

(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2014-515023

(P2014-515023A)

(43) 公表日 平成26年6月26日 (2014. 6. 26)

(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 Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
C 0 7 H 19/16 (2006.01)	C 0 7 H 19/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 141 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2014-505234 (P2014-505234)
 (86) (22) 出願日 平成24年4月11日 (2012. 4. 11)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年12月4日 (2013. 12. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/033017
 (87) 国際公開番号 W02012/142085
 (87) 国際公開日 平成24年10月18日 (2012. 10. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/475, 068
 (32) 優先日 平成23年4月13日 (2011. 4. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・1 2 6
 1 2 6 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

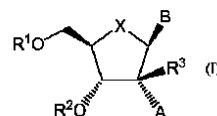
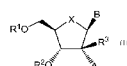
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2' -置換ヌクレオシド誘導体およびウイルス疾患の処置のためのその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の 2' -置換ヌクレオシド誘導体およびその薬学的に許容され得る塩 (式中、A、B、X、R¹、R² および R³ は本明細書において規定したとおりである) に関する。また、本発明は、少なくとも 1 種類の 2' -置換ヌクレオシド誘導体を含む組成物、および患者の HCV 感染を処置または予防するための 2' -置換ヌクレオシド誘導体の使用方法に関する。

【化 1】

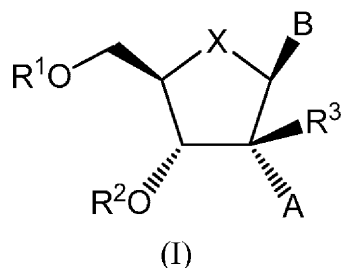


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造：

【化 1】



10

(式中：

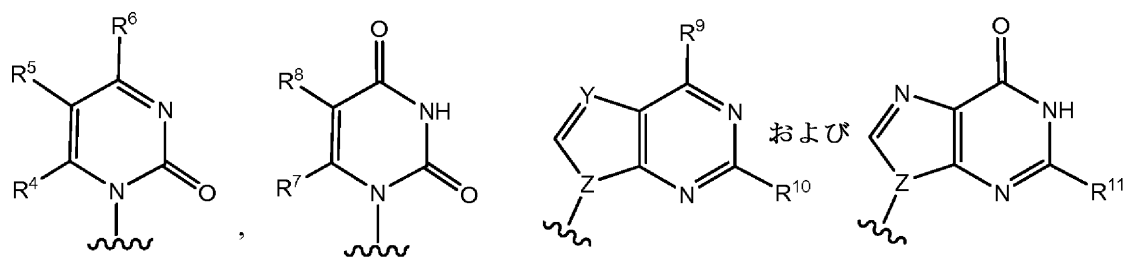
Xは、O、SまたはCH₂であり；

Aは、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、C1、N(R²⁰)₂、-S-(C₁～C₆アルキル)、-S(O)-(C₁～C₆アルキル)、-S(O)₂-(C₁～C₆アルキル)、-(C₁～C₆アルキレン)-OH、-(C₁～C₆アルキレン)-N(R²⁰)₂、-NHSO₂-(C₁～C₆アルキル)、-NHC(O)N(R²⁰)₂、-NHOH、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-NHC(O)R²⁰または-NHC(O)OR²⁰であるか、あるいは式(I)の基Aと-OR²基が接続されて-O-C(O)-NH-を形成しているもよく；

20

Bは、天然または非天然のプリンまたはピリミジン塩基であるか、あるいはBは、下記の基：

【化 2】



30

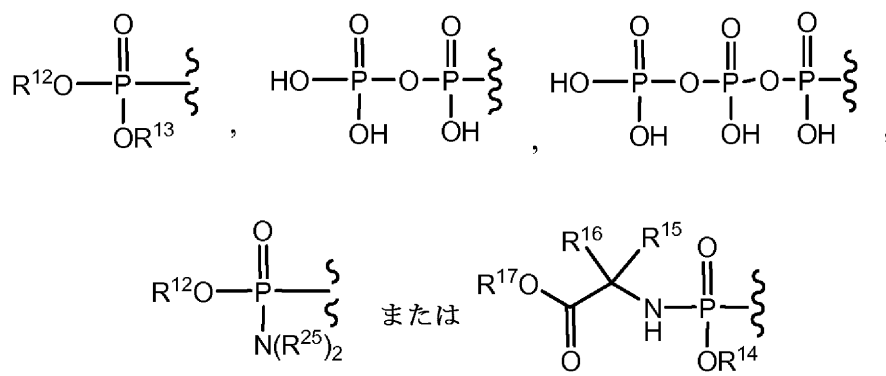
のうちの1つから選択され；

Yは、Nまたは-C(R¹⁹)-であり；

Zは、Nまたは-CH-であり；

R¹は、H、

【化 3】

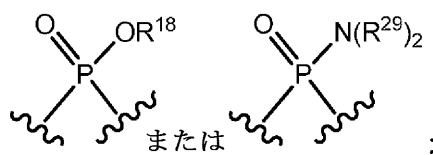


40

であり；

50

R^2 はHであるか、あるいは R^1 と R^2 が接続されて式：
【化4】



を有する基を形成しており；

R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルまたは $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり；

10

R^4 、 R^5 、 R^7 および R^8 は各々、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ または $-N(R^{20})_2$ であり；

R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は各々、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、4～7員のヘテロシクロアルキル、5員または6員の単環式ヘテロアリール、9員または10員の二環式ヘテロアリール、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-NHC(O)OR^{20}$ 、 $-NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(5 \text{ 員または } 6 \text{ 員の単環式ヘテロアリール})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-(9 \text{ 員または } 10 \text{ 員の二環式ヘテロアリール})$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ および $-NHC(O)R^{20}$ から選択され、前記 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基および前記 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基はハロ基で置換されていてもよく；

20

R^{12} は、Hまたは $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-T-R^{21}$ であり；

R^{13} は、Hまたは $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-T-R^{21}$ であるか、あるいは R^{12} と R^{13} が接続されて、 R^{12} および R^{13} が結合している酸素原子間に $C_2 \sim C_4$ アルキレン基を形成していてもよく、前記 $C_2 \sim C_4$ アルキレン基は少なくとも1個の $C_6 \sim C_{10}$ アリール基で置換されており；

30

R^{14} は、H、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールまたは9員もしくは10員の二環式ヘテロアリールであり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記5員または6員の単環式ヘテロアリール基および前記9員または10員の二環式ヘテロアリール基は R^{22} で置換されていてもよく；

R^{15} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、グアニジノ、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、5員または6員の単環式ヘテロアリールおよび9員または10員の二環式ヘテロアリールから選択される基で置換されていてもよく、前記フェニル基および前記ベンジル基は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロおよび $-OR^{20}$ から独立して選択される2個までの基で置換されていてもよく；

40

R^{16} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、グアニジノ、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、5員または6員の単環式ヘテロアリールおよび9員または10員の二環式ヘテロアリールから選択される基で置換されていてもよく、前記フェニル基および前記ベンジル基は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロおよび $-OR^{20}$ から独立して選択される2個までの基で置換されていてもよく；

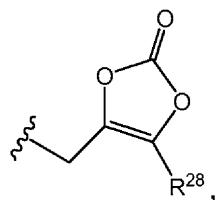
R^{17} は、H、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-C_6 \sim C_{10}$

50

アリールまたはアダマンチルであり、前記 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、前記 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基および前記アダマンチル基は、各々がハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 CN 、 NO_2 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員または6員の単環式ヘテロアリール、9員または10員の二環式ヘテロアリール、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ 、 $-NHC(O)OR^{20}$ および $-NHC(O)N(R^{20})_2$ から独立して選択される3個までの基で置換されていてもよく；

R^{18} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m - C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、9員もしくは10員の二環式ヘテロアリールまたは：

【化5】



であり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記5員または6員の単環式ヘテロアリール基および前記9員または10員の二環式ヘテロアリール基は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ および $-NHC(O)R^{20}$ から独立して選択される5個までの基で置換されていてもよく；

R^{19} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールまたは9員もしくは10員の二環式ヘテロアリールであり；

各存在の R^{20} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m - (C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m - (4 \sim 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m - (5 \text{ 員もしくは6員の単環式ヘテロアリール})$ または $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m - (9 \text{ 員もしくは10員の二環式ヘテロアリール})$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記4～7員のヘテロシクロアルキル基、前記(5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール基または前記9員もしくは10員の二環式ヘテロアリール基は R^{26} で置換されていてもよく；

各存在の R^{21} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、9員もしくは10員の二環式ヘテロアリール、 $-OR^{20}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ または $-N(R^{20})_2$ であり、前記 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、前記 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記5員または6員の単環式ヘテロアリール基および前記9員または10員の二環式ヘテロアリール基は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ および $-NHC(O)R^{20}$ から独立して選択される5個までの基で置換

10

20

30

40

50

されていてもよく；

$R^{2\ 2}$ は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $-OR^{2\ 0}$ 、 $-SR^{2\ 0}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-C(O)OR^{2\ 0}$ 、 $-C(O)N(R^{2\ 0})_2$ および $-NHC(O)R^{2\ 0}$ から独立して選択される 1～5 個の置換基を表すか、あるいは隣接している環内炭素原子上の任意の 2 個の $R^{2\ 2}$ 基が結合して $-O-R^{2\ 3}-O-$ を形成していてもよく；

$R^{2\ 3}$ は、 $-[C(R^{2\ 4})_2]_n-$ であり；

各存在の $R^{2\ 4}$ は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在の $R^{2\ 5}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、4～7 員のヘテロシクロアルキル、5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールまたは 9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロアリールであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、前記 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、前記 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記 4～7 員のヘテロシクロアルキル基、前記 $-(5 \text{ 員もしくは } 6 \text{ 員の単環式ヘテロアリール基または前記 } 9 \text{ 員もしくは } 10 \text{ 員の二環式ヘテロアリール基})$ は $R^{2\ 6}$ で置換されていてもよく；あるいは 2 個の $R^{2\ 5}$ が、これらが結合している共通の窒素原子と一緒に接続されて 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

$R^{2\ 6}$ は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $-OR^{2\ 7}$ 、 $-SR^{2\ 7}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{2\ 7})_2$ 、 $-C(O)OR^{2\ 7}$ 、 $-C(O)N(R^{2\ 7})_2$ および $-NHC(O)R^{2\ 7}$ から独立して選択される 1～5 個の置換基を表し；

各存在の $R^{2\ 7}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(4 \sim 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(5 \text{ 員もしくは } 6 \text{ 員の単環式ヘテロアリール})$ または $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(9 \text{ 員もしくは } 10 \text{ 員の二環式ヘテロアリール})$ であり；

$R^{2\ 8}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル、5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール、9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロアリール、 $-OR^{2\ 0}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ または $-N(R^{2\ 0})_2$ であり、前記 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、前記 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記 5 員または 6 員の単環式ヘテロアリール基および前記 9 員または 10 員の二環式ヘテロアリール基は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $-OR^{2\ 0}$ 、 $-SR^{2\ 0}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-C(O)R^{2\ 0}$ 、 $-C(O)OR^{2\ 0}$ 、 $-C(O)N(R^{2\ 0})_2$ および $-NHC(O)R^{2\ 0}$ から独立して選択される 5 個までの基で置換されていてもよく；

各存在の $R^{2\ 9}$ は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(4 \sim 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(5 \text{ 員もしくは } 6 \text{ 員の単環式ヘテロアリール})$ または $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(9 \text{ 員もしくは } 10 \text{ 員の二環式ヘテロアリール})$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記 4～7 員のヘテロシクロアルキル基、前記 $-(5 \text{ 員もしくは } 6 \text{ 員の単環式ヘテロアリール基または前記 } 9 \text{ 員もしくは } 10 \text{ 員の二環式ヘテロア$

