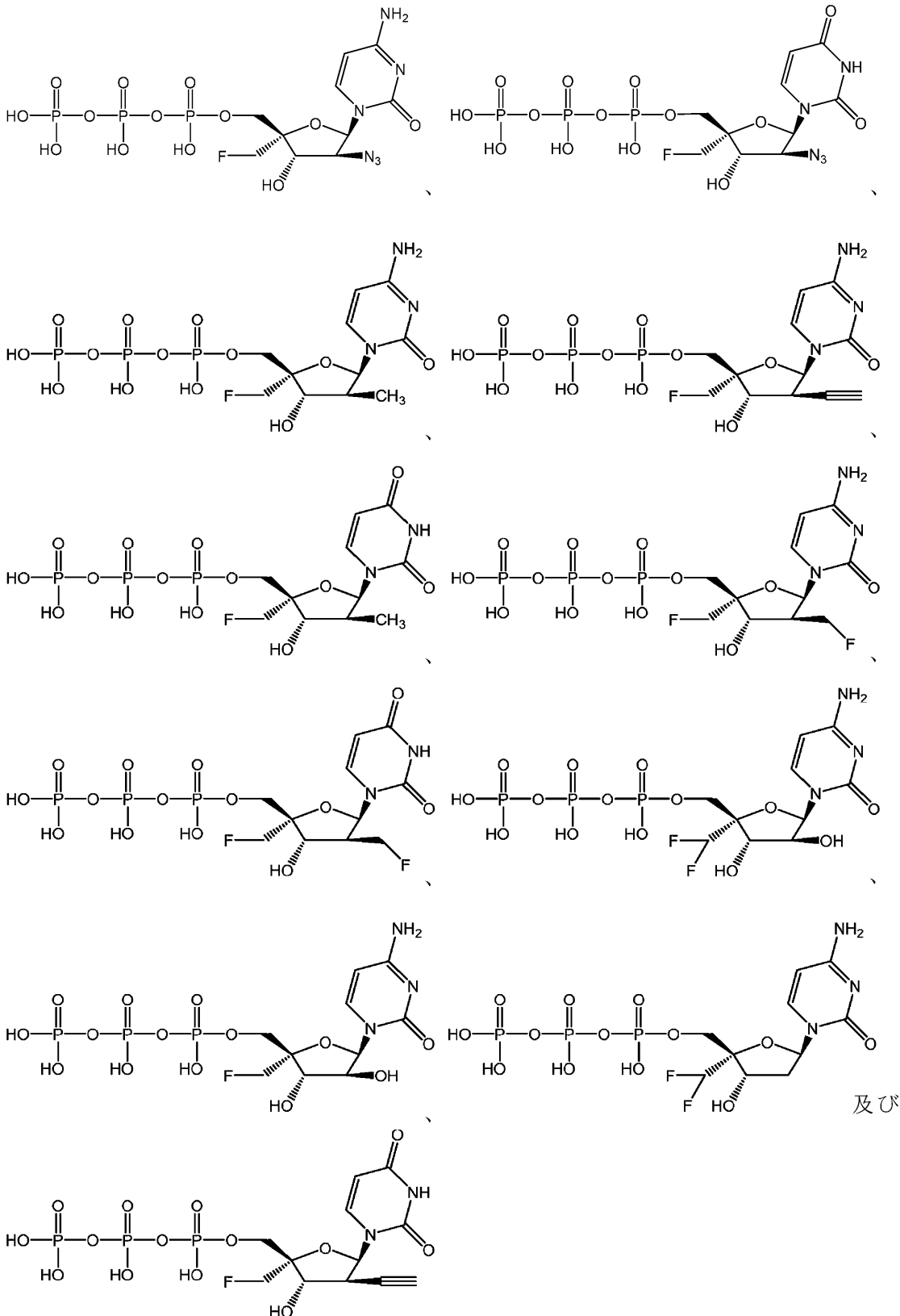
【化 3 5】



【化 3 6】



【化 3 7】



10

20

30

40

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

【請求項 7 7】

有効量の請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、賦形剤、又はそれらの組み合わせと、を含む、医薬組成物。

50

【請求項 78】

ピコルナウイルスのウイルス感染症を寛解させる又は治療するための方法であって、該ピコルナウイルスのウイルス感染症を患っていると特定された被験者に、有効量の請求項 1～76 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 77 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 79】

ピコルナウイルスの複製を阻害するための方法であって、該ピコルナウイルスに感染した細胞に、有効量の請求項 1～76 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 77 に記載の医薬組成物を接触させることを含む、方法。

【請求項 80】

ピコルナウイルスのウイルス感染症を寛解させる又は治療するための方法であって、該ウイルス感染症を患っていると特定された被験者の体内の該ピコルナウイルスに感染した細胞に、有効量の請求項 1～76 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 77 に記載の医薬組成物を接触させることを含む、方法。

【請求項 81】

1 種又は 2 種以上の剤を併用してピコルナウイルスのウイルス感染症を寛解させる又は治療するための方法であって、該ピコルナウイルスのウイルス感染症を患っていると特定された被験者の体内の細胞に、有効量の請求項 1～76 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 77 に記載の医薬組成物を投与するか、又は接触させることを含む、方法。

【請求項 82】

前記ピコルナウイルスが、アフトウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ヘパトウイルス、及びパレコウイルスからなる群から選択される、請求項 78～81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

前記エンテロウイルスは、エンテロウイルス A、エンテロウイルス B、エンテロウイルス C、エンテロウイルス D、エンテロウイルス E、エンテロウイルス F、エンテロウイルス G、エンテロウイルス H、及びエンテロウイルス J からなる群から選択される、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 84】

前記エンテロウイルスは、ポリオウイルス 1、ポリオウイルス 2、ポリオウイルス 3、CV-A1、CV-A2、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22、CV-A23、CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5、CV-B6、エコーウイルス 1、エコーウイルス 2、エコーウイルス 3、エコーウイルス 4、エコーウイルス 5、エコーウイルス 6、エコーウイルス 7、エコーウイルス 9、エコーウイルス 11、エコーウイルス 12、エコーウイルス 13、エコーウイルス 14、エコーウイルス 15、エコーウイルス 16、エコーウイルス 17、エコーウイルス 18、エコーウイルス 19、エコーウイルス 20、エコーウイルス 21、エコーウイルス 24、エコーウイルス 25、エコーウイルス 26、エコーウイルス 27、エコーウイルス 29、エコーウイルス 30、エコーウイルス 31、エコーウイルス 32、エコーウイルス 33、エンテロウイルス 68、エンテロウイルス 69、エンテロウイルス 70、エンテロウイルス 71、及びピリユイスク・ヒト脳脊髄炎ウイルスからなる群から選択される、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 85】

前記エンテロウイルスが、ライノウイルス A、ライノウイルス B、及びライノウイルス C からなる群から選択される、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 86】

ヘパトウイルスは、A 型肝炎ウイルスである、請求項 82 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8 7】

前記パレコウイルスは、ヒトパレコウイルス 1、ヒトパレコウイルス 2、ヒトパレコウイルス 3、ヒトパレコウイルス 4、ヒトパレコウイルス 5、及びヒトパレコウイルス 6 からなる群から選択される、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記ピコルナウイルスは、アクアマウイルス、アビヘパトウイルス、カルジオウイルス、コサウイルス、ディシピウイルス、エルボウイルス、コブウイルス、メグリウイルス、サリウイルス、サペロウイルス、セネカウイルス、テッシュウウイルス、及びトゥレモウイルスからなる群から選択される、請求項 7 8 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

ピコルナウイルスのウイルス感染症を患っていると特定された対象者において、該ピコルナウイルスのウイルス感染症を寛解させる又は治療するための薬剤の調製における、有効量の請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 7 7 に記載の医薬組成物の使用。

10

【請求項 9 0】

ピコルナウイルスの複製を阻害するための薬剤の調製における、有効量の請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 7 7 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 9 1】

ピコルナウイルスに感染した細胞に接触させるための薬剤の調製における、有効量の請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 7 7 に記載の医薬組成物の使用。

20

【請求項 9 2】

1 種又は 2 種以上の剤を併用してピコルナウイルスのウイルス感染症を寛解させる又は治療するための薬剤の調製における、有効量の請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 7 7 に記載の医薬組成物の使用であって、該ピコルナウイルスのウイルス感染症を患っていると特定された被験者の体内の細胞に、有効量の請求項 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 7 6 に記載の医薬組成物を投与するか、又は接触させることを含む、使用。

30

【請求項 9 3】

前記ピコルナウイルスが、アフトウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ヘパトウイルス、及びパレコウイルスからなる群から選択される、請求項 8 9 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 4】

前記エンテロウイルスは、エンテロウイルス A、エンテロウイルス B、エンテロウイルス C、エンテロウイルス D、エンテロウイルス E、エンテロウイルス F、エンテロウイルス G、エンテロウイルス H、及びエンテロウイルス J からなる群から選択される、請求項 9 3 に記載の使用。

【請求項 9 5】

前記エンテロウイルスは、ポリオウイルス 1、ポリオウイルス 2、ポリオウイルス 3、CV - A 1、CV - A 2、CV - A 3、CV - A 4、CV - A 5、CV - A 6、CV - A 7、CV - A 8、CV - A 9、CV - A 10、CV - A 11、CV - A 12、CV - A 13、CV - A 14、CV - A 15、CV - A 16、CV - A 17、CV - A 18、CV - A 19、CV - A 20、CV - A 21、CV - A 22、CV - A 23、CV - B 1、CV - B 2、CV - B 3、CV - B 4、CV - B 5、CV - B 6、エコーウイルス 1、エコーウイルス 2、エコーウイルス 3、エコーウイルス 4、エコーウイルス 5、エコーウイルス 6、エコーウイルス 7、エコーウイルス 9、エコーウイルス 11、エコーウイルス 12、エコーウイルス 13、エコーウイルス 14、エコーウイルス 15、エコーウイルス 16、エコーウイルス 17、エコーウイルス 18、エコーウイルス 19、エコーウイルス 20、

40

50

エコーウイルス 21、エコーウイルス 24、エコーウイルス 25、エコーウイルス 26、エコーウイルス 27、エコーウイルス 29、エコーウイルス 30、エコーウイルス 31、エコーウイルス 32、エコーウイルス 33、エンテロウイルス 68、エンテロウイルス 69、エンテロウイルス 70、エンテロウイルス 71、及びピリユイスク・ヒト脳脊髄炎ウイルスからなる群から選択される、請求項 93 に記載の使用。

【請求項 96】

前記エンテロウイルスが、ライノウイルス A、ライノウイルス B、及びライノウイルス C からなる群から選択される、請求項 93 に記載の使用。

【請求項 97】

ヘパトウイルスは、A 型肝炎ウイルスである、請求項 93 に記載の使用。

10

【請求項 98】

前記パレコウイルスは、ヒトパレコウイルス 1、ヒトパレコウイルス 2、ヒトパレコウイルス 3、ヒトパレコウイルス 4、ヒトパレコウイルス 5、及びヒトパレコウイルス 6 からなる群から選択される、請求項 93 に記載の使用。

【請求項 99】

前記ピコルナウイルスは、アクアマウイルス、アビヘパトウイルス、カルジオウイルス、コサウイルス、ディシピウイルス、エルボウイルス、コブウイルス、メグリウイルス、サリウイルス、サペロウイルス、セネカウイルス、テッシュウウイルス、及びトゥレモウイルスからなる群から選択される、請求項 89 ~ 92 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

優先出願の参照による組み込み

外国又は国内の優先権主張の対象となる全ての出願は、例えば、本出願と共に提出された、出願データシート又は依頼届において特定されており、これらの出願は、米国特許法施行規則 1.57、並びに条約規則 4.18 及び 20.6 に基づき、参照によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本出願は、化学、生化学、及び医学の分野に関する。より具体的には、本明細書において、ヌクレオチドアナログ、1 種又は 2 種以上のヌクレオシド及び / 又はヌクレオチドアナログを含む医薬組成物、及びその合成の方法が開示される。また、本明細書において、ヌクレオシド及び / 又はヌクレオチドアナログを単独又は 1 種又は 2 種以上の他の剤との併用療法で用いる疾患及び / 又は容態を治療する方法が開示される。

30

【0003】

ヌクレオシドアナログは、*in vitro* 及び *in vivo* の両方で抗ウイルス活性及び抗がん活性をもたらすことが示されており、そのため、ウイルス感染症の治療に対して広く研究されている化合物の種類である。ヌクレオシドアナログは通常、治療的に不活性な化合物であるが、宿主又はウイルスの酵素によって、対応する活性な代謝拮抗物質に変換されて、ウイルス又は細胞の増殖に關与するポリメラーゼを阻害し得る。この活性化は、1 つ又は 2 つ以上のリン酸基の付加及び他の代謝過程、又はこれらの機構の組み合わせなどの様々な機構によって起こる。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0005】

本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症を寛解及び / 又は治療する方法に関し、本方法は、ピコルナウイルス感染症を患っていると特定された被

50

験者に、有効量の 1 種又は 2 種以上の式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は、1 種又は 2 種以上の式 (I) の化合物、若しくはその薬学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。本明細書に記載された別の実施形態は、1 種又は 2 種以上の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ / 又は治療するための薬剤の製造に使用することに関する。本明細書に記載された更に別の実施形態は、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ / 又は治療するために使用することができる、1 種又は 2 種以上の式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は、1 種又は 2 種以上の式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0006】

本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ / 又は治療する方法に関し、本方法は、ピコルナウイルスに感染した細胞に、本明細書に記載された有効量の 1 種又は 2 種以上の化合物 (例えば、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩)、又は、本明細書に記載された 1 種又は 2 種以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を接触させることを含むことができる。本明細書に記載された別の実施形態は、本明細書に記載された 1 種又は 2 種以上の化合物 (例えば、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を、ピコルナウイルスに感染した細胞に有効量の前記 (複数の) 化合物を接触させることを含むことができる、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ / 又は治療するための薬剤の製造に使用することに関する。本明細書に記載された更に別の実施形態は、本明細書に記載された 1 種又は 2 種以上の化合物 (例えば、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩)、又は、本明細書に記載された 1 種又は 2 種以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関し、これらは、ピコルナウイルスに感染した細胞に有効量の前記 (複数の) 化合物を接触させることによってピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ / 又は治療するために使用することができる。

【0007】

本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスの複製を阻害する方法に関し、本方法は、ピコルナウイルスに感染した細胞に、本明細書に記載された有効量の 1 種又は 2 種以上の化合物 (例えば、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩)、又は、本明細書に記載された 1 種又は 2 種以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を接触させることを含むことができる。本明細書に記載された別の実施形態は、本明細書に記載された 1 種又は 2 種以上の化合物 (例えば、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を、ピコルナウイルスに感染した細胞に有効量の前記 (複数の) 化合物を接触させることを含むことができる、ピコルナウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造に使用することに関する。本明細書に記載された更に別の実施形態は、本明細書に記載された 1 種又は 2 種以上の化合物 (例えば、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩)、又は、本明細書に記載された 1 種又は 2 種以上の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関し、これらは、ピコルナウイルスに感染した細胞に有効量の前記 (複数の) 化合物を接触させることによってピコルナウイルスの複製を阻害するために使用することができる。いくつかの実施形態では、ピコルナウイルスは、ライノウイルス、A 型肝炎ウイルス、コクサッキーウイルス、及びエンテロウイルスから選択することができる。

【発明を実施するための形態】

【0008】

ピコルナウイルス科に属するウイルスは、正二十面体キャプシドを有する非エンベロープ、プラス・センス、一本鎖の球形 RNA ウイルスである。ピコルナウイルスのゲノムは、約 7 ~ 8 キロベースの長さであり、IRES (内部リボソーム侵入部位) を有する。これらのウイルスは、3' 末端でポリアデニル化されており、5' 末端にキャップの代わりに VPg タンパク質を有する。ピコルナウイルス科に属する属として、アフトウイルス属、アクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、カルジオウイルス属、コサウイルス属、

10

20

30

40

50

ディシピウイルス属、エンテロウイルス属、エルボウイルス属、ヘパトウイルス属、コブウイルス属、メグリウイルス属 (Megrivirus)、パレコウイルス属、ライノウイルス属、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッショウウイルス属、及びトウレモウイルス属が挙げられる。

【 0 0 0 9 】

エンテロウイルスは、糞口経路を通してかつ／又は呼吸飛沫のエアゾールを介して伝染し、非常に伝染性が高い。エンテロウイルス属は、いくつかの種を含み、エンテロウイルス A、エンテロウイルス B、エンテロウイルス C、エンテロウイルス D、エンテロウイルス E、エンテロウイルス F、エンテロウイルス G、エンテロウイルス H、エンテロウイルス J、ライノウイルス A、ライノウイルス B、及びライノウイルス C が挙げられる。前述のエンテロウイルスの種の中に、ポリオウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、及びエンテロウイルスの血清型がある。

10

【 0 0 1 0 】

ライノウイルスは、感冒の原因である。ライノウイルスは、呼吸経路を通じたその伝染及び鼻での複製から命名された。免疫は、それぞれの血清型に対して発現するため、ヒトは、その生涯にわたって多種類のライノウイルスに感染する場合がある。したがって、それぞれの血清型は、新規感染症を引き起こす場合がある。

【 0 0 1 1 】

A 型肝炎感染は、A 型肝炎ウイルスの感染の結果である。ヘパトウイルスは、糞口経路を通じて伝染する。伝染は、汚染された食品若しくは水の摂取によるヒト - ヒト感染を介して、又は感染症にかかったヒトとの直接接触を通して発生する場合がある。

20

【 0 0 1 2 】

パレコウイルスとして、ヒトパレコウイルス 1 (エコーウイルス 2 2)、ヒトパレコウイルス 2 (エコーウイルス 2 3)、ヒトパレコウイルス 3、ヒトパレコウイルス 4、ヒトパレコウイルス 5、及びヒトパレコウイルス 6 が挙げられる。

【 0 0 1 3 】

定義

別段に定義されない限り、本明細書で用いる技術的及び科学的な用語は全て、当業者によって共通に解釈されるものと同じ意味を有する。本明細書で引用する全ての特許、特許出願、公開出願、及び他の刊行物は、別段に明記しない限り、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書の用語において複数の定義がある場合には、別段に明記しない限り、本項の定義を優先する。

30

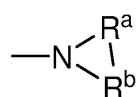
【 0 0 1 4 】

本明細書で使用する時、非限定的に、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 、 R^{10A} 、 R^{11A} 、 R^{12A} 、 R^{13A} 、 R^{14A} 、 R^{15A} 、 R^{16A} 、 R^{17A} 、 R^{18A} 、 R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{21A} 、 R^{22A} 、 R^{23A} 、 R^{24A} 、 R^{25A} 、 R^{26A} 、 R^{27A} 、 R^{28A} 、 R^{29A} 、 R^{30A} 、 R^{31A} 、 R^{32A} 、 R^{33A} 、 R^{34A} 、 R^{35A} 、 R^{36A} 、 R^{37A} 、及び R^{38A} などの任意の (複数の) 「R」基は、示された原子に結合できる置換基を表す。R 基は、置換されているか又は非置換であってもよい。2つの「R」基が「互いに結合して」と記載される場合、R 基とこれらが結合している原子とは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロ環を形成してもよい。以下に限定するわけではないが、例えば、 NR^aR^b 基の R^a 及び R^b が「互いに結合して」と示される場合、互いに共有結合して、次のような環を形成していることを意味する。

40

【 0 0 1 5 】

【化 1】



【 0 0 1 6 】

加えて、2つの「R」基がこれらが結合している (複数の) 原子と「互いに結合して」

50

おり、代わりに環を形成すると記載される場合、R基は、先に定義された変形又は置換基に限定されない。

【0017】

ある基が「置換されていてもよい」と記載されているときは常に、その基は、非置換であるか又は指定された置換基のうち1つ又は2つ以上で置換されていてもよい。同様に、ある基が「非置換又は置換」されていると記載されているとき、置換されている場合、(複数の)置換基は、1つ又は2つ以上の指定された置換基から選択されてもよい。置換基が指定されない場合、指定された「置換されていてもよい」又は「置換された」基は、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、ヘテロシクリル(アルキル)、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、アジド、ニトロ、シリル、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、トリハロメタンスルホニル、トリハロメタンスルホンアミド、アミノ、モノ置換アミノ基、及びジ置換アミノ基から個々にかつ独立して選択される、1つ又は2つ以上の基によって置換されてもよいことを意味する。

10

【0018】

本明細書で使用するときに、「a」及び「b」が整数である「C_a~C_b」は、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニル基中の炭素原子の数、又は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリシクリル基の環中の炭素原子の数を指す。つまり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルの(複数の)環、シクロアルケニルの(複数の)環、アリールの(複数の)環、ヘテロアリールの(複数の)環、又はヘテロシクリルの(複数の)環は、「a」個~「b」個(a個及びb個を含む)の炭素原子を含むことができる。したがって、例えば、「C₁~C₄アルキル」基は、1~4個の炭素を有する全てのアルキル基、すなわち、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、及び(CH₃)₃C-を指す。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、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル基について「a」及び「b」が指定されない場合、これらの定義で説明される最も広い範囲が想定される。

20

30

【0019】

本明細書で使用するときに、「アルキル」は、完全に飽和された(二重結合又は三重結合がない)炭化水素基を含む直鎖又は分枝鎖炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1~20個の炭素原子を有してもよい(本明細書に出現するときには常に、「1~20」などの数的範囲は、与えられた範囲内の各整数を指し、例えば、「1~20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、最大で20個を含む炭素原子からなる場合があることを意味するが、本定義はまた、数的範囲が指定されない用語「アルキル」の発生も含む)。アルキル基は、1~10個の炭素原子を有する中程度のアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1~6個の炭素原子を有する低級アルキルである可能性もある。化合物のアルキル基は、「C₁~C₄アルキル」又は類似する表記で表してもよい。単に例としてであるが、「C₁~C₄アルキル」は、アルキル鎖中に1~4個の炭素原子があることを示し、すなわち、このアルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、及びt-ブチルから選択される。一般的なアルキル基として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されているか又は非置換であってもよい。

40

【0020】

本明細書で使用するときに、「アルケニル」は、直鎖又は分枝鎖炭化水素鎖中に1つ又は2つ以上の二重結合を含むアルキル基を指す。アルケニル基の例として、アレニル、ビニ

50

ルメチル、及びエテニルが挙げられる。アルケニル基は、非置換であるか又は置換されていてもよい。

【0021】

本明細書で使用する時、「アルキニル」は、直鎖又は分枝鎖炭化水素鎖中に1つ又は2つ以上の三重結合を含むアルキル基を指す。アルキニルの例として、エチニル及びプロピニルが挙げられる。アルキニル基は、非置換であるか又は置換されていてもよい。

【0022】

本明細書で使用する時、「シクロアルキル」は、完全に飽和された(二重結合又は三重結合がない)単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ以上の環から構成されるとき、その環は、縮合形式で互いに結合されていてもよい。シクロアルキル基は、(複数の)環中に3~10個の原子、又は、(複数の)環中に3~8個の原子を含んでもよい。シクロアルキル基は、非置換であるか又は置換されていてもよい。一般的なシクロアルキル基として、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、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0023】

本明細書で使用する時、「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環中に1つ又は2つ以上の二重結合を含む単環式又は多環式炭化水素環系を指すが、2つ以上の場合は、二重結合は、(その基が本明細書で定義されたとおりに「アリール」となる場合を除き)全ての環にわたって完全に非局在化した電子系を形成することはできない。2つ以上の環から構成されるとき、その環は、縮合形式で互いに結合されていてもよい。シクロアルケニルは、(複数の)環中に3~10個の原子、又は(複数の)環中に環中に3~8個の原子を含むことができる。シクロアルケニル基は、非置換又は置換であってもよい。

20

【0024】

本明細書で使用する時、「アリール」は、全ての環にわたって完全に非局在化した電子系を有する、炭素環式の(全てが炭素の)単環式又は多環式芳香環系(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)を指す。アリール基中の炭素原子の数は、多様であってもよい。例えば、アリール基は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、又は C_6 アリール基であってもよい。アリール基の例として、ベンゼン、ナフタレン、及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されているか又は非置換であってもよい。

30

【0025】

本明細書で使用する時、「ヘテロアリール」は、1個又は2個以上のヘテロ原子(例えば、1~5個のヘテロ原子)、すなわち、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるがこれらに限定されない、炭素以外の元素を含む、単環式又は多環式芳香環系(完全に非局在化した電子系を有する環系)を指す。ヘテロアリール基の(複数の)環中の原子の数は、多様であってもよい。例えば、ヘテロアリール基は、(複数の)環中に4~14個の原子、(複数の)環中に5~10個の原子、又は(複数の)環中に5~6個の原子を含んでもよい。更に、用語「ヘテロアリール」は、2つの環、例えば、少なくとも1つのアリール環及び少なくとも1つのヘテロアリール環、又は少なくとも2つのヘテロアリール環が、少なくとも1つの化学結合を共有している縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例として、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾキサゾール、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、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換されているか又は非置換であってもよい。

40

【0026】

50

本明細書で使用する時、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」は、三員環、四員環、五員環、六員環、七員環、八員環、九員環、十員環、最大で十八員環までの単環式、二環式、及び三環式環系を指し、ここで炭素原子と、1～5個のヘテロ原子とが一緒になって、そのような環系を構成している。ヘテロ環は、任意選択的に、1つ又は2つ以上の不飽和結合を含んでもよいが、完全に非局在化した電子系が全ての環にわたって生じないように位置している。(複数の)ヘテロ原子は、炭素以外の元素であり、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロ環は、この定義がラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバメートなどのオキシ系及びチオ系を含むように、1つ又は2つ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基を更にも含んでもよい。2つ以上の環から構成されるとき、その環は、縮合形式で互いに結合されていてもよい。加えて、ヘテロシクリル又はヘテロアリシクリル中の任意の窒素は、四級化されていてもよい。ヘテロシクリル又はヘテロアリシクリル基は、非置換であるか又は置換されていてもよい。そのような「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」基の例として、1,3-ジオキシン、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、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ピペリドン、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、及びこれらのベンゾ縮合アナログ(例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、及び3,4-メチレンジオキシフェニル)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0027】

本明細書で使用する時、「アラルキル」及び「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連結されているアリール基を指す。アラルキルの低級アルキレン及びアリール基は、置換されているか又は非置換であってもよい。例として、ベンジル、2-フェニル(アルキル)、3-フェニル(アルキル)、及びナフチル(アルキル)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0028】

本明細書で使用する時、「ヘテロアラルキル」及び「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連結されているヘテロアリール基を指す。ヘテロアリール(アルキル)の低級アルキレン及びヘテロアリール基は、置換されているか又は非置換であってもよい。例として、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)、及びこれらのベンゾ縮合アナログが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0029】

「ヘテロアリシクリル(アルキル)」及び「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連結されているヘテロ環式又はヘテロ脂環式基を指す。ヘテロアリシクリル(アルキル)の低級アルキレン及びヘテロシクリルは、置換されているか又は非置換であってもよい。例として、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)、及び1,3-チアジナン-4-イル(メチル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

50

「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に連結する結合を形成する、直鎖型 -CH₂- テザー基である。例として、メチレン (-CH₂-)、エチレン (-CH₂CH₂-)、プロピレン (-CH₂CH₂CH₂-)、及びブチレン (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) が挙げられるが、これらに限定されない。低級アルキレン基は、低級アルキレン基の1つ又は2つ以上の水素を、定義「置換された」において挙げた(複数の)置換基と置き換えることによって、置換してもよい。

【0031】

本明細書で使用する時、「アルコキシ」は、式 -OR を指し、式中、R は、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)であり、又はヘテロシクリル(アルキル)が、本明細書において定義される。アルコキシの非限定的リストは、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、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フェノキシ、及びベンゾキシである。アルコキシは、置換されているか又は非置換であってもよい。

10

【0032】

本明細書で使用する時、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として連結されている水素、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)を指す。例として、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが挙げられる。アシルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

20

【0033】

本明細書で使用する時、「ヒドロキシアルキル」は、水素原子の1つ又は2つ以上がヒドロキシ基で置換されているアルキル基を指す。代表的なヒドロキシアルキル基として、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、及び2,2-ジヒドロキシエチルが挙げられるが、これらに限定されない。ヒドロキシアルキルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0034】

本明細書で使用する時、「ハロアルキル」は、水素原子の1つ又は2つ以上がハロゲンで置換されているアルキル基を指す(例えば、モノ-ハロアルキル、ジ-ハロアルキル及びトリ-ハロアルキル)。そのような基として、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、及び2-フルオロイソプロチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

30

【0035】

本明細書で使用する時、「ハロアルコキシ」は、水素原子の1つ又は2つ以上がハロゲンで置換されているアルコキシ基を指す(例えば、モノ-ハロアルコキシ、ジ-ハロアルコキシ、及びトリ-ハロアルコキシ)。そのような基として、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、及び2-フルオロイソプロトキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換されているか又は非置換であってもよい。

40

【0036】

「スルフェニル」基は、「-SR」基を指し、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。スルフェニルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0037】

「スルフィニル」基は、「-S(=O)-R」基を指し、式中、R は、スルフェニルに

50

ついて定義したものと同一であってもよい。スルフィニルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0038】

「スルホニル」基は、「 SO_2R 」基を指し、式中、Rは、スルフェニルについて定義したものと同一であってもよい。スルホニルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0039】

「O - カルボキシ」基は、「 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 」基を指し、式中、Rは、本明細書で定義されるとおり、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。O - カルボキシは、置換されているか又は非置換であってもよい。

10

【0040】

用語「エステル」及び「C - カルボキシ」は、「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基を指し、式中、Rは、O - カルボキシについて定義したものと同一であってもよい。エステル及びC - カルボキシは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0041】

「チオカルボニル」基は、「 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ 」基を指し、このときRは、O - カルボキシについて定義したものと同一であってもよい。チオカルボニルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

20

【0042】

「トリハロメタンスルホニル」基は、「 X_3CSO_2- 」基を指し、式中、それぞれのXは、ハロゲンである。

【0043】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、「 $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基を指し、式中、それぞれの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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)である。

30

【0044】

本明細書で使用するとき、用語「アミノ」は、 $-\text{NH}_2$ 基を指す。

【0045】

本明細書で使用するとき、用語「ヒドロキシ」は、 $-\text{OH}$ 基を指す。

【0046】

「シアノ」基は、「 $-\text{CN}$ 」基を指す。

【0047】

本明細書で使用するとき、用語「アジド」は、 $-\text{N}_3$ 基を指す。

【0048】

「イソシアナト」基は、「 $-\text{NCO}$ 」基を指す。

40

【0049】

「チオシアナト」基は、「 $-\text{CNS}$ 」基を指す。

【0050】

「イソチオシアナト」基は、「 $-\text{NCS}$ 」基を指す。

【0051】

「カルボニル」基は、 $\text{C}=\text{O}$ 基を指す。

【0052】

「S - スルホンアミド」基は、「 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基を指し、式中、 R_A 及び 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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。S - スルホンア

50

ミドは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0053】

「N - スルホンアミド」基は、「 $\text{R SO}_2\text{N}(\text{R}_A)$ - 」基を指し、式中、R 及び 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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。N - スルホンアミドは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0054】

「O - カルバミル」基は、「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び 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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。O - カルバミルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

10

【0055】

「N - カルバミル」基は、「 $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)$ - 」基を指し、式中、R 及び 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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。N - カルバミルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0056】

「O - チオカルバミル」基は、「 $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び 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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。O - チオカルバミルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

20

【0057】

「N - チオカルバミル」基は、「 $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_A)$ - 」基を指し、式中、R 及び 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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。N - チオカルバミルは、置換されているか又は非置換であってもよい。

30

【0058】

「C - アミド」基は、「 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A\text{R}_B)$ 」基を指し、式中、 R_A 及び 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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。C - アミドは、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0059】

「N - アミド」基は、「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_A)$ - 」基を指し、式中、R 及び 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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。N - アミドは、置換されているか又は非置換であってもよい。

40

【0060】

本明細書で使用するとき、用語「ハロゲン原子」又は「ハロゲン」は、元素周期表の7列目の放射安定原子、例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素のうち任意の1つを意味する。

【0061】

置換基の数が特定されていないとき(例えば、ハロアルキル)、1つ又は2つ以上の置換基が存在していてもよい。例えば、「ハロアルキル」は、1つ又は2つ以上の同じ又は

50

異なるハロゲンを含んでもよい。別の例として、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシフェニル」は、1個、2個、又は3個の原子を含む、1つ又は2つ以上の同じ又は異なるアルコキシ基を含んでもよい。

【0062】

本明細書で使用する時、任意の保護基、アミノ酸、及びその他化合物の略称は、別途記載のない限り、それらの一般的に使用され、認識されている略称、すなわち、IUPAC - IUB Commission on Biochemical Nomenclatureに従う(Biochem. 11:942~944(1972))を参照のこと。

【0063】

用語「ヌクレオシド」は、当業者が理解している通常の意味で本明細書で使用され、プリン塩基の9位又はピリミジン塩基の1位を介して結合するなど、N-グリコシド結合を介してヘテロ環塩基又はその互変異性体に結合した、置換されていてもよいペントース部位又は修飾ペントース部位からなる化合物を指す。例として、リボース部位を含むリボヌクレオシド及びデオキシリボース部位を含むデオキシリボヌクレオシドが挙げられるが、これらに限定されない。修飾ペントース部位は、酸素原子が炭素原子で置換された、かつ/又は炭素原子が硫黄原子又は酸素原子で置換されたペントース部位である。「ヌクレオシド」は、置換塩基及び/又は糖部位を有する場合があるモノマーである。加えて、ヌクレオシドは、より大きなDNA及び/又はRNAポリマー及びオリゴマーに組み込まれてもよい。場合によっては、ヌクレオシドは、ヌクレオチドアナログ薬であってもよい。

10

【0064】

用語「ヌクレオチド」は、当業者が理解している通常の意味で本明細書で使用され、ペントース部位に、例えば、5'位で結合されたリン酸エステルを有するヌクレオシドを指す。

20

【0065】

本明細書で使用する時、用語「ヘテロ環塩基」は、置換されていてもよいペントース部位又は修飾ペントース部位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指す。いくつかの実施形態では、ヘテロ環塩基は、置換されていてもよいプリン塩基、置換されていてもよいピリミジン塩基、及び置換されていてもよいトリアゾール塩基(例えば、1,2,4-トリアゾール)から選択してもよい。用語「プリン塩基」は、当業者が理解している通常の意味で本明細書で使用され、その互変異性体を含む。同様に、用語「ピリミジン塩基」は、当業者が理解している通常の意味で本明細書で使用され、その互変異性体を含む。置換されていてもよいプリン塩基の非限定的リストとして、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、及びイソグアニンが挙げられる。ピリミジン塩基の例として、シトシン、チミン、ウラシル、5,6-ジヒドロウラシル、及び5-アルキルシトシン(例えば、5-メチルシトシン)が挙げられるが、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塩基の例は、1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。ヘテロ環塩基の別の非限定的例として、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-フルオロウラシル及び5-ブロモウラシル)、シュードイソシトシン、イソシトシン、イソグアニン、並びに追加のヘテロ環塩基を開示する限定的な目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,432,272号及び同第7,125,855号に記載された別のヘテロ環塩基が挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロ環塩基は、アミン又は(複数の)エノール保護基により置換されていてもよい。

30

40

【0066】

用語「-N-結合型アミノ酸」は、主鎖アミノ又はモノ置換アミノ基を介して示される部位に結合している、アミノ酸を指す。アミノ酸が-N-結合型アミノ酸で結合されてい

50

るとき、主鎖アミノ又はモノ置換アミノ基の一部である水素の1つが存在せず、アミノ酸は窒素を介して結合されている。N-結合型アミノ酸は、置換されているか又は非置換であってもよい。

【0067】

用語「-N-結合型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指す。いくつかの実施形態では、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)-、及びアリール(アルキル)-O-C(=O)-から選択される式を有する。エステル基の非限定的リストとして、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)-、及びナフチル-O-C(=O)-の置換及び非置換体が挙げられる。N-結合型アミノ酸エステル誘導体は、置換されているか又は非置換であってもよい。

10

【0068】

用語「-O-結合型アミノ酸」は、主鎖カルボン酸基由来のヒドロキシを介して示される部位に結合している、アミノ酸を指す。アミノ酸が-O-結合型アミノ酸で結合されているとき、主鎖カルボン酸基由来のヒドロキシの一部である水素が存在せず、アミノ酸は酸素を介して結合されている。O-結合型アミノ酸は、置換されているか又は非置換であってもよい。

20

【0069】

本明細書で使用するときに、用語「アミノ酸」は、-アミノ酸、-アミノ酸、-アミノ酸、及び-アミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない、任意のアミノ酸(標準及び非標準アミノ酸の両方)を指す。好適なアミノ酸の例として、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、及びバリンが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアミノ酸の追加例として、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、-アミノ酪酸、シトルリン、-アラニン、-エチル-グリシン、-プロピル-グリシン、及びノルロイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0070】

用語「インターフェロン」は、当業者が一般に理解しているように本明細書において使用される。数種類のインターフェロンは、I型インターフェロン、2型インターフェロン、及び3型インターフェロンなどが当業者にとって既知である。非限定的リストである例として、-インターフェロン、-インターフェロン、-インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、-インターフェロン、-インターフェロン、x-インターフェロン、コンセンサスインターフェロン、及びアシアロ-インターフェロンが挙げられる。インターフェロンは、PEG化されていてもよい。1型インターフェロンの例として、インターフェロン 1A、インターフェロン 1B、インターフェロン 2A、インターフェロン 2B、PEG化インターフェロン 2a(PEGASYS(Roche))、組換えインターフェロン 2a(ROFERON(Roche))、吸入インターフェロン 2b(AERX(Aradigm))、PEG化インターフェロン 2b(ALBUFERON(Human Genome Sciences/Novartis))、PEGINTRON(Schering)、組換えインターフェロン 2b(INTRON A(Schering))、PEG化インターフェロン 2b(PEG-INTRON(Schering))、VIRAFERONPEG(Schering)、インターフェロン -1a(REBIF(Serono, Inc. 及びPfizer))

40

50

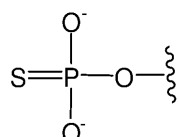
）、コンセンサスインターフェロン（INFERGEN（Valeant Pharmaceutical））が挙げられる。2型インターフェロンの例として、インターフェロン 1、インターフェロン 2、及びPEG化インターフェロンが挙げられ、3型インターフェロンの例として、インターフェロン 1、インターフェロン 2、及びインターフェロン 3が挙げられる。

【0071】

用語「ホスホチオエート」及び「ホスホチオエート」は、一般式

【0072】

【化2】

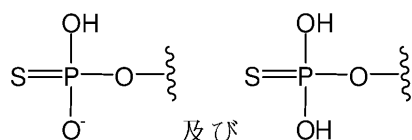


10

の化合物、そのプロトン化型（例えば、

【0073】

【化3】

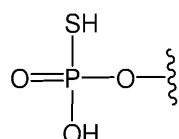


20

）、並びにその互変異性体（

【0074】

【化4】



など）を指す。

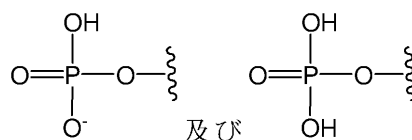
【0075】

本明細書で使用する時、用語「ホスフェート」は、当業者が理解している通常の意味で使用され、そのプロトン化型（例えば、

30

【0076】

【化5】



）を含む。本明細書で使用する時、用語「モノホスフェート」、「ジホスフェート」、及び「トリホスフェート」は、当業者が理解している通常の意味で使用され、そのプロトン化型を含む。

40

【0077】

本明細書で使用する時、用語「保護基」は、分子中に存在する基が望まれない化学反応を受けることを防ぐため、分子に付加される任意の原子又は原子団を指す。保護基部位の例は、両方とも好適な保護基の開示の限定的目的のために参照により本明細書に組み込まれる、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999及びJ. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973に記載されている。特定の反応条件に安定であり、当該技術分野において既知の方法を用いて都合のよい段階で容易に除去できるように、保護基部位を選択しても