10

20

30

40

50

リール基は R^{2-6} で置換されていてもよく；

各存在の T は、独立して、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-OC(O)-$ および $-OC(S)-$ であり；

各存在の m は、独立して 0 または 1 であり；

各存在の n は、独立して 1 または 2 である）

を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

X が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

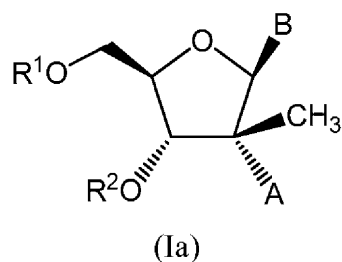
R^3 がメチルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

式：

【化 6】



20

を有し、

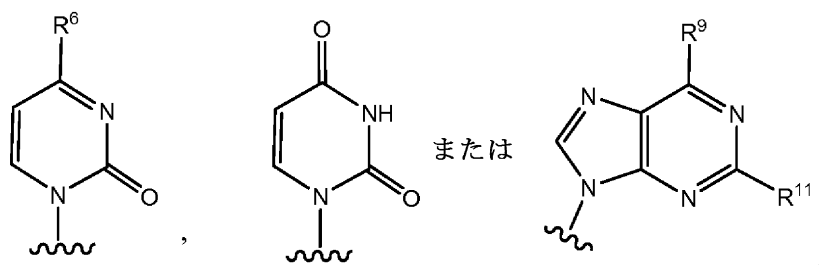
式中：

A が、5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ であるか、あるいは式 (I) の基 A と $-OR^2$ 基が接続されて $-OC(O)-NH-$ を形成していてもよく；

B が：

【化 7】

30

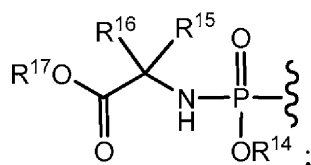


であり；

R^1 が H、または：

40

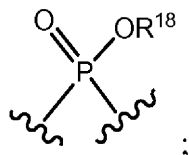
【化 8】



であり；

R^2 が H であるか、あるいは R^1 と R^2 が接続されて式：

【化 9】



を有する基を形成しており；

R^6 および R^{11} が各々、独立して $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ であり；

R^9 が、 $-\text{OH}$ または $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ であり；

R^{14} が、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールであり；

R^{15} および R^{16} が各々、独立して、 H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

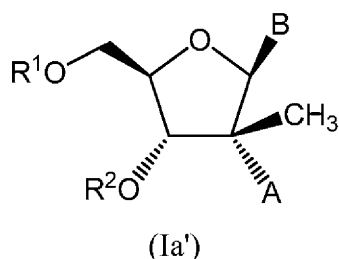
R^{17} および R^{18} が各々、独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

各存在の R^{20} が、独立して、 H または $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ である、
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

式：

【化 10】



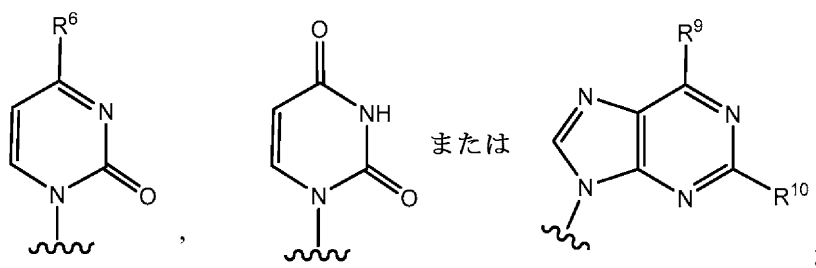
を有し、

式中：

A が、5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ であるか、あるいは式 (I) の基 A と $-\text{OR}^2$ 基が接続されて $-\text{OC}(\text{O})-\text{NH}-$ を形成していてもよく；

B が：

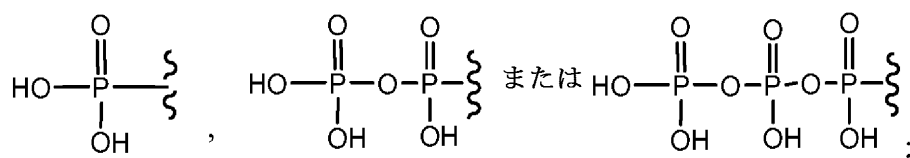
【化 11】



であり；

R^1 が：

【化 12】



10

20

30

40

50

であり；

R^6 および R^{10} が各々、独立して $-N(R^{20})_2$ であり；

R^9 が、 $-OH$ または $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり；

各存在の R^{20} が、独立して、 H または $-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

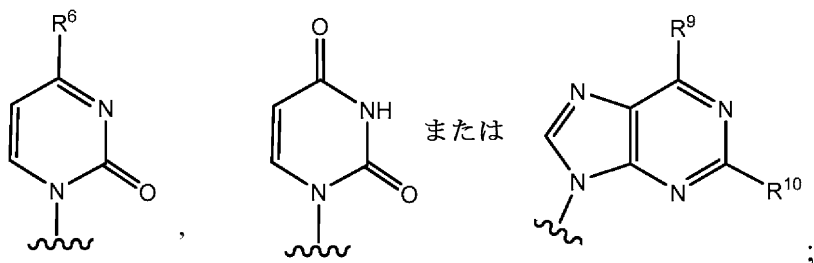
A が $-NH_2$ である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

B が：

【化 1 3】

10



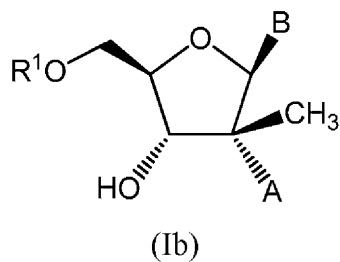
であり；

R^6 が $-NH_2$ または $-NHC(O)CH_3$ であり； R^9 が $-OH$ または $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり； R^{10} が $-NH_2$ である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

式：

【化 1 4】



30

を有し、

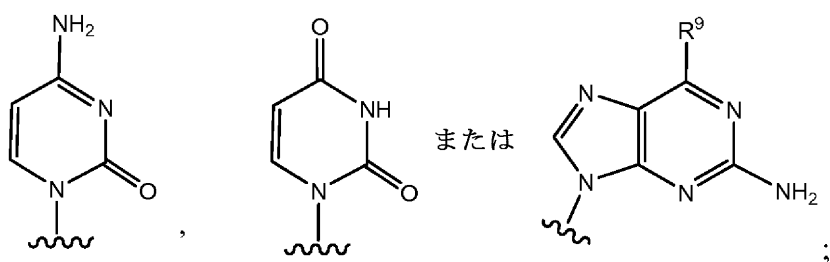
式中：

A が、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルまたは $-NH_2$ であり；

B が：

【化 1 5】

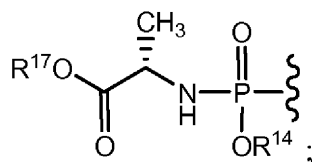
40



であり；

R^{10} が：

【化 1 6】



であり；

R⁹ が、－OHまたは－O－（C₁～C₆ アルキル）であり；R¹⁴ がフェニルであり、該フェニルは2個までのハロ基で置換されていてもよく、該ハロ基は同じであっても異なってもよく；

10

R¹⁷ がC₁～C₆ アルキルである、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項9】

R¹⁴ がフェニルである、請求項1～4または6～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

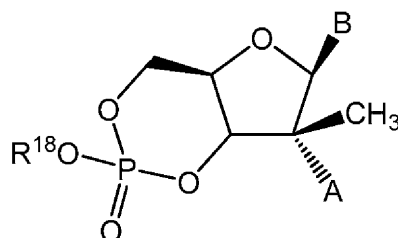
R¹⁷ がエチルまたはイソプロピルである、請求項1～4または6～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

式：

【化 1 7】

20



(Ic)

を有し、

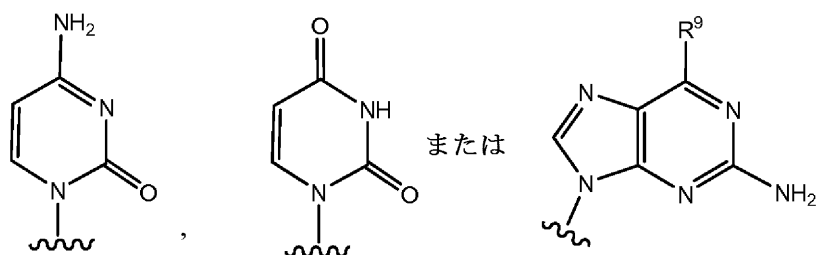
30

式中：

Aが、C₂～C₆ アルキニルまたは－NH₂ であり；

Bが：

【化 1 8】



40

であり；および

R¹⁸ がアリールまたはC₁～C₆ アルキルである、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

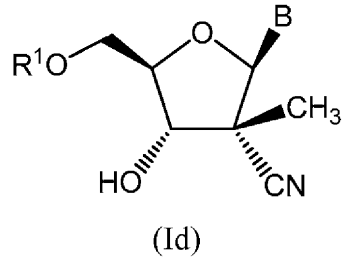
【請求項12】

R¹⁸ がイソプロピルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

式：

【化 1 9】

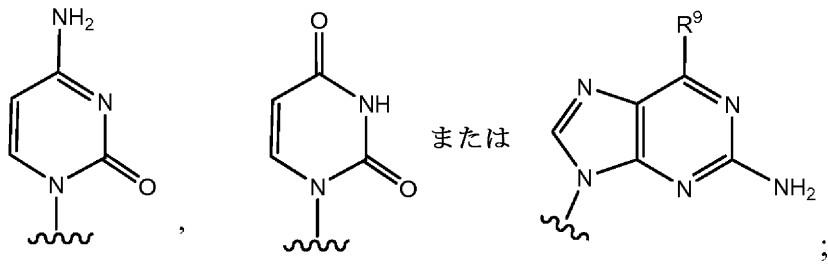


を有し、
式中：

10

B が：

【化 2 0】

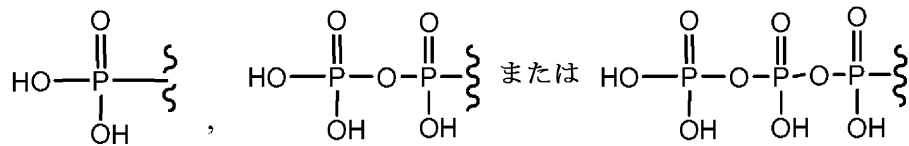


20

であり；

R¹ が：

【化 2 1】



であり；

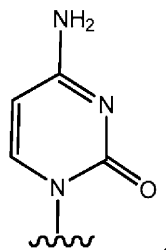
30

R⁹ が、－OH または －O－（C₁～C₆ アルキル）である、
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 4】

B が

【化 2 2】



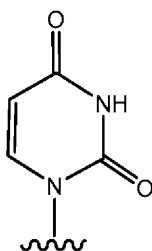
40

である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 5】

B が

【化 2 3】



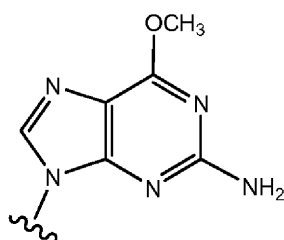
である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 1 6】

B が

【化 2 4】



20

である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

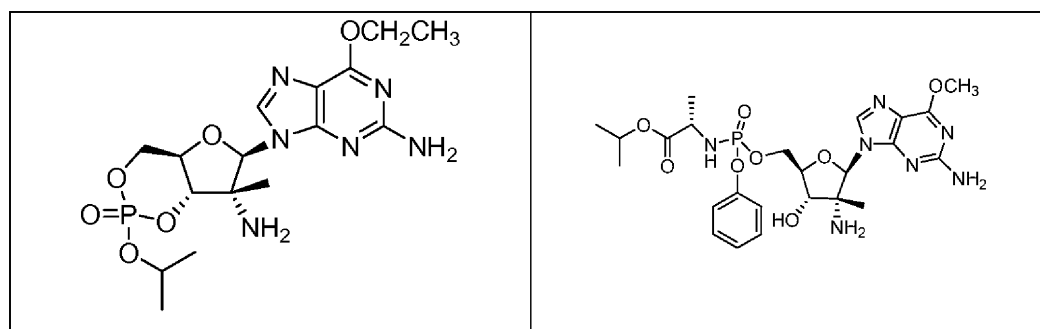
【請求項 1 7】

上記明細書において番号付けした 1 ～ 9 9 の化合物のうちのいずれか 1 つである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

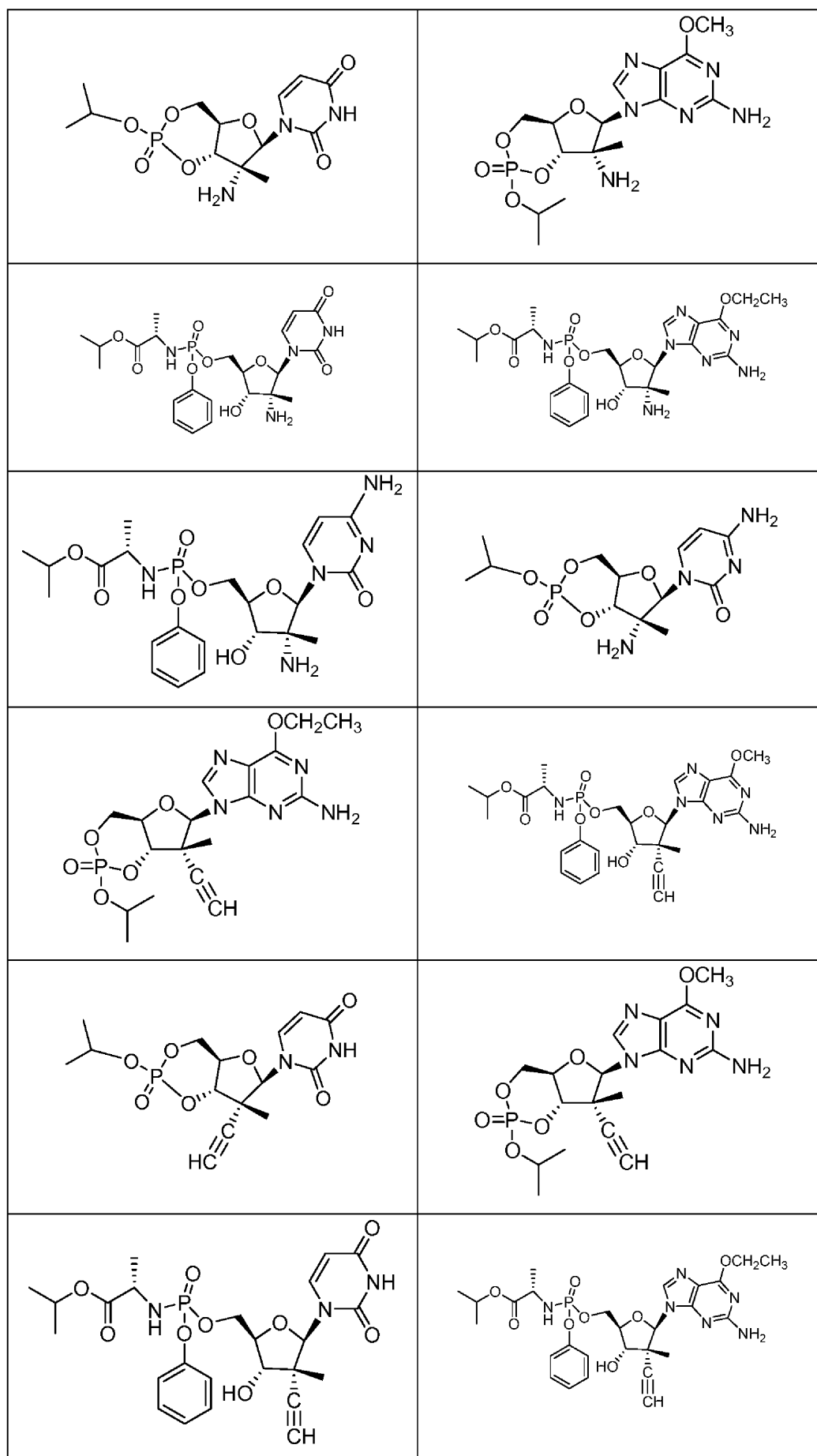
【請求項 1 8】

構造：

【表 1】



30

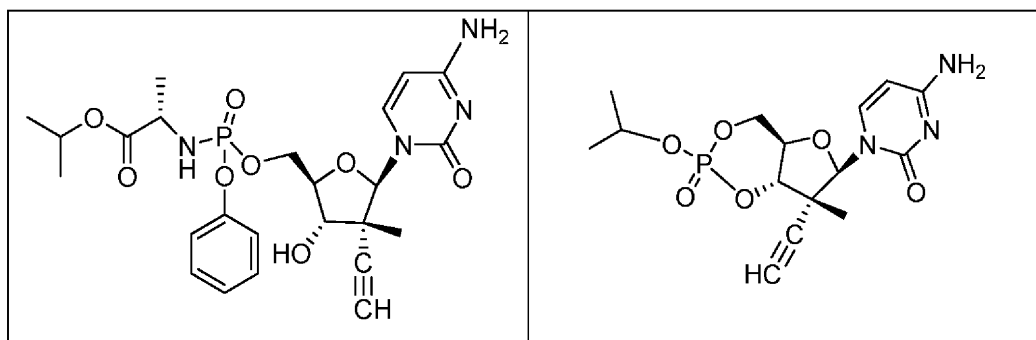


10

20

30

40



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 19】

有効量の請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 20】

さらに、HCV 抗ウイルス剤、免疫調節薬および抗感染剤からなる群より選択される第 2 の治療用薬剤を含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

さらに、HCV プロテアーゼ阻害薬、HCV NS5A 阻害薬および HCV NS5B ポリメラーゼ阻害薬からなる群より選択される第 3 の治療用薬剤を含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 22】

HCV NS5A 活性の阻害あるいは HCV による感染の予防および／または処置を、それを必要とする患者において行うための医薬の調製における請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 23】

HCV に感染している患者の処置方法であって、前記患者において HCV による感染が予防および／または処置されるのに有効な量の (i) 請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または (ii) 請求項 19 ～ 21 のいずれかに記載の組成物を投与する工程を含む方法。

30

【請求項 24】

さらに、ペグ化インターフェロン α および HCV プロテアーゼ阻害薬を前記患者に投与する工程を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

さらにリバビリンを前記患者に投与する工程を含む、請求項 23 または 24 に記載の方法。

【請求項 26】

HCV NS5A 活性の阻害あるいは HCV による感染の予防および／または処置を、それを必要とする患者において行うための医薬組成物における請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2'-置換ヌクレオシド誘導体、少なくとも 1 種類の 2'-置換ヌクレオシド誘導体を含む組成物、および患者の HCV 感染を処置または予防するための 2'-置換ヌクレオシド誘導体の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

C 型肝炎ウイルス (HCV) は主要なヒト病原体である。この HCV に感染している個体のほとんどは重篤な進行性の肝臓疾患、例えば、肝硬変および肝細胞癌を発症し、これ

50

らは多くの場合、致死性である。HCVは、エンベロープを有する（＋）センス一本鎖RNAウイルスであり、主要原因因子として非A型、非B型肝炎（NANBH）、特に、血液関連NANBH（BB-NANBH）に関与している（国際特許出願公開第89/04669号および欧州特許出願公開第381216号参照）。NANBHは、他の型のウイルスの誘導性肝臓疾患、例えば、A型肝炎ウイルス（HAV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、デルタ型肝炎ウイルス（HDV）、サイトメガロウイルス（CMV）およびエプスタイン-バーウイルス（EBV）、ならびに他の形態の肝臓疾患（アルコール中毒および原発性胆汁性肝硬変など）と区別されている。

【0003】

HCVの持続的感染が慢性肝炎と関連していることは十分に確立されており、そのため、HCV複製の阻害は肝細胞癌の予防のための実現可能な戦略である。HCV感染に対して現在使用されている治療薬としては、 α -インターフェロン単独療法薬、および α -インターフェロンとリバビリンを含む併用療法薬が挙げられる。これらの治療薬は、慢性HCV感染を有する一部の患者では有効であることが示されているが、不十分な有効性および望ましくない副作用という欠点を有し、現在、HCV関連障害の処置および予防有用なHCV複製阻害薬の発見に対する取り組みがなされている。

【0004】

HCVの処置に対する現在の研究の取り組みとしては、アンチセンスオリゴヌクレオチド、遊離胆汁酸（ウルソデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸など）ならびにコンジュゲート型胆汁酸（タウロウルソデオキシコール酸など）の使用が挙げられる。また、ホスホノギ酸エステルもHCVなどの種々のウイルス感染の処置に潜在的に有用であると提案されている。しかしながら、ワクチンの開発は、同じ接種材料であっても、高度なウイルス株不均一性および免疫回避および再感染に対する防御の欠如により障害されている。

【0005】

このような処置のハードルに鑑み、特定のウイルス標的に対する小分子阻害薬の開発が抗HCV研究の主な焦点になってきている。NS3プロテアーゼ、NS3 RNAヘリカーゼ、NS5AおよびNS5Bポリメラーゼ（リガンドに結合しているもの、および結合していないもの）の結晶構造の測定により、特異的阻害薬の合理的設計に有用な重要な構造的洞察がもたらされた。したがって、HCVの治療に対して種々のアプローチが採用されており、そのようなものとしてはウイルスセリンプロテイナーゼ（NS3プロテアーゼ）、ヘリカーゼおよびRNA依存性RNAポリメラーゼ（NS5B）の阻害、ならびにワクチンの開発が挙げられる。

【0006】

HCVビリオンは、エンベロープを有するプラス鎖RNAウイルスであり、約3,010個のアミノ酸のポリプロテインをコードしている約9600塩基の一本鎖オリゴヌクレオチドのゲノム配列を有する。HCV遺伝子のタンパク質産物は、構造タンパク質C、E1およびE2ならびに非構造タンパク質NS2、NS3、NS4AおよびNS4BとNS5AおよびNS5Bからなる。非構造（NS）タンパク質はウイルス複製のための触媒機構を提供していると考えられている。NS3プロテアーゼは、RNA依存性RNAポリメラーゼであるNS5Bを該ポリプロテイン鎖から放出させる。HCV NS5Bポリメラーゼは、HCVの複製サイクルにおいて鋳型としての機能を果たす一本鎖ウイルスRNAからの二本鎖RNAの合成に必要とされる。したがって、NS5BポリメラーゼはHCV複製複合体の必須成分とみなされる [K. Ishi, et al., 「Expression of Hepatitis C Virus NS5B Protein: Characterization of Its RNA Polymerase Activity and RNA Binding」, Hepatology, 29:1227-1235 (1999) および V. Lohmann, et al., 「Biochemical and Kinetic Analyses of NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase of the Hepatitis

C Virus」, *Virology*, 249:108-118 (1998) 参照]。HCV NS5Bポリメラーゼの阻害により、二本鎖HCV RNAの形成が抑制され、したがって、HCV特異的抗ウイルス療法薬の開発に対する魅力的なアプローチを構成する。

【0007】

HCV感染の処置の可能性を有するHCV NS5Bポリメラーゼの阻害薬の開発は、M. P. Walker et al., 「Promising candidates for the treatment of chronic hepatitis C」, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 12:1269-1280 (2003) および P. Hoffmann et al., 「Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002)」, *Expert Opin. Ther. Patents*, 13:1707-1723 (2003) に概説されている。HCVポリメラーゼに対するプリンリボヌクレオシドの活性は、A. E. Eldrup et al. の「Structure-Activity Relationship of Purine Ribonucleosides for Inhibition of HCV RNA-Dependent RNA Polymerase」, *J. Med. Chem.*, 47:2283-2295 (2004) に報告された。