50

よい。保護基の非限定的リストには、ベンジル、置換ベンジル、アルキルカルボニル及びアルコキシカルボニル（例えば、*t*-ブトキシカルボニル（BOC）、アセチル、又はイソブチリル）、アリールアルキルカルボニル及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）、置換メチルエーテル（例えば、メトキシメチルエーテル）、置換エチルエーテル、置換ベンジルエーテル、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-*iso*-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、又は*t*-ブチルジフェニルシリル）、エステル（例えば、安息香酸エステル）、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、トシラート又はメシラート）、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、1,3-ジオキソラン、及び本明細書に記載された環状ケタール）、非環状アセタール、環状アセタール（例えば、本明細書に記載された環状アセタール）、非環状ヘミアセタール、環状ヘミアセタール、環状ジチオケタール（例えば、1,3-ジチアン又は1,3-ジチオラン）、オルトエステル（例えば、本明細書に記載されたオルトエステル）及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）、及び本明細書に記載されたトリアリールメチル基）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0078】

用語「薬学的に許容される塩」は、投与される生物に対して顕著な刺激を与えず、化合物の生物学的活性及び特性を抑制しない、化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的塩は、化合物を、ハロゲン化水素酸（例えば、塩化水素酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸、及びリン酸などの無機酸と反応させることによって得ることができる。薬学的塩はまた、化合物を、脂肪族又は芳香族のカルボン酸又はスルホン酸などの有機酸、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、又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得ることができる。薬学的塩はまた、化合物を、アンモニウム塩などの塩、ナトリウム又はカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム又はマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、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、 $C_1 \sim C_7$ 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有機塩基の塩、並びに、アルギニン及びリシンなどのアミノ酸との塩を形成する塩基と反応させることによって得ることができる。

【0079】

本出願で使用する用語及び語句、並びにそれらの変化形は、特に添付の特許請求の範囲においては、別段に明確に断らない限り、限定的なものではなく、オープンエンドなものとして解釈すべきである。上記の例として、用語「含む」は、「限定されることなく～を含む」、「～を含むがそれらに限定されない」、といった意味として読み取るべきである。本明細書で使用するとき、用語「備える・含む（comprising）」は、「含む（including）」、「含有する（containing）」、又は「～によって特徴付けられる（characterized by）」と同義であり、包括的又はオープンエンドであり、更なる列举されていない要素又は方法の工程を排除しない。用語「有する」は、「～を少なくとも有する」として解釈すべきである。用語「含む」は、「～を含むがそれらに限定されない」として解釈すべきである。用語「例」は、考察される対象物の代表的な例を与えるために用いられるものであり、それらの網羅的又は限定的なリストを与えるものではない。更に、「好ましくは」、「好ましい」、「所望の」、又は「望ましい」といった用語、及び同様の意味の語の使用は、特定の要素が構造又は機能にとって不可欠、必須、又は更には重要であることを示唆するものとして理解すべきではなく、むしろ、具体的な実施形態において用いられてもよいが、又は用いられなくてもよい代替的又は追加的要素を強調するためだけのものとして理解すべきである。更に、用語「含む（comprising）」は、語句「～を少なくとも有する

(having at least)」又は「～を少なくとも含む(including at least)」と同義として解釈すべきである。あるプロセスとの関連で使用されるとき、用語「含む(comprising)」は、その方法が少なくとも列挙される工程を含むが、更なる工程も含んでもよいことを意味する。ある化合物、組成物、又は装置との関連で使用される場合、用語「含む(comprising)」は、その化合物、組成物、又は装置が少なくとも記載される要素又は成分を含むが、更なる要素又は成分もまた含んでもよいことを意味する。同様に、接続詞「及び」で接続された一群の対象物は、これらの対象物の一つ一つがその群の中に存在しなければならないという意味で読み取られるべきではなく、むしろ、別段に明確に断らない限り、「及び/又は」として読み取られるべきである。同様に、接続詞「又は」で接続された一群の対象物は、その群の中での互いの排除性がなければならないという意味で読まれるべきではなく、むしろ、別段に明確に断らない限り、「及び/又は」として読み取られるべきである。

10

【0080】

本明細書におけるほぼ全ての複数形及び/又は単数形の用語の使用に関して、当業者であれば、文脈及び/又は用法に則して複数形から単数形に、かつ/又は単数形から複数形に読み替えることができる。様々な単数形/複数形の置き換えは、簡潔にするため、本明細書において明示的に記載されてもよい。不定冠詞の「a」又は「an」は、複数形を除外しない。単一のプロセッサ又は他のユニットは、特許請求の範囲に記載されるいくつかの項目の機能を果たしてもよい。特定の手段が互いに異なる従属項に記載されているということだけでは、これらの手段の組み合わせを生かして使用できないことを示さない。特許請求の範囲における任意の参照符号は、その範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

20

【0081】

1個又は2個以上のキラル中心を有する本明細書に記載された全ての化合物において、絶対立体化学が明らかに示されていない限り、それぞれの中心は、独立してR配置又はS配置又はこれらの混合物であってもよいことは理解されよう。したがって、本明細書で提供される化合物は、エナンチオマー純粋であるか、エナンチオマー濃縮されているか、ラセミ混合物であるか、ジアステレオマー純粋であるか、ジアステレオマー濃縮されているか、又は立体異性体の混合物であってもよい。更に、E又はZとして定義することができる幾何異性体を生じる1つ又は2つ以上の二重結合を有する本明細書に記載された全ての化合物において、それぞれの二重結合は、独立してE又はZ、又はこれらの混合物であってもよいことは理解されよう。

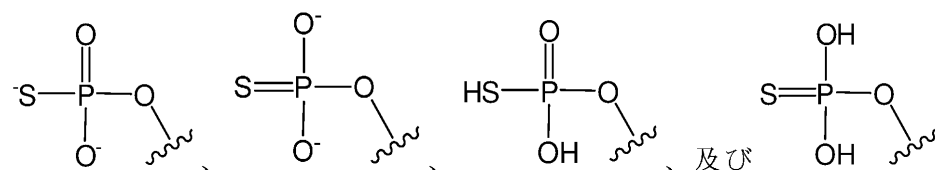
30

【0082】

同様に、記載された全ての化合物において、全ての互変異性型も含まれることも意図していることは理解されよう。例えば、ホスフェート及びホスホロチオエート基の全ての互変異性体を含むことが意図される。ホスホロチオエートの互変異性体の例として、

【0083】

【化6】



40

が挙げられる。更に、天然及び非天然のプリン塩基及びピリミジン塩基の互変異性体を含む、当該技術分野において既知であるヘテロ環塩基の全ての互変異性体を含むことが意図される。

【0084】

本明細書に開示される化合物の原子価が満たされていない場合、その原子価は、水素又はその同位体、例えば、水素-1(プロチウム)及び水素-2(重水素)で満たされると理解される。

50

【 0 0 8 5 】

本明細書に記載された化合物は、同位体標識することができる点は理解されよう。重水素などの同位体による置換によって、例えば、長いインビボ半減期又は低い用量条件などの、高い代謝安定性に起因する特定の治療上の効果を得られる場合がある。ある化合物の構造中に示される各化学元素は、その元素のあらゆる同位体を含んでもよい。例えば、ある化合物の構造において、水素原子がその化合物中に存在するものとして明確に開示されてもよいが又は理解されてもよい。水素原子が存在してもよい化合物の任意の位置において、水素原子は、水素の任意の同位体、水素 - 1 (プロチウム) 及び水素 - 2 (重水素) であってもよいが、これらに限定されない。したがって、本明細書における化合物に対する言及は、文脈によって別段に明らかに指定されない限り、全ての可能性のある同位体型を包含する。

10

【 0 0 8 6 】

本明細書に記載された方法及び組み合わせには、結晶形 (ある化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填構造を含む、多型としても知られる)、非晶質相、塩、溶媒和物、及び水和物を含むことが理解されよう。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形として存在する。他の実施形態では、本明細書に記載された化合物は、非溶媒和形として存在する。溶媒和物は化学量論的又は非化学量論的な量の溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との結晶化のプロセスにおいて形成されてもよい。水和物は、溶媒が水である場合に形成され、アルコール和物は、溶媒がアルコールである場合に形成される。更に、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形としてだけでなく、非溶媒和形として存在することもできる。一般的に、溶媒和形は、本明細書で提供される化合物及び方法の目的では非溶媒和形と同等のものと思なされる。

20

【 0 0 8 7 】

ある範囲の値が与えられる場合、その範囲の上限値及び下限値、並びに上限値と下限値との間のそれぞれの中間の値は、各実施形態に包含されることが理解される。

【 0 0 8 8 】

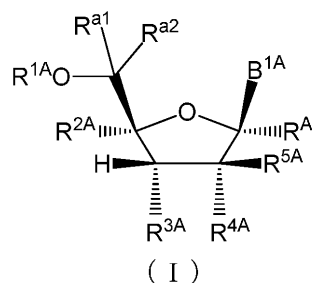
化合物

本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

30

【 0 0 8 9 】

【化 7】

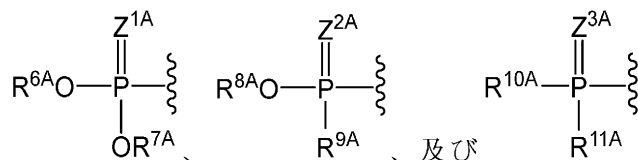


40

[式中、 B^{1A} は、置換されていてもよいヘテロ環塩基又は保護アミノ基により置換されていてもよいヘテロ環塩基であってもよく、 R^A は、水素又は重水素であってもよく、 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 - 結合型アミノ酸、

【 0 0 9 0 】

【化 8】



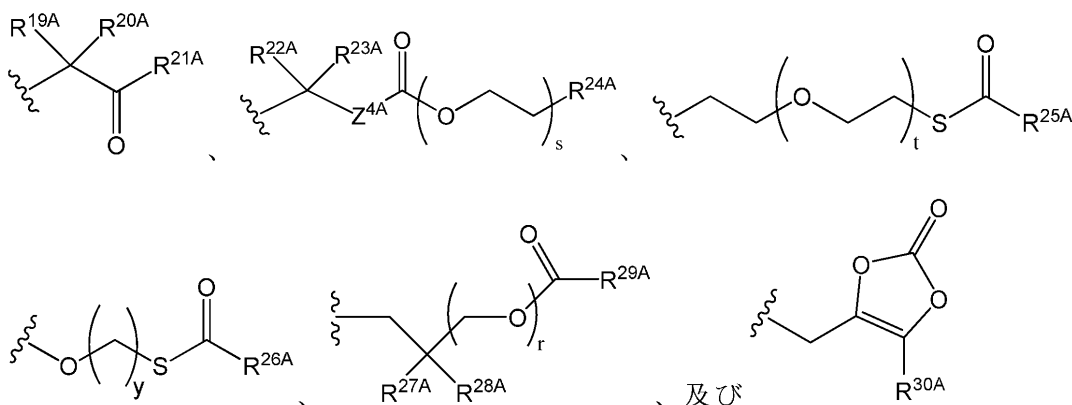
50

から選択されてもよく、 R^{a1} 及び R^{a2} は、独立に水素又は重水素であってよく、 R^{2A} は、非置換 C_{1-4} アルキル、非置換 C_{2-4} アルケニル、非置換 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アジドアルキル、又は C_{1-6} アミノアルキルであってよく、 R^{3A} は、水素、重水素、ハロ、OH、 $-OC(=O)R'^{A}$ 、及び置換されていてもよいO-結合型アミノ酸から選択されてもよく、 R^{4A} は、水素又は重水素であってよく、 R^{5A} は、水素、重水素、ハロゲン、 N_3 、OH、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、及び置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルであってよく、 R^{6A} 、 R^{7A} 、及び R^{8A} は、不在である、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{3-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{3-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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_{1-6} アルキル)、置換されていてもよい $^*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキル、置換されていてもよい $^*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$ アルケニル、

10

【0091】

【化9】

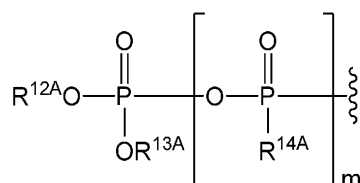


20

から独立に選択されてもよいが、又は、 R^{6A} は、

【0092】

【化10】

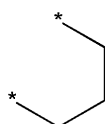


30

であってもよく、 R^{7A} は、不在であるか若しくは水素であってもよいが、又は、 R^{6A} 及び R^{7A} は、互いに結合して、置換されていてもよい

【0093】

【化11】

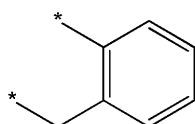


40

及び置換されていてもよい

【0094】

【化12】



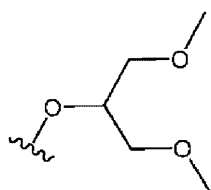
50

からなる群から選択される部位を形成してもよく、 R^{6A} 及び R^{7A} に結合された酸素、リン、及びその部位は、六員～十員の環系を形成し、 R^{9A} は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニル、 $NR^{31A}R^{32A}$ 、置換されていてもよいN-結合型アミノ酸、及び置換されていてもよいN-結合型アミノ酸エステル誘導体から独立に選択されてもよく、 R^{10A} 及び R^{11A} は独立して、置換されていてもよいN-結合型アミノ酸又は置換されていてもよいN-結合型アミノ酸エステル誘導体であってよく、 R^{12A} 及び R^{13A} は、独立に、不在であるか若しくは水素であってよく、 R^{14A} は、 O^- 、 OH 、又はメチルであってよく、それぞれの R^{15A} 、それぞれの R^{16A} 、それぞれの R^{17A} 、及びそれぞれの R^{18A} は、独立に、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、又はアルコキシであってよく、 R^{19A} 、 R^{20A} 、 R^{22A} 、及び R^{23A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、及び置換されていてもよいアリールから独立に選択されてもよく、 R^{21A} 及び R^{24A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} 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 $-O-C_{1-24}$ アルキル、置換されていてもよい $-O-$ アリール、置換されていてもよい $-O-$ ヘテロアリール、置換されていてもよい $-O-$ 単環式ヘテロシクリル、及び

【0095】

10

20



から独立に選択されてもよく、 R^{25A} 、 R^{26A} 、及び R^{30A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、及び置換されていてもよいアリールから独立に選択されてもよく、 R^{27A} 及び R^{28A} は、独立に、 $-C(=O)N$ 又は C_{2-8} オルガニルカルボニル、 C_{2-8} アルコキシカルボニル、及び C_{2-8} 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ってよく、 R^{29A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、及び置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニルから選択されてもよく、 R^{31A} 及び R^{32A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニル、及び置換されていてもよいアリール(C_{1-4} アルキル)から独立に選択されてもよく、 R^{33A} は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであってよく、 m 及び t は、独立に、0又は1であってよく、 p 及び q は、1、2、及び3から独立に選択されてもよく、 s は、0、1、2、又は3であってよく、 r 及び u は、独立に、1又は2であってよく、 y は、3、4、又は5であってよく、 Z^{1A} 、 Z^{2A} 、 Z^{3A} 、及び Z^{4A} は、独立に、 O (酸素)又は S (硫黄)であってよい。]

30

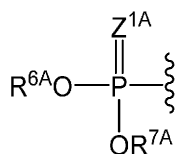
40

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は、

【0097】

【化14】



であってよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも水素であって

50

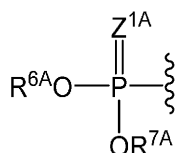
よい。別の実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも不在であってもよい。更に別の実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち少なくとも1つは、不在であってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち少なくとも1つは、水素であってもよい。当業者は、 R^{6A} 及び/又は R^{7A} が不在であるとき、結合された(複数の)酸素が負電荷を有することとなることを理解している。例えば、 R^{6A} が不在であるとき、 R^{6A} と結合された酸素は、負電荷を有することとなる。いくつかの実施形態では、 Z^{1A} は、O(酸素)であってもよい。別の実施形態では、 Z^{1A} は、S(硫黄)であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{1A} は、モノホスフェートであってもよい。別の実施形態では、 R^{1A} は、モノチオホスフェートであってもよい。

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

【0099】

【化15】



であるとき、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち一方は、水素であってもよく、 R^{6A} 及び R^{7A} のうちもう一方は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{3-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{3-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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、及び置換されていてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)から選択されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち一方は、水素であってもよく、 R^{6A} 及び R^{7A} のうちもう一方は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} の両方は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{3-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{3-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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、及び置換されていてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)から独立に選択されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} の両方は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} の両方は、置換されていてもよい C_{3-24} アルケニルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は独立して、ミリストレイル、ミリスチル、パルミトレイル、パルミチル、サビエニル、オレイル、エライジル、パセニル、リノレイル、 γ -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、及びセロチルに置換されていてもよい形式(version)であってもよい。

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち少なくとも1つは、 $^*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも $^*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、それぞれの R^{15A} 及びそれぞれの R^{16A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{15A} 及び R^{16A} のうち少なくとも1つは、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R^{15A} 及び R^{16A} のうち少なくとも1つは、アルコキシ(例えば、ベンゾキシ)であってもよい。いくつかの実施形態では、 p は、1であってもよい。別の実施形態では、 p は、2であってもよい。更に別の実施形態では、 p は、3であってもよい。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち少なくとも1つは、 $^*-(CR^{17A}R^{18A})$

)_q - O - C₂₋₂₄アルケニルであってもよい。別の実施形態では、R^{6A}及びR^{7A}は、両方とも^{*} - (C R^{17A} R^{18A})_q - O - C₂₋₂₄アルケニルであってもよい。いくつかの実施形態では、それぞれのR^{17A}及びそれぞれのR^{18A}は、水素であってもよい。別の実施形態では、R^{17A}及びR^{18A}のうち少なくとも1つは、置換されていてもよいC₁₋₂₄アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、qは、1であってもよい。別の実施形態では、qは、2であってもよい。更に別の実施形態では、qは、3であってもよい。R^{6A}及びR^{7A}のうち少なくとも1つが^{*} - (C R^{15A} R^{16A})_p - O - C₁₋₂₄アルキル又は^{*} - (C R^{17A} R^{18A})_q - O - C₂₋₂₄アルケニルであるとき、C₁₋₂₄アルキルは、カプリリル、カプリル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、リグノセリル、及びセロチルから選択されてもよく、C₂₋₂₄アルケニルは、ミリストレイル、

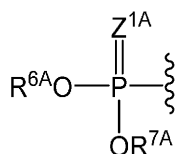
10

【0102】

いくつかの実施形態では、R^{1A}が

【0103】

【化16】

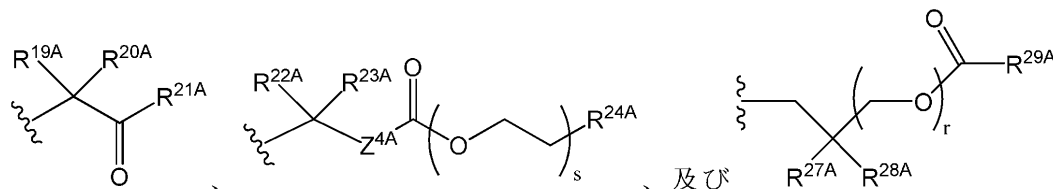


20

であるとき、R^{6A}及びR^{7A}のうち一方は、

【0104】

【化17】



30

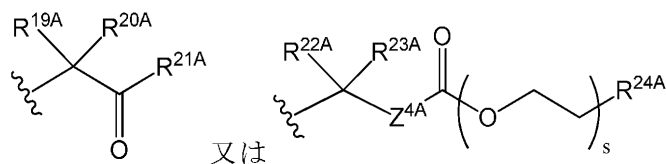
から選択されてもよく、R^{6A}及びR^{7A}のうちもう一方は、不在である、水素、置換されていてもよいC₁₋₂₄アルキル、置換されていてもよいC₂₋₂₄アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₂₄アルキニル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、及び置換されていてもよいアリール(C₁₋₆アルキル)から選択されてもよい。

【0105】

いくつかの実施形態では、R^{6A}及びR^{7A}の少なくとも1つは、

【0106】

【化18】

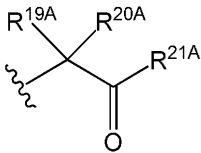


40

であってもよい。いくつかの実施形態では、R^{6A}及びR^{7A}の両方は、

【0107】

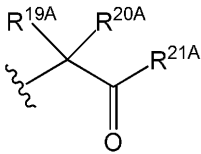
【化 19】



であってもよい。R^{6A}及びR^{7A}のうち1つ又は両方が

【0108】

【化 20】



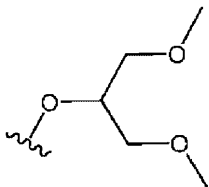
10

であるとき、R^{19A}及びR^{20A}は、水素、置換されていてもよいC₁~₂₄アルキル、及び置換されていてもよいアリールから独立に選択されてもよく、R^{21A}は、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アリール、置換されていてもよい-O-C₁~₂₄アルキル、置換されていてもよい-O-アリール、置換されていてもよい-O-ヘテロアリール、置換されていてもよい-O-単環式ヘテロシクリル、及び

20

【0109】

【化 21】



から選択されてもよい。いくつかの実施形態では、R^{19A}及びR^{20A}は、水素であってもよい。別の実施形態では、R^{19A}及びR^{20A}のうち少なくとも1つは、置換されていてもよいC₁~₂₄アルキル又は置換されていてもよいアリールであってもよい。いくつかの実施形態では、R^{21A}は、置換されていてもよいC₁~₂₄アルキルであってもよい。別の実施形態では、R^{21A}は、置換されていてもよいアリールであってもよい。更に別の実施形態では、R^{21A}は、置換されていてもよい-O-C₁~₂₄アルキル又は置換されていてもよい-O-アリールであってもよい。いくつかの実施形態では、R^{21A}は、置換されていてもよい-O-C₁~₂₄アルキル、置換されていてもよい-O-アリール、置換されていてもよい-O-ヘテロアリール、又は置換されていてもよい-O-単環式ヘテロシクリルであってもよい。

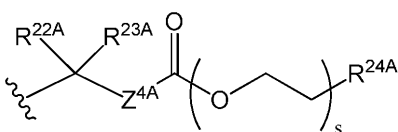
30

【0110】

いくつかの実施形態では、R^{6A}及びR^{7A}の両方は、

【0111】

【化 22】

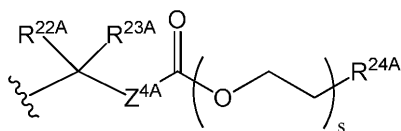


であってもよい。R^{6A}及びR^{7A}のうち1つ又は両方が

【0112】

40

【化 2 3】

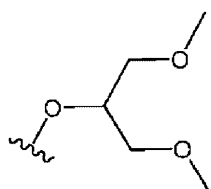


であるとき、 R^{22A} 及び R^{23A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、及び置換されていてもよいアリールから独立に選択されてもよく、 R^{24A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい $-O-C_{1-24}$ アルキル、置換されていてもよい $-O-$ アリール、置換されていてもよい $-O-$ ヘテロアリール、置換されていてもよい $-O-$ 単環式ヘテロシクリル、及び

10

【0 1 1 3】

【化 2 4】

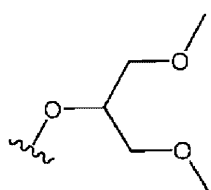


から独立に選択されてもよく、 Z^{4A} は、独立に、 O （酸素）又は S （硫黄）であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{22A} 及び R^{23A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{22A} 及び R^{23A} のうち少なくとも1つは、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル又は置換されていてもよいアリールであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{24A} は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R^{24A} は、置換されていてもよいアリールであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{24A} は、置換されていてもよい $-O-C_{1-24}$ アルキル、置換されていてもよい $-O-$ アリール、置換されていてもよい $-O-$ ヘテロアリール、又は置換されていてもよい $-O-$ 単環式ヘテロシクリルであってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{24A} は、

20

【0 1 1 4】

【化 2 5】



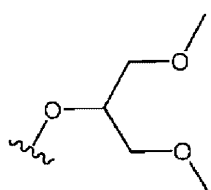
30

であってもよい。いくつかの実施形態では、 Z^{4A} は、 O （酸素）であってもよい。別の実施形態では、 Z^{4A} は、又は S （硫黄）であってもよい。いくつかの実施形態では、 s は、 0 であってもよい。別の実施形態では、 s は、 1 であってもよい。更に別の実施形態では、 s は、 2 であってもよい。なお更に別の実施形態では、 s は、 3 であってもよい。いくつかの実施形態では、 s は、 0 であってもよく、 R^{24A} は、

40

【0 1 1 5】

【化 2 6】



であってもよい。いくつかの実施形態では、 u は、 1 であってもよい。別の実施形態では、 u は、 2 であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち1つ又は両

50

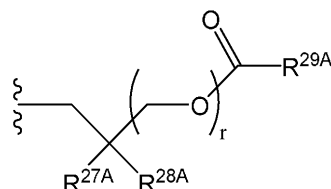
方は、イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル（POC）であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち1つ又は両方は、ピバロイルオキシメチル（POM）であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、両方ともイソプロピルオキシカルボニルオキシメチル基であってもよく、かつ、ビス（イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル）（ビス（POC））プロドラッグを形成してもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、両方ともピバロイルオキシメチル基であってもよく、かつ、ビス（ピバロイルオキシメチル）（ビス（POM））プロドラッグを形成してもよい。

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} の両方は、

【0117】

【化27】



であってもよく、式中、 R^{27A} 及び R^{28A} は、独立に、 $-C(=O)N$ 又は C_{2-8} オルガニルカルボニル、 C_{2-8} アルコキシカルボニル、及び C_{2-8} 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ってもよく、 R^{29A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、及び置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニルから選択されてもよく、 r は、1又は2であってもよい。

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は両方とも、置換されていてもよいアリールであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び 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ってもよい。例えば、 R^{6A} 及び R^{7A} の両方は、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいナフチルであってもよい。置換されたとき、置換アリールは、1個、2個、3個、又は4個以上の置換基で置換されてもよい。3個以上の置換基が存在するとき、置換基は、同じであるか又は異なってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} の少なくとも1つが置換フェニルであるとき、その置換フェニルは、パラ、オルト、又はメタ置換フェニルであってもよい。

【0119】

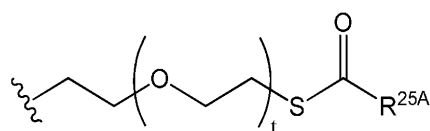
いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は両方とも、置換されていてもよいアリール（ C_{1-6} アルキル）であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} の少なくとも1つは、置換されていてもよいアリール（ C_{1-6} アルキル）であってもよい。例えば、 R^{6A} 及び R^{7A} の両方は、置換されていてもよいベンジルであってもよい。置換されたとき、その置換ベンジル基は、1個、2個、3個、又は4個以上の置換基で置換されてもよい。3個以上の置換基が存在するとき、置換基は、同じであるか又は異なってもよい。いくつかの実施形態では、アリール（ C_{1-6} アルキル）のアリール基は、パラ、オルト、又はメタ置換フェニルであってもよい。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも

【0121】

【化28】



10

20

30

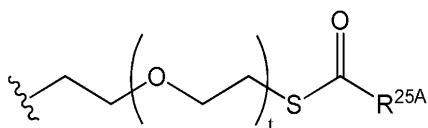
40

50

であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} の少なくとも1つは、

【0122】

【化29】



であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{25A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{25A} は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{25A} 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であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{25A} は、 C_{1-6} 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（分枝鎖及び直鎖）、及びヘキシル（分枝鎖及び直鎖）であってもよい。いくつかの実施形態では、*t*は、0であってもよい。別の実施形態では、*t*は、1であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} のうち1つ又は両方は、*S*-アシルチオエチル（*SATE*）であってもよい。

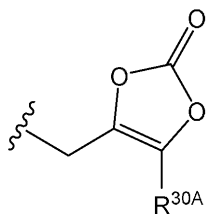
10

【0123】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、両方とも

【0124】

【化30】

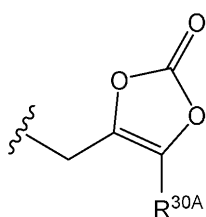


20

であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} の少なくとも1つは、

【0125】

【化31】



30

であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{30A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{30A} は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{30A} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、及び*t*-ブチルなどの C_{1-4} アルキルであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{30A} は、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいナフチルなどの、置換されていてもよいアリールであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、両方ともジオキサレノン基であってもよく、かつ、ジオキサレノンプロドラッグを形成してもよい。

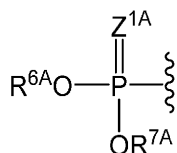
40

【0126】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は、

【0127】

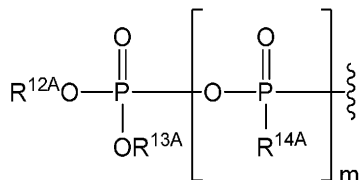
【化 3 2】



であってもよく、 R^{6A} は、

【0 1 2 8】

【化 3 3】



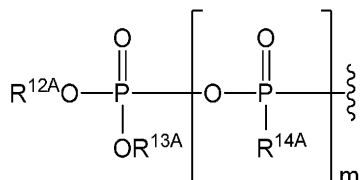
10

であってもよく、 R^{7A} は、不在であるか又は水素であってもよく、 R^{12A} 及び R^{13A} は、独立に、不在であるか又は水素であってもよく、 R^{14A} は、 O^- 、 OH 、又はメチルであってもよく、 m は、0又は1であってもよい。いくつかの実施形態では、 m は、0であってもよく、 R^{7A} 、 R^{12A} 、及び R^{13A} は、独立に、不在であるか又は水素であってもよい。別の実施形態では、 m は、1であってもよく、 R^{7A} 、 R^{12A} 、及び R^{13A} は、独立に、不在であるか又は水素であってもよく、 R^{14A} は、 O^- 又は OH であってもよい。別の実施形態では、 m は、1であってもよく、 R^{7A} 、 R^{12A} 、及び R^{13A} は、独立に、不在であるか又は水素であってもよく、 R^{14A} は、メチルであってもよい。当業者は、 R^{6A} が

20

【0 1 2 9】

【化 3 4】

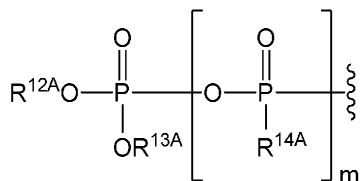


であり、 R^{7A} が不在であるか又は水素であり、 m が0であるとき、 R^{1A} は、 Z^{1A} が酸素のとき、ジホスフェートであってもよく、又は Z^{1A} が硫黄のとき、 S -チオジホスフェートであってもよいことを理解している。同様に、当業者は、 R^{6A} が

30

【0 1 3 0】

【化 3 5】



であり、 R^{7A} が不在であるか又は水素であり、 m が1であり、 R^{14A} が O^- 又は OH であるとき、 R^{1A} は、 Z^{1A} が酸素のとき、トリホスフェートであってもよく、又は Z^{1A} が硫黄のとき、 S -チオトリホスフェートであってもよいことを理解している。

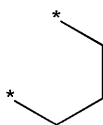
40

【0 1 3 1】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、互いに結合して、置換されていてもよい

【0 1 3 2】

【化 3 6】

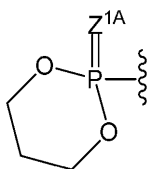


50

を形成してもよい。例えば、 R^{1A} は、置換されていてもよい

【0133】

【化37】

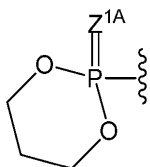


であってもよい。置換されたとき、その環は、1、2、3、又は4回以上置換されてもよい。複数の置換基により置換されたとき、その置換基は、同じであるか又は異なってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

10

【0134】

【化38】

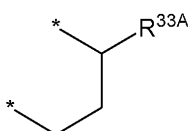


であるとき、その環は、置換されていてもよいアリール基及び／又は置換されていてもよいヘテロアリールにより置換されてもよい。好適なヘテロアリールの例は、ピリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、互いに結合して、

20

【0135】

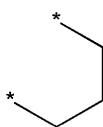
【化39】



などに置換されていてもよい

【0136】

【化40】



30

を形成してもよく、式中、 R^{33A} 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、又は置換されていてもよいヘテロシクリルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、環状1-アリール-1,3-プロパニルエステル (Hep Direct) プロドラッグ部位を形成してもよい。

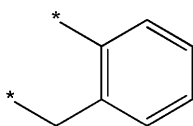
【0137】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、互いに結合して、置換されていてもよい

40

【0138】

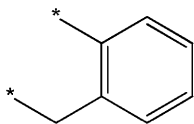
【化41】



を形成してもよく、 R^{6A} 及び R^{7A} に結合された酸素、リン、及びその部位は、六員～十員の環系を形成する。置換されていてもよい

【0139】

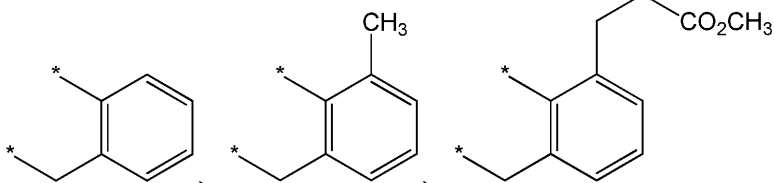
【化 4 2】



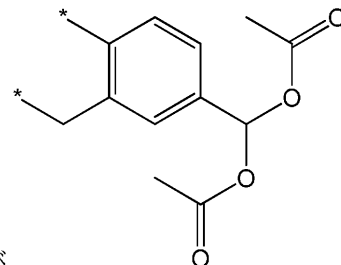
の例には、

【 0 1 4 0】

【化 4 3】



、及び



10

が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、シクロサリゲニル（シクロ S a l）プロドラッグを形成してもよい。

【 0 1 4 1】

いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、同じであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{6A} 及び R^{7A} は、異なってもよい。

20

【 0 1 4 2】

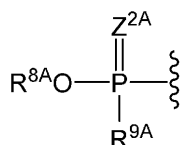
いくつかの実施形態では、 Z^{1A} は、O（酸素）であってもよい。別の実施形態では、 Z^{1A} は、S（硫黄）であってもよい。

【 0 1 4 3】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は、

【 0 1 4 4】

【化 4 4】



30

であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、不在である、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、及び置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニルから選択されてもよく、 R^{9A} は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、及び置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニルから選択されてもよい。

【 0 1 4 5】

40

いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、水素であってもよく、 R^{9A} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであってもよい。好適な C_{1-6} アルキルの例として、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（分枝鎖及び直鎖）、及びヘキシル（分枝鎖及び直鎖）が挙げられる。別の実施形態では、 R^{8A} は、水素であってもよく、 R^{9A} は、 $NR^{30A}R^{31A}$ であってもよく、式中、 R^{30} 及び R^{31} は、水素、置換されていてもよい C_{1-24} アルキル、置換されていてもよい C_{2-24} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-24} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、及び置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニルから独立に選択されてもよい。

【 0 1 4 6】

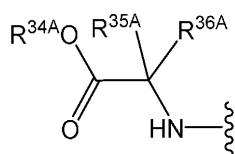
50

いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、不在であるか又は水素であってもよく、 R^{9A} は、置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸又は置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸エステル誘導体であってもよい。別の実施形態では、 R^{8A} は、置換されていてもよいアリールであってもよく、 R^{9A} は、置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸又は置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸エステル誘導体であってもよい。更に別の実施形態では、 R^{8A} は、置換されていてもよいヘテロアリールであってもよく、 R^{9A} は、置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸又は置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸エステル誘導体であってもよい。いくつかの実施形態では、 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、及びこれらのエステル誘導体から選択されてもよい。置換されていてもよいN - 結合型アミノ酸エステル誘導体の例として、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、及びロイシンイソプロピルエステルの置換されていてもよい形式が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^{9A} は、

10

【0147】

【化45】



20

であってもよく、式中、 R^{34A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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_{1-6} アルキル)、及び置換されていてもよいハロアルキルから選択されてもよく、 R^{35A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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、及び置換されていてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)から選択されてもよく、 R^{36A} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであってもよいが、又は、 R^{35A} 及び R^{36A} は、互いに結合して、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成してもよい。

30

【0148】

R^{35A} が置換されているとき、 R^{35A} 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、及びアミノから選択される、1つ又は2つ以上の置換基で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{35A} は、本明細書に記載されたアルキルなどの非置換 C_{1-6} アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{35A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{35A} は、メチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{34A} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであってもよい。置換されていてもよい C_{1-6} アルキルの例として、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(分枝鎖及び直鎖)、及びヘキシル(分枝鎖及び直鎖)の置換されていてもよい変異体が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^{34A} は、メチル又はイソプロピルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{34A} は、エチル又はネオペンチルであってもよい。別の実施形態では、 R^{34A} は、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであってもよい。置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルの置換されていてもよい変異型が挙げられる。一実施形態では、 R^{34A} は、置換されていてもよいシクロヘキシルであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{34A} は、フェニル及びナフチルなどに置換されていてもよいアリールであってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{34A} は、置換されていてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)であってもよい。一実施形態では、

40

50

R^{34A} は、置換されていてもよいベンジルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{34A} 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 であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{36A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{36A} 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、及び $tert$ -ブチルなどに置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルであってもよい。一実施形態では、 R^{36A} は、メチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{35A} 及び R^{36A} は、互いに結合して、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成してもよい。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルの置換されていてもよい変異型が挙げられる。 R^{35A} 及び R^{36A} に対して選択された基に依存して、 R^{35A} 及び R^{36A} が結合する炭素は、キラル中心であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{35A} 及び R^{36A} が結合する炭素は、(R)-キラル中心であってもよい。別の実施形態では、 R^{35A} 及び R^{36A} が結合する炭素は、(S)-キラル中心であってもよい。

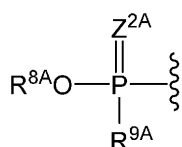
10

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

【0150】

【化46】

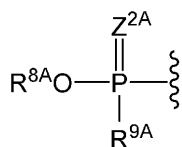


20

であるとき、 Z^{2A} は、O(酸素)であってもよい。別の実施形態では、 R^{1A} が

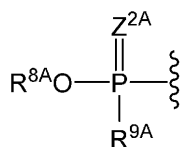
【0151】

【化47】

であるとき、 Z^{2A} は、S(硫黄)であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

【0152】

【化48】



30

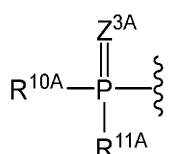
であるとき、式(I)の化合物は、アリアルホスホラミダートプロドラッグなどのホスホラミダートプロドラッグであってもよい。

【0153】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は、

【0154】

【化49】



40

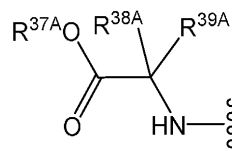
であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{10A} 及び R^{11A} は両方とも、置換されていてもよいN-結合型アミノ酸又は置換されていてもよいN-結合型アミノ酸エステル誘導体であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{10A} 及び R^{11A} は、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セ

50

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、及びこれらのエステル誘導体から独立に選択されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{10A} 及び R^{11A} 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、及びロイシンイソプロピルエステルの置換されていてもよい形式であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{10A} 及び R^{11A} は独立して、

【0155】

【化50】



10

であってもよく、式中、 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 $C_3 \sim 6$ 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)、及び置換されていてもよいハロアルキルから選択されてもよく、 R^{38A} 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、及び置換されていてもよいアリール($C_1 \sim 6$ アルキル)から選択されてもよく、 R^{39A} は、水素又は置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルであってもよいが、又は、 R^{38A} 及び R^{39A} は、互いに結合して、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成してもよい。

20

【0156】

R^{38A} が置換されているとき、 R^{38A} 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、及びアミノから選択される、1つ又は2つ以上の置換基で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{38A} は、本明細書に記載されたアルキルなどの非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{38A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{38A} は、メチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{37A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであってもよい。置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルの例として、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(分枝鎖及び直鎖)、及びヘキシル(分枝鎖及び直鎖)の置換されていてもよい変異体が挙げられる。いくつかの実施形態では、 R^{37A} は、メチル又はイソプロピルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{37A} は、エチル又はネオペンチルであってもよい。別の実施形態では、 R^{37A} は、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであってもよい。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルの置換されていてもよい変異型が挙げられる。一実施形態では、 R^{37A} は、置換されていてもよいシクロヘキシルであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{37A} は、フェニル及びナフチルなどに置換されていてもよいアリールであってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{37A} は、置換されていてもよいアリール($C_1 \sim 6$ アルキル)であってもよい。一実施形態では、 R^{37A} は、置換されていてもよいベンジルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{37A} 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 であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{39A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{39A} 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、及びtert-ブチルなどに置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルであってもよい。一実施形態では、 R^{39A} は、メチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{38A} 及び R^{39A} は、互いに結合して、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成してもよい。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルの置換されていてもよい変異型が挙げられる。 R^{38A} 及び R^{39A} に対