【0008】

HCV治療のための治療アプローチとしてのHCVポリメラーゼの阻害薬としての構造的に多様性のヌクレオシド誘導体に対する継続的な必要性が存在している。本発明は、その必要性に対処するものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第89/04669号

【特許文献2】欧州特許出願公開第381216号

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】K. Ishii, et al., 「Expression of Hepatitis C Virus NS5B Protein: Characterization of Its RNA Polymerase Activity and RNA Binding」, *Hepatology*, 29:1227-1235 (1999)

【非特許文献2】V. Lohmann, et al., 「Biochemical and Kinetic Analyses of NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase of the Hepatitis C Virus」, *Virology*, 249:108-118 (1998)

【非特許文献3】M. P. Walker et al., 「Promising candidates for the treatment of chronic hepatitis C」, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 12:1269-1280 (2003)

【非特許文献4】P. Hoffmann et al., 「Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002)」, *Expert Opin. Ther. Patents*, 13:1707-1723 (2003)

【非特許文献5】A. E. Eldrup et al., 「Structure-Activity Relationship of Purine Ribonucleosides for Inhibition of HCV RNA-Dependent RNA Polymerase」, *J. Med. Chem.*, 47:2283-229

5 (2004)

【発明の概要】

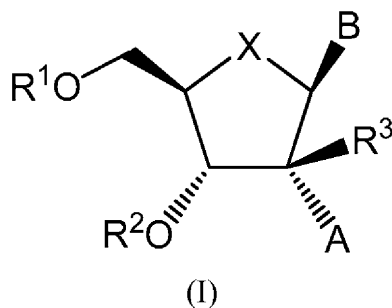
【課題を解決するための手段】

【0011】

一態様において、本発明は、式 (I) :

【0012】

【化1】



10

(式中：

Xは、O、SまたはCH₂であり；

Aは、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、Cl、N(R²⁰)₂、-S-(C₁～C₆アルキル)、-S(O)-(C₁～C₆アルキル)、-S(O)₂-(C₁～C₆アルキル)、-(C₁～C₆アルキレン)-OH、-(C₁～C₆アルキレン)-N(R²⁰)₂、-NHSO₂-(C₁～C₆アルキル)、-NHC(O)N(R²⁰)₂、-NHOH、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂、-NHC(O)R²⁰、または-NHC(O)OR²⁰であるか、あるいは式 (I) の基 A と -OR² 基が接続されて -OC(O)-NH- を形成していてもよく；

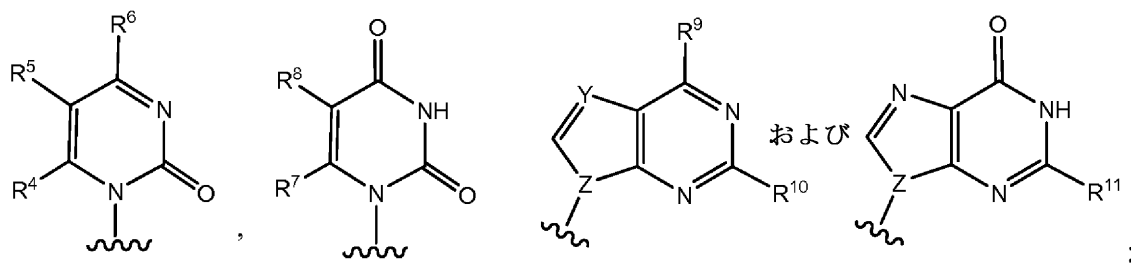
20

Bは、天然または非天然のプリンまたはピリミジン塩基であるか、あるいはBは、下記の基：

【0013】

【化2】

30



のうちの1つから選択され；

Yは、Nまたは-C(R¹⁹)-であり；

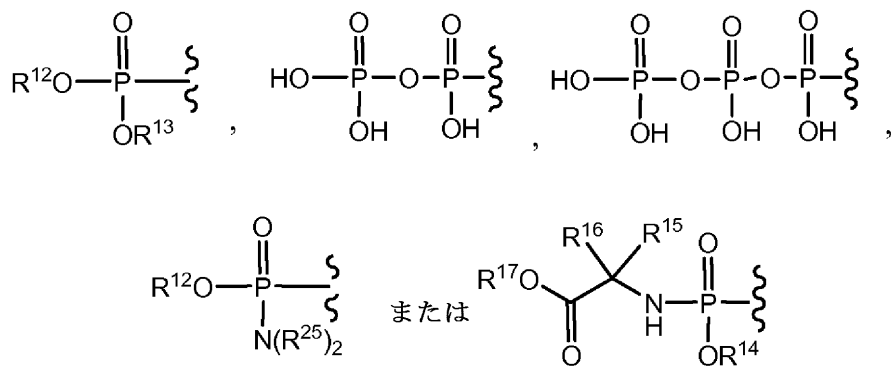
Zは、Nまたは-CH-であり；

R¹は、H、

【0014】

40

【化3】



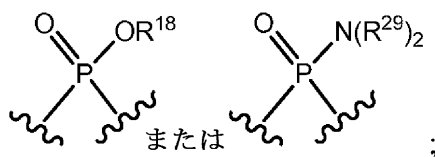
10

であり；

R²はHであるか、あるいはR¹とR²が接続されて式：

【0015】

【化4】



20

を有する基を形成しており；

R³は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルまたはC₃～C₇シクロアルキルであり；

R⁴、R⁵、R⁷およびR⁸は各々、独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、ハロ、-OR²⁰、-SR²⁰または-N(R²⁰)₂であり；

R⁶、R⁹、R¹⁰、R¹¹は各々、独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、4～7員のヘテロシクロアルキル、5員または6員の単環式ヘテロアリール、9員または10員の二環式ヘテロアリール、ハロ、-OR²⁰、-SR²⁰、-S(O)R²⁰、-S(O)₂R²⁰、-S(O)₂N(R²⁰)₂、-NHC(O)OR²⁰、-NHC(O)N(R²⁰)₂、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、-O-(C₁～C₆ハロアルキル)、-CN、-NO₂、-N(R²⁰)₂、-NH(C₁～C₆アルキレン)-(5員または6員の単環式ヘテロアリール)、-NH(C₁～C₆アルキレン)-(9員または10員の二環式ヘテロアリール)、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)N(R²⁰)₂および-NHC(O)R²⁰から選択され、前記C₂～C₆アルケニル基および前記C₂～C₆アルキニル基はハロ基で置換されていてもよく；

30

R¹²は、Hまたは-(C₁～C₆アルキレン)-T-R²¹であり；

40

R¹³は、Hまたは-(C₁～C₆アルキレン)-T-R²¹であるか、あるいはR¹²とR¹³が接続されて、R¹²およびR¹³が結合している酸素原子間にC₂～C₄アルキレン基を形成していてもよく、前記C₂～C₄アルキレン基は少なくとも1個のC₆～C₁₀アリール基で置換されており；

R¹⁴は、H、C₆～C₁₀アリール、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールまたは9員もしくは10員の二環式ヘテロアリールであり、前記C₆～C₁₀アリール基、前記5員または6員の単環式ヘテロアリール基および前記9員または10員の二環式ヘテロアリール基はR²²で置換されていてもよく；

R¹⁵は、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、前記C₁～C₆アルキルは、ハロ、-OR²⁰、-SR²⁰、グアニジノ、

50

—N(R²⁰)₂、—C(O)OR²⁰、—C(O)N(R²⁰)₂、—NHC(O)R²⁰、5員または6員の単環式ヘテロアリールおよび9員または10員の二環式ヘテロアリールから選択される基で置換されていてもよく、前記フェニル基および前記ベンジル基は、各々がC₁～C₆アルキル、ハロおよび—OR²⁰から独立して選択される2個までの基で置換されていてもよく；

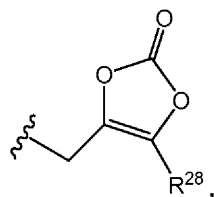
R¹⁶は、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、前記C₁～C₆アルキルは、ハロ、—OR²⁰、—SR²⁰、グアニジノ、—N(R²⁰)₂、—C(O)OR²⁰、—C(O)N(R²⁰)₂、—NHC(O)R²⁰、5員または6員の単環式ヘテロアリールおよび9員または10員の二環式ヘテロアリールから選択される基で置換されていてもよく、前記フェニル基および前記ベンジル基は、各々がC₁～C₆アルキル、ハロおよび—OR²⁰から独立して選択される2個までの基で置換されていてもよく；

R¹⁷は、H、C₁～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルケニル、—(C₁～C₃アルキレン)_m—C₃～C₇シクロアルキル、—(C₁～C₃アルキレン)_m—C₆～C₁₀アリールまたはアダマンチルであり、前記C₁～C₂₀アルキル基、前記C₂～C₂₀アルケニル基、前記C₆～C₁₀アリール基および前記アダマンチル基は、各々がハロ、—OR²⁰、—C(O)OR²⁰、CN、NO₂、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5員または6員の単環式ヘテロアリール、9員または10員の二環式ヘテロアリール、—N(R²⁰)₂、—C(O)N(R²⁰)₂—SR²⁰、—S(O)R²⁰、—S(O)₂R²⁰、—S(O)₂N(R²⁰)₂、—NHC(O)R²⁰、—NHC(O)OR²⁰および—NHC(O)N(R²⁰)₂から独立して選択される3個までの基で置換されていてもよく；

R¹⁸は、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、—(C₁～C₃アルキレン)_m—C₆～C₁₀アリール、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、9員もしくは10員の二環式ヘテロアリールまたは：

【0016】

【化5】



であり、前記C₆～C₁₀アリール基、前記5員または6員の単環式ヘテロアリール基および前記9員または10員の二環式ヘテロアリール基は、各々がC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、ハロ、—OR²⁰、—SR²⁰、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、—O—(C₁～C₆ハロアルキル)、—CN、—NO₂、—N(R²⁰)₂、—C(O)OR²⁰、—C(O)N(R²⁰)₂および—NHC(O)R²⁰から独立して選択される5個までの基で置換されていてもよく；

R¹⁹は、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、ハロ、—OR²⁰、—SR²⁰、N(R²⁰)₂、C₃～C₇シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールまたは9員もしくは10員の二環式ヘテロアリールであり；

各存在のR²⁰は、独立して、H、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、—(C₁～C₃アルキレン)_m—(C₃～C₇シクロアルキル)、—(C₁～C₃アルキレン)_m—(C₆～C₁₀アリール)、—(C₁～C₃アルキレン)_m—(4～7員のヘテロシクロアルキル)、—(C₁～C₃アルキレン)_m—(5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール)または—(C₁～C₃アルキレン)_m—(9員もしくは10員の二環式ヘテロアリール)であり、前記C₃～C₇シクロアルキル基

、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記 4～7 員のヘテロシクロアルキル基、前記－（5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール基または前記 9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロアリール基は R^{26} で置換されていてもよく；

各存在の R^{21} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル、5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール、9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロアリール、 $-OR^{20}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ または $-N(R^{20})_2$ であり、前記 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、前記 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記 5 員または 6 員の単環式ヘテロアリール基および前記 9 員または 10 員の二環式ヘテロアリール基は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ および $-NHC(O)R^{20}$ から独立して選択される 5 個までの基で置換されていてもよく；

R^{22} は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ および $-NHC(O)R^{20}$ から独立して選択される 1～5 個の置換基を表すか、あるいは隣接している環内炭素原子上の任意の 2 個の R^{22} 基が一体となって $-O-R^{23}-O-$ を形成していてもよく；