30

40

50

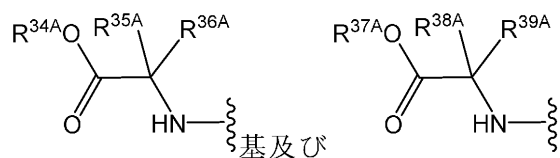
して選択された基に依存して、 R^{38A} 及び R^{39A} が結合する炭素は、キラル中心であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{38A} 及び R^{39A} が結合する炭素は、(R) - キラル中心であってもよい。別の実施形態では、 R^{38A} 及び R^{39A} が結合する炭素は、(S) - キラル中心であってもよい。

【0157】

好適な

【0158】

【化51】

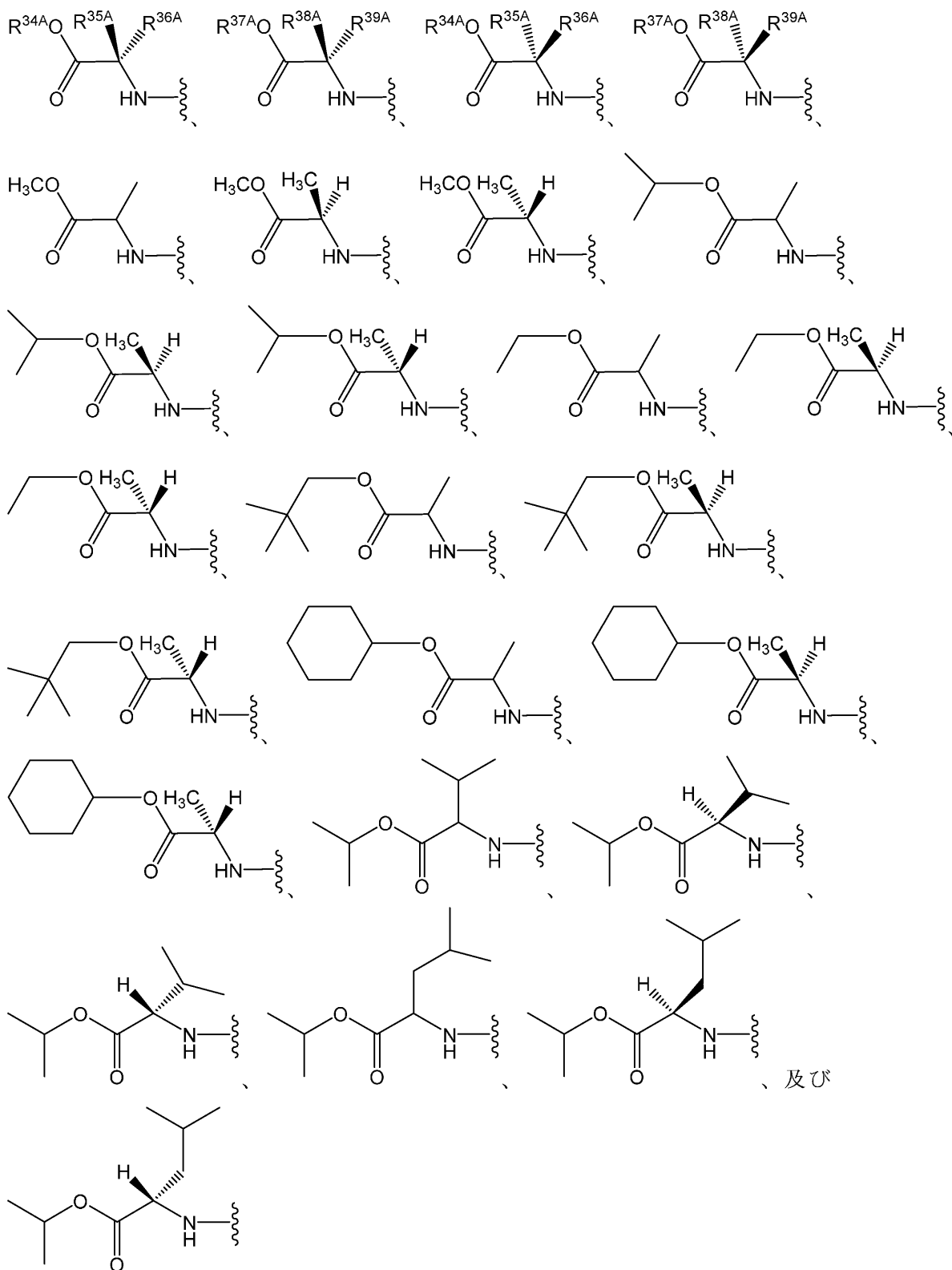


10

基の例として、

【0159】

【化 5 2】



が挙げられる。

【0160】

いくつかの実施形態では、 R^{10A} 及び R^{11A} は、同じであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{10A} 及び R^{11A} は、異なってもよい。

【0161】

いくつかの実施形態では、 Z^{3A} は、O（酸素）であってもよい。別の実施形態では、 Z^{3A} は、S（硫黄）であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{1A} が

【0162】

10

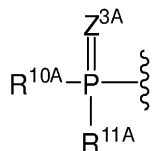
20

30

40

50

【化 5 3】



であるとき、式 (I) の化合物は、ホスホン酸ジアミドプロドラッグであってもよい。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^{1A} は、水素であってもよい。一実施形態では、 R^{1A} は、置換されていてよいアシルであってもよい。別の実施形態では、 R^{1A} は、 $-C(=O)R^{40A}$ であってもよく、式中、 R^{40A} は、置換されていてよい C_{1-12} アルキル、置換されていてよい C_{2-12} アルケニル、置換されていてよい C_{2-12} アルキニル、置換されていてよい C_{3-8} シクロアルキル、置換されていてよい C_{5-8} シクロアルケニル、置換されていてよい C_{6-10} アリール、置換されていてよいヘテロアリール、置換されていてよいヘテロシクリル、置換されていてよいアリール(C_{1-6} アルキル)、置換されていてよいヘテロアリール(C_{1-6} アルキル)、及び置換されていてよいヘテロシクリル(C_{1-6} アルキル)から選択されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{40A} は、置換 C_{1-12} アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R^{40A} は、非置換 C_{1-12} アルキルであってもよい。

10

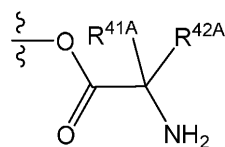
【0164】

更に別の実施形態では、 R^{1A} は、置換されていてよい O -結合型アミノ酸であってもよい。好適な O -結合型アミノ酸の例として、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、スレオニン、トリプトファン、及びバリンが挙げられる。好適なアミノ酸の追加例として、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、 α -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 γ -エチル-グリシン、 γ -プロピル-グリシン、及びノルロイシンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 O -結合型アミノ酸は

20

【0165】

【化 5 4】

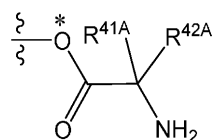


の構造を有してもよく、式中、 R^{41A} は、水素、置換されていてよい C_{1-6} アルキル、置換されていてよい C_{1-6} ハロアルキル、置換されていてよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてよい C_6 アリール、置換されていてよい C_{10} アリール、及び置換されていてよいアリール(C_{1-6} アルキル)から選択されてもよく、 R^{42A} は、水素又は置換されていてよい C_{1-4} アルキルであってもよいが、又は、 R^{41A} 及び R^{42A} は、互いに結合して、置換されていてよい C_{3-6} シクロアルキルを形成してもよい。当業者は、 R^{1A} が置換されていてよい O -結合型アミノ酸であるとき、式 (I) の $R^{1A}O$ -の酸素は、置換されていてよい O -結合型アミノ酸の一部であると理解している。例えば、 R^{1A} が

40

【0166】

【化 5 5】



50

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

【0167】

R^{41A} が置換されているとき、 R^{41A} は、N - アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてよいヘテロアリール、O - カルボキシ、及びアミノから選択される、1つ又は2つ以上の置換基で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{41A} は、本明細書に記載されたアルキルなどの非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{41A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{41A} は、メチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{42A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{42A} 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、及びtert - ブチルなどに置換されていてよい $C_1 \sim 4$ アルキルであってもよい。一実施形態では、 R^{42A} は、メチルであってもよい。 R^{41A} 及び R^{42A} に対して選択された基に依存して、 R^{41A} 及び R^{42A} が結合する炭素は、キラル中心であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{41A} 及び R^{42A} が結合する炭素は、(R) - キラル中心であってもよい。別の実施形態では、 R^{41A} 及び R^{42A} が結合する炭素は、(S) - キラル中心であってもよい。

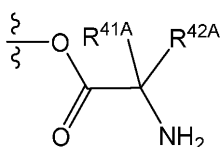
10

【0168】

好適な

【0169】

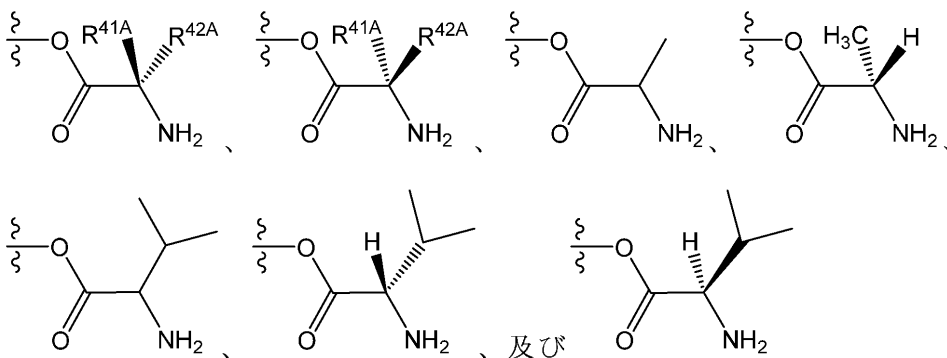
【化56】



の例として、

【0170】

【化57】



20

30

が挙げられる。

【0171】

様々な置換基は、ペントース環の4'位に存在してもよい。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであってもよい。非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルとして、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、及びtert - ブチルが挙げられる。別の実施形態では、 R^{2A} は、エテニル、プロペニル、及びブテニルなどの非置換 $C_2 \sim 4$ アルケニルであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{2A} は、非置換 $C_2 \sim 4$ アルキニル、例えば、エチニル、プロピニル、及びブチニルであってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{2A} は、ハロアルキルであってもよい。ハロアルキルの例は、 $-(CH_2)_{1 \sim 6}$ ハロゲン及び $-CHF_2$ である。いくつかの実施形態では、ハロアルキルは、 $-(CH_2)_{1 \sim 6}F$ 又は $-(CH_2)_{1 \sim 6}Cl$ であってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{2A} は、 $C_1 \sim 6$ アジドアルキルであってもよい。例えば、 R^{2A} は、アジドメチル、アジドエチル、アジドプロピル、アジドブチル、アジドペンチル、及びアジドヘキシルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{2A} は、 $C_1 \sim 6$ アミノアルキルであってもよい

40

50

。例えば、 R^{2A} は、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、及びアミノヘキシルであってもよい。

【0172】

ペントース環の3'位に結合する基は、多様であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{3A} は、重水素であってもよい。更に別の実施形態では、 R^{3A} は、ハロゲンであってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよい。

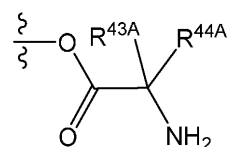
【0173】

いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、置換されていてもよいO-結合型アミノ酸であってもよい。好適なO-結合型アミノ酸の例として、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、スレオニン、トリプトファン、及びバリンが挙げられる。好適なアミノ酸の追加例として、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、 α -アミノ酪酸、シトルリン、 β -アラニン、 β -エチル-グリシン、 γ -プロピル-グリシン、及びノルロイシンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、O-結合型アミノ酸は

10

【0174】

【化58】



20

の構造を有してもよく、式中、 R^{43A} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} 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、及び置換されていてもよいアリール(C_{1-6} アルキル)から選択されてもよく、 R^{44A} は、水素又は置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであってもよいが、又は、 R^{43A} 及び R^{44A} は、互いに結合して、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成してもよい。

【0175】

30

R^{43A} が置換されているとき、 R^{43A} 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、及びアミノから選択される、1つ又は2つ以上の置換基で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{43A} は、本明細書に記載されたアルキルなどの非置換 C_{1-6} アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{43A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{43A} は、メチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{44A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{44A} 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、及びtert-ブチルなどに置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであってもよい。一実施形態では、 R^{44A} は、メチルであってもよい。 R^{43A} 及び R^{44A} に対して選択された基に依存して、 R^{43A} 及び R^{44A} が結合する炭素は、キラル中心であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{43A} 及び R^{44A} が結合する炭素は、(R)-キラル中心であってもよい。別の実施形態では、 R^{43A} 及び R^{44A} が結合する炭素は、(S)-キラル中心であってもよい。

40

【0176】

なお更に別の実施形態では、 R^{3A} は、 $-OC(=O)R'^{A}$ であってもよく、式中、 R'^{A} は、置換されていてもよい C_{1-24} アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R'^{A} は、置換 C_{1-8} アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R'^{A} は、非置換 C_{1-8} アルキルであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{3A} は、置換されていてもよいO-アシルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、 $-C(=O)R^{45A}$ であってもよく、式中、 R^{45A} は、置換されていてもよい C_{1-12} アルキル、置換されていても

50

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)、及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) から選択されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^{45A} は、置換 $C_1 \sim 12$ アルキルであってもよい。別の実施形態では、 R^{45A} は、非置換 $C_1 \sim 12$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩において示された、 R^{3A} と共に 3' 位に結合した水素は、重水素などの水素の同位体であってもよい。

10

【0177】

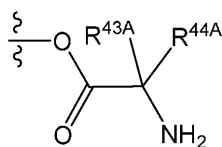
様々な置換基はまた、ペントース環の 2' 位に存在してもよい。いくつかの実施形態では、 R^{4A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{4A} は、重水素であってもよい。

【0178】

好適な

【0179】

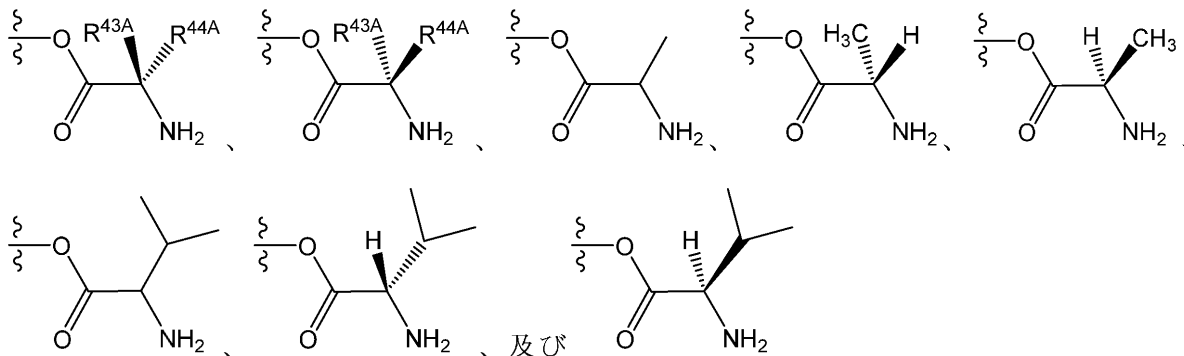
【化59】



の例として、

【0180】

【化60】



20

30

が挙げられる。

【0181】

いくつかの実施形態では、 R^{5A} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{5A} は、重水素であってもよい。更に別の実施形態では、 R^{5A} は、ハロゲン、例えば、フルオロ又はクロロであってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{5A} は、 N_3 であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{5A} は、OH であってもよい。別の実施形態では、 R^{5A} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであってもよい。例えば、 R^{5A} は、フルオロ置換 $C_1 \sim 4$ アルキル又はクロロ置換 $C_1 \sim 4$ アルキルなどのハロ置換 $C_1 \sim 4$ アルキルであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{5A} は、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルであってもよい。なお更に別の実施形態では、 R^{5A} は、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{5A} は、非置換 $C_1 \sim 6$ 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 (分枝鎖及び直鎖)、及びヘキシル (分枝鎖及び直鎖) であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{5A} は、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{5A} は、非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルであってもよい。

40

【0182】

50

いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよく、 R^{5A} は、水素であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよく、 R^{5A} は、非置換 C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、及び*tert*-ブチルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよく、 R^{5A} は、ハロ置換 C_{1-4} アルキルなどの置換 C_{1-4} アルキルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよく、 R^{5A} は、非置換 C_{2-4} アルキニル、例えば、エチニル、プロピニル、及びブチニルであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよく、 R^{5A} は、クロロであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよく、 R^{5A} は、フルオロであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよく、 R^{5A} は、アジドであってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよく、 R^{4A} は、水素であってもよく、 R^{5A} は、OHであってもよい。

10

20

【0183】

様々な置換基はまた、ペントース環の5'位に存在してもよい。いくつかの実施形態では、 R^{a1} 及び R^{a2} の両方は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^{a1} は、水素であってもよく、 R^{a2} は、重水素であってもよい。更に別の実施形態では、 R^{a1} 及び R^{a2} の両方は、重水素であってもよい。1'位について、いくつかの実施形態では、 R^A は、水素であってもよい。別の実施形態では、 R^A は、重水素であってもよい。

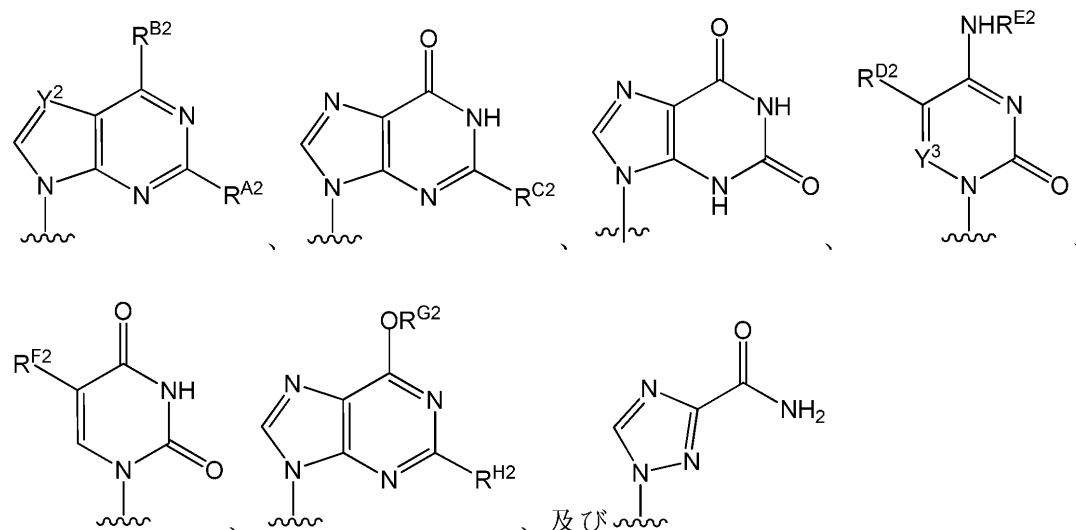
【0184】

様々な置換されていてもよいヘテロ環塩基は、ペントース環に結合してもよい。いくつかの実施形態では、1つ又は2つ以上のアミン及び/又はアミノ基は、好適な保護基により保護されてもよい。例えば、アミノ基は、アミン及び/又はアミノ基をアミド又はカルバメートに変換することによって保護されてもよい。いくつかの実施形態では、置換されていてもよいヘテロ環塩基又は1つ又は2以上の保護アミノ基を有する置換されていてもよいヘテロ環塩基は、

【0185】

【化61】

30



40

の構造のうち1つを有してもよく、

式中、 R^{A2} は、水素、ハロゲン、及び NHR^{J2} から選択されてもよく、式中、 R^{J2} は、水素、 $-C(=O)R^{K2}$ 、及び $-C(=O)OR^{L2}$ から選択されてもよく、 R^{B2} は、ハロゲン又は NHR^{W2} であってもよく、式中、 R^{W2} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{M2}$ 、及び $-C(=O)OR^{N2}$ から選択されてもよく、 R^{C2} は、水

50

素又は NHR^{02} であってもよく、式中、 R^{02} は、水素、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{P}2}$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Q}2}$ から選択されてもよく、 $\text{R}^{\text{D}2}$ は、水素、重水素、ハロゲン、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、及び置換されていてもよい $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルから選択されてもよく、 $\text{R}^{\text{E}2}$ は、水素、ヒドロキシ、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 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{R}2}$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$ から選択されてもよく、 $\text{R}^{\text{F}2}$ は、水素、ハロゲン、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、及び置換されていてもよい $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルから選択されてもよく、 Y^2 及び Y^3 は、独立に N (窒素)又は $\text{CR}^{\text{I}2}$ であってもよく、式中、 $\text{R}^{\text{I}2}$ は、水素、ハロゲン、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、及び置換されていてもよい $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルから選択されてもよく、 $\text{R}^{\text{G}2}$ は、置換されていてもよい $\text{C}_1\sim 6$ アルキルであってもよく、 $\text{R}^{\text{H}2}$ は、水素又は $\text{NHR}^{\text{T}2}$ であってもよく、式中、 $\text{R}^{\text{T}2}$ は、水素、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{U}2}$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{V}2}$ から独立に選択されてもよく、 $\text{R}^{\text{K}2}$ 、 $\text{R}^{\text{L}2}$ 、 $\text{R}^{\text{M}2}$ 、 $\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{R}^{\text{P}2}$ 、 $\text{R}^{\text{Q}2}$ 、 $\text{R}^{\text{R}2}$ 、 $\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $\text{R}^{\text{U}2}$ 、及び $\text{R}^{\text{V}2}$ は、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール($\text{C}_1\sim 6$ アルキル)、ヘテロアリール($\text{C}_1\sim 6$ アルキル)、及びヘテロシクリル($\text{C}_1\sim 6$ アルキル)から独立に選択されてもよい。いくつかの実施形態では、上記に示した構造は、定義「置換された」に対して提供された置換基のリストから選択された置換基で、1つ又は2以上の水素を置き換えることによって修飾されてもよい。

10

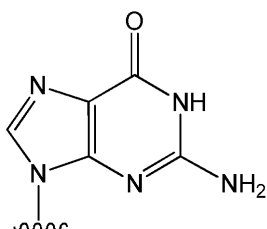
20

【0186】

いくつかの実施形態では、 $\text{B}^{1\text{A}}$ は、

【0187】

【化62】

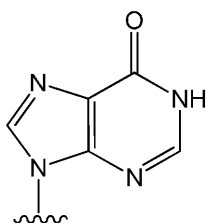


30

であってもよい。別の実施形態では、 $\text{B}^{1\text{A}}$ は、

【0188】

【化63】

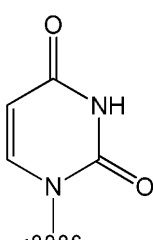


40

であってもよい。更に別の実施形態では、 $\text{B}^{1\text{A}}$ は、

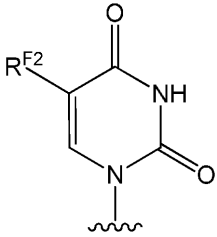
【0189】

【化64】



50

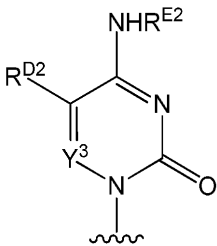
などの
【 0 1 9 0 】
【 化 6 5 】



10

であってもよい。なお更に別の実施形態では、 B^{1A} は、

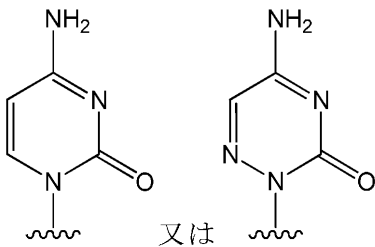
【 0 1 9 1 】
【 化 6 6 】



20

であってもよく、例えば、

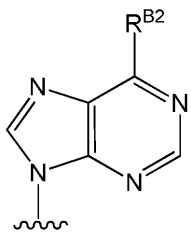
【 0 1 9 2 】
【 化 6 7 】



30

である。いくつかの実施形態では、 R^{D2} は、水素であってもよい。別の実施形態では、 B^{1A} は、

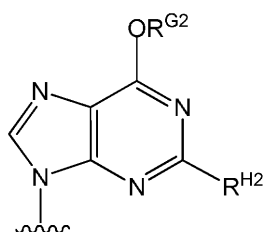
【 0 1 9 3 】
【 化 6 8 】



40

であってもよい。いくつかの実施形態では、 R^{B2} は、 NH_2 であってもよい。別の実施形態では、 R^{B2} は、 NHR^{W2} であってもよく、式中、 R^{W2} は、 $-C(=O)R^{M2}$ 又は $-C(=O)OR^{N2}$ であってもよい。更に別の実施形態では、 B^{1A} は、
【 0 1 9 4 】

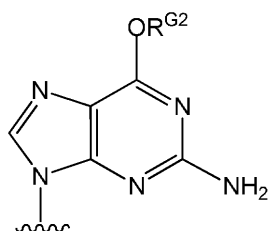
【化 6 9】



であってもよい。いくつかの実施形態では、B^{1A}は、

【0195】

【化 7 0】



であってもよい。

【0196】

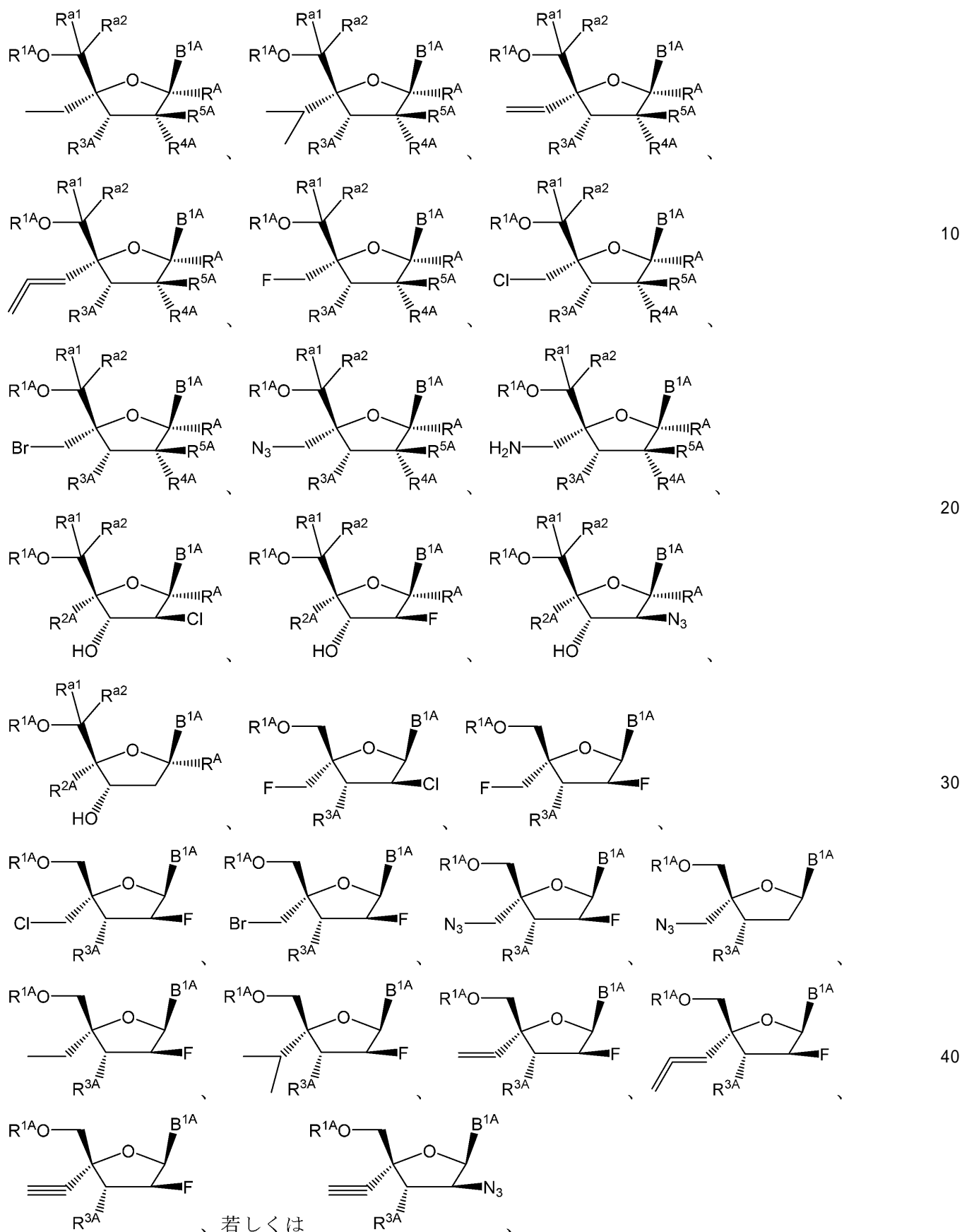
いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、

【0197】

10

20

【化 7 1】



又はこれらの薬学的に許容される塩の構造を有してもよい。本段落のいくつかの実施形態では、B^{1A}は、置換されていてもよいプリン塩基であってもよい。本段落のいくつかの実施形態では、B^{1A}は、置換されていてもよいピリミジン塩基であってもよい。本段落のいくつかの実施形態では、B^{1A}は、グアニンであってもよい。本段落の別の実施形態では

、 B^{1A} は、チミンであってもよい。本段落の更に別の実施形態では、 B^{1A} は、シトシンであってもよい。本段落のなお更に別の実施形態では、 B^{1A} は、ウラシルであってもよい。本段落のいくつかの実施形態では、 B^{1A} は、アデニンであってもよい。本段落のいくつかの実施形態では、 R^{1A} は、水素であってもよい。本段落の別の実施形態では、 R^{1A} は、置換されていてもよいアシルであってもよい。本段落の更に別の実施形態では、 R^{1A} は、モノ、ジ、又はトリホスフェートであってもよい。本段落のなお更に別の実施形態では、 R^{1A} は、アリールホスホラミダートプロドラッグなどのホスホラミダートプロドラッグであってもよい。本段落のいくつかの実施形態では、 R^{1A} は、アシルオキシアルキルエステルホスフェートプロドラッグであってもよい。本段落の別の実施形態では、 R^{1A} は、*S*-アシルチオエチル (*SATE*) プロドラッグであってもよい。更に別の実施形態では、 R^{1A} は、ホスホン酸ジアミドプロドラッグであってもよい。本段落のなお更に別の実施形態では、 R^{1A} は、環状 1 - アリール - 1, 3 - プロパニルエステル (*Hep Direct*) プロドラッグ部位であってもよい。本段落のいくつかの実施形態では、 R^{1A} は、シクロサリゲニル (シクロ*Sa1*) プロドラッグであってもよい。本段落のいくつかの実施形態では、 R^{3A} は、OHであってもよい。本段落のいくつかの実施形態では、 R^{3A} は、本明細書に記載された *O* - 結合型アミノ酸の 1 つなどに置換されていてもよい *O* - 結合型アミノ酸であってもよい。

10

【0198】

好適な式 (I) の化合物の例として、

【0199】

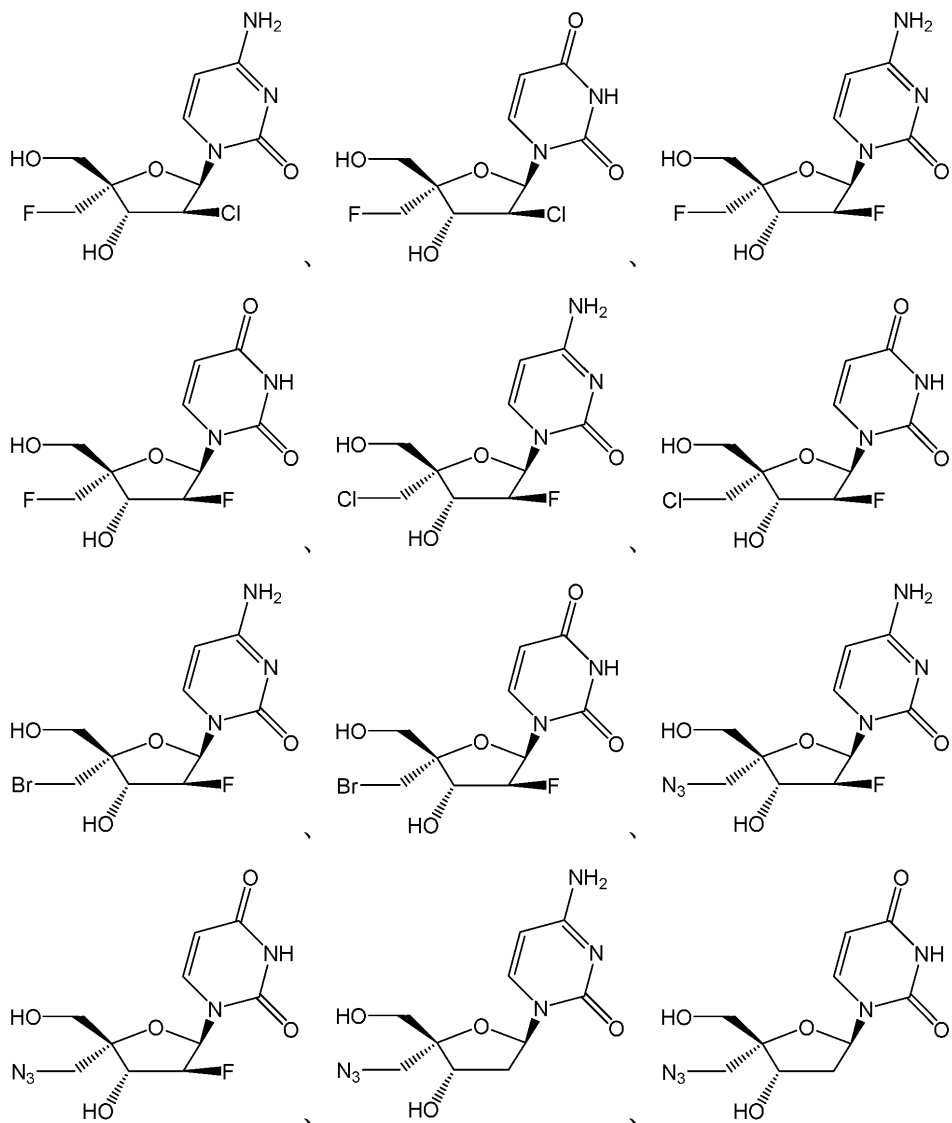
20

【化72】

30

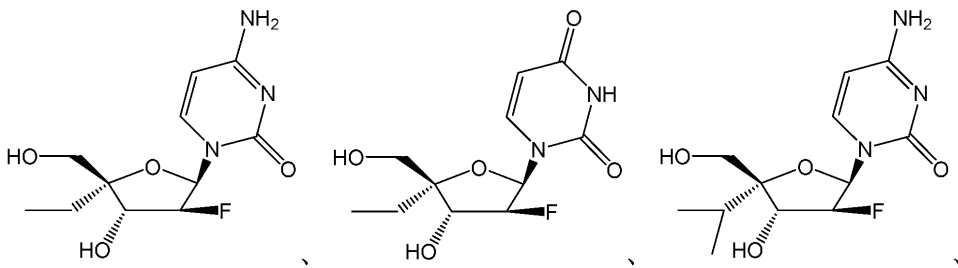
40

50

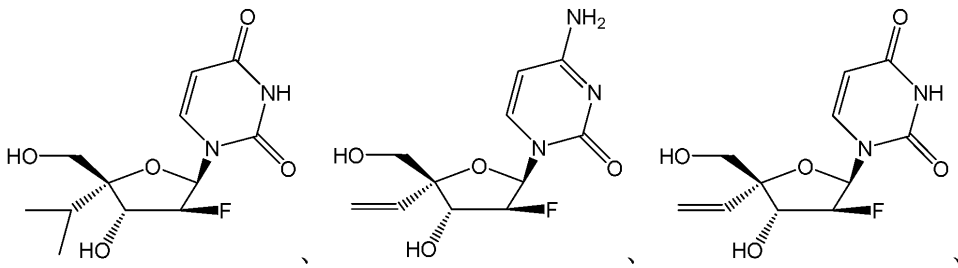


【 0 2 0 0 】

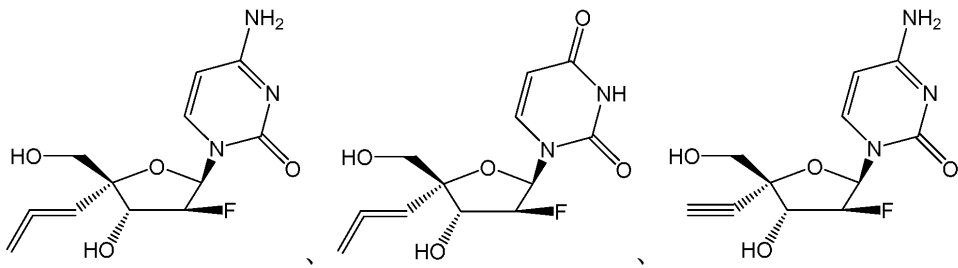
【 化 7 3 】



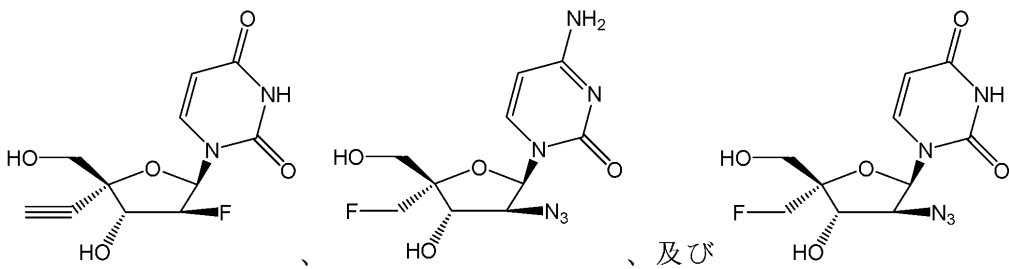
10



20



30



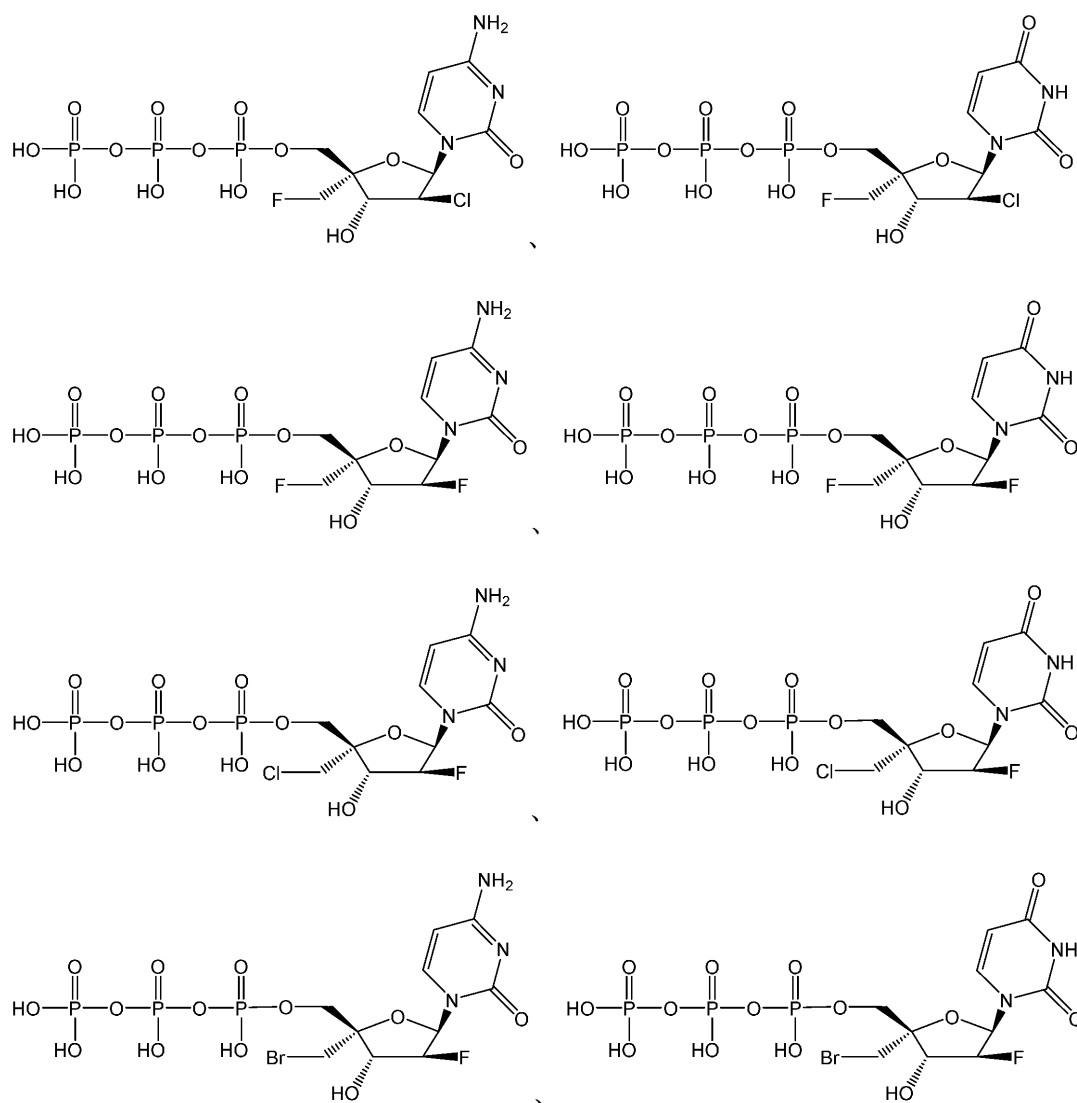
又はこれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 0 1 】