R^{23} は、 $-[C(R^{24})_2]_n-$ であり；

各存在の R^{24} は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各存在の R^{25} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、4～7 員のヘテロシクロアルキル、5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールまたは 9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロアリールであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、前記 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、前記 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記 4～7 員のヘテロシクロアルキル基、前記－（5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール基または前記 9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロアリール基は R^{26} で置換されていてもよく；あるいは 2 個の R^{25} が、これらが結合している共通の窒素原子と一緒に接続されて 4～7 員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

R^{26} は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $-OR^{27}$ 、 $-SR^{27}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-C(O)OR^{27}$ 、 $-C(O)N(R^{27})_2$ および $-NHC(O)R^{27}$ から独立して選択される 1～5 個の置換基を表し；

各存在の R^{27} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(4 \sim 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(5 \text{ 員もしくは } 6 \text{ 員の単環式ヘテロアリール})$ または $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(9 \text{ 員もしくは } 10 \text{ 員の二環式ヘテロアリール})$ であり；

R^{28} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル、5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール、9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロアリール、 $-OR^{20}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ または $-N(R^{20})_2$ であり、前記 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、前記 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、

前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルケニル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記 5 員または 6 員の単環式ヘテロアリール基および前記 9 員または 10 員の二環式ヘテロアリール基は、各々が $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ および $-NHC(O)R^{20}$ から独立して選択される 5 個までの基で置換されていてもよく；

各存在の R^{29} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(4 \sim 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(5 \text{ 員もしくは } 6 \text{ 員の単環式ヘテロアリール})$ または $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})_m-(9 \text{ 員もしくは } 10 \text{ 員の二環式ヘテロアリール})$ であり、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、前記 4～7 員のヘテロシクロアルキル基、前記 (5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール基または前記 9 員もしくは 10 員の二環式ヘテロアリール基は R^{26} で置換されていてもよく；

各存在の T は、独立して、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-SC(S)-$ 、 $-OC(O)-$ および $-OC(S)-$ であり；

各存在の m は、独立して 0 または 1 であり；

各存在の n は、独立して 1 または 2 である）

の化合物およびその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0017】

式 (I) の化合物（本明細書において「2'-置換ヌクレオシド誘導体」とも称する）およびその薬学的に許容され得る塩は、例えば、HCV ウイルス複製またはレプリコン活性を阻害するため、および患者の HCV 感染を処置または予防するために有用であり得る。なんら特定の理論に拘束されないが、2'-置換ヌクレオシド誘導体は、HCV NS5B を阻害することにより HCV ウイルス複製を阻害すると考えられる。

【0018】

したがって、本発明は、患者に有効量の少なくとも 1 種類の 2'-置換ヌクレオシド誘導体を投与することを含む、患者の HCV 感染を処置または予防するための方法を提供する。

【0019】

本発明の詳細を、付随の以下の詳細説明に示す。

【0020】

本明細書に記載のものと類似した任意の方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、実例としての方法および材料を以下に記載する。本発明の他の実施形態、態様および特長は、後述する説明、実施例および添付の特許請求の範囲にさらに記載されているか、またはこれらから明白であるかのいずれかである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、2'-置換ヌクレオシド誘導体、少なくとも 1 種類の 2'-置換ヌクレオシド誘導体を含む組成物、および患者の HCV 感染を処置または予防するための 2'-置換ヌクレオシド誘導体の使用方法に関する。

【0022】

定義および略語

本明細書で用いる用語はその通常の意味を有し、かかる用語の意味はその各存在において独立している。とはいえ、特に指定がある場合を除き、以下の定義を本明細書全体および特許請求の範囲において適用する。化学名、一般名および化学構造は、同じ構造を示すために互換的に用いられていることがあり得る。化学物質化合物を化学構造と化学名の両方を用いて言及しており、その構造と名称間に曖昧さが存在する場合、構造によって支配

10

20

30

40

50

される。これらの定義は、特に記載のない限り、用語が単独で使用されているか他の用語との組合せで使用されているかに関係なく適用される。したがって、「アルキル」の定義は、「アルキル」ならびに「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「ーオーアルキル」などの「アルキル」部分に適用される。

【0023】

本明細書で用いる場合および本開示全体を通して、以下の用語は、特に記載のない限り、以下の意味を有すると理解されたい。

【0024】

「患者」はヒトまたは非ヒト哺乳動物である。一実施形態において、患者はヒトである。別の実施形態では、患者はチンパンジーである。

10

【0025】

用語「有効量」は、本明細書で用いる場合、ウイルス感染またはウイルス関連障害に苦しんでいる患者に投与したとき、所望の治療効果、改善効果、阻害効果または予防効果がもたらされるのに有効な2'置換ヌクレオシド誘導体および／またはさらなる治療用薬剤あるいはその組成物の量をいう。本発明の併用療法剤において、有効量は、個々の各薬剤に言及している場合または組合せ全体として言及している場合があり得、この場合、投与されるすべての薬剤の量が総合で有効であって、該組合せの成分薬剤が個々に有効量で存在していなくてもよい。

【0026】

用語「予防する」は、HCVウイルス感染またはHCVウイルス関連障害に関して本明細書で用いる場合、HCV感染の尤度または重症度の低減させることをいう。

20

【0027】

用語「アルキル」は、本明細書で用いる場合、その水素原子の1個が結合で置き換えられた脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基は直鎖であっても分枝鎖であってもよく、約1～約20個の炭素原子を含むものである。一実施形態では、アルキル基は約1～約12個の炭素原子を含むものである。違う実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子を含むもの(C₁～C₆アルキル)または約1～約4個の炭素原子を含むもの(C₁～C₄アルキル)である。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルおよびネオヘキシルが挙げられる。アルキル基は非置換であってもよく、同じであっても異なってもよい1個以上の置換基で置換されていてもよく、各置換基は、ハロ、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ーオーアルキル、ーオーアリール、ーアルキレンーオーアルキル、アルキルチオ、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-NH(シクロアルキル)、-O-C(O)-アルキル、-O-C(O)-アリール、-O-C(O)-シクロアルキル、-C(O)OHおよび-C(O)O-アルキルからなる群より独立して選択される。一実施形態では、アルキル基は線状である。別の実施形態では、アルキル基は分枝状である。特に記載のない限り、アルキル基は非置換である。

30

【0028】

用語「アルケニル」は、本明細書で用いる場合、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含み、その水素原子の1個が結合で置き換えられた脂肪族炭化水素基をいう。アルケニル基は直鎖であっても分枝鎖であってもよく、約2～約15個の炭素原子を含むものである。一実施形態では、アルケニル基は約2～約12個の炭素原子を含むものである。別の実施形態では、アルケニル基は約2～約6個の炭素原子を含むものである。アルケニル基の非限定的な例としては、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、3-メチルブト-2-エニル、n-ペンテニル、オクテニルおよびデセニルが挙げられる。アルケニル基は非置換であってもよく、同じであっても異なってもよい1個以上の置換基で置換されていてもよく、各置換基は、ハロ、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ーオーアルキル、ーオーアリール、ーアルキレンーオーアルキル、ア

40

50

ルキルチオ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ （アルキル）、 $-\text{N}$ （アルキル）₂、 $-\text{NH}$ （シクロアルキル）、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ および $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{アルキル}$ からなる群より独立して選択される。用語「 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル」は、2～6個の炭素原子を有するアルケニル基をいう。特に記載のない限り、アルケニル基は非置換である。

【0029】

用語「アルキニル」は、本明細書で用いる場合、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含み、その水素原子の1個が結合で置き換えられた脂肪族炭化水素基をいう。アルキニル基は直鎖であっても分枝鎖であってもよく、約2～約15個の炭素原子を含むものである。一実施形態では、アルキニル基は約2～約12個の炭素原子を含むものである。別の実施形態では、アルキニル基は約2～約6個の炭素原子を含むものである。アルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロピニル、2-ブチニルおよび3-メチルブチニルが挙げられる。アルキニル基は非置換であってもよく、同じであっても異なっているもよい1個以上の置換基で置換されているもよく、各置換基は、ハロ、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、アルキルチオ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ （アルキル）、 $-\text{N}$ （アルキル）₂、 $-\text{NH}$ （シクロアルキル）、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ および $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{アルキル}$ からなる群より独立して選択される。用語「 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル」は、2～6個の炭素原子アルキニル基をいう。特に記載のない限り、アルキニル基は非置換である。

【0030】

用語「アルキレン」は、本明細書で用いる場合、上記に定義したアルキル基において、アルキル基の水素原子の1個が結合で置き換えられたアルキル基をいう。アルキレン基の非限定的な例としては、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ が挙げられる。一実施形態では、アルキレン基は1～約6個の炭素原子を有するものである。別の実施形態では、アルキレン基は分枝状である。別の実施形態では、アルキレン基は線状である。一実施形態では、アルキレン基は $-\text{CH}_2-$ である。用語「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン」は、1～6個の炭素原子を有するアルキレン基をいう。

【0031】

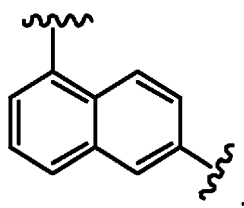
用語「アリール」は、本明細書で用いる場合、約6～約14個の炭素原子を含む単環式または多環式の芳香族環系をいう。一実施形態において、アリール基は約6～約10個の炭素原子を含むものである。アリール基は1個以上の「環系置換基」で置換されているもよく、該置換基は同じであっても異なっているもよく、本明細書において以下に定義するとおりである。一実施形態において、アリール基はシクロアルキルまたはシクロアルカノイル基に縮合しているもよい。アリール基の非限定的な例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。一実施形態では、アリール基はフェニルである。特に記載のない限り、アリール基は非置換である。

【0032】

用語「アリーレン」は、本明細書で用いる場合、上記に定義したアリール基においてアリーレン基の環内炭素から水素原子を除去することによって誘導される二価の基をいう。アリーレン基は、約6～約14個の炭素原子を含む単環式または多環式の環系から誘導されたものであり得る。一実施形態において、アリーレン基は約6～約10個の炭素原子を含むものである。別の実施形態では、アリーレン基はナフチレン基である。別の実施形態では、アリーレン基はフェニレン基である。アリーレン基は1個以上の「環系置換基」で置換されているもよく、該置換基は同じであっても異なっているもよく、本明細書において以下に定義するとおりである。アリーレン基は二価であり、アリーレン基上のいずれかの利用可能な結合により、該アリーレン基に隣接するいずれかの基に連結され得る。例えば、アリーレン基が

【 0 0 3 3 】

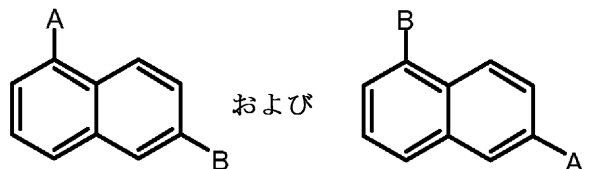
【 化 6 】



である「A-アリーレン-B」基は、

【 0 0 3 4 】

【 化 7 】



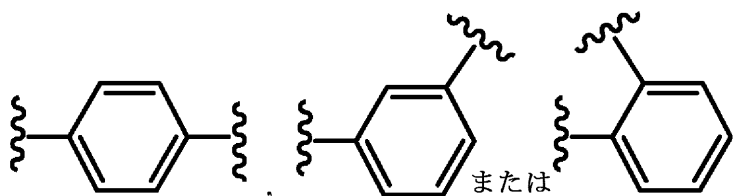
の両方を表すと理解されたい。

【 0 0 3 5 】

一実施形態において、アリーレン基はシクロアルキルまたはシクロアルカノイル基に縮合していてもよい。アリーレン基の非限定的な例としては、フェニレンおよびナフタレンが挙げられる。一実施形態において、アリーレン基は非置換である。別の実施形態では、アリーレン基は