好適な式 (I) の化合物の追加例として、

【 0 2 0 2 】

【化 7 4】



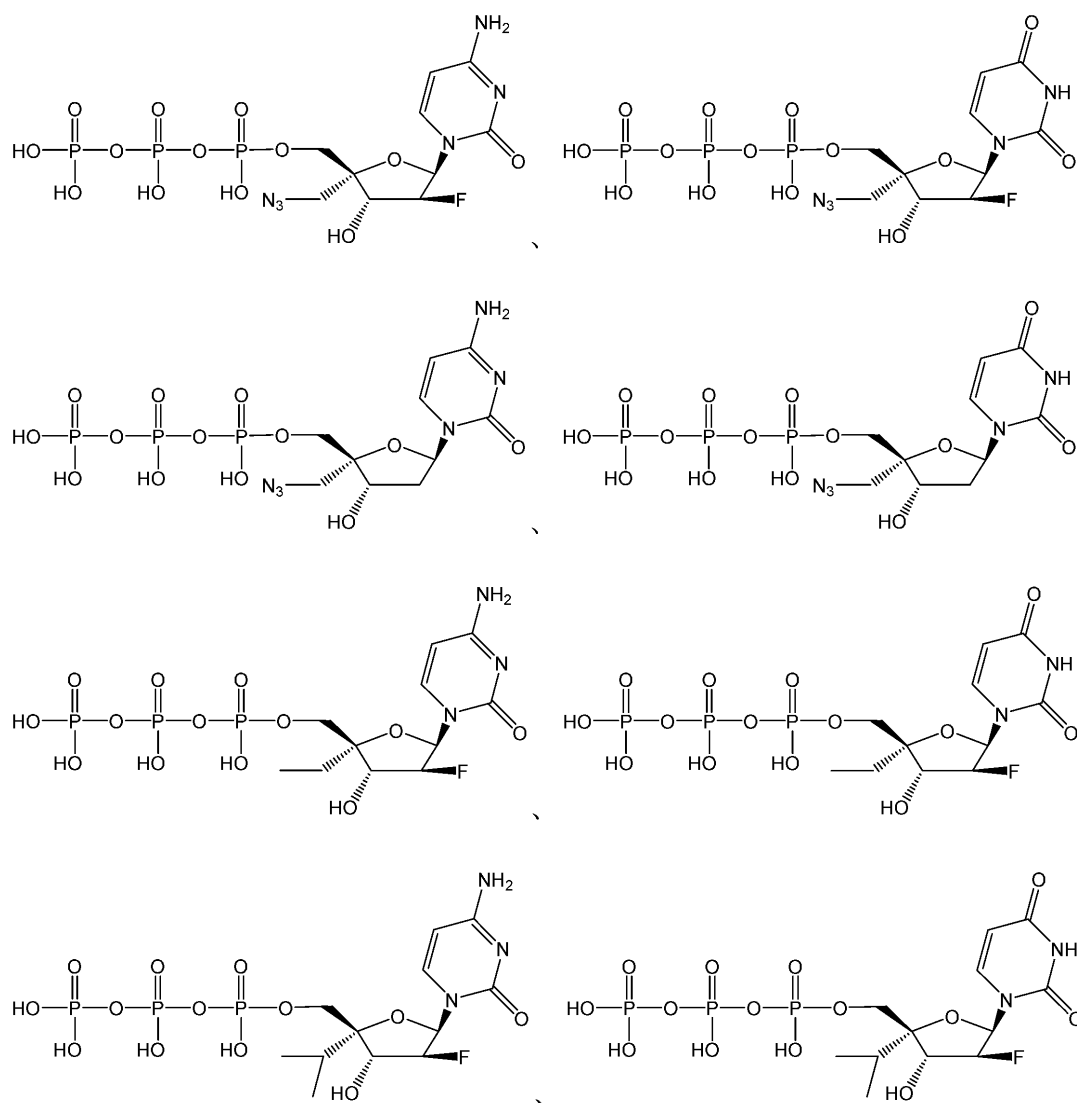
10

20

30

【 0 2 0 3】

【化 7 5】



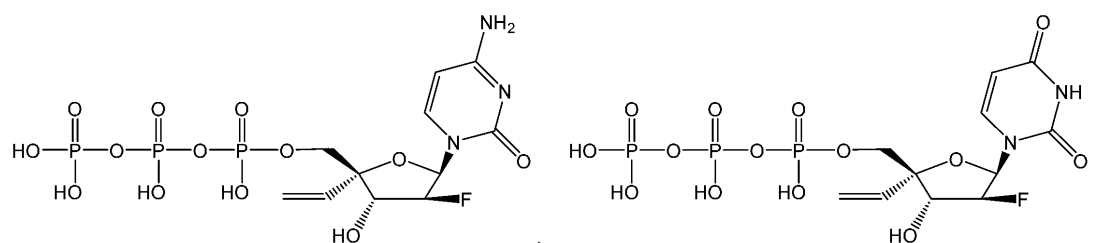
10

20

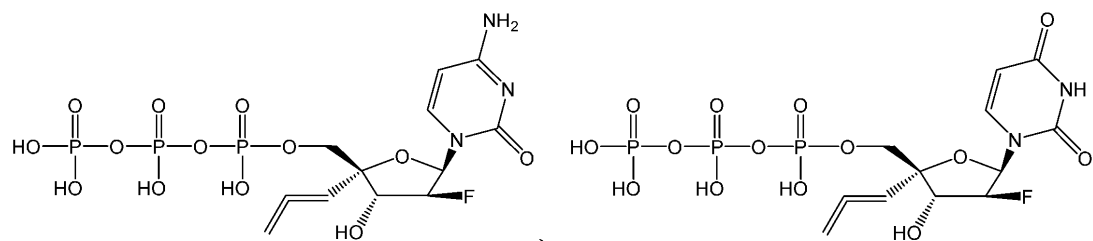
30

【 0 2 0 4】

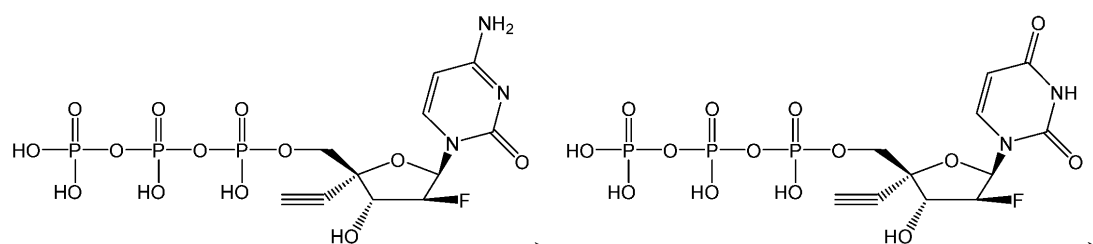
【化 7 6】



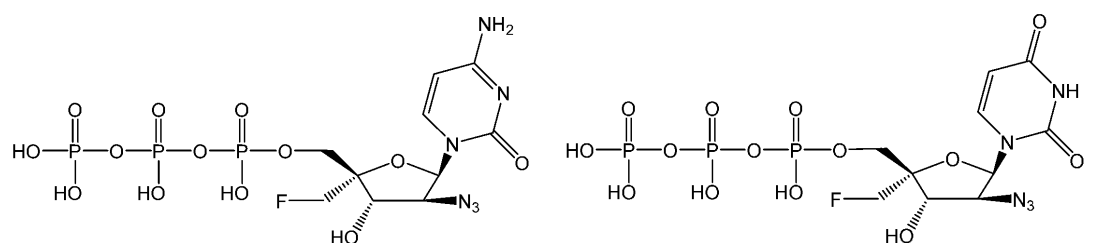
10



20

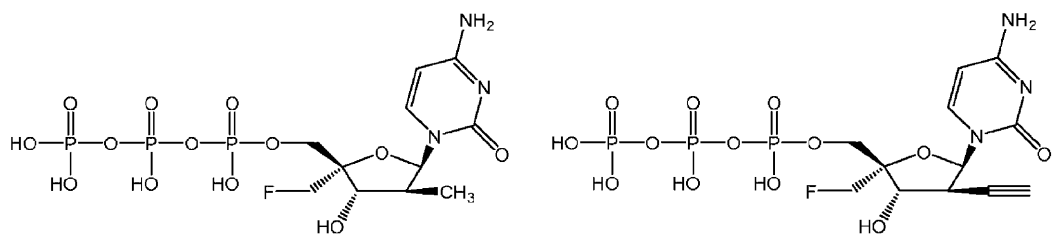


30

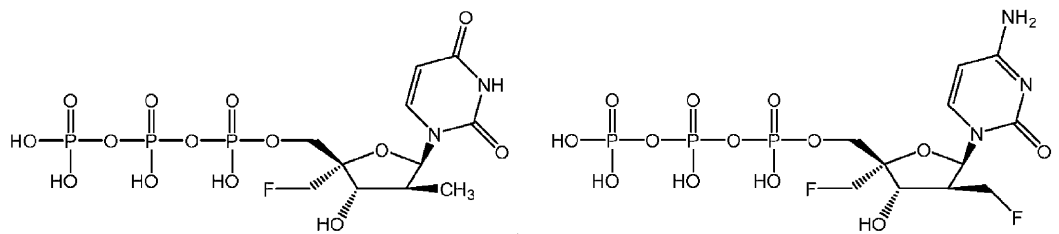


【 0 2 0 5 】

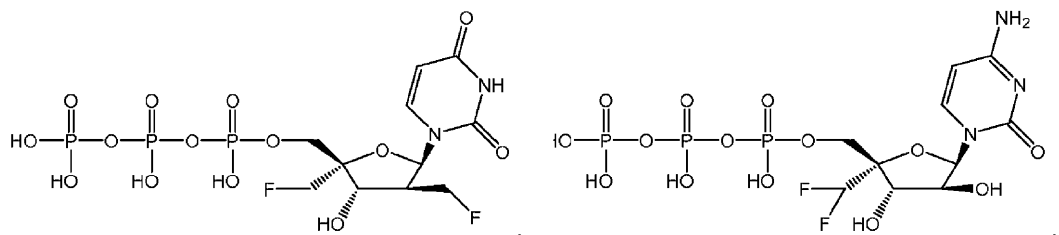
【化 7 7】



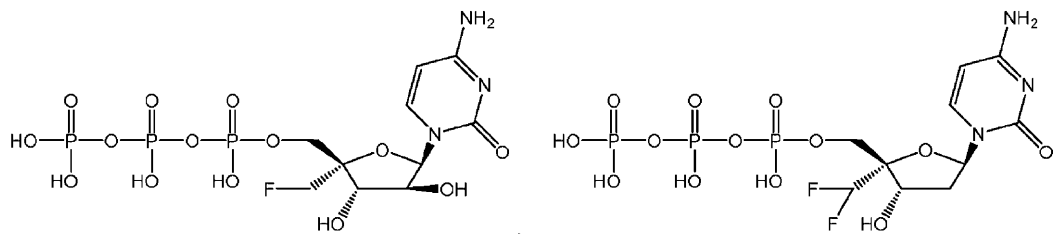
10



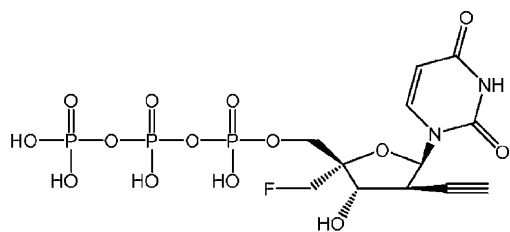
20



30



、及び



又はこれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0206】

合成

式 (I) の化合物及び本明細書に記載された化合物は、様々な方法で調製されてもよい。式 (I) のいくつかの化合物は、市販品で入手するかつ / 又は既知の合成手順を利用して調製されてもよい。式 (I) の化合物への一般的合成経路及び式 (I) の化合物を合成するために使用される出発物質のいくつかの例は、本明細書に示されかつ記載されている。本明細書に示されかつ記載された経路は、ただ例示的なものであり、たとえいかなる方法であっても特許請求の範囲を限定することを意図したものではなく、またそのように解釈されるべきでもない。当業者は、開示された合成の改変を理解し、本明細書の開示に基づく代替経路を考案することができるであろう。そのような改変及び代替経路は全て、本特許請求の範囲に含まれる。

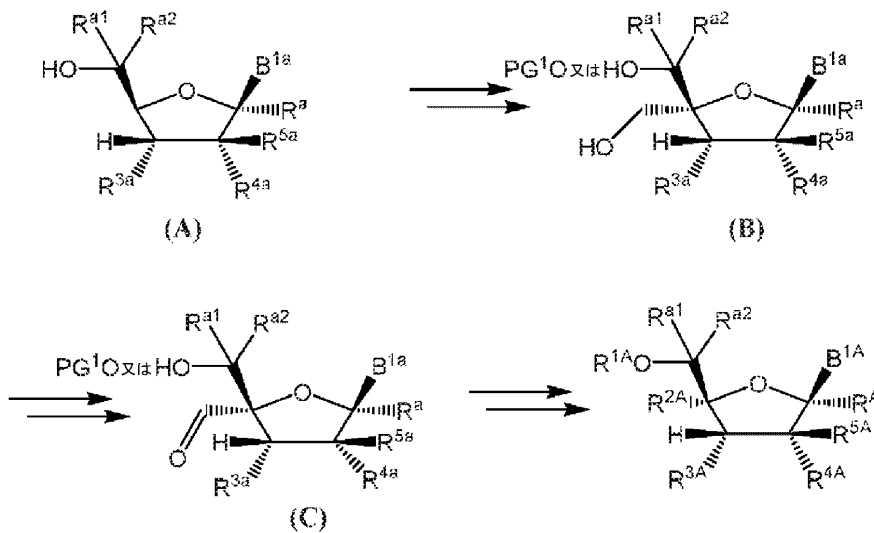
【0207】

40

50

【化 78】

スキーム 1



10

【0208】

スキーム 1 に示したように、4' 位がハロアルキルである式 (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 では、 R^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び B^{1a} は、式 (I) について本明細書に記載されたとおり、それぞれ R^A 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、及び B^{1A} と同じであってもよく、 PG^1 は、好適な保護基である。ヒドロキシアルキル基は、当業者にとって既知の好適な条件を使用して、ペントース環の 4' 位に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に好適な条件の例として、2-ヨードキシ安息香酸 (IBX)、含水ホルムアルデヒド、及び水素化ホウ素ナトリウムの使用が挙げられる。式 (B) の化合物は、好適な (複数の) 試薬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、及びヨウ素を使用してヨウ化物に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) を使用してフルオロに、又はジクロロエチレン (DCE) 中でトリフェニルホスフィン及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。

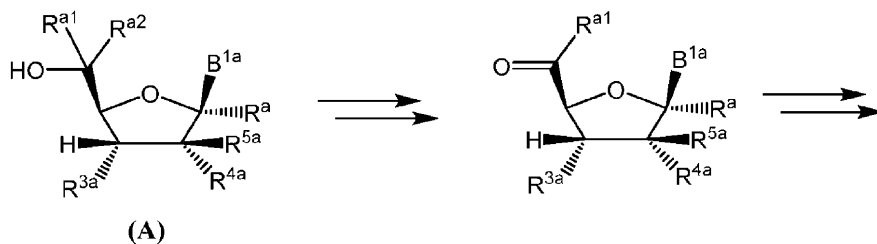
20

30

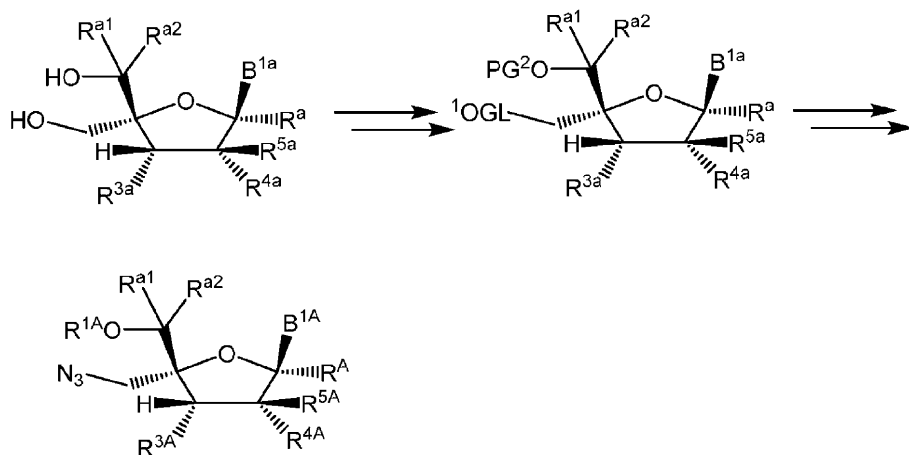
【0209】

【化 7 9】

スキーム 2



10



20

【 0 2 1 0】

R^{2A} が C_{1-6} アジドアルキルである式(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2では、 R^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び B^{1a} は、式(I)について本明細書に記載されたとおり、 R^A 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、及び B^{1A} と同じであってもよく、 PG^2 は、好適な保護基であり、 LG^1 は、好適な脱離基である。ヌクレオシドの5'位は、当業者にとって既知の方法を使用してアルデヒドに酸化することができる。好適な酸化条件として、Moffatt酸化、Swern酸化、及びCorey-Kim酸化が挙げられるが、これらに限定されない。また、好適な酸化剤として、Dess-Martinペルヨージナン、IBX(2-ヨードキシ安息香酸)、TPAT/NMO(過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム/N-メチルモルホリンN-オキシド)、Swern酸化試薬、PCC(クロロクロム酸ピリジニウム)、PDC(ニクロム酸ピリジニウム)、過ヨウ素酸ナトリウム、Collins's試薬、硝酸セリウムアンモニウムCAN、水中の $Na_2Cr_2O_7$ 、 Ag_2CO_3 /セライト、含水グライム中の熱硝酸、 O_2 -ピリジン $CuCl$ 、 $Pb(OAc)_4$ -ピリジン、及び過酸化ベンゾイル-NiBr₂が挙げられるが、これらに限定されない。ヒドロキシメチル基は、アルデヒドのアルコールへの還元と同時にペントース環の4'位に加えることができる。ヒドロキシメチル基は、ホルムアルデヒド及び水酸化ナトリウムなどの塩基を使用する縮合反応を介して加えることができる。ヒドロキシメチル基の付加後、4'-ヒドロキシメチル基を有する中間化合物の還元は、還元剤を使用して行うことができる。好適な還元剤の例として、 $NaBH_4$ 及び $LiAlH_4$ が挙げられるが、これらに限定されない。トリフラートなどの好適な脱離基は、4'位に結合したヒドロキシメチル基の水素を置き換えることによって形成することができ、5'位に結合した酸素は、好適な保護基により(例えば、塩基 B^{1a} との環化によって、又は別個の保護基によって)保護することができる。脱離基は、アジ化金属試薬、例えば、アジ化ナトリウムを使用してアジド基により置き換えることができる。

30

40

【 0 2 1 1】

4'位の C_{1-6} アジドアルキルは、 C_{1-6} アミノアルキルに還元することができる。当

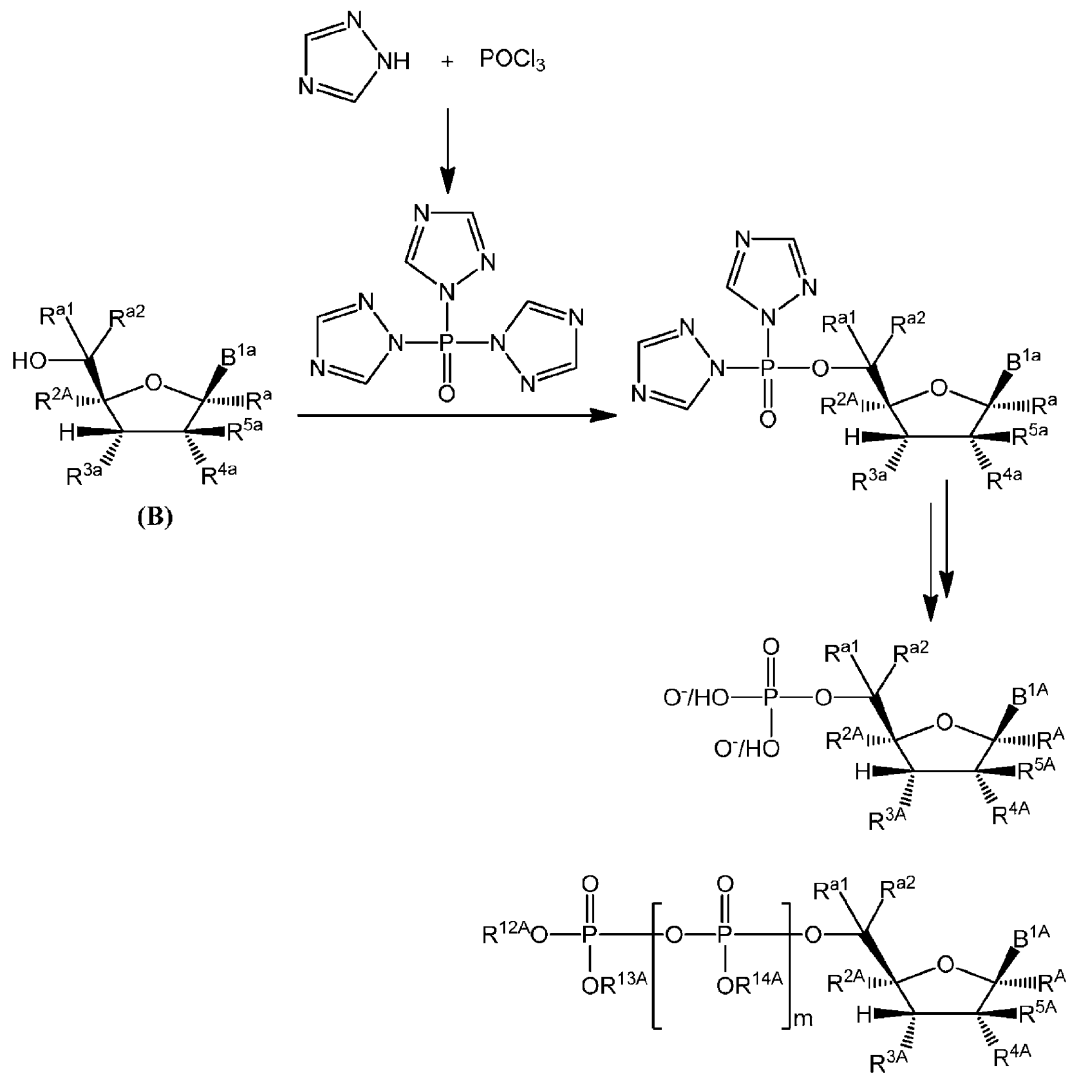
50

業者にとって既知の様々な還元剤／条件を利用することができる。例えば、アジト基は、水素化（例えば、 $\text{H}_2 - \text{Pd} / \text{C}$ 又は $\text{HCO}_2\text{NH}_4 - \text{Pd} / \text{C}$ ）、シュタウジンガー反応、 $\text{NaBH}_4 / \text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Fe} / \text{NH}_4\text{Cl}$ 、又は $\text{Zn} / \text{NH}_4\text{Cl}$ によりアミノ基に還元することができる。

【 0 2 1 2 】

【 化 8 0 】

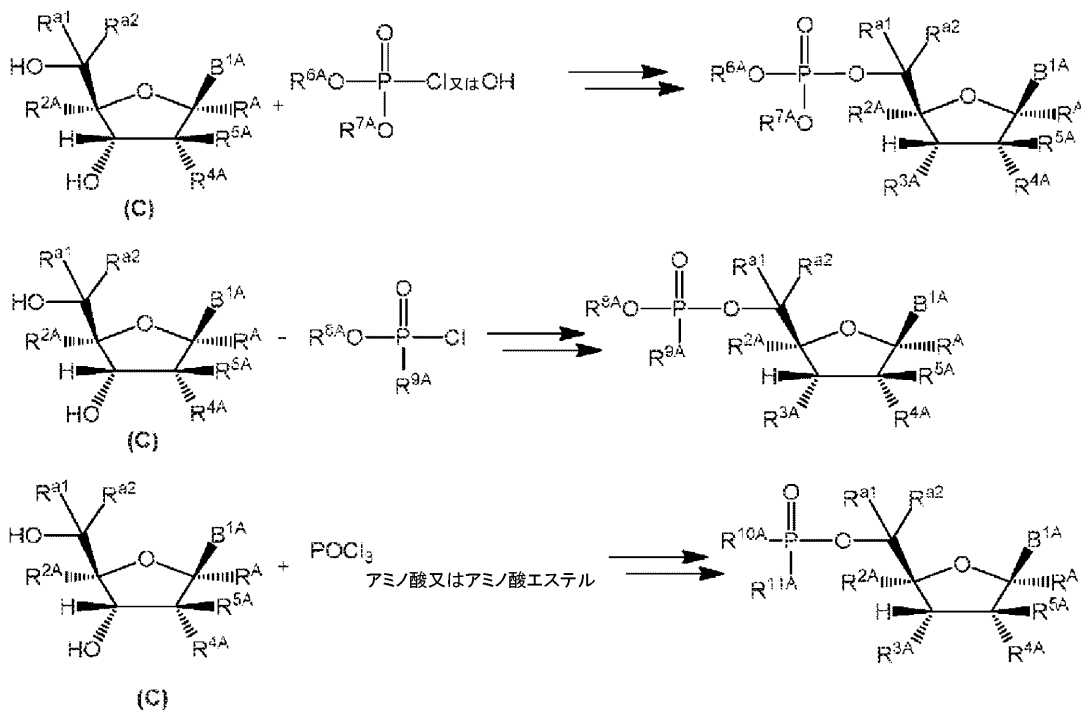
スキーム 3



【 0 2 1 3 】

【化 8 1】

スキーム 4



10

20

【0214】

ペンタース環の5'位に結合したリン含有基を有する式(I)の化合物は、当業者にとって既知の様々な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及びスキーム4に示す。スキーム3及びスキーム4では、 R^a 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び B^{1a} は、式(I)について本明細書に記載されたとおり、それぞれ R^A 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、及び B^{1A} と同じであってもよい。リン含有前駆体は、ヌクレオシド、例えば、式(B)の化合物と結合することができる。スキーム3に示したように、リン含有前駆体の結合に続いて、任意の脱離基は、加水分解などの好適な条件下で開裂させることができる。更なるリン含有基は、当業者にとって既知の方法を使用して、例えば、ピロリン酸塩を使用して加えることができる。

30

【0215】

いくつかの実施形態では、アルコキシドは、グリニャール試薬などの有機金属試薬を使用して式(C)の化合物から発生させることができる。アルコキシドは、リン含有前駆体と結合することができる。好適なグリニャール試薬は、当業者にとって既知であり、塩化アルキルマグネシウム及び臭化アルキルマグネシウムが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、適切な塩基を使用することができる。好適な塩基の例として、(モノ、ジ、及びトリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン)を含む)アルキルアミンなどのアミン塩基、置換されていてもよいピリジン(例えば、コリジン)、及び置換されていてもよいインダゾール(例えば、N-メチルインダゾール)が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、リン含有前駆体は、ヌクレオシドに加えられて、ホスファイトを形成することができる。ホスファイトは、当業者にとって既知の条件を使用してホスフェートに酸化することができる。好適な条件として、メタ-クロロ過安息香酸(MCPBA)並びに酸化剤としてヨウ素及び酸素供給源として水が挙げられるが、これらに限定されない。

40

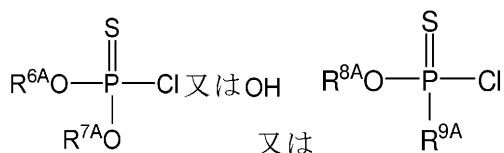
【0216】

硫黄である Z^{1A} 、 Z^{2A} 、又は Z^{3A} を式(I)の化合物が有するとき、その硫黄は、当業者にとって既知の様々な手法で加えることができる。いくつかの実施形態では、硫黄は、リン含有前駆体、例えば、

50

【 0 2 1 7 】

【 化 8 2 】



の部分であってもよい。あるいは、硫黄は、硫化試薬によって加えることができる。好適な硫化試薬は、当業者にとって既知であり、元素硫黄、Lawesson's 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's 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)、及びビス(3-トリエトキシシリル)プロピル-テトラスルフィド(TEST)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 2 1 8 】

好適なリン含有前駆体は、市販品で入手するか、又は当業者にとって既知の合成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は、スキーム3及びスキーム4に示した。

【 0 2 1 9 】

本明細書に記載された任意の化合物の合成中、必要であれば、ペントース環に結合した任意のヒドロキシ基、及びB^{1a}上に存在する任意の-NH及び/又はNH₂基は、1つ又は2以上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、本明細書に記載されている。例えば、R^{3a}がヒドロキシ基であるとき、R^{3a}は、トリアリールメチル基又はシリル基により保護することができる。同様に、B^{1a}上に存在する任意の-NH及び/又はNH₂基は、トリアリールメチル基及びシリル基などにより保護することができる。トリアリールメチル基の例として、トリチル、モノメトキシトリチル(MMTTr)、4,4'-ジメトキシトリチル(DMTTr)、4,4',4''-トリメトキシトリチル(TMTTr)、4,4',4''-トリス-(ベンゾイルオキシ)トリチル(TBTTr)、4,4',4''-トリス(4,5-ジクロロフタルイミド)トリチル(CPTTr)、4,4',4''-トリス(レプリニルオキシ)トリチル(TLTTr)、p-アニシル-1-ナフチルフェニルメチル、ジ-o-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-フェニルキサテン-9-イル(Pixyl)、9-(p-メトキシフェニル)キサテン-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-(tert-ブチルフェニル)メチル(TTTTr)、及び4,4'-ジ-3,5-ヘキサジエンオキシトリチルが挙げられるが、これらに限定されない。シリル基の例として、トリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、トリスプロピルシリル(TIPS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリ-iso-プロピルシリルオキシメチル、及び[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルが挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、ペントース環に結合した基及びB^{1a}上に存在する任意の-NH及び/又はNH₂基は、様々な保護基により保護することができ、存在する任意の保護基は、別の保護基に交換することができることを理解するであろう。保護基の選択及び交換は、当業者が備える技能の範囲内である。任意の(複数の)保護基は、当該技術分野で既知の方法によって、例えば、酸(例えば、鉱酸又は有機酸)、塩基、又はフッ化物源により除去することができる。

20

30

40

【 0 2 2 0 】

医薬組成物

本明細書に記載されたいくつかの実施形態は、本明細書に記載された有効量の1種若し

50

くは2種以上の化合物（例えば、式（I）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩）及び薬学的に許容されるキャリア、希釈剤、賦形剤、又はこれらの組み合わせを含んでもよい、医薬組成物に関する。

【0221】

用語「医薬組成物」は、本明細書に開示された1種若しくは2種以上の化合物の、希釈剤又はキャリアなどの別の化学的構成成分との混合物を指す。医薬組成物は、化合物の生体への投与を容易にする。医薬組成物はまた、化合物を、無機酸又は有機酸、例えば、塩化水素酸、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、及びサリチル酸と反応させることによって得ることができる。医薬組成物は通常、意図する特定の投与経路に合わせられることとなる。

10

【0222】

用語「生理学的に許容される」は、生物学的活性及び化合物の特性を抑止しない、キャリア、希釈剤、又は賦形剤を定義する。

【0223】

本明細書で使用する時、「キャリア」は、細胞又は組織への化合物の取り込みを容易にする化合物を指す。例えば、非限定的に、ジメチルスルホキシド（DMSO）は、被験者の細胞又は組織内への多くの有機化合物の取り込みを容易にする、一般に使用されるキャリアである。

【0224】

本明細書で使用する時、「希釈剤」は、薬理活性を欠くが、製薬学的に必要である、又は望ましい場合がある、医薬組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤を用いて、製造及び/又は投与にはその質量が非常に小さい効力のある薬の嵩を、増加させることができる。希釈剤はまた、注入、経口摂取、又は吸入によって投与される薬物を溶解するため、液体であってもよい。当該技術分野における希釈剤の一般的形態は、緩衝化水溶液、例えば、非限定的に、ヒト血液の組成を模倣しているリン酸緩衝生理食塩水である。

20

【0225】

本明細書で使用する時、「賦形剤」は、非限定的に、組成物に、嵩、稠度、安定性、結合能、潤滑性、崩壊能などをもたらすため、医薬組成物に添加される不活性物質を指す。「希釈剤」は、賦形剤の一種である。

【0226】

本明細書に記載された医薬組成物それ自体を、又は、併用療法として他の有効成分、若しくはキャリア、希釈剤、賦形剤若しくはそれらの組み合わせと混合される医薬組成物中で、ヒト患者に投与することができる。適切な処方、選択される投与経路によって決まる。本明細書に記載された化合物の処方及び投与の手法は、当業者にとって既知である。

30

【0227】

本明細書に開示される医薬組成物は、それ自体が既知の、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣付け、研和、乳化、カプセル化、封入化、又は錠剤化プロセスによる方法で製造してもよい。加えて、有効成分は、意図された目的を達成するために有効な量で含有される。本明細書に開示される医薬的組み合わせにおいて使用される化合物の多くは、薬学的に適合する対イオンとの塩として提供されてもよい。

40

【0228】

当該技術分野において、化合物の投与方法が多数存在し、例えば、以下に限定されるわけではないが、経口、直腸、外用、エアロゾル、注入及び非経口送達（筋肉内、皮下、静脈内、脊髄内注入、くも膜下、直接脳室内、腹腔内、鼻腔内、及び眼球内注入など）が挙げられる。

【0229】

例えば、多くの場合デポー剤又は持続放出性処方内の化合物を、感染領域内に直接注入することによって、全身的ではなく局所的に化合物を投与することもできる。更に、例えば、組織特異的抗体でコーティングされたリボソームなど、標的化薬物送達システム中の化合物を投与することができる。リボソームは、臓器に対して標的化され、その臓器によ

50

って選択的に取り込まれこととなる。

【0230】

所望される場合、組成物は、有効成分を含有する1種又は2種以上の単位用量剤形を含み得る、パック又はディスペンサー装置中で存在してもよい。パックは、例えば、金属又はプラスチック箔を備え、プリスターパックなどであってもよい。パック又はディスペンサー装置は、投与説明書が添付されていてよい。パック又はディスペンサーは、医薬品の製造、使用、又は販売を規制する、政府機関によって規定された形態の容器に関する通知が添付されていてよく、この通知は、政府機関によって承認されたヒト又は動物投与に対する薬物の形態を反映している。そのような通知は、例えば、処方薬に対する米国食品医薬品局が承認した表示、又は承認された添付文書であってもよい。適合する医薬的キャリア中に処方された本明細書に記載される化合物を含み得る、組成物は、適用とされる容

10

【0231】

使用方法

本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療する方法に関し、その方法は、ピコルナウイルスに感染した被験者に、本明細書に記載された有効量の1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩など)、又は、本明細書に記載された化合物(式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩など)を含む医薬組成物を投与することを含むことができる。本明細書に開示された別の実施形態は、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療する方法に関し、その方法は、そのウイルス感染症を患っていると特定された被験者に、本明細書に記載された有効量の1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩など)、又は、本明細書に記載された化合物(式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩など)を含む医薬組成物を投与することを含むことができる。

20

【0232】

本明細書に記載されたいくつかの実施形態は、本明細書に記載された1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩など)を、ピコルナウイルスに感染した被験者に本明細書に記載された有効量の1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩など)を投与することを含むことができる、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療するための薬剤の製造に使用することに関する。本明細書に記載された更に別の実施形態は、ピコルナウイルスに感染した被験者に本明細書に記載された有効量の1種又は2種以上の化合物を投与することによって、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療するために使用することができる、本明細書に記載された1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩など)に関する。

30

【0233】

本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療する方法に関し、その方法は、そのウイルスに感染した細胞に、本明細書に記載された有効量の1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩など)、又は、本明細書に記載された1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩など)を含む医薬組成物を接触させることを含むことができる。本明細書に記載された別の実施形態は、本明細書に記載された1種又は2種以上の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を、ウイルスに感染した細胞に有効量の前記(複数の)化合物を接触させることを含むことができる、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療するための薬剤の製造に使用することに関する。本明細書に記載された更に別の実施形態は、ウイルスに感染した細胞に本明細書に記載された有効量の(複数の)化合物を接触させることによって、ピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療するために使用することができる、本明細書に記載された1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、又はその薬学的に許

40

50

容される塩など)に関する。

【0234】

本明細書に開示されたいくつかの実施形態は、ピコルナウイルスの複製を阻害する方法に関し、その方法は、そのウイルスに感染した細胞に、本明細書に記載された有効量の1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩など)、又は、本明細書に記載された1種又は2種以上の化合物(式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩など)を含む医薬組成物を接触させることを含むことができる。本明細書に記載された別の実施形態は、本明細書に記載された1種又は2種以上の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を、ウイルスに感染した細胞に有効量の前記(複数の)化合物を接触させることを含むことができる、ピコルナウイルスの複製を阻害するための薬剤の製造に使用することに関する。本明細書に記載された更に別の実施形態は、ウイルスに感染した細胞に有効量の前記(複数の)化合物を接触させることによって、ピコルナウイルスの複製を阻害するために使用することができる、本明細書に記載された化合物(式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩など)に関する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ピコルナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害することができ、これにより、RNAの複製を阻害することができる。いくつかの実施形態では、ピコルナウイルスのポリメラーゼは、ピコルナウイルスに感染した細胞に本明細書に記載された化合物(式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩など)を接触させることによって阻害することができる。

10

20

【0235】

いくつかの実施形態では、ピコルナウイルスは、アフトウイルス、エンテロウイルス、ライノウイルス、ヘパトウイルス、及びパレコウイルスから選択することができる。エンテロウイルス属には、エンテロウイルスのいくつかの種があり、エンテロウイルスA、エンテロウイルスB、エンテロウイルスC、エンテロウイルスD、エンテロウイルスE、エンテロウイルスF、エンテロウイルスG、エンテロウイルスH、及びエンテロウイルスJが挙げられる。それぞれのエンテロウイルス種は、いくつかの血清型を含む。エンテロウイルス血清型の例として、ポリオウイルス1、ポリオウイルス2、ポリオウイルス3、エコーウイルス1、エコーウイルス2、エコーウイルス3、エコーウイルス4、エコーウイルス5、エコーウイルス6、エコーウイルス7、エコーウイルス9、エコーウイルス11、エコーウイルス12、エコーウイルス13、エコーウイルス14、エコーウイルス15、エコーウイルス16、エコーウイルス17、エコーウイルス18、エコーウイルス19、エコーウイルス20、エコーウイルス21、エコーウイルス24、エコーウイルス25、エコーウイルス26、エコーウイルス27、エコーウイルス29、エコーウイルス30、エコーウイルス31、エコーウイルス32、エコーウイルス33、エンテロウイルス68、エンテロウイルス69、エンテロウイルス70、エンテロウイルス71、及びピリュイスク・ヒト脳脊髄炎ウイルス(viluisck human encephalomyelitis virus)が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、エンテロウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療することができる。例えば、有効量の式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を、エンテロウイルスに感染した被験者に投与することによる、かつ/又はエンテロウイルスに感染した細胞に接触させることによる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、エンテロ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では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、エンテロウイルスに対して有効であり得、それにより、エンテロウイルス感染症の1つ又は2つ以上の症状を寛解させることができる。いくつかの実施形態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスAであってもよい。別の実施形態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスBであってもよい。更に別の実施形態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスCであってもよい。なお更に別の実施形態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスDであってもよい。別の実施形