【 0 0 3 6 】

【 化 8 】



である。

【 0 0 3 7 】

特に記載のない限り、アリーレン基は非置換である。

【 0 0 3 8 】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で用いる場合、3～約10個の環内炭素原子を含む単環式または多環式の非芳香族環系をいう。一実施形態において、シクロアルキルは約5～約10個の環内炭素原子を含むものである。別の実施形態では、シクロアルキルは3～約7個の環内原子を含むものである。別の実施形態では、シクロアルキルは約5～約6個の環内原子を含むものである。また、用語「シクロアルキル」は、アリール（例えば、ベンゼン）またはヘテロアリール環に縮合している上記に定義したシクロアルキル基も包含する。単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルの非限定的な例としては、1-デカリニル、ノルボルニルおよびアダマンチルが挙げられる。シクロアルキル基は1個以上の「環系置換基」で置換されていてもよく、該置換基は同じであっても異なってもよく、本明細書において以下に定義するとおりである。一実施形態において、シクロアルキル基は非置換である。用語「3～6員のシクロアルキル」は、3～6個の環内炭素原子を有するシクロアルキル基をいう。特に記載のない限り、シクロアルキル基は非置換である。シクロアルキル基の環内炭素原子をカルボニル基として官能性付与してもよい。かかるシクロアルキル基（本明細書に

10

20

30

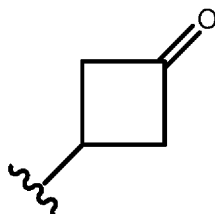
40

50

において、「シクロアルカノイル」基ともいう) の実例の一例としては、限定されないが、シクロブタノイル:

【0039】

【化9】



10

が挙げられる。

【0040】

用語「ハロ」は、本明細書で用いる場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ を意味する。

【0041】

用語「ハロアルキル」は、本明細書で用いる場合、上記に定義したアルキル基において、アルキル基の水素原子の1個以上がハロゲンで置き換えられたアルキル基をいう。一実施形態において、ハロアルキル基は1～6個の炭素原子を有するものである。別の実施形態では、ハロアルキル基は1～3個のF原子で置換されたものである。ハロアルキル基の非限定的な例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ および $-CCl_3$ が挙げられる。用語「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」は、1～6個の炭素原子を有するハロアルキル基をいう。

20

【0042】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で用いる場合、上記に定義したアルキル基において、アルキル基の水素原子の1個以上が $-OH$ 基で置き換えられたアルキル基をいう。一実施形態において、ヒドロキシアルキル基は1～6個の炭素原子を有するものである。ヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ および $-CH_2CH(OH)CH_3$ が挙げられる。用語「 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル」は、1～6個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基をいう。

30

【0043】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で用いる場合、約5～約14個の環内原子を含み、環内原子のうち1～4個が独立してO、NまたはSであり、残りの環内原子が炭素原子である単環式または多環式の芳香族環系をいう。一実施形態において、ヘテロアリール基は5～10個の環内原子を有するものである。別の実施形態では、ヘテロアリール基は単環式であり、5個または6個の環内原子を有するものである。別の実施形態では、ヘテロアリール基は二環式である。ヘテロアリール基は、1個以上の「環系置換基」で置換されていてもよく、該置換基は同じであっても異なってもよく、本明細書において以下に定義するとおりである。ヘテロアリール基は環内炭素原子を介して接続されており、ヘテロアリールの窒素原子（あれば）が、対応するN-オキシドに酸化されていてもよい。また、用語「ヘテロアリール」は、ベンゼン環に縮合している上記に定義したヘテロアリール基も包含する。ヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン（例えば、N置換ピリドン）、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシインドリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダ

40

50

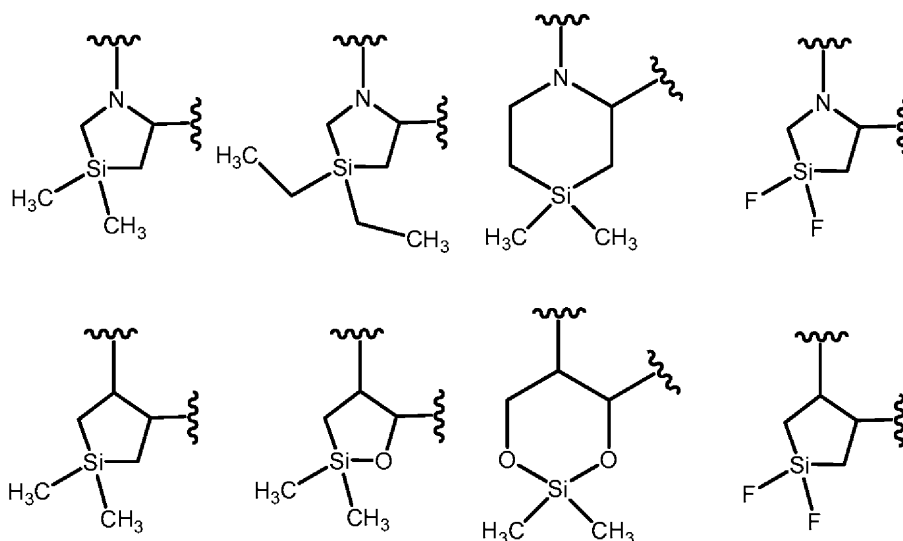
ゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなど、およびそのすべての異性体形態が挙げられる。また、用語「ヘテロアリール」は、部分飽和ヘテロアリール部分、例えば、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなどという。一実施形態において、ヘテロアリール基は5員ヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリール基は6員ヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリール基は、ベンゼン環に縮合している5～6員のヘテロアリール基を含む。特に記載のない限り、ヘテロアリール基は非置換である。

【0044】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で用いる場合、3～約11個の環内原子を含み、環内原子のうち1～4個が独立してO、S、NまたはSiであり、残りの環内原子が炭素原子である単環式または多環式の非芳香族飽和環系をいう。ヘテロシクロアルキル基は、環内炭素を介して接続されていてもよく、環内ケイ素原子を介して接続されていてもよく、環内窒素原子を介して接続されていてもよい。一実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は単環式であり、3～約7個の環内原子を有するものである。別の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は単環式であり、約4～約7個の環内原子を有するものである。別の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は二環式であり、約7～約11個の環内原子を有するものである。さらに別の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は単環式であり、5個または6個の環内原子を有するものである。一実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は単環式である。別の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は二環式である。環系内に、隣接して存在する酸素原子および／またはイオウ原子はない。ヘテロシクロアルキル環内の-NH基（あれば）は、例えば、-N(BOC)、-N(Cbz)、-N(Tos)基などの保護型で存在していてもよく；かかる保護型ヘテロシクロアルキル基は、本発明の一部とみなす。また、用語「ヘテロシクロアルキル」は、アリール（例えば、ベンゼン）またはヘテロアリール環に縮合している上記に定義したヘテロシクロアルキル基も包含する。ヘテロシクロアルキル基は1個以上の「環系置換基」で置換されていてもよく、該置換基は同じであっても異なってもよく、本明細書において以下に定義するとおりである。ヘテロシクロアルキルの窒素原子またはイオウ原子は、対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS、S-ジオキシドに酸化されていてもよい。単環式ヘテロシクロアルキル環の非限定的な例としては、オキセタニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、 δ -ラクタム、 δ -ラクトン、シラシクロペンタン、シラピロリジンなど、およびそのすべての異性体が挙げられる。シリル含有ヘテロシクロアルキル基の実例の非限定的な例としては：

【0045】

【化10】



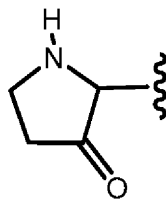
が挙げられる。

【0046】

ヘテロシクロアルキル基の環内炭素原子をカルボニル基として官能性付与してもよい。かかるヘテロシクロアルキル基の実例の一例は

【0047】

【化11】



10

である。

【0048】

一実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は5員の単環式ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は6員の単環式ヘテロシクロアルキルである。用語「3～6員の単環式シクロアルキル」は、3～6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクロアルキル基をいう。用語「4～6員の単環式シクロアルキル」は、4～6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクロアルキル基をいう。用語「7～11員の二環式ヘテロシクロアルキル」は、7～11個の環内原子を有する二環式ヘテロシクロアルキル基をいう。特に記載のない限り、ヘテロシクロアルキル基は非置換である。

20

【0049】

用語「天然または非天然のプリンまたはピリミジン塩基」としては、限定されないが、アデニン、 N^6 -アルキルプリン、 N^6 -アシルプリン（ここで、アシルはC(O)（アルキル、アリール、アルキルアリールまたはアリールアルキルである）、 N^6 -ベンジルプリン、 N^6 -ハロプリン、 N^6 -ビニルプリン、 N^6 -アセチレン型プリン、 N^6 -アシルプリン、 N^6 -ヒドロキシアルキルプリン、 N^6 -チオアルキルプリン、 N^2 -アルキルプリン、 N^2 -アルキル-6-チオプリン、チミン、シトシン、5-フルオロシトシン、5-メチルシトシン、6-アザピリミジン、例えば、6-アザシトシン、2-および/または4-メルカプトピリミジン（pyrimidine）、ウラシル、5-ハロウラシル、例えば、5-フルオロウラシル、 C^5 -アルキルピリミジン、 C^5 -ベンジルピリミジン、 C^5 -ハロピリミジン、 C^5 -ビニルピリミジン、 C^5 -アセチレン型ピリミジン、 C^5 -アシルピリミジン、 C^5 -ヒドロキシアルキルプリン、 C^5 -アミドピリジン、 C^5 -シアノピリミジン、 C^5 -ニトロピリミジン、 C^5 -アミノピリミジン、 N^2 -アルキルプリン、 N^2 -アルキル-6-チオプリン、5-アザシチジニル、5-アザウラシル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、およびピラゾロピリミジニルが挙げられる。プリン塩基としては、限定されないが、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、2,6-ジアミノプリン、および6-クロロプリンが挙げられる。塩基上の官能性の酸素基および窒素基は必要または所望により保護してもよい。好適な保護基は当業者によく知られており、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、およびt-ブチルジフェニルシリル、トリチル、アルキル基、アシル基（アセチルおよびプロピオニルなど）、メタンスルホニル、ならびにp-トルエンスルホニルが挙げられる。

30

40

【0050】

用語「環系置換基」は、本明細書で用いる場合、芳香族環系または非芳香族環系に結合される置換基であって、例えば、該環系上の利用可能な水素原子と置き換えられる置換基をいう。環系置換基は同じであっても異なってもよく、各々、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、-アルキレン-アリール、-アリーレン-アルキル、-アルキレン-ヘテロアリール、-アルケニレン-ヘテロアリール、-アルキニレン-ヘテロアリール、-OH、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、-O-