30

40

50

態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスEであってもよい。更に別の実施形態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスFであってもよい。なお更に別の実施形態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスGであってもよい。いくつかの実施形態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスHであってもよい。別の実施形態では、エンテロウイルスは、エンテロウイルスJであってもよい。

【0236】

コクサッキーウイルスは、A群及びB群に分類される。A群コクサッキーウイルスは、弛緩麻痺の原因となることが知られており、一方でB群コクサッキーウイルスは、痙性麻痺の原因となることが知られている。20種類を超えるA群の血清型(CV-A1、CV-A2、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22、及びCV-A23)並びに6種類のB群の血清型(CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5、及びCV-B6)が認められている。コクサッキーウイルス感染症に対する特異的治療法は、現在のところ承認されていない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、コクサッキーウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、コクサッキー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では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、コクサッキーウイルス感染症の1つ又は2つ以上の症状の寛解によって実証されるように、コクサッキーウイルスに対して有効であり得る。いくつかの実施形態では、コクサッキーウイルス感染症は、有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、コクサッキーウイルスに感染した被験者に投与することによって、かつ/又はコクサッキーウイルスに感染した細胞に接触させることによって、寛解させる、治療する、かつ/又は阻害することができる。いくつかの実施形態では、コクサッキーウイルスは、コクサッキーウイルスAであってもよい。別の実施形態では、コクサッキーウイルスは、コクサッキーウイルスBであってもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の1種若しくは2種以上の化合物又はその薬学的に許容される塩)は、コクサッキーAウイルスに起因する手足口病を寛解させるかつ/又は治療することができる。

【0237】

エンテロウイルス属に属する追加の種として、ライノウイルスA、ライノウイルスB、及びライノウイルスCが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、ライノウイルス感染症を寛解させるかつ/又は治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、ライノ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では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、ライノウイルスの複数の血清型に対して有効であり得る。例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、2、5、10、20、40、60、又は80種類以上のライノウイルスの血清型を寛解させるかつ/又は治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ライノウイルスに対して有効であり得、それにより、ライノウイルス感染症の1つ又は2つ以上の症状の寛解に有効であり得る。いくつかの実施形態では、ライノウイルス感染症は、有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、ライノウイルスに感染した被験者に投与することによって、かつ/又はライノウイルスに感染した細胞に接触させることによって、寛解させる、治療する、かつ/又は阻害することができる。いくつかの実施形態では、ライノウイルスは、ライノウイルスAであってもよい。別の実施形態では、ライノウイルスは、ライノウイルスBであってもよい。更に別の実施形態では、ライノウイ

ルスは、ライノウイルスCであってもよい。

【0238】

エンテロウイルスの別の種は、ヘパトウイルスである。A型肝炎ウイルスは、ヘパトウイルスの血清型である。A型肝炎ウイルスのいくつかのヒト遺伝子型は、既知であり、IA、IB、IIA、IIB、IIIA、及びIIIBである。遺伝子型Iは、最も一般的である。今まで、A型肝炎ウイルス感染症を治療するための特異的治療法は、存在していない。正確に言えば、治療は、支持的な性質のものである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）は、A型肝炎ウイルス感染症などの、ヘパトウイルス感染症を寛解させるかつ／又は治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）は、ヘパトウイルス（例えば、A型肝炎ウイルス）の複製を阻害することができる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、A型肝炎ウイルスの遺伝子型Iを治療するかつ／又は寛解させることができる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、A型肝炎ウイルスの2種類以上の遺伝子型、例えば、A型肝炎の2、3、4、5、又は6種類の遺伝子型に対して有効である。いくつかの実施形態では、ヘパトウイルス感染症は、有効量の式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、ヘパトウイルスに感染した被験者に投与することによって、かつ／又はヘパトウイルスに感染した細胞に接触させることによって、寛解させる、治療する、かつ／又は阻害することができる。

10

20

【0239】

パレコウイルスは、エンテロウイルスの別の種である。パレコウイルスの血清型として、ヒトパレコウイルス1（エコーウイルス22）、ヒトパレコウイルス2（エコーウイルス23）、ヒトパレコウイルス3、ヒトパレコウイルス4、ヒトパレコウイルス5、及びヒトパレコウイルス6が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）は、パレコウイルス感染症を寛解させるかつ／又は治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）は、パレコ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では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、パレコウイルスの2種類以上の血清型に対して有効である。いくつかの実施形態では、パレコウイルス感染症は、有効量の式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、パレコウイルスに感染した被験者に投与することによって、かつ／又はパレコウイルスに感染した細胞に接触させることによって、寛解させる、治療する、かつ／又は阻害することができる。

30

【0240】

ピコルナウイルスの別の属として、アクアマウイルス属、アビヘパトウイルス属、カルジオウイルス属、コサウイルス属、ディシピウイルス属、エルボウイルス属、コブウイルス属、メグリウイルス属、サリウイルス属、サペロウイルス属、セネカウイルス属、テッシュョウウイルス属、及びトゥレモウイルス属が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）は、アクアマウイルス、アビヘパトウイルス、カルジオウイルス、コサウイルス、ディシピウイルス、エルボウイルス、コブウイルス、メグリウイルス、サリウイルス、サペロウイルス、セネカウイルス、テッシュョウウイルス、及びトゥレモウイルスから選択されるウイルスに起因するピコルナウイルス感染症を寛解させるかつ／又は治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）は、アクアマウイルス、アビヘパトウイルス、カルジオウイルス、コサウイルス、ディシピウイルス、エルボウイルス、コブウイルス、メグリウイルス、サリウイルス、サペロウイルス、セネカウイルス、テッシュョウウイルス、及びトゥレモウイルスから選択されるピコルナウイルスの複製を阻害することができる。本明細書に記載された化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）

40

50

は、有効量の本明細書に記載された化合物をウイルスに感染した被験者に投与することによって、かつ／又はウイルスに感染した細胞に有効量の本明細書に記載された化合物を接触させることによって、アクアマウイルス、アピヘパトウイルス、カルジオウイルス、コサウイルス、ディシピウイルス、エルボウイルス、コブウイルス、メグリウイルス、サリウイルス、サペロウイルス、セネカウイルス、テッシュウウイルス、及びトゥレモウイルスから選択されるウイルスを寛解させる、治療する、かつ／又は阻害することができる。

【0241】

いくつかの実施形態は、有効量の式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は、1種又は2種以上の有効量の式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、ピコルナウイルスの2属以上を治療するために有効であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、2種類以上のピコルナウイルスを寛解させるかつ／又は治療するために使用することができる。例として、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、2、3、4、又は5種類以上のエンテロウイルスを寛解させるかつ／又は治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、本明細書に記載されたピコルナウイルスの複数の血清型を治療するために有効であり得る。例えば、本明細書に記載された化合物(1種又は2種以上の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)は、2、5、10、又は15種類以上のコクサッキーウイルスの血清型を治療するために有効であり得る。

10

20

【0242】

ピコルナウイルス感染症を治療する、寛解させる、かつ／又は予防するために使用することができる1種又は2種以上の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、段落[0081]～[0127]に記載された実施形態のうちいずれかで提供された、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり得る。

【0243】

ピコルナウイルス感染症の治療方法の効果を判定する様々な指標は、当業者にとって既知である。好適な指標の例として、ウイルス量の減少、ウイルス複製の減少、セロコンバージョンまでの時間の減少(患者血清中で検出できないウイルス)、臨床転帰における罹患率若しくは死亡率の低下、及び／又はその他疾患応答の指標が挙げられるが、これらに限定されない。更に別の指標は、軽減された罹患期間、軽減された疾患重篤度、通常の間健康及び通常の活動度に戻るまでの時間の短縮、並びに1つ又は2つ以上の症状の緩和までの時間の短縮などの、1つ又は2つ以上の全体的な生活の質の健康指標を含む。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、未治療被験者(ピコルナウイルス)と比較して、1つ又は2つ以上の上記指標の低減、緩和、又は肯定的な指標をもたらすことができる。ピコルナウイルス感染症の影響/症状は、本明細書に記載され、発熱、水疱、発疹、髄膜炎、結膜炎、急性出血性結膜炎(AHC)、咽頭炎、鼻詰まり、鼻水、くしゃみ、せき、食欲不振、筋肉痛、頭痛、疲労、悪心、はきけ、脳炎、ヘルパンギナ、心筋炎、心膜炎、髄膜炎、ボルンホルム病、筋痛、鼻詰まり、筋力低下、食欲不振、発熱、嘔吐、腹痛、腹部不快感、暗色尿、及び筋肉痛が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0244】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、未治療被験者(ピコルナウイルス)と比較して、ピコルナウイルス感染症と関連付けられる1つ又は2つ以上の症状の期間及び／又は重篤度の低減をもたらすことができる。表1は、ピコルナウイルスに感染した未治療被験者と比較して、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を使用して得られた改善割合のいくつかの実施形態を示す。例として、いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、病気の継続期間が、未治療の感染被験者によって経験された病気の継続期間と比較して、約10%～約30%の範囲で低いという結果をもたらし、いくつかの実施形態では、式(I)の

50

化合物、又はその薬学的に許容される塩は、症状（本明細書に記載された症状の１つなど）の重篤度が、未治療の感染被験者によって経験された同じ症状の重篤度と比較して、２５％低いという結果をもたらす。副作用及び／又は症状の重篤度の定量化の方法は、当業者にとって既知である。

【０２４５】

【表１】

表１

無反応者の割合	再発者の割合	耐性者の割合	ウイルス量回復の割合	副作用の数	副作用の重篤度
１０％低下	１０％低下	１０％低下	１０％低下	１０％低下	１０％低下
２５％低下	２５％低下	２５％低下	２５％低下	２５％低下	２５％低下
４０％低下	４０％低下	４０％低下	４０％低下	４０％低下	４０％低下
５０％低下	５０％低下	５０％低下	５０％低下	５０％低下	５０％低下
６０％低下	６０％低下	６０％低下	６０％低下	６０％低下	６０％低下
７０％低下	７０％低下	７０％低下	７０％低下	７０％低下	７０％低下
８０％低下	８０％低下	８０％低下	８０％低下	８０％低下	８０％低下
９０％低下	９０％低下	９０％低下	９０％低下	９０％低下	９０％低下
約１０％～約３０％低下	約１０％～約３０％低下	約１０％～約３０％低下	約１０％～約３０％低下	約１０％～約３０％低下	約１０％～約３０％低下
約２０％～約５０％低下	約２０％～約５０％低下	約２０％～約５０％低下	約２０％～約５０％低下	約２０％～約５０％低下	約２０％～約５０％低下
約３０％～約７０％低下	約３０％～約７０％低下	約３０％～約７０％低下	約３０％～約７０％低下	約３０％～約７０％低下	約３０％～約７０％低下
約２０％～約８０％低下	約２０％～約８０％低下	約２０％～約８０％低下	約２０％～約８０％低下	約２０％～約８０％低下	約２０％～約８０％低下
病気の持続期間	病気の持続期間	病気の持続期間	症状の重篤度	症状の重篤度	症状の重篤度
１０％低下	６０％低下	約１０％～約３０％低下	１０％低下	６０％低下	約１０％～約３０％低下
２５％低下	７０％低下	約２０％～約５０％低下	２５％低下	７０％低下	約２０％～約５０％低下
４０％低下	８０％低下	約３０％～約７０％低下	４０％低下	８０％低下	約３０％～約７０％低下
５０％低下	９０％低下	約２０％～約８０％低下	５０％低下	９０％低下	約２０％～約８０％低下

【０２４６】

本明細書で使用するとき、用語「被験者」は、治療、観察、又は実験の対象となる動物のことを指す。「動物」には、魚、甲殻類、爬虫類、及び特に哺乳動物などの、変温及び恒温脊椎動物並びに無脊椎動物が含まれる。「哺乳動物」には、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、サル、チンパンジー、及び類人猿、並びに特にヒトなどの霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、被験者は、ヒトである。

【０２４７】

本明細書で使用するとき、用語「予防」及び「予防する」は、化合物を投与されていない被験者と比べて、化合物を投与された被験者において、より大きくウイルスの複製効率を低下させる、かつ／又はウイルスの複製を阻害することを意味する。予防の形態の例として、ピコルナウイルス（例えば、エンテロウイルス及び／又はライノウイルス）などの感染因子に曝露された、又は曝露された恐れがある被験者への予防投与が挙げられる。

【０２４８】

本明細書で使用するとき、用語「治療する」、「治療している」、「治療」、「治療的」、及び「治療法」は、必ずしも疾患又は容態を完全に治癒する、又は消滅させることを意味するものではない。ある疾患又は容態の任意の望まれない任意の徴候又は容態を、ある程度緩和することは全て、治療及び／又は治療法と見なすことができる。更に、治療は、被験者の多幸感又は外観を悪化させる恐れがある作用を含む場合がある。

【０２４９】

用語「治療的有効量」及び「有効量」は、適応とされる生体学的又は医薬的反応を引き出す活性化合物、つまり医薬品の量を示すために使用される。例えば、有効量の化合物は、疾患の症状を予防、緩和、若しくは寛解させる、又は治療される被験者を延命するために必要とされる量であり得る。この応答は、組織、身体、動物、又はヒトにおいて発生してもよく、治療される疾患の兆候又は症状の緩和を含む。有効量の決定は、本明細書に提供される開示を考慮すると、十分に当業者の能力の範囲内である。用量として必要とされる治療的有効量の明細書に開示される化合物は、投与経路、治療される動物種（ヒトを含む）及び対象とする具体的な動物の身体的特徴に依存するであろう。用量を調節して所望される効果を達成することができるが、用量は、体重、食事、併用薬物などの因子、及び医療分野における当業者が認識するであろうその他の因子に依存するであろう。

10

【0250】

当業者には容易に明らかとなるように、有用な *in vivo* 投与量及び特定の投与方法は、年齢、体重、苦痛の重篤度、及び治療する哺乳類種、使用する特定の化合物、及びこれらの化合物が使用される特定の用途によって様々であろう。所望される結果を達成するために必要な用量レベルである、有効用量レベルの決定は、通常の方法、例えば、ヒト臨床試験及び *in vitro* 試験を用いて、当業者によって遂行できる。

【0251】

用量は、所望される効果及び治療指標に応じて広く変動し得る。あるいは、用量は、当業者に理解されるように、患者の表面積に基づき、かつそれによって計算することができる。正確な用量は薬剤毎に決定されるが、多くの場合では、用量に関してある程度一般化できる。成人ヒト患者用の1日用量レジメンは、例えば、それぞれの活性成分の 0.01 mg ~ 3000 mg の経口用量、好ましくは 1 mg ~ 700 mg、例えば、5 ~ 200 mg であってもよい。用量は、被験者によって必要とされるとおりに、単回用量であってもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、持続的療法の間、例えば、1週間以上、又は数ヶ月、又は数年の期間投与される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、標準治療の範囲内での剤の投与頻度と比較してより少ない頻度で投与することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、1日に1回投与することができる。例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ピコルナウイルスのウイルス感染症を患う被験者に1日に1回投与することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩による治療レジメンの総時間は、標準治療による治療レジメンの総時間と比較してより短くなり得る。

20

30

【0252】

化合物のヒト用量が少なくともいくつかの容態に対して確立されている場合、それらと同じ用量、又は確立されたヒト用量の約 0.1% ~ 500%、より好ましくは約 25% ~ 250% の用量を使用してもよい。新たに発見された医薬組成物の場合のように、ヒト用量が確立されていない場合、好適なヒト用量は、動物における毒性試験及び有効性試験によって確認された ED₅₀ 若しくは ID₅₀ 値、又は、*in vitro* 若しくは *in vivo* 試験由来のその他適切な値から推測してもよい。

40

【0253】

薬学的に許容される塩の投与の場合、用量を遊離塩基として算出してよい。当業者に理解されるように、特定の状況では、特に侵襲性の疾患又は感染を効率的かつ積極的に治療するために、上記の好ましい用量範囲を超える、又ははるかに超える量の明細書に開示された化合物の投与が必要である場合がある。

【0254】

投与量及び投与間隔は、調節作用を維持するために十分な活性部位の血漿レベル、つまり最小有効濃度 (MEC) をもたらすように個別に調節されてもよい。MEC は、各化合物において変動することとなるが、*in vitro* データから推定することができる。MEC の達成に必要な用量は、個人の特徴及び投与経路に依存することとなる。しかし、

50

HPLCアッセイ又はバイオアッセイは、血漿濃度を測定するために使用することができる。投与間隔も、MEC値を用いて判定できる。10～90%、好ましくは30～90%、最も好ましくは50～90%の時間、MECを上回る血漿レベルを維持するレジメンを用いて、組成物を投与すべきである。局所投与又は選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度と無関係である場合がある。

【0255】

医師が、毒性又は臓器不全によって投与を終了、中断、又は調節する方法及びタイミングを知っているであろうことに留意されたい。反対に、医師はまた、臨床反応が十分でなかった場合（毒性を除く）、治療をより高レベルに調節することも知っているであろう。対象疾患の管理において投与される量の程度は、治療される容態の重篤度及び投与経路によって変わり得る。容態の重篤度は、部分的には、例えば、標準的予後評価法によって、評価することができる。更に、投与量及びおそらく投与頻度はまた、年齢、体重、及び個々の患者の反応によって変わることとなる。上述のものに相当するプログラムを、獣医学において使用することができる。

10

【0256】

本明細書に開示される化合物は、既知の方法を用いて、有効性及び毒性について評価できる。例えば、特定の化合物、又は特定の化学的部点を共有する化合物のサブセットの毒性は、細胞株、例えば、哺乳類、好ましくはヒト細胞株に対する*in vitro*毒性を判定することによって、確立されてもよい。多くの場合、かかる試験の結果は、哺乳類、又はより具体的にはヒトなどの動物における毒性の予測となる。あるいは、マウス、ラット、ウサギ、又はサルなどの動物モデルにおける特定の化合物の毒性を、既知の方法を用いて判定してもよい。特定の化合物の有効性は、いくつかの認められた方法、例えば、*in vitro*法、動物モデル、又はヒト臨床試験を用いて確立できる。有効性を判定するためのモデルを選択するとき、当業者は、適切なモデル、投与量、投与経路及び/又はレジメンを選択するための最先端の方法によって導かれてよい。

20

【0257】

本明細書に記載されたとおり、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ホスフェート又はチオホスフェートの電荷を中和する（複数の）部点を有することができる。ホスフェート又はチオホスフェートの電荷を中和することによって、細胞膜の透過は、化合物の親油性が増加した結果として促進されてもよい。吸収され、細胞内部に取り込まれると、リンに結合した基は、エステラーゼ、プロテアーゼ、及び/又は他の酵素によって容易に除去することができる。いくつかの実施形態では、リンに結合した基は、単純な加水分解によって除去することができる。細胞内部で、そのようにして放出されたホスフェートは、次いで細胞性酵素によってジホスフェート又は活性トリホスフェートに代謝されてもよい。同様に、チオホスフェートは、 $\text{-CH}_2\text{-}$ チオジホスフェート又は $\text{-CH}_2\text{-}$ チオトリホスフェートに代謝されてもよい。更に、いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩などの、本明細書に記載された化合物上の置換基を変化させることは、所望しない効果の低減によってそのような化合物の有効性の維持に役立つ可能性がある。

30

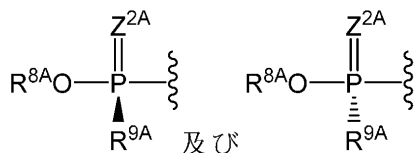
【0258】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩などの、本明細書に記載された化合物上の置換基を変化させることは、5'-O-リンがキラル中心であることをもたらしめてもよい。いくつかの実施形態では、5'-O-リンは、(R)-配置であってもよい。いくつかの実施形態では、5'-O-リンは、(S)-配置であってもよい。2つの配置の例は、

40

【0259】

【化 8 3】



である。

【0260】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、5' - O - リンに関する(R)又は(S)配置について増加させることができる。例えば、5' - O - リン原子に関する(R)又は(S)配置のうち一方は、5' - O - リン原子に関する(R)又は(S)配置のうち他方の量に比べて、> 50%、75%、90%、95%、又は99%の量で存在してもよい。

10

【0261】

加えて、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のチオモノホスフェートのホスホリル化は、立体選択的であってもよい。例えば、式(I)の化合物のチオモノホスフェートは、5' - O - リン原子に関する(R)又は(S)配置について増加させられていてよい、-チオジホスフェート及び/又は-チオトリホスフェート化合物を与えるためにホスホリル化することができる。例えば、-チオジホスフェート及び/又は-チオトリホスフェート化合物の5' - O - リン原子に関する(R)又は(S)配置のうち一方は、5' - O - リン原子に関する(R)又は(S)配置のうち他方の量に比べて、> 50%、75%、90%、95%、又は99%の量で存在してもよい。

20

【0262】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、RNA合成のチェインターミネーターとして作用することができる。例えば、式(I)の化合物は、その化合物がRNA鎖に取り込まれたときに更なる伸長の発生が観察されないように、2' - 炭素位に部位を含んでもよい。例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ハロゲン、アジド、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、又は置換されていてもよいC₂₋₆アルキニルなどの非水素の2' - 炭素修飾を含んでもよい。

30

【0263】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、向上した代謝安定性及び/又は血漿安定性を有することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、加水分解に対してより抵抗性であり、かつ/又は酵素変換に対してより抵抗性であり得る。例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、向上した代謝安定性及び/又は血漿安定性を有することができ、同一構造であるが、HとしてのR^{1A}を有し、R^A、R^{2A}、R^{5A}、R^{a1}、及びR^{a2}がそれぞれ水素であり、R^{3A}及びR^{4A}がそれぞれOHである化合物と比較して、加水分解に対してより抵抗性であり、かつ/又は酵素変換に対してより抵抗性であり得る。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、改善された特性を有することができる。例示的な特性の非限定的リストとして、生物学的半減期の向上、生物学的利用能の向上、有効性の向上、in vivo 応答の持続、投与間隔の増加、投与量の減少、細胞毒性の低下、疾患容態の治療に必要な量における減少、ウイルス量における減少、セロコンバージョン(すなわち、ウイルスが患者血清内で検出不能になる)までの時間の低減、持続したウイルス応答の向上、臨床転帰における罹病率又は死亡率の低下、被験者服薬順守の向上、(肝繊維症、肝硬変、及び/又は肝がんなどの)肝疾患の減少、及び他の投薬との適合性が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、24時間を超える生物学的半減期を有することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、同一構造であるが、HとしてのR^{1A}を有し、R^A、R^{2A}、R⁵

40

50

R^A 、 R^{a1} 、及び R^{a2} がそれぞれ水素であり、 R^{3A} 及び R^{4A} がそれぞれOHである化合物よりも長い生物学的半減期を有することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、同一構造であるが、Hとしての R^{1A} を有し、 R^A 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{a1} 、及び R^{a2} がそれぞれ水素であり、 R^{3A} 及び R^{4A} がそれぞれOHである化合物よりも強力な抗ウイルス活性を有することができる。

【0264】

加えて、いくつかの実施形態では、ホスフェート又はチオホスフェートの電荷を中和する(複数の)部位が存在することにより、化合物の安定性をその分解を阻害することによって向上させることができる。また、いくつかの実施形態では、ホスフェート又はチオホスフェートの電荷を中和する(複数の)部位が存在することにより、化合物をin vivoでの開裂に対してより抵抗性にすることができ、持続かつ延長された有効性を提供することができる。いくつかの実施形態では、ホスフェート又はチオホスフェートの電荷を中和する(複数の)部位は、式(I)の化合物による細胞膜の浸透を、その化合物をより親油性にすることによって促進することができる。いくつかの実施形態では、ホスフェート又はチオホスフェートの電荷を中和する(複数の)部位は、経口生物学的利用能の向上、水溶液中での安定性の向上、及び/又は副生成物に関連する毒性のリスクの低減を有することができる。いくつかの実施形態では、比較する目的で、式(I)の化合物は、同一構造であるが、Hとしての R^{1A} を有し、 R^A 、 R^{2A} 、 R^{5A} 、 R^{a1} 、及び R^{a2} がそれぞれ水素であり、 R^{3A} 及び R^{4A} がそれぞれOHである化合物と比較することができる。

【0265】

併用療法

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩などの本明細書に記載された化合物、又は、本明細書に記載された化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、ピコルナウイルスのウイルス感染症を治療する、寛解させる、かつ/又は阻害するために1種又は2種以上の追加の剤と併用して使用することができる。

【0266】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、単一の医薬組成物と合わせて1種又は2種以上の追加の剤と併用して投与することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、2種類以上の別個の医薬組成物として、1種又は2種以上の追加の剤と併用して投与することができる。例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ある1つの医薬組成物において投与することができ、少なくとも1種の追加の剤は、第2の医薬組成物において投与することができる。少なくとも2種の追加の剤がある場合、1種又は2種以上の追加の剤は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む第1の医薬組成物中であってもよく、また別の(複数の)追加の剤のうち少なくとも1種は、第2の医薬組成物中であってもよい。

【0267】

式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、及び1種又は2種以上の追加の剤を含む医薬組成物を使用するとき、(複数の)投与量及び(複数の)投与スケジュールは、当業者の知識の範囲内である。例えば、当該技術分野において承認されている投与量及び投与スケジュールを使用する従来の標準治療法を実施するとき、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は、式(I)の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、本明細書に記載されたとおりの有効量及び投与プロトコルを使用して、その治療法に加えて、又は併用療法の剤のうち1種の代わりに投与することができる。

【0268】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の、1種又は2種以上の追加の剤と共に投与する順番は、多様であってもよい。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、全ての追加の剤の前に投与してもよい。別の実施形

態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、少なくとも 1 種の追加の剤の前に投与してもよい。更に別の実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、1 種又は 2 種以上の追加の剤と同時に投与してもよい。なお更に別の実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、少なくとも 1 種の追加の剤の投与後に投与してもよい。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、全ての追加の剤の投与後に投与してもよい。

【0269】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の、1 種又は 2 種以上の追加の剤と併用する組み合わせは、相加効果をもたらす場合がある。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の、1 種又は 2 種以上の追加の剤と併用する組み合わせは、相助作用をもたらす場合がある。いくつかの実施形態では、1 種又は 2 種以上の追加の剤と併用して使用される式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の組み合わせは、強い相助作用をもたらす場合がある。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の、1 種又は 2 種以上の追加の剤と併用する組み合わせは、拮抗的ではない。

10

【0270】

本明細書で使用する時、用語「拮抗的」は、化合物を併用した場合の活性が、各化合物の活性を個別に（すなわち、単一の化合物として）測定した場合のその組み合わせの各化合物の活性の総和と比較してより低いことを意味する。本明細書で使用する時、用語「相助作用」は、化合物を併用した場合の活性が、各化合物の活性を個別に測定した場合のその組み合わせの各化合物の活性の総和と比較してより高いことを意味する。本明細書で使用する時、用語「相加作用」は、化合物を併用した場合の活性が、各化合物の活性を個別に測定した場合のその組み合わせの各化合物の活性の総和にほぼ等しいことを意味する。

20

【0271】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を 1 種又は 2 種以上の追加の剤と併用して利用することの潜在的利点は、本明細書に開示された疾患容態（例えば、ピコルナウイルスのウイルス感染症）の治療において有効である 1 種又は 2 種以上の追加の剤の（複数の）必要量において、1 種又は 2 種以上の追加の剤が式 (I) の化合物、又はその薬学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ために必要な量と比較して、低減することであってもよい。式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を 1 種又は 2 種以上の追加の剤と併用して利用することの別の潜在的利点は、異なる作用機序を有する 2 種以上の化合物の使用により、化合物が単剤療法として投与されたときの障壁と比較して、耐性ウイルス株の発現に対するより高い障壁を作り出すことができることである。

30

【0272】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩を 1 種又は 2 種以上の追加の剤と併用して利用することの別の潜在的利点として、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、その 1 種又は 2 種以上の追加の剤との間の交差耐性がほぼ無いか、全くないこと、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び 1 種又は 2 種以上の追加の剤の排出の異なる経路、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、1 種又は 2 種以上の追加の剤との間の重複毒性がほぼ無いか、全くないこと、シトクロム P 450 に対する有意な影響がほぼ無いか、全くないこと、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、1 種又は 2 種以上の追加の剤との間の薬物力学的相互作用がほぼ無いか、全くないこと、化合物が単剤療法として投与されたときと比較したウイルス応答の持続を達成する被験者の割合がより多いこと、及び / 又は化合物が単剤療法として投与されたときと比較したウイルス応答の持続を達成するための治療時間における減少、が挙げられる。

40

【0273】

ピコルナウイルスのウイルス感染症を治療するために、式 (I) の化合物、若しくはそ

50

の薬学的に許容される塩、又は、式 (I) の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と併用して使用することができる追加の剤の例として、リバビリン及び (本明細書に記載されたインターフェロンを含む) インターフェロンが挙げられるが、これらに限定されない。

【実施例】

【0274】

追加の実施形態は、次の実施例において更に詳細に開示されるが、これらは、何らかの形で特許請求の範囲を限定することを意図しない。

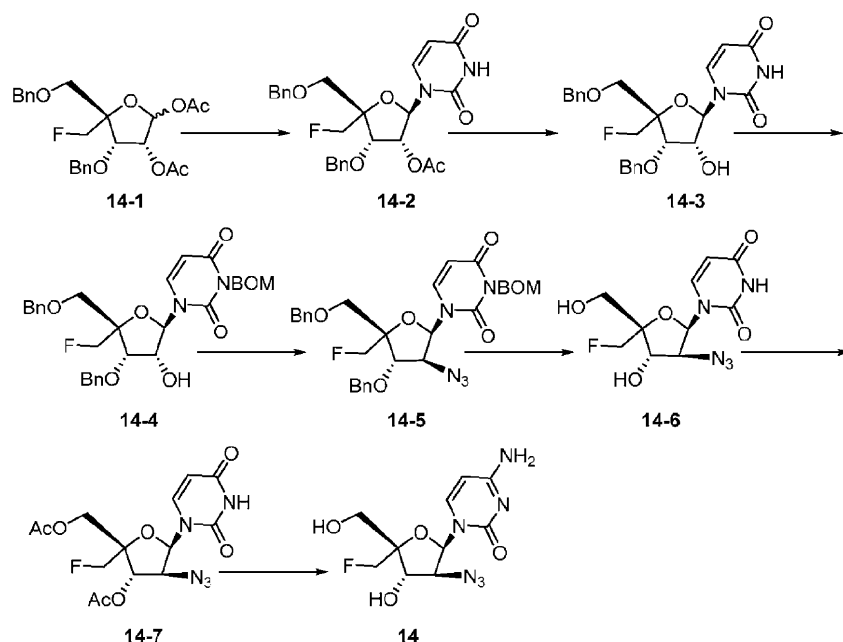
【0275】

(実施例1)

化合物14の調製

【0276】

【化84】



【0277】

N_2 の不活性雰囲気中でパージかつ維持された 250 mL の三ツ口丸底フラスコに、 CH_3CN (15 mL) 中のウラシル (500 mg、4.46 mmol、1.99 当量) の溶液を入れた。 N 、 O -ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (2.7 g、13.27 mmol、5.93 当量) を加えた。溶液を油浴中、80 で 0.5 時間撹拌した。 CH_3CN (5 mL) 中の 14-1 (1 g、2.24 mmol、1.00 当量) の溶液を RT (室温) で撹拌しながら滴加した。四塩化スズ (1.2 g、4.62 mmol、2.06 当量) を RT で撹拌しながら滴加した。溶液を油浴中、80 で 0.5 時間撹拌した。反応を炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) の添加によってクエンチし、EA (酢酸エチル) (200 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、粗生成物は、EA : PE (2 : 1) を用いたシリカゲルカラムによって精製した。化合物 14-2 (1.1 g、99%) は、白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z 499 $[M+H]^+$ 。

【0278】

100 mL 丸底フラスコに、MeOH (30 mL) 中の 14-2 (3.7 g、7.42 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。ナトリウムメトキシド (MeOH 中 30%、1 mL) を加えた。溶液を 30 で 6 時間撹拌した。pH 値を酢酸により 7 に調整した。減圧下で濃縮後、粗生成物は、 CH_2Cl_2 : MeOH (20 : 1) を用いたシリカゲルカラムによって精製した。化合物 14-3 (3.2 g、94%) は、白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z 457 $[M+H]^+$ 。

【0279】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された100 mLの三ツ口丸底フラスコに、DMF (40 mL) 中の14-3 (4.16 g、9.11 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (4.16 g、27.33 mmol、2.00 当量) を加え、続けて0 で攪拌しながら、塩化ベンジルオキシメチル (2.14 g、13.66 mmol、1.50 当量) を滴加した。溶液を氷浴中、0 で2時間攪拌した。反応をMeOH (5 mL) の添加によってクエンチした。溶液をCH₂Cl₂ (200 mL) で希釈し、水 (50 mLで2回) 及びNaCl水溶液 (50 mLで1回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物は、EA:PE (1:3) を用いたシリカゲルカラムによって精製した。化合物14-4 (4.05 g、76%) は、淡黄色オイルとして得られた。MS (ESI): m/z: 577 [M+H]⁺。

10

【0280】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された100 mLの二ツ口丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (20 mL) 中の14-4 (1 g、1.73 mmol、1.00 当量) 及び4-ジメチルアミノピリジン (1.06 g、8.68 mmol、5.00 当量) の溶液を入れた。塩化トリフルオロメタンスルホン (1.06 g、3.76 mmol、2.00 当量) を0 で攪拌しながら滴加した。溶液を25 で3時間攪拌した。反応を冷却した炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、CH₂Cl₂ (50 mLで2回) で抽出した。合わせた有機層をNaCl水溶液 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶液を減圧下で濃縮した。粗トリフラート (約600 mg) を得た。Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された別の50 mLの丸底フラスコに、DMF (6 mL) 中のトリフラート (600 mg、0.85 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。15-クラウン-5 (600 mg、3.00 当量) 及びアジ化ナトリウム (330 mg、5.08 mmol、5.00 当量) を加えた。溶液を25 で16時間攪拌した。次いで、溶液をCH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、水 (25 mL) 及びNaCl水溶液 (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。減圧下で濃縮後、粗生成物は、EA:PE (3:1) を用いたシリカゲルカラムによって精製した。化合物14-5 (230 mg、21%) は、オイルとして得られた。MS (ESI): m/z: 602 [M+H]⁺。

20

【0281】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された25 mLの丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (4 mL) 中の14-5 (400 mg、0.66 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。三塩化ホウ素 (ジクロロメタン中1 M、4 mL) を-78 で攪拌しながら滴加した。溶液を25 で2時間攪拌した。反応をMeOH (4 mL) の添加によってクエンチした。溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を以下の条件で分取HPLCによって精製した。カラム、X Bridge C18、19*150 mm、5 µm、移動相A、水/炭酸水素アンモニウム (10 mmol/L)、移動相B、CH₃CN、グラジエント、10分間で5% B~25% B、検出器、254 nm。化合物14-6 (52.6 mg、26%) は、白色固体として得られた。MS (ESI): m/z: 302 [M+H]⁺。

30

40

【0282】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された50 mLの丸底フラスコに、ピリジン (3 mL) 中の14-6 (300 mg、1.00 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。アセチルアセテート (300 mg、2.94 mmol、3.00 当量) を加えた。溶液を25 で16時間攪拌した。減圧下で濃縮後、残渣をCH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、1 N HCl水溶液 (25 mL) 及びNaCl水溶液 (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。減圧下で濃縮後、粗生成物は、EA:PE (1:1) を用いたシリカゲルカラムによって精製した。化合物14-7 (305 mg、78%) は、白色固体として得られた。MS (ESI): m/z: 386 [M+H]⁺。

【0283】

50

Arの不活性雰囲気下でパージかつ維持された50 mLの丸底フラスコに、MeCN (7 mL)中の14-7 (350 mg、0.91 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。N,N-ジメチルピリミジン-4-アミン (150 mg、1.23 mmol、1.00当量)、トリエチルアミン (275 mg、2.72 mmol、3.00当量)、及び塩化2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル (826 mg、2.73 mmol、3.00当量)を加えた。溶液を25℃で2時間撹拌した。水酸化アンモニウム (7 mL、28%)を加え、溶液を25℃で2時間撹拌した。減圧下で濃縮後、粗生成物 (1.3 g)を以下の条件で分取HPLCによって精製した。カラム、X Bridge C18、19×150 mm、5 µm、移動相A、水/炭酸水素アンモニウム (10 mmol/L)、移動相B、CH₃CN、グラジエント、10分間で5% B~15% B、検出器、254 nm。化合物14 (60.4 mg、22%)は、白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z : 301 [M+H]⁺。

10

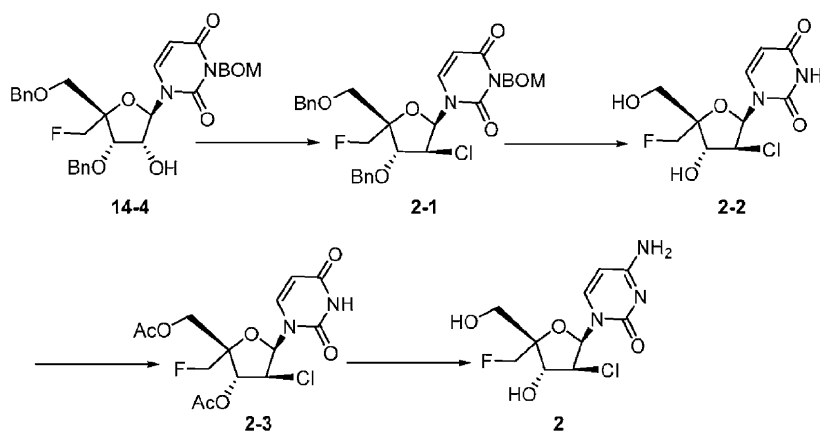
【0284】

(実施例2)

化合物2の調製

【0285】

【化85】



20

【0286】

30

Arの不活性雰囲気下でパージかつ維持された100 mLの丸底フラスコに、THF (60 mL)中の14-4 (2 g、3.47 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。4-ジメチルアミノピリジン (2.12 g、17.35 mmol、5.00当量)を加えた。次いで、THF (5 mL)中の塩化トリフルオロメタンスルホニル (1.17 g、6.94 mmol、2.00当量)を0℃で撹拌しながら滴加した。溶液を25℃で2時間撹拌した。反応を炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)によりクエンチし、CH₂Cl₂ (2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を1N HCl水溶液 (50 mL)及びNaCl水溶液 (50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。減圧下で濃縮後、粗生成物は、EA:PE (1:3)を用いたシリカゲルカラムによって精製した。化合物2-1 (630 mg、31%)は、白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z : 595 [M+H]⁺。

40

【0287】

25 mL丸底フラスコに、CH₂Cl₂:MeOH (10 mL、1:1)中の2-1 (350 mg、0.59 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。水酸化パラジウム/炭素 (350 mg)を加えた。混合物をH₂下、25℃で16時間撹拌した。固体をろ別した。溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物 (175 mg)を以下の条件で分取HPLCによって精製した。カラム、X Bridge C18、19×150 mm、5 µm、移動相A、水/炭酸水素アンモニウム (10 mmol/L)、移動相B、CH₃CN、グラジエント、15分間で5% B~25% B、検出器、254 nm。化合物2-2 (58.9 mg、34%)は、白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z : 295 [M+H]⁺。

50

【0288】

Arの不活性雰囲気中でパージかつ維持された25 mLの丸底フラスコに、ピリジン(5 mL)中の2-2(300 mg、1.02 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。無水酢酸(322 mg、3.15 mmol、3.00当量)を加えた。溶液を25℃で3時間撹拌した。反応をMeOH(1 mL)によってクエンチした。溶液をCH₂Cl₂(100 mL)で希釈し、1N HCl水溶液(20 mL)及びNaCl水溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶液を減圧下で濃縮し、2-3(300 mg、78%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z: 379 [M+H]⁺。

【0289】

Arの不活性雰囲気中でパージかつ維持された50 mLの丸底フラスコに、MeCN(5 mL)中の2-3(300 mg、0.79 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。4-ジメチルアミノピリジン(96.8 mg、0.79 mmol、1.00当量)及びトリエチルアミン(240 mg、2.37 mmol、3.00当量)を加えた。次いで、塩化2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル(721 mg、2.38 mmol、3.00当量)を加えた。溶液を25℃で2時間撹拌し、次いで水酸化アンモニウム(5 mL、28%)を加えた。溶液を25℃で2時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物(1.1 g)を以下の条件で分取HPLCによって精製した。カラム、X-Bridge C18、19×150 mm、5 µm、移動相A、水/炭酸水素アンモニウム(10 mmol/L)、移動相B、MeCN、グラジエント、10分間で5% B~15% B、検出器、254 nm。化合物2(51.8 mg、22%)は、白色固体として得られた。MS(ESI): m/z: 294 [M+H]⁺。

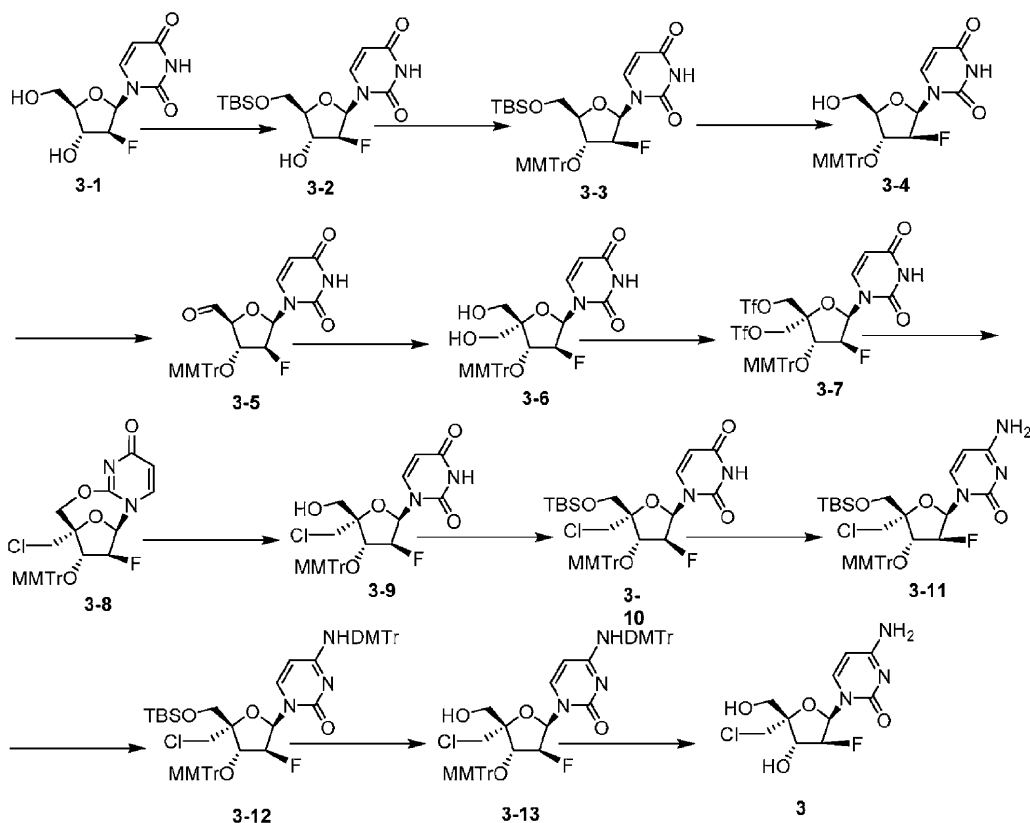
【0290】

(実施例3)

化合物3の調製

【0291】

【化86】



【0292】

無水ピリジン (50 mL) 中の 3 - 1 (8.67 g、35.2 mmol) の溶液に、T B S C l (5.84 g、38.7 mmol) を加えた。反応物を 20 で 18 時間かけて 10 攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を E A と水との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下で濃縮し、3 - 2 (12 g、95%) を白色発泡体として得た。

【0293】

無水 D C M (100 mL) 中の 3 - 2 (12 g、33.3 mmol) の溶液に、A g N O₃ (11.8 g、69.4 mmol) 及びコリジン (12.6 g、0.1 mol) を加え、混合物を 20 で攪拌した。混合物を 0 まで冷却し、M M T r C l (11.8 g、38.2 mmol) を加えた。R T で 18 時間攪拌した後、固体をろ過した。ろ液を H C 1 溶液 (0.1 N) 及び食塩水で洗浄した。有機溶液を無水 M g S O₄ で乾燥し、真空下 10 で濃縮して 3 - 3 を得た。これを次工程に直接使用した。

【0294】

粗 3 - 3 を T H F (150 mL) に溶解し、T B A F (10.8 g、42 mmol) を加えた。反応物を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を低圧で蒸発させ、残渣をシリカゲルで直接精製し、3 - 4 (13.8 g、2 工程で 81%) を淡黄色固体として得た。

【0295】

D C M (100 mL) 中の 3 - 4 (13 g、25 mmol) の溶液に、ピリジン (6.9 g、87 mmol) を加えた。溶液を 0 まで冷却し、次いで D e s s - M a r t i n 20 ペルヨージナン (13.5 g、32 mmol) を一度に加えた。反応物を R T で 18 時間かけて攪拌した。反応を 4% N a₂S₂O₃ / 4% N a₂C O₃ 水溶液 (p H は約 6 に調整) によりクエンチした。混合物を 15 分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルによって精製し、3 - 5 (9.5 g、73%) を黄色オイルとして得た。

【0296】

ジオキサン (50 mL) 中の 3 - 5 (9.5 g、18.4 mmol) の溶液に、37% ホルムアルデヒド水溶液 (10 mL) 及び N a O H 水溶液 (2 N、20 mL) を加え、混合物を R T で終夜攪拌した。次いで、混合物を 0 まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (3.5 g、84 mmol) で処理した。R T で 30 分間攪拌後、反応を飽和 N H₄C l 30 水溶液によりクエンチした。残渣を E A (60 mL) に溶解した。溶液を食塩水で洗浄し、無水 M g S O₄ で乾燥した。有機溶媒を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルによって精製し、3 - 6 (8.0 g、83%) を黄色オイルとして得た。

【0297】

化合物 3 - 6 (5.0 g、9.1 mmol) をトルエンで (2 回) 共沸した。残渣を無水 D C M (30 mL) 及びピリジン (3.6 g、45.5 mmol) に溶解した。溶液を - 35 まで冷却し、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5.66 g、20.1 mmol) を 10 分間かけて滴加した。混合物を R T までゆっくりと昇温し、次いで R T で 1.5 時間攪拌した。反応を水によりクエンチし、混合物を炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を無水 M g S O₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をシリカゲルによって 40 精製し、3 - 7 (5.5 g、75%) を黄色発泡体として得た。

【0298】

化合物 3 - 7 (5.5 g、6.77 mmol) を無水 D M F (20 mL) に溶解した。溶液を 0 まで冷却し、次いで N a H (鉱油中 60%、0.3 g、7.44 mmol) で処理した。混合物を R T で 1 時間攪拌した。L i C l (0.86 g、20.3 mmol) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を真空で蒸発させて、粗 3 - 8 を得た。これを次工程に直接使用した。

【0299】

T H F (40 mL) 中の 3 - 8 の溶液に、N a O H (2.0 N、5.5 mL) を加え、混合物を R T で 2 時間攪拌した。溶媒を低圧で蒸発させた後、残渣を D C M (40 mL) に溶解した。溶液を飽和 N H₄C l 水溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を無水 M g S O₄ 50

で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をシリカゲルによって精製し、3 - 9 (3 . 7 5 g、8 3 %) を得た。

【 0 3 0 0 】

D C M (3 0 m L) 中の 3 - 9 (3 . 7 5 g、6 . 6 m m o l) 及びイミダゾール (0 . 6 7 6 g、9 . 9 m m o l) の溶液に、T B S C l (1 . 1 g、7 . 3 m m o l) 及び A g N O ₃ (1 . 6 8 g、9 . 9 m m o l) を加え、混合物を R T で終夜撹拌した。固体をろ別後、ろ液を飽和 N a ₂ C O ₃ 水溶液で洗浄した。有機層を飽和 N H ₄ C l 水溶液で洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をシリカゲルによって精製し、3 - 1 0 (2 . 7 g、6 0 %) を黄色固体として得た。

【 0 3 0 1 】

M e C N 中の 3 - 1 0 (2 . 2 5 g、3 . 3 m m o l) の溶液に、D M A P (0 . 8 g、6 . 6 m m o l) 及び T E A (0 . 6 7 g、6 . 6 m m o l) を加え、混合物を R T で 1 0 分間撹拌した。混合物を T P S C l (2 . 0 g、6 . 6 m m o l) で処理し、次いで 3 0 分間撹拌した。N H ₃ · H ₂ O (2 0 m L) を加え、溶液を 1 時間撹拌した。混合物を低圧で蒸発させ、残渣をシリカゲルによって精製し、3 - 1 1 (2 . 0 g、8 8 %) を得た。

10

【 0 3 0 2 】

無水 D C M (4 0 m L) 中の 3 - 1 1 (2 . 6 g、3 . 8 2 m m o l) 及びコリジン (1 . 4 g、1 1 . 5 m m o l) の溶液に、D M T r C l (3 . 8 8 g、1 1 . 5 m m o l) 及び A g N O ₃ (1 . 9 5 g、1 1 . 5 m m o l) を 0 で加えた。混合物を N ₂ 下、R T で 2 時間撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を低圧で蒸発させた。残渣をシリカゲルによって精製し、3 - 1 2 (2 . 8 g、7 5 %) を淡黄色オイルとして得た。

20

【 0 3 0 3 】

T H F 中の 3 - 1 2 (2 . 5 g、2 . 5 4 m m o l) 及び T B A F (0 . 7 3 g、2 . 8 m m o l) の混合物を R T で 2 時間撹拌した。混合物を低圧で蒸発させ、残渣をシリカゲルによって精製し、3 - 1 3 (1 . 9 g、8 6 %) を得た。

【 0 3 0 4 】

化合物 3 - 1 3 (1 . 5 g、1 . 5 3 m m o l) を C H ₃ C O O H (8 0 %、2 0 m L) に溶解した。混合物を 6 0 ~ 7 0 で 2 時間撹拌した。反応を M e O H によりクエンチし、混合物を低圧で濃縮した。残渣をシリカゲルによって精製し、3 (0 . 3 2 g、7 0 %) を白色固体として得た。M S (E S I) : m / z : 2 9 3 . 9 [M + H] ⁺。

30

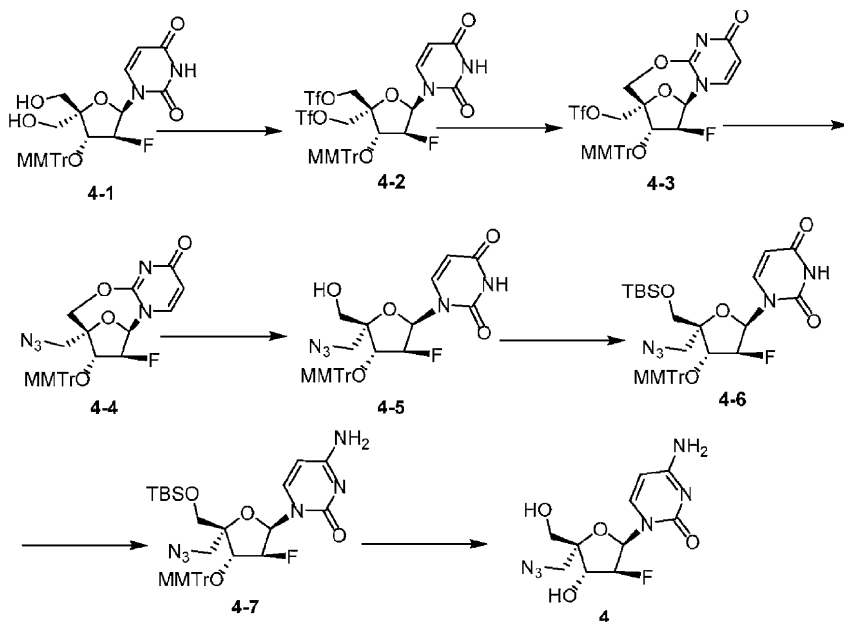
【 0 3 0 5 】

(実施例 4)

化合物 4 の調製

【 0 3 0 6 】

【化 8 7】



10

【0307】

DCM (25 mL) 中の 4-1 (2.8 g、5.21 mmol) の攪拌溶液に、ピリジン (2.1 g、26.07 mmol) を 25℃ で加えた。溶液を -35℃ まで冷却し、次いで TlF₂O (3.2 g、11.47 mmol) を滴加した。混合物を -35℃ ~ 25℃ で 2 時間攪拌した。反応を 25℃ で H₂O によりクエンチした。混合物を DCM で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1 ~ 0 : 1) によって精製した。化合物 4-2 (3.0 g、71.5%) は、黒褐色固体として得られた。

20

【0308】

DCM (30 mL) 中の 4-2 (3.0 g、3.72 mmol) の溶液に、TEA (755 mg、7.45 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1 ~ 1 : 1) によって精製した。化合物 4-3 (2.2 g、69%) は、黒褐色固体として得られた。

30

【0309】

DMF (20 mL) 中の 4-3 (2 g、3.02 mmol) の溶液に、NaN₃ (785 mg、12.08 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を EA (40 mL) で希釈した。溶液を食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。有機層を減圧下で濃縮した。粗 4-4 (1.7 g) を、更に精製することなく次工程で使用した。

【0310】

THF (17 mL) 中の 4-4 (1.7 g、粗) の溶液に、NaOH (2 M、2 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 5 時間攪拌した。混合物を H₂O で希釈し、EA (40 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を NH₄Cl で洗浄し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 8 : 1 ~ 2 : 1) によって精製した。化合物 4-5 (719 mg、41.1%) は、淡茶色固体として得られた。

40

【0311】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 4-5 (719 mg、1.25 mmol) の溶液に、イミダゾール (299 mg、4.38 mmol) 及び TBSCl (472 mg、3.13 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂ (20 mL で 3 回) で抽出した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 8 : 1 ~ 3 : 1) によって精製した。化合物 4-6 (640 mg、74.2%) は、淡黄色固体として得られた。

50

【0312】

MeCN (6 mL) 中の 4 - 6 (640 mg、0.93 mmol) の溶液に、DMA P (284 mg、2.32 mmol)、TEA (235 mg、2.32 mmol)、及び塩化 2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル (704 mg、2.32 mmol) を加えた。混合物を 25 で 1 時間撹拌した。NH₃・H₂O (5 mL) を加え、混合物を 25 で 1 時間撹拌した。混合物を H₂O で希釈し、EA (20 mL で 3 回) で抽出した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1 ~ 1 : 1) によって精製した。化合物 4 - 7 (461 mg、72.1%) は、淡黄色固体として得られた。

【0313】

HCOOH (4 mL) 中の 4 - 7 (250 mg、363.98 μmol) の溶液を 50 で 16 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を MeOH (3 mL) に溶解した。NH₃/MeOH (7 M、1 mL) を加え、混合物を 25 で 4 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 10 : 1) によって精製した。化合物 4 (85 mg、77%) は、白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z : 301.1 [M + H]⁺。

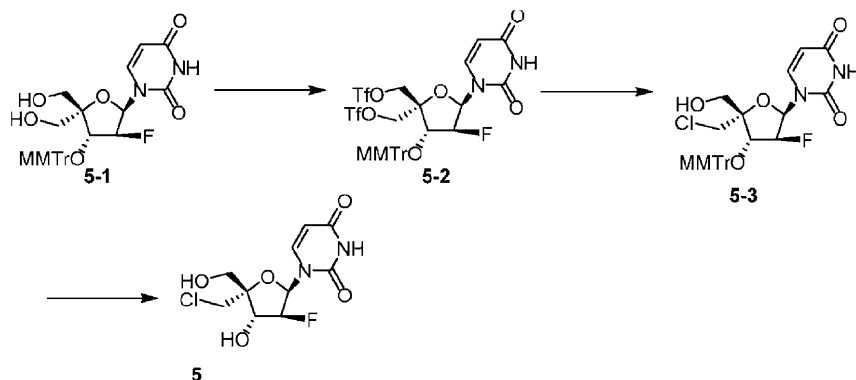
【0314】

(実施例 5)

化合物 5 の調製

【0315】

【化 88】



【0316】

無水 DCM (10.00 mL) 中の 5 - 1 (2.00 g、1.82 mmol、1.00 当量) の氷冷溶液に、ピリジン (1.44 g、18.23 mmol、10.00 当量) を加えた。DCM (3.50 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメチルスルホニル (1.18 g、4.19 mmol、2.30 当量) の溶液を 0 で滴加した。混合物を 0 で 0.5 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 20% EA) によって精製し、5 - 2 (2.00 g、67.61%) を白色固体として得た。

【0317】

無水 DMF (10.00 mL) 中の 5 - 2 (2.00 g、1.23 mmol、1.00 当量) の溶液に、NaH (59 mg、1.48 mmol、1.20 当量) を N₂ 下、0 で加えた。混合物を 20 で 1 時間撹拌した。混合物を LiCl (156 mg、3.69 mmol、3.00 当量) で 0 で処理した。反応物を 20 で 2 時間撹拌した。混合物を EA (50 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 溶液で洗浄した。溶液を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を更に精製することなく次工程で使用した。

【0318】

残渣を THF (10.00 mL) に溶解した。混合物を NaOH 溶液 (1 M、1.35 mL、1.10 当量) で 20 で処理した。混合物を同温で 1 時間撹拌した。反応物を EA (30 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 溶液で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥

10

20

30

40

50

し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE中30%EA）によって精製し、5-3（740mg、53.05%）を白色固体として得た。

【0319】

化合物5-3（300mg、529.10 μ mol、1.00当量）を80%CHOOH（10.00mL）に溶解し、混合物を20℃で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM中5%MeOH）によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC（中性条件）によって精製し、5（71mg、45.54%）を白色固体として得た。MS（ESI）： m/z ：295 [M+H]⁺。

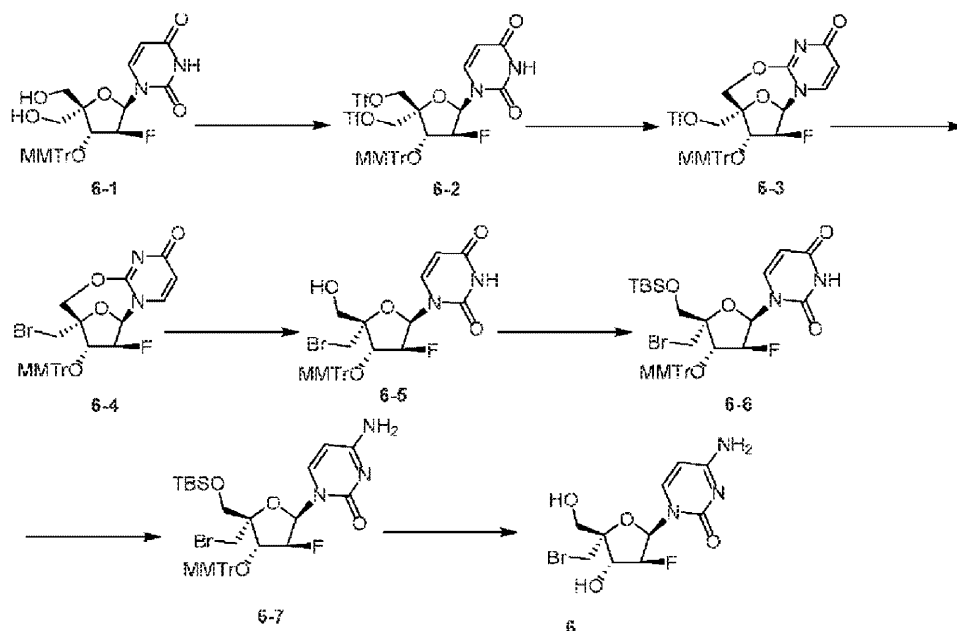
【0320】

（実施例6）

化合物6の調製

【0321】

【化89】



【0322】

DCM（25mL）中の6-1（2.9g、5.21mmol）の溶液に、ピリジン（2.1g、26.07mmol）を25℃で加えた。溶液を-35℃まで冷却し、次いでTf₂O（3.2g、11.47mmol）を滴加した。混合物を-35℃～25℃で2時間撹拌した。反応をH₂Oによりクエンチし、DCM（50mLで3回）で抽出した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA=10：1～0：1）によって精製した。化合物6-2（3.0g、71.5%）は、黒褐色固体として得られた。

【0323】

DCM（30mL）中の6-2（3.0g、3.72mmol）の溶液に、TEA（755mg、7.45mmol）を加えた。混合物を25℃で6時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA=5.1～1：1）によって精製した。化合物6-3（2.2g、69%）は、黒褐色固体として得られた。

【0324】

DMF（7mL）中の6-3（730mg、1.10mmol）の溶液に、LiBr（287mg、3.30mmol）を加えた。混合物を25℃で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗6-4（653mg）を、更に精製することなく次工程で使用した。

【0325】

THF (6 mL) 中の 6 - 4 (653 mg、1.10 mmol) の溶液に、NaOH 溶液 (2 M、600 μ L) を加えた。混合物を 25 $^{\circ}$ C で 6 時間撹拌した。溶媒を低圧で蒸発させた後、残渣を EA (40 mL) に溶解し、飽和 NH₄Cl 溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1 ~ 2.5 : 1) によって精製した。化合物 6 - 5 (281 mg、41.7%) は、淡黄色固体として得られた。

【0326】

ピリジン (2.5 mL) 中の 6 - 5 (281 mg、459 μ mol) の溶液に、TBSCl (121 mg、804 μ mol) 及びイミダゾール (78 mg、1.15 mmol) を 25 $^{\circ}$ C で加えた。混合物を 60 $^{\circ}$ C で 4 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂ (20 mL) で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、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 = 5 : 1 ~ 1 : 1) によって精製した。化合物 6 - 6 (204 mg、61.1%) は、淡黄色固体として得られた。

10

【0327】

無水 MeCN (1.5 mL) 中の 6 - 6 (204 mg、281 μ mol) の溶液に、塩化 2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニル (213 mg、702 μ mol)、DMA P (85 mg、702 μ mol)、及び TEA (71 mg、702 μ mol) を 25 $^{\circ}$ C で加えた。混合物を 25 $^{\circ}$ C で 2 時間撹拌した。NH₃ · H₂O (3 mL) を加え、混合物を 1 時間撹拌した。混合物を EA で希釈し、水で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1 ~ 0 : 1) によって精製した。化合物 6 - 7 (180 mg、88.3%) は、淡黄色固体として得られた。

20

【0328】

HCOOH (1 mL) 中の 6 - 7 (180 mg、248.36 μ mol) の溶液を 25 ~ 50 $^{\circ}$ C で 17 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を MeOH (2 mL) 及び NH₃ / MeOH (7 M、800 μ L) に溶解した。混合物を 25 $^{\circ}$ C で 1 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 30 : 1 ~ 10 : 1) によって精製した。化合物 6 (76 mg、90.2%) は、白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z : 677.1 [2M + H]⁺。

30

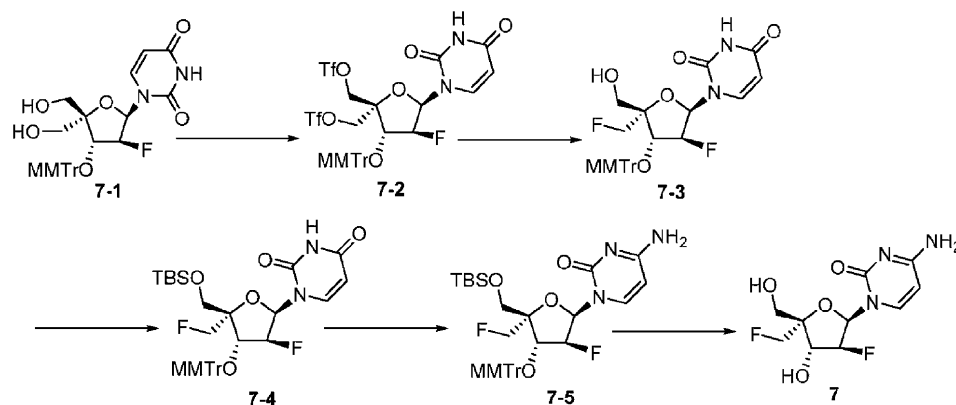
【0329】

(実施例 7)

化合物 7 の調製

【0330】

【化 90】



40

【0331】

DCM (10 mL) 中の 7 - 1 (1.0 g、1.8 mmol) の溶液に、ピリジン (1.4 g、18.2 mmol) 及び Tf₂O (1.1 g、40 mmol) を 0 $^{\circ}$ C で滴加した。混合物を 0 $^{\circ}$ C で 1 時間撹拌した。反応を H₂O (30 mL) により 0 $^{\circ}$ C でクエンチした。混合物を DCM (20 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し

50

ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE中10%EA）によって精製し、7-2（1.2g、1.4mmol、77%）を黄色固体として得た。

【0332】

CH₃CN（5mL）中の7-2（1.2g、1.4mmol）溶液に、TBAF（1M、7mL）を加えた。混合物を20℃で12時間撹拌した。NaOH（水溶液）（1M、3mL）を加え、混合物を20℃で1時間撹拌した。反応を、飽和NH₄Cl溶液（40mL）により0℃でクエンチした。混合物をEtOAc（30mLで2回）抽出した。合わせた有機層を食塩水（75mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE中10%EA）によって精製し、7-3（500mg、908μmol、63%）を白色固体として得た。

10

【0333】

DMF（8mL）中の7-3の溶液に、イミダゾール（99mg、1.5mmol）及びTBSCl（219mg、1.5mmol）を加えた。混合物を20℃で3時間撹拌した。反応を20℃で飽和NaHCO₃水溶液（30mL）によりクエンチした。混合物をEtOAc（30mLで2回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE中10%EA）によって精製し、7-4（370mg、556μmol、77%）を白色固体として得た。

20

【0334】

CH₃CN（2.6mL）中の7-4（370mg、557μmol）の溶液に、DMAP（170mg、1.4mmol）、TEA（141mg、1.4mmol）、及びTPSCl（410mg、1.4mmol）を加えた。混合物を20℃で2時間撹拌した。NH₃・H₂O（2.3mL）を加え、混合物を20℃で1時間撹拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液（20mL）により20℃でクエンチした。混合物をH₂O（10mL）で希釈し、EtOAc（20mLで2回）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（30mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM中10%MeOH）によって精製し、7-5（300mg、452μmol、81%）を白色固体として得た。

30

【0335】

化合物7-5をHCOOH（80%）に溶解し、混合物を12℃で20時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC（水中0.1%NH₄HCO₃及びCH₃CN）によって精製し、7（71mg、45%）を白色固体として得た。MS（ESI）：m/z：278 [M+H]⁺。

【0336】

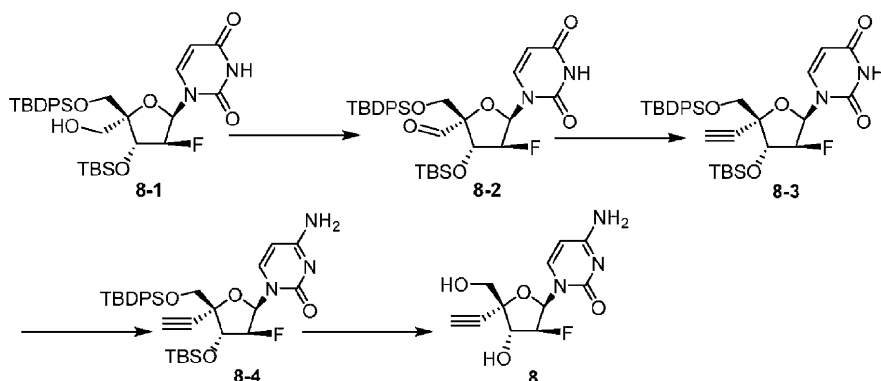
（実施例8）

化合物8の調製

【0337】

【化91】

40



【0338】

50

DCM (12 mL) 中の 8 - 1 (1.5 g、2.4 mmol) の溶液に、Des s - M a r t i n (1.5 g、3.6 mmol) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1.5 時間 10
撹拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 水溶液：飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (30 mL : 30 mL)
) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合
わせた有機層を食塩水 (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃
縮して粗 8 - 2 (1.50 g) を得た。これを更に精製することなく次工程で使用した。

【0339】

CH₃CN (10 mL) 中の K₂CO₃ (1.7 g、12.0 mmol) 及び TsN₃ (9
43 mg、4.9 mmol) の溶液に、CH₃COCH₂PO(OMe)₂ (793 mg、
4.9 mmol) を加えた。混合物を 20 で 2 時間撹拌した。MeOH (10 mL) 中 10
の 8 - 2 (1.5 g、2.4 mmol) の溶液を加え、混合物を 20 で 12 時間撹拌し
た。反応を H₂O (70 mL) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (70
mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂
SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー
(PE 中 15% EA) によって精製し、8 - 3 (1.1 g、1.8 mmol、73%)
を白色固体として得た。

【0340】

CH₃CN (4 mL) 中の 8 - 3 (500 mg、802 μmol) の溶液に、TEA (203 mg、
2.0 mmol)、DMAP (245 mg、2.0 mmol)、及び TPSCl (592 mg、2.0 mmol) を加えた。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。N 20
H₃・H₂O (3 mL) を加え、混合物を 20 で 2 時間撹拌した。反応を飽和 NaHCO₃
水溶液 (30 mL) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (30 mL で 2
回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、
ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10
% MeOH) によって精製し、8 - 4 (450 mg、90%) を白色固体として得た。

【0341】

MeOH (20 mL) 中の 8 - 4 (450 mg、722 μmol) の溶液に、NH₄F
(535 mg、14.5 mmol) を加えた。混合物を 80 で 12 時間撹拌した。混合
物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (水中 0.1% NH₄HCO₃ 及び CH₃CN
) によって精製し、8 (65 mg、241 μmol、33%) を白色固体として得た。M 30
S (ESI) : m/z : 270 [M + H]⁺。

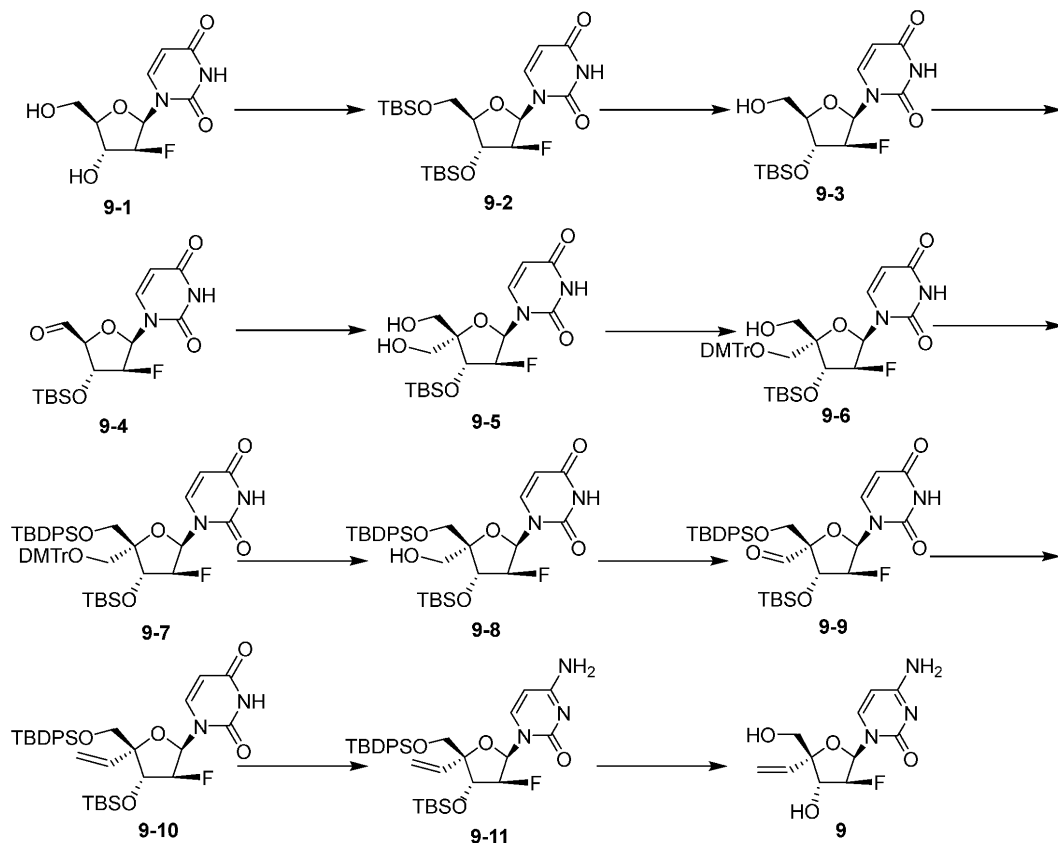
【0342】

(実施例 9)

化合物 9 の調製

【0343】

【化 9 2】



10

20

【 0 3 4 4 】

DMF (160.0 mL) 中の 9-1 (20.0 g、81.2 mmol) の溶液に、イミダゾール (22.1 g、324.9 mmol) 及び TBSCl (49 g、324.9 mmol) を加えた。混合物を 25 で 12 時間撹拌した。溶液を EA (100 mL) で希釈し、H₂O 及び食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 5% EA) によって精製し、9-2 (39.0 g、粗) を黄色固体として得た。

30

【 0 3 4 5 】

THF (86.0 mL) 中の 9-2 (20.0 g、42.2 mmol) の溶液に、H₂O (379.6 mg、21.07 mmol) 及び HOAc (97.9 g、1.6 mmol) を加え、溶液を 80 で 12 時間撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 4% CH₃OH : CH₃OH) によって精製し、9-3 (12.2 g、33.8 mmol、80.3%) を黄色オイルとして得た。

【 0 3 4 6 】

MeCN (180.0 mL) 中の 9-3 (13.0 g、36.07 mmol) の溶液に、IBX (20.2 g、72.1 mmol) を加えた。混合物を 80 で 1 時間撹拌した。沈殿をろ別し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。9-4 (13.0 g、粗) を得て、粗生成物は、精製することなく次工程に直接使用した。

40

【 0 3 4 7 】

1,4-ジオキサン (140.0 mL) 中の 9-4 (13.0 g、36.3 mmol) の溶液に、HCHO (11.8 g、145.1 mmol) 及び NaOH (2 M、27.2 mL) を加えた。混合物を 25 で 2 時間撹拌し、次いで AcOH により中和して pH = 7 とした。混合物を EtOH (90.0 mL) 及び NaBH₄ (8.2 g、217.6 mmol) で処理し、次いで 25 で 1 時間撹拌した。反応を飽和 NH₄Cl 溶液により 0 でクエンチし、次いで EtOAc で希釈した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラ

50

フィー (DCM 中 4 % CH_3OH) によって精製し、9 - 5 (7.9 g、20.2 mmol、55.8 %) を白色固体として得た。

【0348】

ピリジン (11.0 mL) 中の 9 - 5 (7.0 g、17.9 mmol) の溶液に、DCM (45.0 mL) 及び DMTrCl (7.3 g、21.5 mmol) を加えた。混合物を 0 で 40 分間攪拌した。反応を CH_3OH (50 mL) により 0 でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 50 % EA) によって精製し、9 - 6 (8.0 g、64.4 %) を白色固体として得た。

【0349】

DCM (150.0 mL) 中の 9 - 6 (9.0 g、13.0 mmol) の溶液に、イミダゾール (3.5 g、51.9 mmol)、 AgNO_3 (6.6 g、38.9 mmol) 及び TBDPSCl (27.0 g、38.9 mmol) を加えた。混合物を 25 で 4 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 33 % EA) によって精製し、9 - 7 (10.1 g、83.5 %) を白色固体として得た。

【0350】

DCM (40.0 mL) 中の 9 - 7 (12.0 g、12.9 mmol) の溶液に、TFA (1.5 g、12.9 mmol) 及び Et_3SiH (5.8 g、50.2 mmol) を加えた。混合物を 25 で 30 分間攪拌した。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液により 25 でクエンチし、次いで DCM で希釈した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を精製し、9 - 8 (7.5 g、92.5 %) を白色固体として得た。

【0351】

DCM (8.0 mL) 中の 9 - 8 (1.1 g、1.7 mmol) の溶液に、Desse-Martin (1.5 g、3.5 mmol) を加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及び飽和 NaHCO_3 水溶液により 25 でクエンチし、 EtOAc (40 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物 9 - 9 (1.1 g、粗) を、更に精製することなく次工程で使用した。

【0352】

THF (5.0 mL) 中の PPh_3Br (2.5 g、7.1 mmol) の溶液に、n-BuLi (2.5 M、2.8 mL) を N_2 下、-78 で加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌した。THF (5.0 mL) 中の 9 - 9 (1.1 g、1.8 mmol) の溶液を N_2 下、0 で滴加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液により 25 でクエンチし、次いで EtOAc で希釈した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 20 % EA) によって精製し、9 - 10 (700 mg、63.3 %) を白色固体として得た。

【0353】

MeCN (3.0 mL) 中の 9 - 10 (350 mg、0.56 mmol) の溶液に、TPSCl (363 mg、1.2 mmol)、 Et_3N (124 mg、1.2 mmol) 及び DMAp (150.5 mg、1.2 mmol) を加えた。混合物を 25 で 3 時間攪拌した。混合物を $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9.1 g、259.6 mmol) により 25 で処理し、次いで 2 時間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液により 25 でクエンチし、次いで EtOAc で希釈した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 20 % EA) によって精製し、9 - 11 (270.0 mg、77.3 %) を白色固体として得た。

【0354】

MeOH (10.0 mL) 中の 9 - 11 (270 mg、0.4 mmol) の溶液に、N

10

20

30

40

50

H_4F (320 mg、8.6 mmol) を加えた。混合物を 80 で 10 時間撹拌した。その反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (中性条件) によって精製し、9 (54 mg、46.0%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z : 272.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

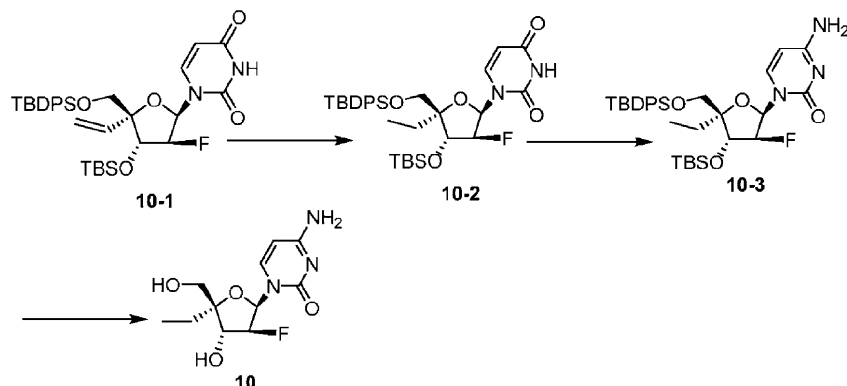
【0355】

(実施例 10)

化合物 10 の調製

【0356】

【化 93】



10

20

【0357】

MeOH (10.0 mL) 中の 10-1 (350 mg、0.56 mmol) の溶液に、Pd/C (0.1 g) を N_2 下で加えた。懸濁液を脱気し、 H_2 でパージした (3 回)。混合物を H_2 下、25 で 2 時間撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物は、更に精製することなく次工程で直接使用した。化合物 10-2 (340 mg、96.8%) は、白色固体として得られた。

【0358】

MeCN (5.0 mL) 中の 10-2 (340 mg、0.54 mmol) の溶液に、TPSCl (361 mg、1.2 mmol)、DMAPI (146 mg、1.2 mmol)、及び Et_3N (121 mg、1.2 mmol) を加えた。混合物を 25 で 3 時間撹拌した。混合物を $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.5 g、129.8 mmol) により 25 で処理し、次いで 2 時間撹拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液により 25 でクエンチした。混合物を EtOAc で希釈した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 20% EA) によって精製し、10-3 (270 mg、79.5%) を白色固体として得た。

30

【0359】

MeOH (10.0 mL) 中の 10-3 (270 mg、0.43 mmol) の溶液に、 NH_4F (319 mg、8.6 mmol) を加えた。混合物を 80 で 10 時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (中性条件) によって精製し、10 (78 mg、66.2%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z : 274.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