50

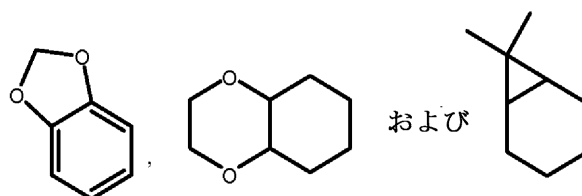
アルキル、 $-O-$ ハロアルキル、 $-$ アルキレン $-O-$ アルキル、 $-O-$ アリール、 $-O-$ アルキレン $-$ アリール、アシル、 $-C(O)-$ アリール、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ アルキレン $-$ アリール、 $-S(O)-$ アルキル、 $-S(O)_2-$ アルキル、 $-S(O)-$ アリール、 $-S(O)_2-$ アリール、 $-S(O)-$ ヘテロアリール、 $-S(O)_2-$ ヘテロアリール、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アリール、 $-S-$ ヘテロアリール、 $-S-$ アルキレン $-$ アリール、 $-S-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール、 $-S(O)_2-$ アルキレン $-$ アリール、 $-S(O)_2-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール、 $-Si(アルキル)_2$ 、 $-Si(アリール)_2$ 、 $-Si(ヘテロアリール)_2$ 、 $-Si(アルキル)(アリール)$ 、 $-Si(アルキル)(シクロアルキル)$ 、 $-Si(アルキル)(ヘテロアリール)$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-O-C(O)-$ アルキル、 $-O-C(O)-$ アリール、 $-O-C(O)-$ シクロアルキル、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(アルキル)$ 、 $-N(Y_1)(Y_2)$ 、 $-アルキレン-N(Y_1)(Y_2)$ 、 $-C(O)N(Y_1)(Y_2)$ ならびに $-S(O)_2N(Y_1)(Y_2)$ （式中、 Y_1 および Y_2 は、同じであっても異なってもよく、独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、および $-$ アルキレン $-$ アリールからなる群より選択される）からなる群より選択される。また、「環系置換基」は、環系の隣接している2個の炭素原子上の利用可能な2個の水素（各炭素上の1個のH）を同時に置き換える単一の部分を意味する場合もあり得る。かかる部分の例は、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $-C(CH_3)_2-$ などであり、これらは、例えば、

10

20

【0051】

【化12】



などの部分を形成する。

【0052】

30

用語「置換されている」は、指定された原子上の1個以上の水素が、表示された群からの選択枝で置き換えられていることを意味するが、該指定された原子が存在している状況下において通常の原子価を越えないものとし、該置換によって安定な化合物がもたらされるものとする。置換基および／または可変部の組合せは、かかる組合せによって安定な化合物がもたらされる場合のみ許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」により、有用な度合いの純度までの反応混合物からの単離および有効な治療用薬剤への製剤化を乗り越えるのに十分に頑強である化合物を意図する。

【0053】

40

用語「実質的に精製された形態の」とは、本明細書で用いる場合、化合物を合成プロセス（例えば、反応混合物）、天然供給源またはその組合せから単離した後の該化合物の物理的状态をいう。また、用語「実質的に精製された形態の」とは、化合物を本明細書に記載の、または当業者によく知られた精製プロセス（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）から得た後の、本明細書に記載の、または当業者によく知られた標準的な解析手法によって特性評価可能であるのに十分な純度である該化合物の物理的状态もいう。

【0054】

また、本明細書の本文、スキーム、実施例および表において結合価を満たしていない炭素ならびにヘテロ原子はいずれも、結合価を満たすのに十分な数の水素原子を有していることを前提としていることに注意されたい。

【0055】

化合物の官能基が「保護されている」と称する場合、これは、該化合物が反応に供され

50

たとき、該基が、保護された部位において所望されない副反応が排除されるように修飾された形態であることを意味する。好適な保護基は、当業者によって、ならびに標準的な教本、例えば、T. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New Yorkなどを参照することによって認識されよう。

【0056】

置換基または可変部（例えば、アルキル、 R^6 、 R^a など）（あれば）が、任意の構成要素または式（I）において1回より多く存在している場合、特に記載のない限り、各存在に対するその定義は、他のどの存在におけるその定義とも独立している。

【0057】

本明細書で用いる場合、用語「組成物」は、指定された成分を指定された量で含む生成物、ならびに指定された量の指定された成分の組合せから直接または間接的に得られる任意の生成物を包含していることを意図する。

【0058】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書において想定される。プロドラッグの論考は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 (A. C. S. Symposium Series)、およびBioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressに示されている。用語「プロドラッグ」は、インビボで変換されて2'-置換ヌクレオシド誘導体または該化合物の薬学的に許容され得る塩をもたらす化合物（例えば、薬物前駆体）を意味する。この変換は、種々の機構によって（例えば、代謝的または化学的プロセスによって）、例えば、血中での加水分解などによって起こり得る。

【0059】

例えば、2'-置換ヌクレオシド誘導体または該化合物の薬学的に許容され得る塩、水和物もしくは溶媒和物がカルボン酸官能基を含む場合、プロドラッグは、該酸基の水素原子が、例えば、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_{12}$) アルカノイルオキシメチル、4～9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5～10個の炭素原子を有する1-メチルー1-(アルカノイルオキシ)エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5～8個の炭素原子を有する1-メチルー1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3～9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、 γ -ブチロラクトン-4-イル、ジ-N, N-($C_1 \sim C_2$) アルキルアミノ ($C_2 \sim C_3$) アルキル (β -ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル-($C_1 \sim C_2$) アルキル、N, N-ジ($C_1 \sim C_2$) アルキルカルバモイル-($C_1 \sim C_2$) アルキルおよびピペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ ($C_2 \sim C_3$) アルキルなどの基で置き換えられることによって形成されたエステルを含むものであり得る。

【0060】

同様に、2'-置換ヌクレオシド誘導体がアルコール官能基を含む場合、プロドラッグは、該アルコール基の1個以上の水素原子が、例えば、($C_1 \sim C_6$) アルカノイルオキシメチル、1-($(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルオキシ)エチル、1-メチルー1-($(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルオキシ)エチル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルオキシメチル、N-($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、 α -アミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 α -アミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキレン-アリール、アリールアシルおよび α -アミノアシル、または α -アミノアシル- α -アミノアシル（ここで、各 α -アミノアシル基は、天然に存在するL-アミノ酸も

10

20

30

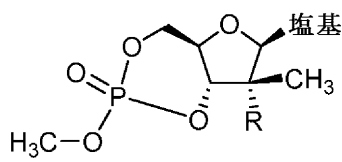
40

50

しくはグリコシル（糖質のヘミアセタール形態のヒドロキシル基の除去によって生じる原子団）から独立して選択される）などの基で置き換えられることによって形成され得る。アルコールから誘導されるプロドラッグの他の非限定的な例としては、 $-P(O)(OH)_2$ ； $-P(O)(-O-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ ； $-P(O)(-NH-(\alpha\text{-アミノアシル基}))(-O\text{-アリール})$ ； $-P(O)(-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-S\text{-アシル})(-NH\text{-アリールアルキル})$ ；2個のリボースヒドロキシル基間で橋かけ構造を形成している任意の環状リン酸エステル、例えば：

【0061】

【化13】



10

（式中、該環状リン酸エステルは3'-OH基と5'-OH基間で橋かけ構造を形成している）；ならびに米国特許第7,879,815号；国際公開第2005/003047号、同第2008/082602号、同第2010/0081628号、同第2010/075517号および同第2010/075549号；Mehellou, Chem. Med. Chem., 5:1841-1842 (2005)；Bobeck et al., Antiviral Therapy 15:935-950 (2010)；Furman et al., Future Medicinal Chemistry, 1:1429-1452 (2009)；およびErion, Microsomes and Drug Oxidations, Proceedings of the International Symposium, 17th, Saratoga Springs, NY, United States, July 6-10, 2008, 7-12 (2008)に記載のものが挙げられる。

20

【0062】

2'-置換ヌクレオシド誘導体にアミン官能基が組み込まれている場合、プロドラッグは、該アミン基の水素原子を、例えば、R-カルボニル、RO-カルボニル、NR R'-カルボニル（式中、RおよびR'は各々、独立して、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ベンジル、天然 α -アミノアシルである）、 $-C(OH)C(O)OY^1$ （式中、 Y^1 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルもしくはベンジルである）、 $-C(OY^2)Y^3$ （式中、 Y^2 は $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、 Y^3 は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである）；カルボキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキルもしくはモノ-N-もしくはジ-N、N- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノアルキル； $-C(Y^4)Y^5$ （式中、 Y^4 はHもしくはメチルであり、 Y^5 はモノ-N-もしくはジ-N、N- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノモルホリノである）；ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イルなどの基で置き換えられることによって形成され得る。

30

【0063】

本発明の化合物の薬学的に許容され得るエステルとしては、下記の群：（1）ヒドロキシル化合物のヒドロキシ基のエステル化によって得られるカルボン酸エステル、ここで、エステル基のカルボン酸部分の非カルボニル部分は、直鎖または分枝鎖アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチルまたはn-ブチル）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アリールオキシアルキル（例えば、フェノキシメチル）、アリール（例えば、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ またはアミノで置換されていてもよいフェニル）から選択される；（2）スルホン酸エステル、例えば、アルキルまたはアラルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル）；（3）アミノ酸エステル（例えば、L-バリルまたはL-イソロイシル）；（4）リン酸エステルおよび（5）一、二または三リン酸エステルが挙げられる。リン酸エステルは、例えば、 $C_1 \sim 20$ アル

40

50

コールもしくはその反応性誘導体または2, 3-ジ(C₆~₂₄)アシルグリセロールでさらにエステル化されていてもよい。

【0064】

本発明の1種類以上の化合物は、溶媒和されていない形態ならびに薬学的に許容され得る溶媒（例えば、水、エタノールなど）と溶媒和された形態で存在するものであってもよく、本発明は、溶媒和された形態と溶媒和されていない形態のどちらも包含することを意図する。「溶媒和物」は、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合体を意味する。この物理的会合は、種々の度合いのイオン結合および共有結合（例えば、水素結合）を伴う。一部の特定の場合では、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子内に組み込まれている場合に単離が可能なものである。「溶媒和物」は、液相溶媒和物と単離可能な溶媒和物のどちらも包含している。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノールート、メタノールートなどが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物である。

10

【0065】

本発明の1種類以上の化合物は、溶媒和物に変換されるものであってもよい。溶媒和物の調製は一般的に知られている。したがって、例えば、M. Cairns et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) には、酢酸エチル中ならびに水での抗真菌性フルコナゾールの溶媒和物の調製が記載されている。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製は、E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech, 5(1), article 12 (2004); および A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001) に記載されている。典型的で非限定的なプロセスは、本発明の化合物を所望の量の所望の溶媒（有機系または水またはその混合物）に、室温より高い温度で溶解させること、およびこの溶液を、結晶が形成されるのに十分な速度で冷却し、次いで、該結晶を標準的な方法によって単離することを伴う。例えばIR分光法などの解析手法により、溶媒和物（または水和物）としての結晶中の溶媒（または水）の存在が示される。

20

【0066】

2'-置換ヌクレオシド誘導体は塩を形成していてもよく、該塩もまた本発明の範囲に含まれる。本明細書における2'-置換ヌクレオシド誘導体に対する言及は、特に記載のない限り、その塩に対する言及も包含していると理解されたい。用語「塩」は、本明細書で用いる場合、無機および／または有機酸とともに形成される酸性塩、ならびに無機および／または有機塩基とともに形成される塩基性塩を示す。また、2'-置換ヌクレオシド誘導体が塩基性部分（限定されないが、ピリジンまたはイミダゾールなど）と、酸性部分（限定されないが、カルボン酸など）の両方を含む場合、両性イオン（「分子内塩」）が形成され得、本明細書で用いる用語「塩」に包含される。一実施形態において、塩は薬学的に許容され得る（すなわち、無毒性の生理学的に許容され得る）塩である。別の実施形態では、塩は、薬学的に許容され得る塩以外の塩である。式(I)の化合物の塩は、例えば、2'-置換ヌクレオシド誘導体がある量（例えば、同等量）の酸または塩基と、塩析沈殿させるものなどの媒体または水性媒体中で反応させた後、凍結乾燥させることによって形成され得る。

30

40

【0067】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンフルスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩としても知られている）などが挙げられる。

【0068】

さらに、塩基性医薬用化合物からの薬学的に有用な塩の形成に適していると一般的にみ

50

なされる酸は、例えば、P. Stahl et al, Camille G. (編) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; および The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. (ウェブサイト上)) に論考されている。これらの開示内容は引用により本明細書に組み込まれる。