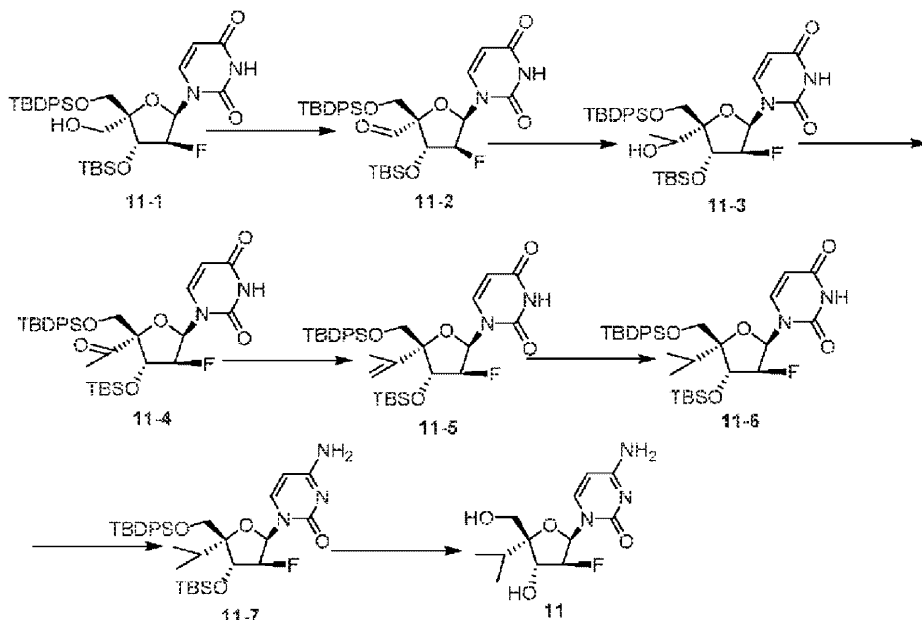
【0360】

(実施例 11)

化合物 11 の調製

【0361】

【化 9 4】



10

【 0 3 6 2】

DCM (12 mL) 中の 11-1 (1.5 g、2.4 mmol) の溶液に、Des - Martin (1.5 g、3.6 mmol) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1.5 時間撹拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 水溶液：飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 930 mL：30 mL) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して粗 11-2 (1.50 g) を得た。これを更に精製することなく次工程で使

20

【 0 3 6 3】

THF (8 mL) 中の 11-2 (1.0 g、1.6 mmol) の溶液に、CH₃MgBr (3 M、1.6 mL) を 0 で滴加した。混合物を 0 で 0.5 時間撹拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液により 0 でクエンチした。混合物を EtOAc (70 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 15% EA) によって精製し、11-3 (900 mg、88%) を白色固体として得た。

30

【 0 3 6 4】

DCM (10 mL) 中の 11-3 (900 mg、1.4 mmol) の溶液に、Des - Martin (1.1 g、2.8 mmol) を加えた。混合物を 20 で 2 時間撹拌した。反応を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液：飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL：30 mL) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (40 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (70 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して粗 11-4 (850.00 mg) を得た。これを更に精製することなく次工程で使

40

【 0 3 6 5】

THF (2.7 mL) 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (3.4 g、9.4 mmol) の溶液に、t-BuOK (1 M、9.3 mL) を 0 で滴加した。混合物を 20 で 1 時間撹拌した。THF (3 mL) 中の 11-4 (850 mg、1.3 mmol) の溶液を 20 で加えた。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (35 mL) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (30 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (70 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 20% EA) によって精製し、11-5 (650 mg、76%) を白色固体として得た。

50

【0366】

EtOAc (20 mL) 中の 11-5 (500 mg、782 μmol) 及び Pd/C (270 mg) の混合物を脱気し、 H_2 でパージし (3 回)、次いで混合物を H_2 下、20 で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗 11-6 (500.00 mg) が得られ、これを更に精製することなく次工程に用いた。

【0367】

CH_3CN (7 mL) 中の 11-6 (500 mg、780 μmol) の溶液に、TEA (197 mg、1.9 mmol)、DMAP (238 mg、1.9 mmol)、及び TPSCl (575 mg、1.9 mmol) を 20 で加えた。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7 mL) を加え、混合物を 20 で 1 時間撹拌した。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (30 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 20% MeOH) によって精製し、11-7 (400 mg、80%) を白色固体として得た。

10

【0368】

MeOH (10 mL) 中の 11-7 (400 mg、625 μmol) の溶液に、 NH_4F (695 mg、18.8 mmol) を 80 で加えた。混合物を 80 で 12 時間撹拌した。混合物をろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (水中 0.1% NH_4HCO_3 及び CH_3CN) によって精製し、11 (55 mg、191 μmol 、21%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z : 288 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

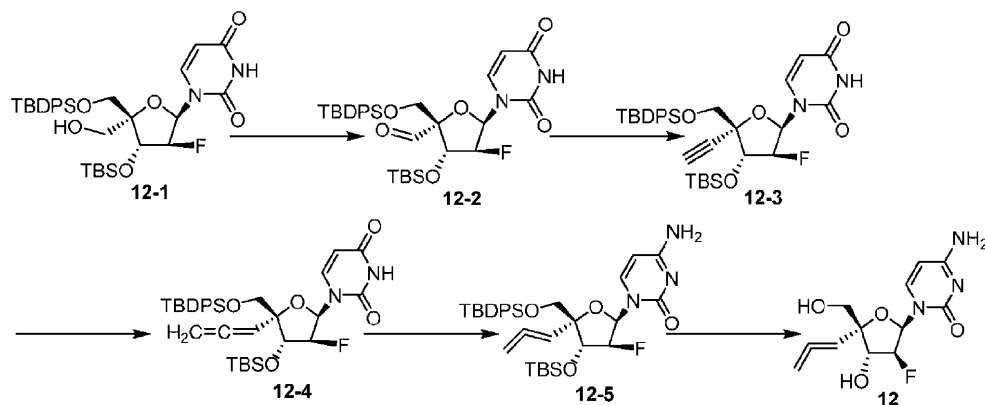
【0369】

(実施例 12)

化合物 12 の調製

【0370】

【化 95】



30

【0371】

DCM (12 mL) 中の 12-1 (1.5 g、2.4 mmol) の溶液に、Desse-Martin (1.5 g、3.6 mmol) を 0 で加えた。混合物を 20 で 1.5 時間撹拌した。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液: 飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30 mL: 30 mL) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して粗 12-2 (1.50 g) を得た。これを更に精製することなく次工程で利用した。

40

【0372】

CH_3CN (10 mL) 中の K_2CO_3 (1.7 g、12.0 mmol) 及び TsN_3 (943 mg、4.9 mmol) の溶液に、 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$ (793 mg、4.9 mmol) を加えた。混合物を 20 で 2 時間撹拌した。MeOH (10 mL) 中の 12-2 (1.5 g、2.4 mmol) の溶液を加え、混合物を 20 で 12 時間撹拌

50

した。反応を H_2O (70 mL) により20 でクエンチした。混合物を EtOAc (70 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中15% EA) によって精製し、12-3 (1.1 g、73%) を白色固体として得た。

【0373】

ジオキサン (4 mL) 中の12-3 (500 mg、802 μmol) の溶液に、 CuBr (57 mg、401 μmol)、 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (48 mg、1.6 mmol)、及びジイソプロピルアミン (203 mg、2.0 mmol) を加えた。混合物を140 で2.5時間撹拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) により15 でクエンチした。混合物を EtOAc (30 mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中15% EA) によって精製し、12-4 (350 mg、68%) を黄色固体として得た。

10

【0374】

CH_3CN (3 mL) 中の12-4 (350 mg、549 μmol) の溶液に、TEA (139 mg、1.4 mmol)、DMAP (167 mg、1.4 mmol)、及びTPSCl (405 mg、1.4 mmol) を加えた。混合物を15 で2時間撹拌した。 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 mL) を加え、混合物を15 で1時間撹拌した。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) により15 でクエンチした。混合物を EtOAc (20 mLで2回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中15% MeOH) によって精製し、12-5 (200 mg、57%) を白色固体として得た。

20

【0375】

MeOH (15 mL) 中の12-5 (200 mg、316 μmol) 溶液に、 NH_4F (350 mg、9.5 mmol) を80 で加えた。混合物を80 で12時間撹拌した。混合物をろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC (水中0.1% NH_4HCO_3 及び CH_3CN) によって精製し、12 (40 mg、44%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z : 284 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0376】

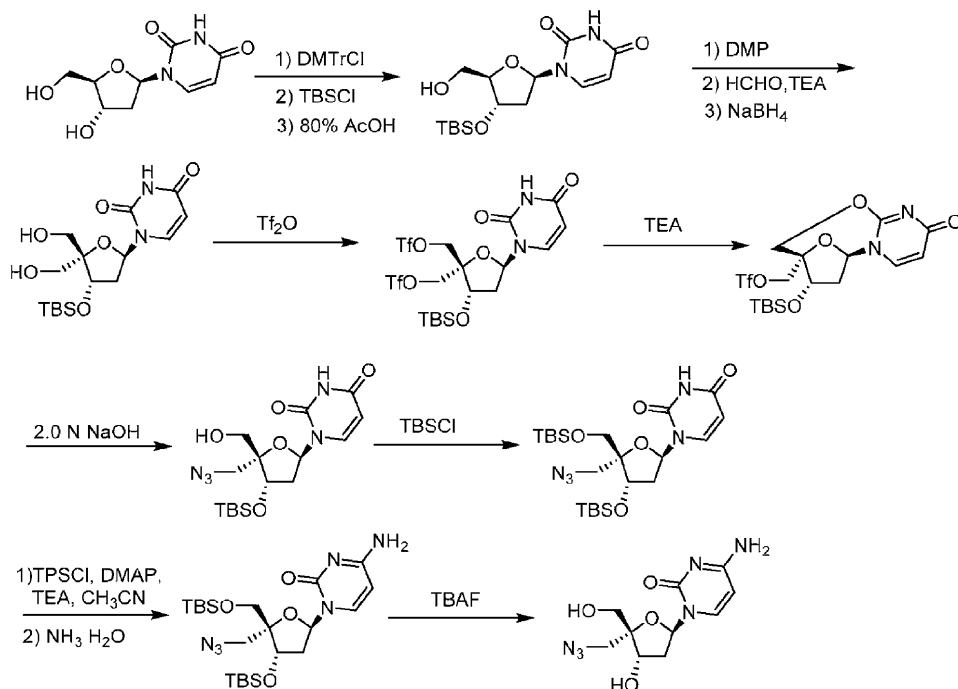
(実施例13)

化合物37の調製

30

【0377】

【化 9 6】



10

【 0 3 7 8】

20

化合物 37 は、上記のスキームに従って調製した。MS (ESI) : m/z : 283 .
1 [M + H]⁺。

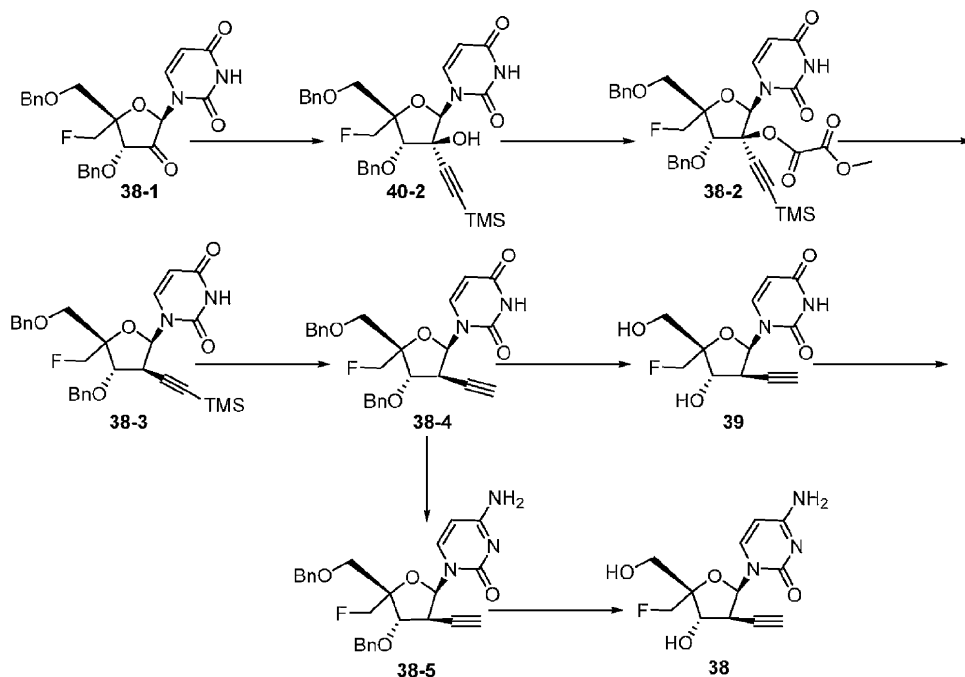
【 0 3 7 9】

(実施例 1 4)

化合物 38 及び 39 の調製

【 0 3 8 0】

【化 9 7】



30

40

【 0 3 8 1】

N₂ の不活性雰囲気下でパージかつ維持された 500 mL の三ツ口丸底フラスコに、THF (25 mL) 中のエチルトリメチルシラン (3.24 g、32.99 mmol、3.00 当量) の溶液を入れた。n-ブチルリチウム (13 mL、32.99 mmol、3.00 当量) を撹拌しながら -78 °C で滴加した。溶液を -78 °C で 20 分間撹拌した。こ

50

の溶液にTHF (25 mL) 中の38-1 (5 g、11.00 mmol、1.00 当量) の溶液を撹拌しながら-78 で滴加した。溶液を撹拌しながら-78 で2時間反応させた。反応を飽和NH₄Clの添加によってクエンチし、EAで抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、EA/PE (1:5~1:2) を用いるシリカゲルカラム上に付し、40-2 (2.5 g、41%) を黄色固体として得た。MS (ESI): m/z: 553 [M+H]⁺。

【0382】

N₂の不活性雰囲気でパージかつ維持された100 mLの丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の40-2 (400 mg、0.72 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。4-ジメチルアミノピリジン (176.8 mg、1.45 mmol、1.99 当量) をRTで加えた。次いで2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル (132.6 mg、1.08 mmol、及び1.49 当量) をRTで加えた。溶液をRTで1時間撹拌し、次いでCH₂Cl₂で希釈した。溶液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/CH₃OH (50:1~30:1) を用いるシリカゲルカラム上に付し、38-2 (200 mg、43%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z: 639 [M+H]⁺。

10

【0383】

N₂の不活性雰囲気でパージかつ維持された250 mLの丸底フラスコに、トルエン (50 mL) 中の38-2 (4.2 g、6.58 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。2,2'-アザビスイソブチロニトリル (2.16 g、13.15 mmol、2.02 当量) 及びトリブチル-3-スタニル (38.2 g、131.70 mmol、20.04 当量) をRTで加えた。溶液を110 で1時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/CH₃OH (100:1~50:1) を用いるシリカゲルカラム上に付し、38-3 (2.7 g、77%) を黄色固体として得た。MS (ESI): m/z: 537 [M+H]⁺。

20

【0384】

N₂の不活性雰囲気でパージかつ維持された250 mLの丸底フラスコに、CH₃OH (30 mL) 中の38-3 (2.7 g、5.03 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。炭酸カリウム (1.39 mg、9.98 mmol、1.99 当量) をRTで加えた。溶液をRTで1時間撹拌し、固体をろ別した。溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、EA/PE (1:10~1:1) を用いるシリカゲルカラム上に付し、38-4 (1.0 g、43%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z: 465 [M+H]⁺。

30

【0385】

N₂の不活性雰囲気でパージかつ維持された25 mLの丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の38-4 (200 mg、0.43 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。三塩化ホウ素 (0.12 mL、5.00 当量) を撹拌しながら-78 で滴加した。溶液をRTで1時間撹拌した。反応をCH₂Cl₂ (0.5 mL) の添加によってクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を分取HPLC (カラム、X Bridge C18、19*150 mm、5 µm、移動相A、水/0.05% TFA、移動相B、ACN、流速、20 mL/min、グラジエント、10分間で30% B~70% B、検出器、254 nm) によって精製し、39 (48.8 mg、40%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z: 285 [M+H]⁺。

40

【0386】

N₂の不活性雰囲気でパージかつ維持された25 mLの丸底フラスコに、MeCN (5 mL) 中の38-4 (300 mg、0.65 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。4-ジメチルアミノピリジン (157 mg、1.29 mmol、1.99 当量) 及びトリエチルアミン (196 mg、1.94 mmol、3.00 当量) をRTで加えた。次いで、塩化2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホン (587 mg、1.94 mmol、3.00 当量) をRTで加えた。溶液をRTで1時間撹拌した。水酸化アンモニウム (3 mL、28%) をRTで加え、次いでRTで1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮

50

した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (100 : 1 ~ 20 : 1) を用いるシリカゲルカラム上に付し、38-5 (205 mg、68%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z : 464 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0387】

N_2 の不活性雰囲気中でパージかつ維持された 25 mL の丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の 38-5 (200 mg、0.43 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。三塩化ホウ素 (0.12 mL、5.00 当量) を撹拌しながら -78 で滴下した。溶液を RT で 1 時間撹拌した。反応を CH_3OH でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を分取 HPLC (カラム、X Bridge C18、19 * 250 mm、5 μm 、移動相 A、水 / 10 mM NH_4HCO_3 、移動相 B、ACN、流速、30 mL/min、グラジエント、6.5 分間で 3% B ~ 9.5% B、検出器) によって精製し、38 (40.4 mg、33%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z : 284 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

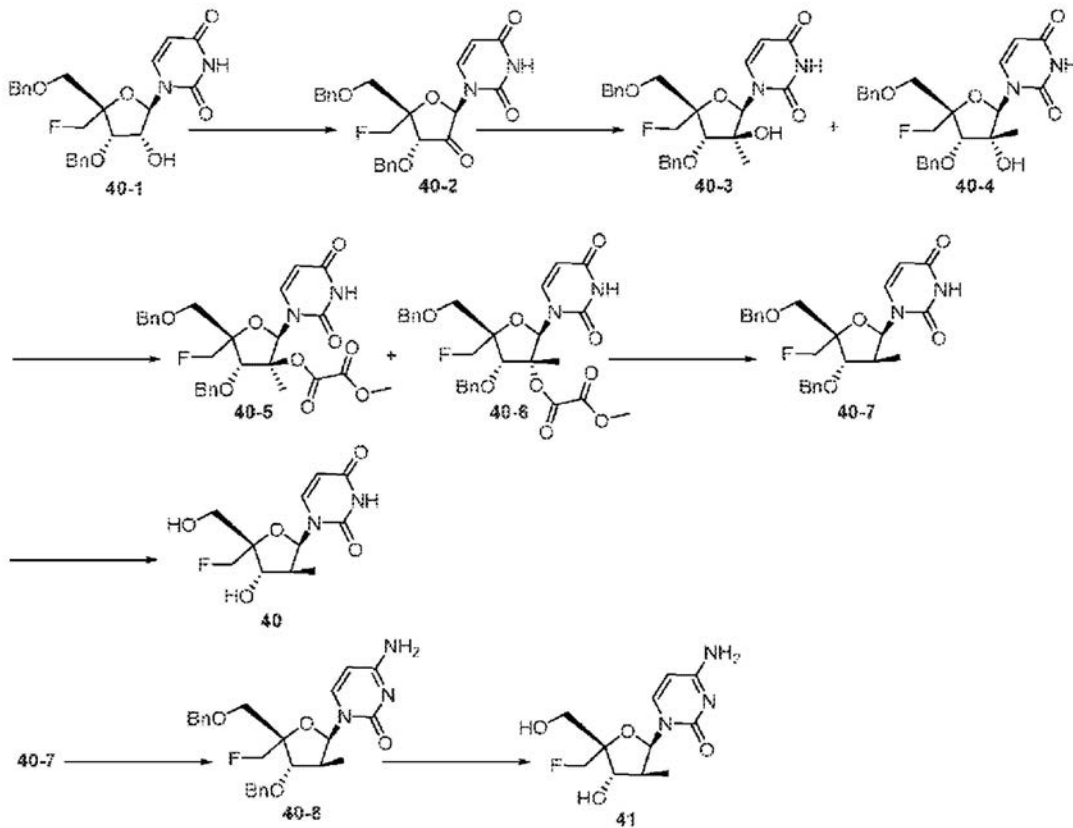
【0388】

(実施例 15)

化合物 40 及び 41 の調製

【0389】

【化 98】



20

30

40

【0390】

N_2 の不活性雰囲気中でパージかつ維持された 250 mL の丸底フラスコに、MeCN (130 mL) 中の 40-1 (13 g、28.48 mmol、1.00 当量、40-1 は、Kitano et al., Tetrahedron (1997) 53 (39) : 13315 - 13322 において提示されたように調製した) の溶液を入れた。2-ヨードキシ安息香酸 (16 g、57.14 mmol、2.00 当量) を RT で加え、次いで 80 で 2 時間撹拌した。混合物を冷却し、固体をろ別した。溶液を減圧下で濃縮し、40-2 (11 g、85%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z : 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0391】

50

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された100 mLの三ツ口丸底フラスコに、THF (20 mL)中の40-2 (1.8 g、3.96 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。臭化メチルマグネシウム (THF中1 M、25 mL、500当量)を撹拌しながら-78 で滴加した。次いで溶液を-30 で4時間撹拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL)の添加によってクエンチした。溶液をEA (50 mLで2回)で抽出した。有機層を合わせて、NaCl水溶液 (25 mLで1回)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1:1)を用いるシリカゲルカラム上に付し、40-3及び40-4 (1.2 g、64%、比率1:1)を白色固体として得た。MS (ESI): m/z: 471 [M+H]⁺。

【0392】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された50 mLの丸底フラスコに、MeCN (20 mL)中の40-3及び40-4 (混合物、比率1:1、1.2 g、2.55 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。4-ジメチルアミノピリジン (930 mg、7.61 mmol、3.00当量)を加えた。次いで2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル (635 mg、5.18 mmol、2.00当量)をRTで撹拌しながら滴加した。次いで溶液をRTで1時間撹拌した。溶液をEA (50 mL)で希釈し、次いで溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mLで1回)及びNaCl (25 mLで1回)で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して40-5及び40-6 (1.2 g、85%、混合物、比率1:1)を黄色固体として得た。MS (ESI): m/z: 557 [M+H]⁺。

【0393】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された100 mLの丸底フラスコに、トルエン (12 mL)中の40-5及び40-6 (混合物、比率1:1、1.2 g、2.16 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。水素化トリ-n-ブチルスズ (12.1 g、41.72 mmol、20.00当量)に続いて2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (708 mg、4.31 mmol、2.00当量)を加えた。溶液を110 で1時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/CH₃OH (50:1)を用いるシリカゲルカラム上に付した。粗生成物 (1.2 g)をフラッシュHPLC (カラム、XB-C18、250*50 mm、10 µm、移動相A、水/10 mmol/Lトリフルオロ酢酸、移動相B、アセトニトリル、グラジエント、45分間で5%B~40%B、検出器、254 nm)によって精製し、40-7 (600 mg、61%)を白色固体として得た。MS (ESI): m/z: 455 [M+H]⁺。

【0394】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された10 mLの丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (5 mL)中の40-7 (500 mg、1.10 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。三塩化ボラン (CH₂Cl₂中1 M、5 mL)を-78 で加えた。溶液を-30 で1時間撹拌した。反応をCH₃OH (2 mL)でクエンチした。溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物 (250 mg)を分取HPLC (カラム、X Bridge C18、19*150 mm、5 µm、移動相A、水/10 mmol/L炭酸アンモニウム、移動相B、アセトニトリル、グラジエント、15分間で5%B~15%B、検出器、254 nm)によって精製し、40 (76 mg、25%)を白色固体として得た。MS (ESI): m/z: 275 [M+H]⁺。

【0395】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された100 mLの丸底フラスコに、MeCN (20 mL)中の40-7 (1 g、2.20 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。4-ジメチルアミノピリジン (270 mg、2.21 mmol、1.00当量)、トリエチルアミン (670 mg、6.62 mmol、3.00当量)、及び塩化2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホン (2 g、3.00当量)を加え、溶液をRTで2時間撹拌した。NH₄OH水酸化物 (20 mL、8%)を加えた。その結果生じた溶液を撹拌しながら25 で更に2時間反応させた。溶液をEA (50 mL)で希釈し、水 (25 mL

10

20

30

40

50

で1回)及びNaCl水溶液(25mLで1回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/CH₃OH(50:1)を用いるシリカゲルカラム上に付し、40-8(600mg、60%)を白色固体として得た。MS(EI):m/z:454[M+H]⁺。

【0396】

Arの不活性雰囲気でパージかつ維持された50mLの丸底フラスコに、CH₂Cl₂(5mL)中の40-8(450mg、0.99mmol、1.00当量)の溶液を入れた。三塩化ボラン(CH₂Cl₂中1M、4.5mL)を撹拌しながら-78で滴加した。溶液を-30で1時間撹拌した。反応をCH₃OH(1mL)でクエンチし、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物(150mg)を分取HPLC(カラム、X Bridge C18、19*150mm、5μm、移動相A、水/10mmol/L炭酸アンモニウム、移動相B、アセトニトリル、グラジエント、10分間で5%B~85%B、検出器、254nm)によって精製し、41(73.5mg、27%)を白色固体として得た。MS(EI):m/z:274[M+H]⁺。

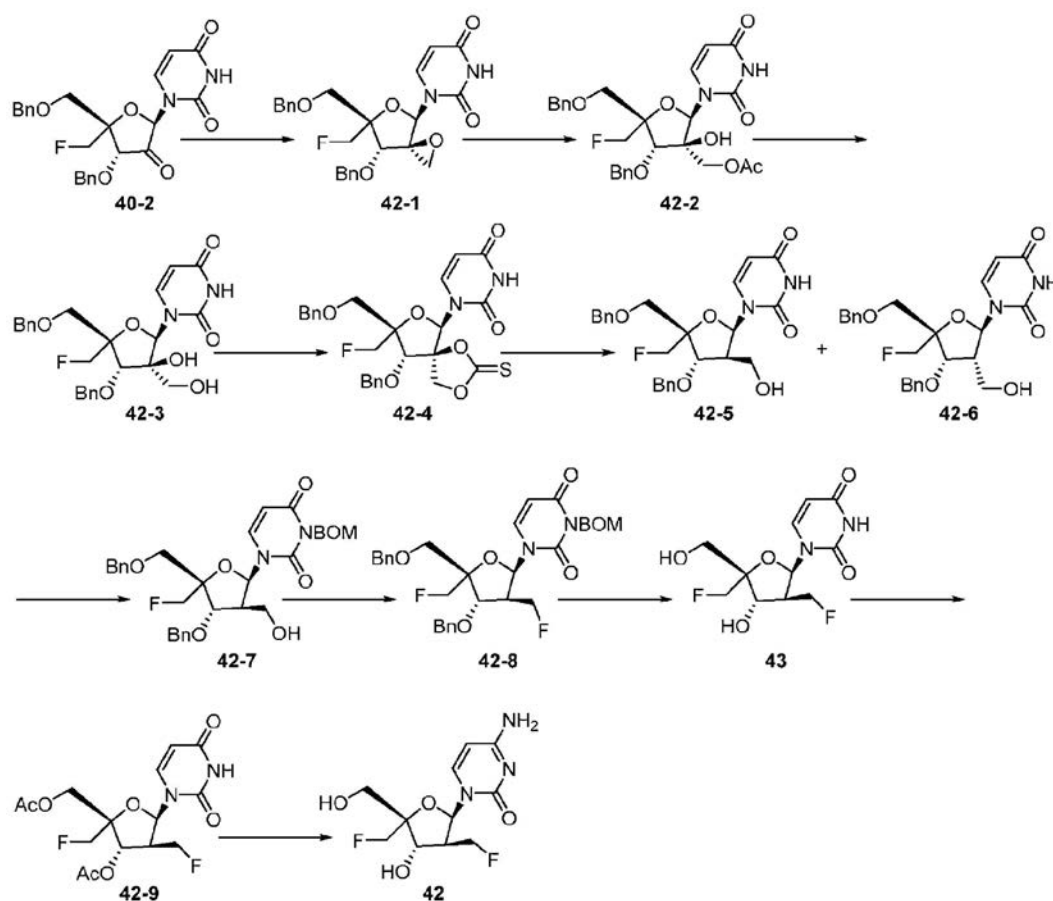
【0397】

(実施例16)

化合物42及び43の調製

【0398】

【化99】



【0399】

N₂の不活性雰囲気中パージかつ維持された2000mLの三口丸底フラスコに、DMF(600mL)、THF(20mL)、及びヨウ化トリメチルオキソスルホニウム(43.5g、197.66mmol、3.00当量)を入れた。NaH(5.41g、225.42mmol、2.00当量)を10で加えた。溶液をRTで1時間撹拌した。THF(200mL)中の40-2(30g、66.01mmol、1.00当量)の溶液を撹拌しながら0で滴加した。溶液を撹拌しながら0で1時間反応させた。反応

を NH_4Cl 水溶液でクエンチした。溶液を EA (1000 mLで2回)で抽出した。有機層を合わせて、 NaCl 水溶液 (1000 mLで1回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (30 : 1)を用いるシリカゲルカラム上に付し、42 - 1 (21.8 g、70%)を黄色オイルとして得た。MS (ESI) : m/z : 469 [M + H]⁺。

【0400】

N_2 の不活性雰囲気でパージかつ維持された1000 mLの丸底フラスコに、酢酸 (300 mL)中の42 - 1 (21.8 g、46.53 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。酢酸ナトリウム (35 g、426.65 mmol、2.00当量)をRTで加えた。溶液を120 で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (1000 mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mLで1回)及び NaCl 水溶液 (500 mLで1回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20 : 1)を用いるシリカゲルカラム上に付し、42 - 2 (14.8 g、60%)を黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z : 529 [M + H]⁺。

10

【0401】

N_2 の不活性雰囲気でパージかつ維持された500 mLの丸底フラスコに、 CH_3OH (200 mL)中の42 - 2 (20 g、37.84 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。ナトリウムメチラート (CH_3OH 中30%、4 mL)を加えた。溶液をRTで4時間攪拌した。反応を酢酸でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20 : 1)を用いるシリカゲルカラムに付し、42 - 3 (17.2 g、93%)を黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z : 487 [M + H]⁺。

20

【0402】

Ar の不活性雰囲気でパージかつ維持された500 mLの三ツ口丸底フラスコに、 MeCN (200 mL)中の42 - 3 (17 g、34.94 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール (10.45 g、58.64 mmol、3.00当量)を加えた。溶液を40 で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、 PE/EA (1 : 1)を用いるシリカゲルカラム上に付し、42 - 4 (13 g、70%)を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z : 529 [M + H]⁺。

【0403】

30

Ar の不活性雰囲気でパージかつ維持された500 mLの丸底フラスコに、トルエン (130 mL)中の42 - 4 (13 g、24.60 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル (8 g、48.72 mmol、2.00当量)及びトリブチル - 3 - スタニル (143 g、493.02 mmol、20.00当量)を加えた。溶液を110 で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20 : 1)を用いるシリカゲルカラム上に付し、42 - 5 (8 g、69%)及び42 - 6 (1 g、8.6%)を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z : 471 [M + H]⁺。

【0404】

40

Ar の不活性雰囲気でパージかつ維持された500 mLの三ツ口丸底フラスコに、THF (80 mL)中の42 - 5 (7.8 g、16.58 mmol、1.00当量)及び1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (5 g、32.84 mmol、2.00当量)の溶液を入れた。ベンジルクロロメチルエーテル (3.9 g、24.90 mmol、1.50当量)を攪拌しながら0 で滴加した。溶液を0 で2時間攪拌した。反応を CH_3OH でクエンチし、次いで減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (500 mL)で希釈し、水 (100 mLで1回)及び NaCl 水溶液 (100 mLで1回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20 : 1)を用いるシリカゲルカラム上に付し、42 - 7 (8.4 g、86%)を黄色オイルとして得た。MS (ESI) : m/z : 591 [M + H]⁺。

【0405】

50

A r の不活性雰囲気中でパージかつ維持された 100 mL の丸底フラスコに、トルエン (40 mL) 中の 42 - 7 (4 g、6.77 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (3.8 g、23.57 mmol、2.00 当量) を攪拌しながら 0 で滴加した。溶液を 60 で 4 時間攪拌した。反応を冷炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。溶液を E A (100 mL で 2 回) で抽出した。有機層を合わせて、N a C l 水溶液 (50 mL で 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、P E / E A (1 : 1) を用いるシリカゲルカラム上に付し、42 - 8 (1.2 g、30%) を黄色オイルとして得た。MS (ESI) : m / z : 593 [M + H]⁺。

【0406】

A r の不活性雰囲気中でパージかつ維持された 25 mL の丸底フラスコに、C H₂ C l₂ (5 mL) 中の 42 - 8 (500 mg、0.84 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。三塩化ホウ素 (C H₂ C l₂ 中 1 M、5 mL) を攪拌しながら - 78 で滴加した。次いで溶液を - 78 ~ - 30 で 3 時間攪拌した。反応を C H₃ O H でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (220 mg) を分取 H P L C (カラム、X B r i d g e C 18、19⁺ 150 mm、5 μm、移動相 A、水 / 10 mmol / L 炭酸アンモニウム、移動相 B、アセトニトリル、グラジエント、15 分間で 5% B ~ 15% B、検出器、254 nm) によって精製し、43 (42.2 mg、17%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m / z : 293 [M + H]⁺。

【0407】

A r の不活性雰囲気中でパージかつ維持された 100 mL の丸底フラスコに、ピリジン (5 mL) 中の 43 (500 mg、1.71 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。アセチルアセテート (2 mL) を加え、溶液を R T で 2 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を C H₂ C l₂ (100 mL) で希釈し、水 (50 mL で 1 回) 及び N a C l 水溶液 (50 mL で 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、E A / P E (1 : 1) を用いるシリカゲルカラム上に付し、42 - 9 (500 mg、78%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m / z : 377 [M + H]⁺。

【0408】

A r の不活性雰囲気中でパージかつ維持された 25 mL の丸底フラスコに、M e C N (5 mL) 中の 42 - 9 (500 mg、1.00 当量)、4 - ジメチルアミノピリジン (162 mg、1.33 mmol、1.00 当量)、及びトリエチルアミン (482 mg、4.76 mmol、3.00 当量) の溶液を入れ、塩化 2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホン (1.2 g、3.96 mmol、3.00 当量) を加え、溶液を R T で 2 時間攪拌した。N H₄ O H (5 mL、28%) を加え、溶液を R T で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を分取 H P L C (カラム、X B r i d g e C 18、19⁺ 150 mm、5 μm、移動相 A、水 / 10 mmol / L 水酸化アンモニウム、移動相 B、アセトニトリル、グラジエント、15 分間で 5% B ~ 10% B、検出器、254 nm) によって精製し、42 (63.2 mg、16%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m / z : 292 [M + H]⁺。

【0409】

(実施例 17)

化合物 44 の調製

【0410】

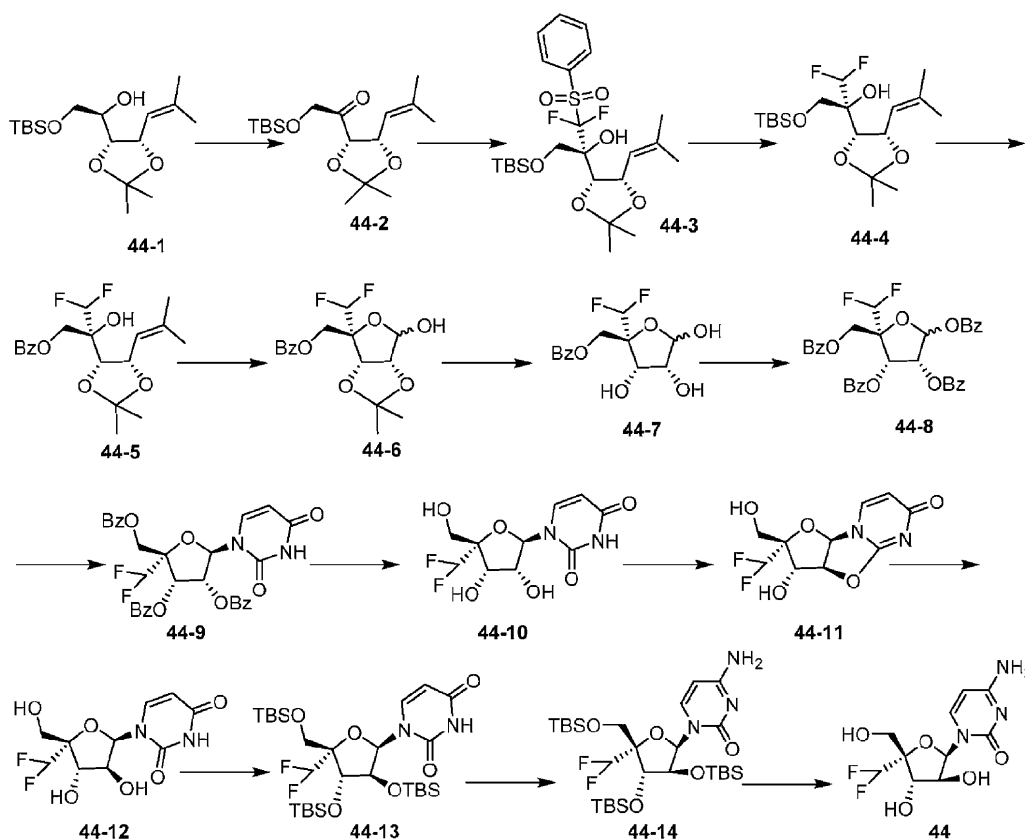
10

20

30

40

【化 1 0 0】



10

20

【 0 4 1 1】

無水MeCN(10mL)中の44-1(1g、3.03mmol、44-1は、Chen et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2002) 12(21):3093~3096において提示されたように調製した)の攪拌溶液に、IBX(1.27g、4.55mmol)をN₂下、RTで加えた。混合物を90℃で3時間攪拌した。固体をろ過によって除去し、ろ液を低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE中EtOAc、5%~10%)によって精製し、44-2(875mg、粗)を無色オイルとして得た。

30

【 0 4 1 2】

無水THF(10mL)中の44-2(870mg、2.65mmol)及びジフルオロメチルフェニルスルホン(712.5mg、3.71mmol)の攪拌溶液に、LiHMDS(THF中1.0M、4.2mL)をN₂下、-78℃で滴加した。-78℃で3時間攪拌後、溶液をRTで1時間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl(5mL)でクエンチした。有機相を分離し、水相をEtOAc(20mLで2回)で再抽出した。合わせた有機相を食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE中EtOAc、0.08%~2%)によって精製し、44-3(389mg、28.2%)を黄色オイルとして得た。

40

【 0 4 1 3】

44-3(389mg、0.74mmol)及びマグネシウム(164mg、6.72mmol)をDMF(5mL)、H₂O(0.5mL)、及びCH₃COOH(448mg、7.5mmol)の混合物にRTで溶解した。混合物をRTで12時間攪拌した。反応を冷水(2mL)でクエンチし、混合物をセライトによってろ過した。ろ液をEA(10mLで2回)で抽出した。合わせた有機層を、水(10mL)及び食塩水(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(PE中EA、0.08%~1%)によって精製し、44-4(95mg、33.42%)を淡黄色オイルとして得た。

【 0 4 1 4】

50

44-4 (10 g、26.3 mmol) を TBAF (1 M、THF 中 30 mL) に溶解した。混合物を RT で 4 時間攪拌し、反応は、TLC によって確認した。混合物を EA (250 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を、水 (100 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA 中 PE、2.5% ~ 10%) によって精製し、粗生成物 (5.1 g、75.3%) を黄色オイルとして得た。

【0415】

乾燥 DCM (50 mL) 中の粗生成物 (5 g、18.78 mmol) の溶液に、TEA (5.7 g、56.34 mmol)、DMAP (46 mg、0.375 mmol)、及び BzCl (5.28 g、37.6 mmol) を 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間、次いで 25 で 2 時間攪拌した。反応を H_2O (10 mL) により 0 でクエンチし、混合物を CH_2Cl_2 (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL で 2 回) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 EtOAc、2% ~ 5%) によって精製し、44-5 (5.1 g、73.3%) を黄色オイルとして得た。

10

【0416】

無水 DCM (80 mL) 中の 44-5 (5.1 g、13.77 mmol) の攪拌溶液を O_3 (0.1 MPa (15 psi)) により混合物が青く変わるまで -78 で 10 分間通気した。次いで混合物を O_2 により溶液が無色に変わるまで通気した。有機層を蒸発させて粗 44-6 (4.66 g、粗) を黄色オイルとして得た。

20

【0417】

DCM (50 mL) 中の 44-6 (4.6 g、13.36 mmol) の攪拌溶液に、90% TEA 溶液 (25 mL) を 0 で加え、次いで混合物を RT まで昇温した。混合物を RT で 12 時間攪拌し、反応は、TLC によって確認した。反応が完了後、混合物をトルエンで共沸し (3 回)、粗 44-7 (4 g、粗) を固体として得た。

【0418】

無水 DCM (60 mL) 中の 44-7 (4 g、13.15 mmol) の溶液に、TEA (6.15 g、65.7 mmol、9.1 mL)、DMAP (8.03 g、65.75 mmol)、及び BzCl (9.24 g、65.7 mmol) を 0 で加えた。混合物を RT で 12 時間攪拌し、次いで反応を CH_3OH (10 mL) 及び水 (30 mL) により RT でクエンチした。混合物を DCM (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH_4Cl (30 mL で 3 回) 及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 EtOAc、2% ~ 5%) によって精製し、44-8 (4.6 g、56.7%) を固体として得た。

30

【0419】

HDMS (6 mL、28.55 mmol) 中のウラシル (0.4 g、3.57 mmol) 及び $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (5 mg) の攪拌懸濁液を 120 で 2 時間加熱した。固体が溶解後、混合物を RT まで冷却し、濃縮して残渣 (840 mg、91.9%) を得た。残渣を無水 MeCN (10 mL) に溶解し、溶液を RT で 44-8 (1.0 g、1.6 mmol) 及び TMSOTf (3.6 g、16.2 mmol) により処理した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。反応を飽和 NaHCO_3 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL で 2 回) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を低圧で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 EtOAc、10% ~ 25%) によって精製し、44-9 (0.83 g、84.6%) を固体として得た。

40

【0420】

44-9 (1 g、1.65 mmol) を RT で $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (20 mL、7 M) により処理した。混合物を RT で 12 時間攪拌し、次いで低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 CH_3OH 、2% ~ 5%) によって精製し、44-10 (395 mg、81.2%) を白色固体として得た。

50

【0421】

無水DMF (12 mL) 中の44-10 (800 mg、2.72 mmol) の攪拌溶液に、炭酸ジフェニル (640 mg、3 mmol) 及びNaHCO₃ (57 mg、680 μmol) をN₂下、RTで加えた。混合物をマイクロウェーブ下、140 °で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM中CH₃OH、1%~10%) によって精製し、44-11 (540 mg、72%) を茶色固体として得た。

【0422】

44-11 (540 mg、1.96 mmol) をHCl - ジオキサン (15 mL、4 M) 及びH₂O (15 mL) の混合物で処理した。混合物を80 °で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM中CH₃OH、1%~10%) によって精製し、44-12 (545 mg、94.5%) を黄色固体として得た。

10

【0423】

DMF (11 mL) 中の44-12 (545 mg、1.85 mmol) の溶液に、イミダゾール (3.27 g、48.15 mmol)、AgNO₃ (3.46 g、20.3 mmol)、及びTBSCl (3.3 g、22.2 mmol) をN₂下、RTで加えた。混合物を100 °で6時間攪拌した。混合物をRTまで冷却し、次いでEA (50 mL) で希釈した。混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液をEA (60 mL) で希釈し、水 (40 mLで2回) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE中EA、3%~20%) によって精製し、44-13 (575 mg、52.2%) を白色固体として得た。

20

【0424】

無水MeCN (8 mL) 中の44-13 (575 mg、901 μmol) の攪拌溶液に、DMAP (220 mg、1.80 mmol)、TEA (182 mg、1.80 mmol)、及びTPSCl (416 mg、1.37 mmol) をRTで加えた。混合物をRTで2時間攪拌した。混合物をNH₃・H₂O (10 mL) で処理し、次いで混合物を2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をEA (30 mL) に溶解した。溶液を食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM中CH₃OH、1%~2%) によって精製し、44-14 (514 mg、78%) を淡黄色オイルとして得た。

30

【0425】

MeOH (9 mL) 中の44-14 (514 mg、807 μmol) の溶液に、NH₄F (898 mg、24.2 mmol) をN₂下、RTで加えた。混合物を90 °で12時間攪拌した。混合物をRTまで冷却し、固体をろ別した。ろ液を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中CH₃OH、5%~20%) によって精製し、粗44を得た。粗44を分取HPLC (中性条件) によって精製し、44 (175 mg、74%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z: 294 [M+H]⁺ 及び587 [2M+H]⁺。

【0426】

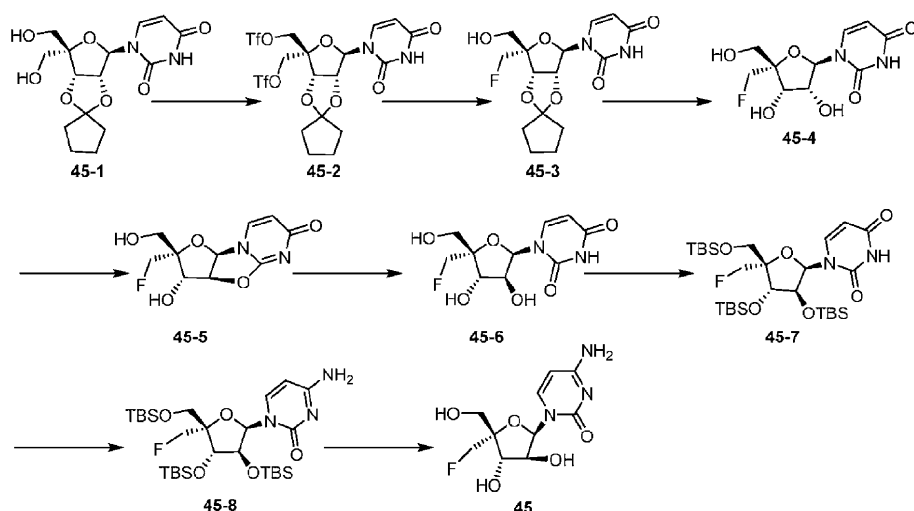
(実施例18)

化合物45の調製

40

【0427】

【化 1 0 1】



10

【 0 4 2 8】

DCM (100.0 mL) 中の 45-1 (5.0 g、14.7 mmol、45-1 は、Rolland de Ravel et al., J. Med. Chem. (2015) 58(4): 1862~1878 において提示されたように調製した) の溶液に、ピリジン (4.1 g、51.4 mmol) 及び Trf_2O (9.1 g、32.3 mmol) を 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応を H_2O (200 mL) により 15 でクエンチした。混合物を DCM (220.0 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (400 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 20% EA) によって精製し、45-2 (4.9 mg、55%) を黄色固体として得た。

20

【 0 4 2 9】

45-2 (4.9 g、8.2 mmol) を TBAF (THF 中 1 M、81.1 mL) に溶解し、混合物を N_2 下、15 で 30 時間撹拌した。反応を H_2O (100 mL) により 15 でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した (100 mL で 3 回)。合わせた有機層を食塩水 (300 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10% CH_3OH) によって精製し、45-3 (2.2 g、79%) を白色固体として得た。

30

【 0 4 3 0】

45-3 (1.0 g、2.9 mmol) を HCOOH (H_2O 中 80%、30.0 mL) に溶解した。混合物を 15 で 12 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH_3OH (80 mL) に溶解し、30 分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 12% CH_3OH) によって精製し、45-4 (600 mg、74%) を白色固体として得た。

【 0 4 3 1】

DMF (6.0 mL) 中の 45-4 (500 mg、1.8 mmol) の溶液に、炭酸ジフェニル (465 mg、2.2 mmol) 及び NaHCO_3 (76 mg、905 μmol) を加えた。混合物を 140 で 1.5 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して DMF を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 12% CH_3OH) によって精製し、45-5 (260 mg、55%) を白色固体として得た。

40

【 0 4 3 2】

EtOH (9.0 mL) 及び H_2O (1.0 mL) 中の 45-5 (500 mg、1.9 mmol) の溶液に、 NaOH (232 mg、5.8 mmol) を加えた。混合物を 15 で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して EtOH 及び H_2O を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 12% CH_3OH) によって精製し、45-6 (450 mg、83%) を白色固体として得た。

50

【0433】

DMF (1.0 mL) 中の 45-6 (450 mg、1.6 mmol) の溶液に、AgNO₃ (3.5 g、19.7 mmol)、イミダゾール (2.8 g、40.7 mmol)、及び TBSCl (3.0 g、19.7 mmol) を加えた。混合物を 100 で 5 時間撹拌した。反応を H₂O (30 mL) により 20 でクエンチした。混合物を EtOAc (30 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE 中 30% EA) によって精製し、45-7 (550 mg、54%) を白色固体として得た。

【0434】

MeCN (7.0 mL) 中の 45-7 (550 mg、888 μmol) の溶液に、TEA (224 mg、2.2 mmol)、DMAP (271 mg、2.2 mmol)、及び TPSCl (670 mg、2.22 mmol) を加えた。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。混合物を NH₃·H₂O (3.5 mL、純度 28%) で処理し、次いで 20 で 1 時間撹拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) により 15 でクエンチした。混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (60 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10% CH₃OH) によって精製し、45-8 (500 mg、91%) を白色固体として得た。

【0435】

CH₃OH (10 mL) 中の 45-8 (200 mg、324 μmol) の溶液に、NH₄F (370 mg、9.7 mmol) を加えた。混合物を 80 で 12 時間撹拌した。固体をろ過により除去した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (水中 0.1% NH₄HCO₃ 及び MeCN) によって精製し、45 (35 mg、40%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z: 551.1 [2M+H]⁺。

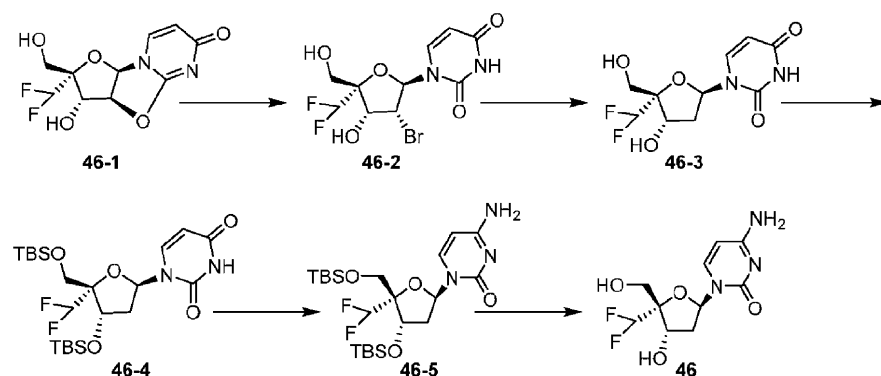
【0436】

(実施例 19)

化合物 46 の調製

【0437】

【化 102】



【0438】

ジオキサン (20 mL) 中の 46-1 (600 mg、2.17 mmol) の溶液に、BF₃·Et₂O (338.79 mg、2.39 mmol) 及び LiBr (245 mg、2.82 mmol) を加えた。混合物を 60 で 2 時間撹拌した。混合物を低圧で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10% CH₃OH) によって精製し、46-2 (720 mg、93.09%) を黄色固体として得た。

【0439】

EA (5 mL) 及び EtOH (5.00 mL) 中の 46-2 (700 mg、1.96 mmol) の溶液に、Pd/C (300 mg、純度 10%) 及び NaOAc (234.76 mg、2.86 mmol) を N₂ 下に加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ でパージした (3 回)。混合物を H₂ (0.1 MPa (15 psi)) バルーン (balloon) 下、RT で

2 時間撈拌した。固体をろ別し、ろ液を低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (D C M 中 5 % C H ₃ O H) によって精製し、4 6 - 3 (4 2 0 m g 、 7 7 . 0 2 %) を白色固体として得た。

【 0 4 4 0 】

D M F (8 m L) 中の 4 6 - 3 (4 0 0 m g 、 1 . 4 4 m m o l) の溶液に、イミダゾール (9 7 8 . 8 3 m g 、 1 4 . 3 8 m m o l) 及び A g N O ₃ (4 8 8 . 4 7 m g 、 2 . 8 8 m m o l) に続いて T B S C l (2 . 1 7 g 、 1 4 . 3 8 m m o l) を加えた。混合物を 8 0 で 2 時間撈拌した。固体をろ別し、ろ液を低圧で濃縮した。残渣を E A (2 0 m L) に溶解した。溶液を食塩水及び水 (1 : 1 、 2 0 m L) で洗浄した。有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (E A : P A = 2 : 1) によって精製し、4 6 - 4 (6 1 0 m g 、 8 3 . 6 0 %) を白色固体として得た。

10

【 0 4 4 1 】

M e C N (1 . 0 0 m L) 中の 4 6 - 4 (6 0 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l) の溶液に、塩化 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼン - 1 - スルホニル (7 1 4 . 7 5 m g 、 2 . 3 6 m m o l) 、 D M A P (2 8 8 . 3 2 m g 、 2 . 3 6 m m o l) 、 及び T E A (2 3 8 . 8 1 m g 、 2 . 3 6 m m o l) を加えた。混合物を R T で 2 時間撈拌した。混合物を N H ₃ · H ₂ O (2 m L 、 純度 2 8 %) で処理し、1 時間撈拌した。混合物を E A (3 0 m L) で希釈した。溶液を飽和 N H ₄ C l 溶液で洗浄した。有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (D C M 中 5 % C H ₃ O H) によって精製し、4 6 - 5 (4 2 0 m g 、 7 0 . 3 8 %) を白色固体として得た。

20

【 0 4 4 2 】

C H ₃ O H (2 0 m L) 中の 4 6 - 5 (4 2 0 m g 、 8 3 0 . 4 7 μ m o l) の溶液に、N H ₄ F (1 5 3 . 8 0 m g 、 4 . 1 5 m m o l) を加えた。混合物を 8 0 ~ 1 0 0 で 2 4 時間撈拌し、次いで R T まで冷却した。固体をろ過により除去した。ろ液を低圧で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (D C M 中 5 % C H ₃ O H) によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を分取 H P L C (中性条件) によって精製し、4 6 (8 1 m g 、 3 5 . 1 8 %) を白色固体として得た。M S (E S I) : m / z : 5 5 5 . 3 [2 M + H] ⁺。

【 0 4 4 3 】

30

(実施例 2 0)

トリホスフェート

乾燥ヌクレオシド (0 . 0 5 m m o l) を、P O (O M e) ₃ (0 . 7 m L) 及びピリジン (0 . 3 m L) の混合物に溶解した。混合物を、浴温度 (4 2) で、真空で 1 5 分間蒸発させた後、R T まで冷却した。N - メチルイミダゾール (0 . 0 0 9 m L 、 0 . 1 1 m m o l) 、次いで P O C l ₃ (9 μ L 、 0 . 1 1 m m o l) を加え、混合物を 2 0 ~ 4 0 分間 R T に保った。反応を L C M S によって管理し、対応するヌクレオシド 5 ' - モノホスフェートの出現によってモニターした。完了後、ピロホスフェートのテトラブチルアンモニウム塩 (1 5 0 m g) 、次いで D M F (0 . 5 m L) を加えて、均質な溶液を得た。周囲温度で 1 . 5 時間後、反応物を水 (1 0 m L) で希釈し、Q S e p h a r o s e H i g h P e r f o r m a n c e を用いる H i L o a d 1 6 / 1 0 カラムに乗せた。5 0 m M T R I S - 緩衝液 (p H 7 . 5) 中 0 ~ 1 N N a C l の線形グラジエントにおいて、分離を行った。トリホスフェートは、7 5 ~ 8 0 % B で溶出した。対応する画分を濃縮した。S y n e r g y 4 μ m H y d r o - R P カラム (P h e n o m i n e x) での R P H P L C によって脱塩した。5 0 m M 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液 (p H 7 . 5) 中 0 ~ 3 0 % メタノールの線形グラジエントを、溶出に用いた。対応する画分を合わせて濃縮し、3 回凍結乾燥して、過剰の緩衝液を除去した。

40

【 0 4 4 4 】

【表 2 - 1】

	構造	MS [M-1]	P(α)	P(β)	P(γ)
15		533.1	-7.23(d)	-22.50(t)	-11.70(d)
16		532.4	-10.75(d)	-23.18(t)	-11.76(d)
18		539.6	-9.69(d)	-23.15(t)	-11.91(d)
19		533.3	-11.02(d)	-23.43(t)	-12.00(d)
20		576.1	-7.39(s)	-22.50(br. s)	-11.86(s)
21		516.1	-7.39(s)	-22.49(br. s)	-11.74(s)
22		508.4	-10.15(br. s)	-23.01(br. s)	-12.09(d)

10

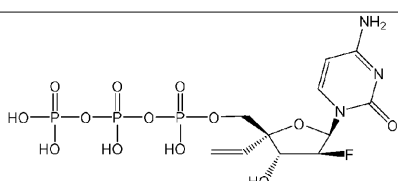
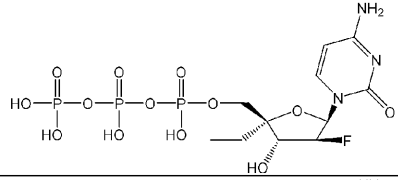
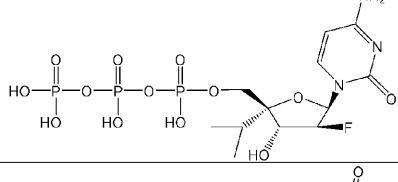
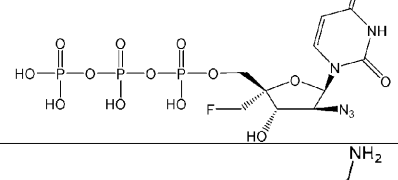
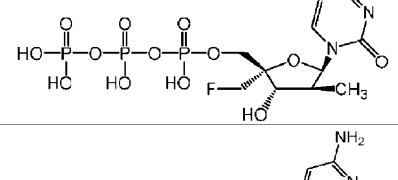
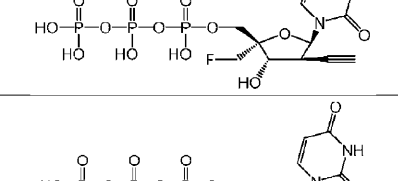
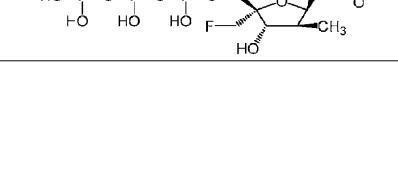
20

30

【 0 4 4 5 】

【表 2 - 2】

(上記表の続き)

	構造	MS [M-1]	P(α)	P(β)	P(γ)
23		510.1	-9.09(d)	-22.86(t)	-11.82(d)
24		512.1	-10.67(br. s)	-23.06(br. s)	-11.51(d)
25		526.2	-10.28(br. s)	-22.82(br. s)	-11.48(d)
27		540.6	-8.21(d)	-22.69(t)	-11.75(d)
47		512.2	-10.01(d)	-22.23(br. s)	-11.48(s)
48		522.3	-11.50(br. s)	-21.68(br. s)	-11.50(br. s)
49		513.0	-9.70(s)	-22.68(s)	-11.65(s)

10

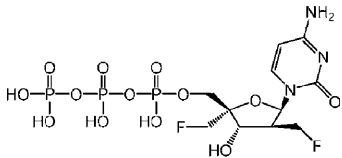
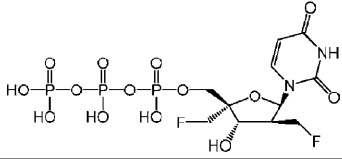
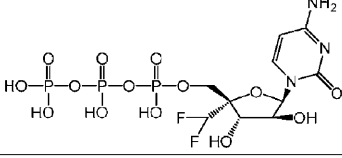
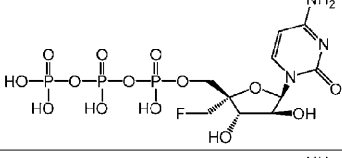
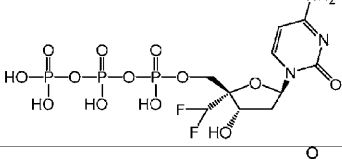
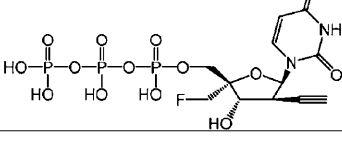
20

30

【 0 4 4 6 】

【表 2 - 3】

(上記表の続き)

	構造	MS [M-1]	P(α)	P(β)	P(γ)
50		529.8	— 10.55(br. s)	-22.90(br. s)	-11.72(br. s)
51		531.2	-11.49(br. s)	-22.66(br. s)	-11.49(br. s)
52		532.3	-10.63(br. s)	-22.95(t)	-11.92(d)
53		514.1	-10.78(br. s)	-23.16(t)	-11.78(d)
54		516.1	-10.87(d)	-23.17(t)	-11.83(d)
55		523.5	-10.79(s)	-23.09(s)	-11.87(d)

10

20

30

40

50

【0447】

(実施例 A)

ピコルナウイルスアッセイ

HeLa-OHIO細胞(Sigma-Aldrich(St. Louis, MO))を96ウェルプレート中にウェルごとに 1.5×10^5 個細胞の密度でアッセイ培地(1% FBS、1% ペニシリン/ストレプトマイシン、2mM GlutaGro、及び1×MEM 非必須アミノ酸でサプリメントした、フェノールレッド又はL-グルタミン酸を含まないMEM)であり、全てCellgro(Manassas, VA)から入手)に播種した。アッセイ設定は、細胞を24時間被着させた後に行った。DMSOに溶解した化合物は、アッセイ培地中で最終濃度の2倍まで連続的に希釈した。培地を細胞から吸引し、化合物を含む100μLの培地を3回加えた。ヒトラノウイルス1B(ATCC(Manassas, VA))をアッセイ培地で希釈し、100μLを細胞及び化合物に加えた。ウイルス摂取材料は、4日間で80~90%の細胞変性効果を引き起こすように選択された。感染細胞を、4日間、33%、5% CO₂にてインキュベートした。アッセイの顕色のために、100μLの培地は、100μLのCellTiter-Glo(登録商標)試薬(Promega(Madison, WI))で置換し、RTで10分間インキュベートした。輝度は、Victor X3マルチラベルプレートリーダー上で測定した。

【0448】

式(I)の化合物は、本アッセイにおいて活性である。例示的な化合物の抗ウイルス活性を表2に示した。「A」は、EC₅₀ < 1 μMを表し、「B」は、EC₅₀ 1 μM かつ < 10 μMを表し、「C」は、EC₅₀ 10 μM かつ < 100 μMを表す。

【 0 4 4 9 】

【表 3】

表 2

化合物 #	EC ₅₀	化合物 #	EC ₅₀	化合物 #	EC ₅₀
2	B	7	A	37	A
3	A	9	A		
4	A	10	B		

【 0 4 5 0 】

HeLa-OHIO細胞 (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) を 96 ウェルプレート中にウェルごとに 1.5×10^5 個細胞の密度でアッセイ培地 (1% FBS、1% ペニシリン/ストレプトマイシン、2mM GlutaGro、及び 1×10^{-4} M MEM 非必須アミノ酸でサプリメントした、フェノールレッド又は L-グルタミン酸を含まない MEM) であり、全て Cellegro (Manassas, VA) から入手) に播種した。アッセイ設定は、細胞を 24 時間被着させた後に行った。DMSO に溶解した化合物は、アッセイ培地中で最終濃度の 2 倍まで連続的に希釈した。培地を細胞から吸引し、化合物を含む $100 \mu\text{L}$ の培地を 3 回加えた。細胞は、感染前に希釈化合物により 24 時間インキュベートした。ヒトライノウイルス 1B (ATCC (Manassas, VA)) をアッセイ培地で希釈し、 $100 \mu\text{L}$ を細胞及び化合物に加えた。ウイルス摂取材料は、4 日間で 80 ~ 90% の細胞変性効果を引き起こすように選択された。感染細胞を、4 日間、33%、5% CO_2 にてインキュベートした。アッセイの顕色のために、 $100 \mu\text{L}$ の培地は、 $100 \mu\text{L}$ の Cell Titer - Glo (登録商標) 試薬 (Promega (Madison, WI)) で置換し、RT で 10 分間インキュベートした。輝度は、Victor X3 マルチラベルプレートリーダー上で測定した。

【 0 4 5 1 】

式 (I) の化合物は、本アッセイにおいて活性である。例示的な化合物の抗ウイルス活性を表 3 に示した。「A」は、 $\text{EC}_{50} < 1 \mu\text{M}$ を表し、「B」は、 $\text{EC}_{50} = 1 \mu\text{M}$ かつ $< 10 \mu\text{M}$ を表し、「C」は、 $\text{EC}_{50} = 10 \mu\text{M}$ かつ $< 100 \mu\text{M}$ を表す。

【 0 4 5 2 】

【表 4】

表 3

化合物 #	EC ₅₀	化合物 #	EC ₅₀
41	B	44	C
42	C	45	B

【 0 4 5 3 】

(実施例 B)

ピコルナウイルスポリメラーゼ阻害アッセイ

ヒトライノウイルス 16 ポリメラーゼ (HRV 16 pol) の酵素活性は、トリチウム化 NMP の酸不溶性 RNA 生成物への取り込みとして測定された。HRV 16 pol アッセイ反応には、30 Nm の組み換え酵素、50 Nm のヘテロポリメリック RNA、約 0.5 μCi のトリチウム化 NTP、競合するコールド NTP の 0.1 Mm、40 Mm の Tris-HCl (pH 7.0)、3 Mm のジチオスレイトール、及び 0.5 Mm の MgCl_2 が含まれた。標準反応は、阻害剤の濃度を増加させて、30 分で 2.5 時間インキュベートされた。反応の終了時に、RNA は、10% TCA により沈殿し、酸不溶性 RNA 生成物は、サイズ排除 96 ウェルプレート上で過された。プレートを洗浄後、シンチレーション液体を加え、放射性標識 RNA 生成物は、Trilux Microbeta シンチレーションカウンタを用いる標準手順に従って検出された。酵素触媒速度が 50% まで減少した化合物濃度 (IC_{50}) は、データを非線形回帰 (シグモイド) にフィッティングすることによって計算した。

【 0 4 5 4 】

IC_{50} 値は、いくつかの独立した実験の平均から誘導され、表 4 に示した。式 (I) の

化合物は、本アッセイにおいて活性である。以下の表の「A」の値は、 $IC_{50} < 5 \mu M$ を表し、「B」の値は、 $IC_{50} < 20 \mu M$ を表し、「C」の値は、 $IC_{50} < 100 \mu M$ を表す。

【0455】

【表5】

表4

化合物#	IC ₅₀
16	C
18	B
19	A
20	C
21	A

化合物#	IC ₅₀
22	B
23	A
24	A
47	A
48	A

化合物#	IC ₅₀
50	B
52	A
53	A
54	A

10

【0456】

(実施例C)

エンテロウイルスアッセイ

細胞

HeLa OHI O細胞は、Sigma Aldrich (St. Louis, MO) から購入し、10% FBS (Mediatechカタログ#35-011-CV) 及び1%ペニシリン/ストレプトマイシン (Mediatechカタログ#30-002-CI) によりサプリメントされたGlutamax (Gibcoカタログ#41090) を有するMEM中、5% CO₂を伴って37℃で培養する。RD細胞は、ATCC (Manassas, VA) から購入し、10% FBS (Mediatechカタログ#35-011-CV) 及び1%ペニシリン/ストレプトマイシン (Mediatechカタログ#30-002-CI) によりサプリメントされたDMEM中、5% CO₂を伴って37℃で培養する。

20

【0457】

抗エンテロウイルス活性の測定

HRV16、EV68、及びCVB3に対して、HeLa-OHI O細胞は、mL当たり 1.5×10^5 個細胞 (ウェル当たり 1.5×10^4 個細胞) の密度で、底が黒い透明な96ウェルプレート内のアッセイ培地 (1% FBS、1%ペニシリン/ストレプトマイシン (Mediatechカタログ#30-002-CI)、及び1% Glutamax (Gibcoカタログ#35050) でサプリメントした、フェノールレッド又はL-グルタミン酸 (Gibcoカタログ#51200) を含まないMEM) に播種する。EV71に対して、RD細胞は、 5×10^4 個細胞 (ウェル当たり5000個細胞) の密度でアッセイ培地 (2% FBS及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンでサプリメントしたDMEM) に播種する。24時間後、培地を除去し、アッセイ培地中で段階希釈した化合物により置換した。EC₅₀測定のために、細胞は、100µLのアッセイ培地中でウイルス摂取材料により、未感染対照細胞と比較した感染対照における細胞生存性の10倍低下が得られるほど十分に感染させる。2~6日後、細胞生存性は、CellTiter Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promegaカタログ#G7572) を使用して測定する。EV-71及びCVB3に感染した細胞は、37℃で培養するが、その一方で、HRV-16又はEV-68に感染した細胞は、33℃で培養する。100µLの培地をそれぞれのウェルから除去し、100µLのCellTiter Glo試薬を加えた。プレートをRTで5分間インキュベートし、次いで輝度をPerkin ElmerマルチラベルカウンタVictor 3Vを使用して測定する。EC₅₀値は、XLFitを使用して決定する。

30

40

【0458】

上記は、明確にし、かつ理解させる目的で実例及び実施例として詳細に記載されているが、本開示の趣旨から逸脱することなく、多数かつ様々な変更がなされ得ることが、当業者には理解されよう。したがって、本明細書に開示される形態は例示にすぎず、本開示の

50

範囲を限定する意図はなく、むしろ、本発明の真の範囲及び趣旨に付随する全ての変更例及び代替例を包含することが意図されていることが、明快に理解されるべきである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/066193
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H 19/067 (2006.01) C07H 19/073 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
REGISTRY & CAPLUS: Substructure search based on Formula (I) of claim 1		
GOOGLE, ESP@CENET, AUSPAT, PATENTSCOPE: Applicant and Inventor Search: ALIOS BIOPHARMA (Applicant); WANG, G.; SMITH, D. B.; BEIGELMAN, L.; JEKLE, C. A. (Inventors) with keyword viral (in various combinations)		
IP AUSTRALIA'S INTERNAL DATABASES: Applicant and Inventor Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Documents are listed in the continuation of Box C		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 16 March 2016	Date of mailing of the international search report 16 March 2016	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au	Authorised officer Ansari Samad AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2718	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2015/066193
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1404347 B1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 18 January 2006 page 32, Table, second and third compounds, paragraph [0001]	1-99
X	EP 2177527 A1 (ZHENGZHOU UNIVERSITY) 21 April 2010 & CAPLUS ACCESSION NO. 2008:605914 paragraphs [0007], [0008], Caplus record	1-99
X	WO 2009/067409 A1 (PHARMASSET, INC.) 28 May 2009 Tables I, II, Abstract	1-99
X	WO 2010/030858 A1 (ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.) 18 March 2010 & CAPLUS ACCESSION NO. 2010:331237 claim 12, see page 69, second compound from the top, Abstract, Caplus record	1-99
X	WANG, Q. ET. AL. "Synthesis and anti-HIV activity of 2'-deoxy-2'-fluoro-4'-C-ethynyl nucleoside analogs", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20, 4053-4056 & CAPLUS ACCESSION NO. 2010:806467 page 4053, Figure 1, compounds 1a, 1b and 2, Abstract, Caplus record	1-99
X	KITANO, K. ET. AL. "Synthesis of novel 4'-C-methyl-prrimidine nucleosides and their biological activities", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 827-830 & CAPLUS ACCESSION NO. 1999:275282 page 827, Figure 1, compounds 3 to 6 and 9 to 10; page 828, Scheme 1, compounds 12 to 15; Scheme 2, compound 18, Abstract, Caplus record	1-99
X	OHRUI, H. "4'-C-ethynyl-2'-deoxynucleosides", Modified Nucleosides: in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, 2008, Herdewjin, P (Ed.) Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Chapter 16, 425-431 & CAPLUS ACCESSION NO. 2009:63176 page 426, Table 16.1, compounds; page 427, Table 16.2, compounds; page 428, Table 16.4, compounds; page 430, first and last compounds; page 430, Figure 16.1, compound 1, Introduction, Caplus record	1-99
X	WAGA, T. ET. AL. "Synthesis and biological evaluation of 4'-C-methyl nucleosides", Nucleosides & Nucleotides, 1996, 15(1-3), 287-304 & CAPLUS ACCESSION NO. 1996:109073 page 289, Fig. 1 2'-deoxy derivative; page 290, Scheme 1, compounds 7, 8; Scheme 2, compound 13; page 291, Scheme 3, compounds; Scheme 4, compounds 24, 29 and 30; page 293, Scheme 5, compounds; Scheme 6, compounds 35, 36; page 294, Scheme 7, compounds 45 and 46, Abstract, Caplus record	1-99
X	US 2012/0149657 A1 (SECRIST, III ET. AL.) 14 June 2012 & CAPLUS ACCESSION NO. 2010:1434708 pages 3 and 4, compounds 13-15, 17, 21 to 24, paragraph [0002], Caplus record	1-2, 42, 46, 49-50, 56, 60, 64, 72, 74 and 77
X	TIWARI, K. N. ET. AL. "Synthesis and anticancer evaluation of 4'-C-methyl-2'-fluoro arabino nucleosides", Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2009, 28, 657-677 & CAPLUS ACCESSION NO. 2009:1103322 page 659, Scheme 1, compounds 13 to 15, 17 and 21-24, Abstract, Caplus record	1-2, 42, 46, 49-50, 56, 60, 64, 72, 74 and 77
X	KITANO, K. ET. AL. "Synthesis of 4'-C-fluoromethylnucleosides as potential antineoplastic agents", Tetrahedron, 1997, 53(39), 13315-13322 & CAPLUS ACCESSION NO. 1997: 644529 page 13315, Figure 1, compounds 3 and 5-7; page 13317, Scheme 2, compounds 16, 17, 5; Scheme 3, compounds 6, 7, Abstract, Caplus record	1-2, 5, 42-43, 46, 49-50, 72, 74-75 and 77

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2015/066193
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2015/054465 A1 (ALIOS BIOPHARMA, INC.) 16 April 2015 page 609, Example 174, compound 297, Abstract, claim 1	1-99
E	WO 2015/200219 A1 (ALIOS BIOPHARMA, INC.) 30 December 2015 page 375, Example 174, compound 291, Abstract, claim 1	1-99
E	WO 2015/200205 A1 (ALIOS BIOPHARMA, INC.) 30 December 2015 page 357, Example 174, compound 300, Abstract, claim 1	1-99
P,X	WO 2015/120237 A2 (RIBOSCIENCE LLC) 13 August 2015 Abstract, pages 116-139, compounds I-257 to I-376; pages 162-185, compounds I-497 to I-617, paragraph [0004], claim 1	1-99

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2015/066193	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
EP 1404347 B1	18 January 2006	EP 1404347 A2	07 Apr 2004
		EP 1404347 B1	18 Jan 2006
		AR 034448 A1	25 Feb 2004
		AU 2002317782 B2	22 Nov 2007
		BG 108439 A	31 Mar 2005
		BG 66355 B1	30 Sep 2013
		BR 0210350 A	20 Jul 2004
		CA 2449572 A1	19 Dec 2002
		CN 1516590 A	28 Jul 2004
		EC SP034897 A	28 Jan 2004
		GT 200200117 A	19 Jun 2003
		HK 1065707 A1	16 Apr 2010
		HR P20031003 A2	30 Jun 2004
		HU 0401291 A2	28 Oct 2004
		HU 230321 B1	28 Jan 2016
		IL 159023 A	29 Apr 2010
		JO 2399 B	17 Jun 2007
		JP 2004536817 A	09 Dec 2004
		JP 4265969 B2	20 May 2009
		KR 20040018267 A	02 Mar 2004
		KR 100587747 B1	09 Jun 2006
		MA 27040 A1	20 Dec 2004
		ME P26208 A	10 Oct 2010
		MX PA03011192 A	26 Feb 2004
		NO 334255 B1	20 Jan 2014
		NZ 529695 A	31 Aug 2006
		PA 8547701 A1	28 Jul 2003
		PE 02562003 A1	19 Mar 2003
		PL 366726 A1	07 Feb 2005
		PL 204741 B1	26 Feb 2010
		RS 51871 B	29 Feb 2012
		RU 2003137561 A	10 Jun 2005
		TW I313176 B	11 Aug 2009
		US 2003236216 A1	25 Dec 2003
		US 6784166 B2	31 Aug 2004
		US 2004266722 A1	30 Dec 2004
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/066193	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 7608601 B2	27 Oct 2009
		US 2010004192 A1	07 Jan 2010
		US 7915232 B2	29 Mar 2011
		US 2010003213 A1	07 Jan 2010
		US 8071567 B2	06 Dec 2011
		US 2013237491 A1	12 Sep 2013
		US 8648054 B2	11 Feb 2014
		US 2012034184 A1	09 Feb 2012
		UY 27333 A1	31 Mar 2003
		WO 02100415 A2	19 Dec 2002
		YU 98103 A	25 May 2006
		ZA 200309169 A	25 Feb 2005
<p>Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.</p> <p>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)</p>			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2015/066193	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
EP 2177527 A1	21 April 2010	EP 2177527 A1	21 Apr 2010
		EP 2177527 B1	18 Dec 2013
		CN 101177442 A	14 May 2008
		CN 101407534 A	15 Apr 2009
		CN 101407534 B	29 Jun 2011
		CN 101434627 A	20 May 2009
		CN 101434627 B	20 Jul 2011
		JP 2010533659 A	28 Oct 2010
		KR 20100102089 A	20 Sep 2010
		US 2010234584 A1	16 Sep 2010
		US 8835615 B2	16 Sep 2014
		WO 2009009951 A1	22 Jan 2009
WO 2009/067409 A1	28 May 2009	WO 2009067409 A1	28 May 2009
		AR 069634 A1	10 Feb 2010
		AU 2008326569 A1	28 May 2009
		AU 2008326569 B2	09 Jan 2014
		CA 2706327 A1	28 May 2009
		CN 101932590 A	29 Dec 2010
		CN 101932590 B	15 Apr 2015
		EP 2227482 A1	15 Sep 2010
		EP 2631239 A1	28 Aug 2013
		EP 2631239 B1	07 Jan 2015
		EP 2848624 A1	18 Mar 2015
		HK 1149017 A1	19 Feb 2016
		HK 1208468 A1	04 Mar 2016
		JP 2011503234 A	27 Jan 2011
		JP 5492785 B2	14 May 2014
		NZ 601486 A	29 Nov 2013
		PA 8804701 A1	23 Jul 2009
		PE 14242009 A1	24 Sep 2009
		TW 200936603 A	01 Sep 2009
		US 2012232029 A1	13 Sep 2012
		US 8765710 B2	01 Jul 2014
		US 2009318380 A1	24 Dec 2009
		US 2014235563 A1	21 Aug 2014
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2015/066193	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		UY 31476 A1	17 Jul 2009
<p>Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.</p> <p>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)</p>			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2015/066193	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2010/030858 A1	18 March 2010	WO 2010030858 A1	18 Mar 2010
		US 2010074889 A1	25 Mar 2010
		US 8163707 B2	24 Apr 2012
US 2012/0149657 A1	14 June 2012	US 2012149657 A1	14 Jun 2012
		AU 2010249119 A1	01 Dec 2011
		BR PI1010809 A2	13 Oct 2015
		CA 2761880 A1	18 Nov 2010
		CN 102459297 A	16 May 2012
		EA 201190269 A1	30 Jul 2012
		EP 2430034 A1	21 Mar 2012
		JP 2012526831 A	01 Nov 2012
		KR 20120007077 A	19 Jan 2012
		MX 2011012068 A	08 Jun 2012
		WO 2010132513 A1	18 Nov 2010
WO 2015/054465 A1	16 April 2015	WO 2015054465 A1	16 Apr 2015
		TW 201524990 A	01 Jul 2015
		US 2015105341 A1	16 Apr 2015
WO 2015/200219 A1	30 December 2015	WO 2015200219 A1	30 Dec 2015
		US 2015366888 A1	24 Dec 2015
WO 2015/200205 A1	30 December 2015	WO 2015200205 A1	30 Dec 2015
		US 2015366887 A1	24 Dec 2015
WO 2015/120237 A2	13 August 2015	WO 2015120237 A2	13 Aug 2015
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2015/066193	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		TW 201538517 A	16 Oct 2015
		US 2015225441 A1	13 Aug 2015
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ワン, ガンジ

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, セカンド フロア, イー・グランド アヴェニュー 260

(72)発明者 スミス, デヴィッド, バーナード

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, セカンド フロア, イー・グランド アヴェニュー 260

(72)発明者 ベイゲルマン, レオニド

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, セカンド フロア, イー・グランド アヴェニュー 260

(72)発明者 ジェクル, クリスティアン, アンドレアス

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, セカンド フロア, イー・グランド アヴェニュー 260

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC02 DD01 LL10 LL17 LL19 LL22

4C086 AA01 AA02 AA03 EA17 MA02 MA05 NA14 ZB33