10

【0069】

例示的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（カルシウムおよびマグネシウム塩など）、有機塩基（例えば、有機アミン）（ジシクロヘキシルアミン、トリーブチルアミン、コリンなど）との塩、ならびにアミノ酸（アルギニン、リジンなど）との塩などが挙げられる。塩基性窒素含有基は、例えば、ハロゲン化低級アルキル（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチルおよびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリルおよびステアリル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）などの薬剤で4級化してもよい。

20

【0070】

かかる酸の塩および塩基の塩はすべて、本発明の範囲に含まれる薬学的に許容され得る塩であることを意図し、酸の塩および塩基の塩はすべて、本発明の解釈上、対応する化合物の遊離形態と等価とみなす。

【0071】

ジアステレオマー混合物は、物理的・化学的な違いに基づいて、当業者によく知られた方法（例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶など）によって、その個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルなアルコールまたはモッシャーの酸塩化物などのキラル助剤）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することにより分離され得る。また、立体化学的に純粋な化合物は、キラルな出発材料を使用すること、または塩分割手法を用いることにより調製され得る。また、一部の2'-置換ヌクレオシド誘導体は、アトロプ異性体（例えば、置換ビアリール）である場合があり得、本発明の一部とみなす。また、エナンチオマーは、キラルクロマトグラフィー手法を用いて直接分離することもできる。

30

【0072】

また、2'-置換ヌクレオシド誘導体が異なる互変異性形態で存在し得ることが考えられ得、かかる形態はすべて本発明の範囲内に包含される。例えば、該化合物のケト-エノール形態およびイミン-エナミン形態はすべて本発明に含まれる。

40

【0073】

本発明の化合物のあらゆる立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（該化合物の塩、溶媒和物、水和物、エステルおよびプロドラッグならびに該プロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルのものを含む）、例えば、種々の置換基上の不斉炭素のために存在し得るもの、例えば、エナンチオマー形態（これは、不斉炭素がない場合であっても存在し得る）、回転異性体形態、アトロプ異性体、およびジアステレオマー形態が本発明の範囲に含まれることが想定される。2'-置換ヌクレオシド誘導体に二重結合または縮合環が組み込まれている場合、シス形態とトランス形態の両方ならびに混合物が本発明の範囲に包含される。

50

【0074】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば実質的に他の異性体を含まないものであってもよく、例えば、ラセミ化合物として、またはすべての他の、もしくは選択された他の立体異性体と混合されたものであってもよい。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsによって規定されるS配置またはR配置を有するものであり得る。用語「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ化合物またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグにも等しく適用されることを意図する。

【0075】

式(I)の化合物において、原子は天然状態の同位体存在度を示すものであってもよく、1個以上の原子において、同じ原子番号を有するが原子量または質量数は自然界に主として見られる原子量または質量数と異なる特定の同位体を人為的に富化したものであってもよい。本発明は、一般式Iの化合物の適切な同位体異型形態をすべて包含していることを意図する。例えば、水素(H)の異なる同位体形態としては、プロチウム(^1H)およびジューテリウム(^2H)が挙げられる。プロチウムは、自然界に見られる主な水素の同位体である。ジューテリウムの富化により、特定の治療上の利点(インビボ半減期の増大もしくは必要投薬量の低減など)がもたらされ得るか、または生物学的試料の特性評価のための標準として有用な化合物が提供され得る。同位体標識された式(I)の化合物は、必要以上に実験を行うことなく、当業者によく知られた慣用的な手法によって、または本明細書におけるスキームおよび実施例に記載のものと同様のプロセスによって、同位体富化した適切な試薬および/または中間体を用いて調製され得る。一実施形態において、式(I)の化合物は、その1個以上の水素原子がジューテリウムで置き換えられたものである。

【0076】

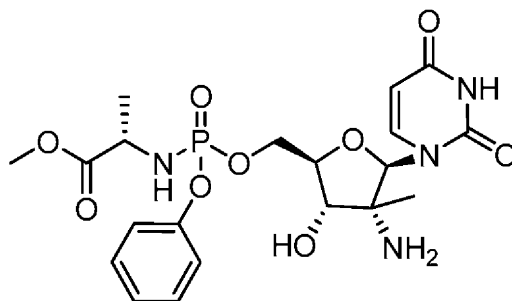
2'-置換ヌクレオシド誘導体、ならびに2'-置換ヌクレオシド誘導体の塩、溶媒和物、水和物、エステルおよびプロドラッグの多形形態は、本発明に含まれることを意図する。

【0077】

一部の場合では、本発明の化合物を「異性体1」および「異性体2」と表示している。この表示は、環状および非環状のプロドラッグについて以下に示す5'-プロドラッグ部分のキラルリン原子における立体異性体をいい、例えば、構造：

【0078】

【化14】



は下記の2種類のリン立体異性体：

【0079】

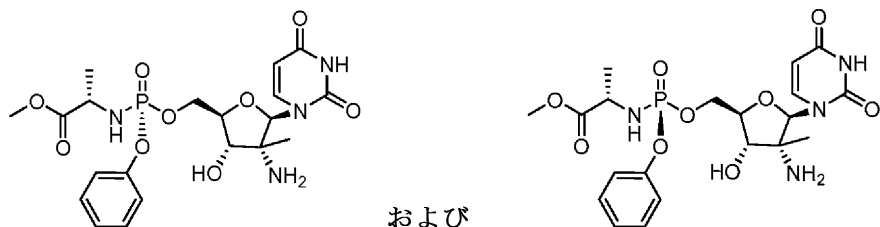
10

20

30

40

【化 15】

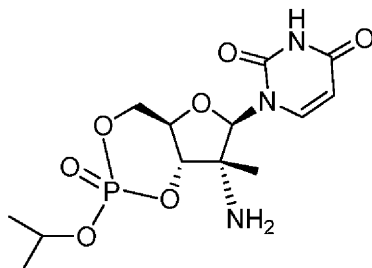


を表している」と理解されたく、構造：

【0080】

10

【化 16】

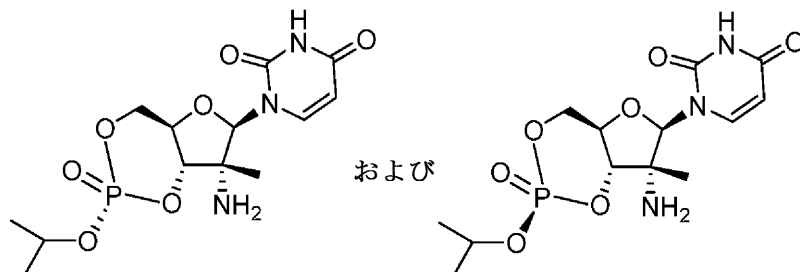


は下記の 2 種類のリン立体異性体：

20

【0081】

【化 17】



30

を表している」と理解されたい。

【0082】

用語「異性体 1」および「異性体 2」は、絶対配置が既知の異性体を指定するものであってもよく、絶対配置が未知の立体異性体を示すために使用してもよい。したがって、用語「異性体 1」および「異性体 2」の使用は、両方の異性体の絶対配置が既知であることを示していると解釈されるべきでない。

【0083】

以下の略語を以下において使用し、以下の意味を有する：Ac はアセチルまたは $-C(O)CH_3$ であり、Ac₂O は無水酢酸であり；t-BuMgCl は tert-ブチルマグネシウムクロリドであり；DCM はジクロロメタンであり；デス・マーチンペルヨージナンは 1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3 (1H)-オンであり；DIBAL-H はジイソブチルアルミニウムヒドリドであり；DMAp は N, N-ジメチルアミノピリジンであり；EtOAc は酢酸エチルであり；EtOH はエタノールであり；HPLC は高速液体クロマトグラフィーであり；KHMDs はカリウムヘキサメチルジシラジドであり；KOBut はカリウム tert-ブトキシドであり；LCMS は液体クロマトグラフィー／質量分析であり；MeOH はメタノールであり；NMI は N-メチルイミダゾールであり；Pd(OH)₂ は水酸化パラジウムであり；TBAF はテトラ n-ブチルアンモニウムフルオリドであり；TEMPO は (2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジン-1-イル) オキシイルであり；THF はテトラヒドロフランであり；TIPDSiCl₂ は 1, 3-ジクロロ-1, 1, 3, 3-テトラ

40

50

イソプロピルジシロキサンであり；T L Cは薄層クロマトグラフィーである。

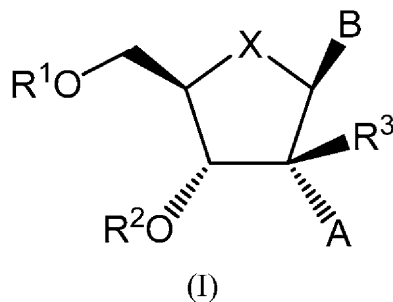
【0084】

式（I）の化合物

本発明は、式（I）：

【0085】

【化18】



10

（式中、A、B、X、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式（I）の化合物について上記に規定のとおりである）

の2'-置換ヌクレオシド誘導体およびその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0086】

一実施形態では、XがOである。

20

【0087】

別の実施形態では、XがSである。

【0088】

別の実施形態では、Xが CH_2 である。

【0089】

一実施形態では、 R^3 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0090】

別の実施形態では、 R^3 がメチルである。

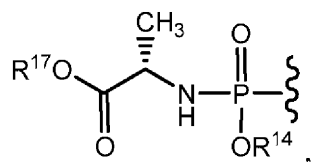
【0091】

一実施形態では、式（I）の化合物について、 R^1 がHまたは

30

【0092】

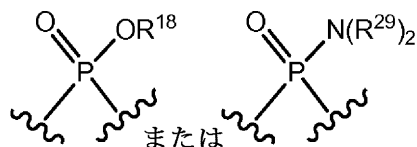
【化19】



であるか、あるいは R^1 と R^2 が接続されて式：

【0093】

【化20】



40

を有する基を形成しており、式中、 R^{14} は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、該アリールは、式（I）の化合物について上記に示したとおりに置換されていてもよく； R^{17} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^{18} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^{29} は式（I）の化合物について規定のとおりである。

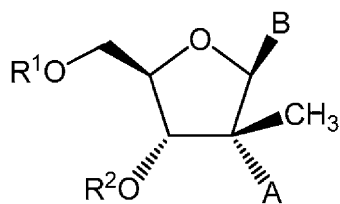
【0094】

50

一実施形態において、式 (I) の化合物は式 (I a) :

【0095】

【化21】



(Ia)

10

を有し、

式中：

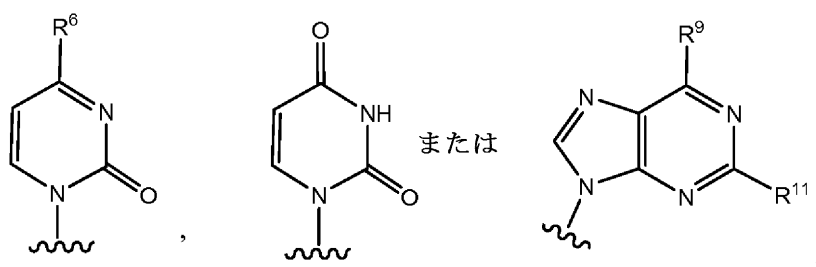
Aが、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ であるか、あるいは式 (I) の基Aと $-OR^2$ 基が接続されて $-OC(O)-NH$ を形成していてもよく；

Bが

【0096】

【化22】

20



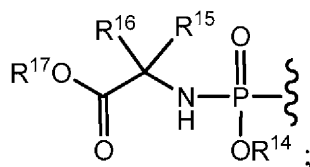
であり；

R^1 がH、または

【0097】

【化23】

30



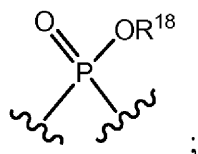
であり；

R^2 がHであるか、あるいは R^1 と R^2 が接続されて式：

【0098】

【化24】

40



を有する基を形成しており、

R^6 および R^{11} が各々、独立して $-N(R^{20})_2$ であり；

R^9 が、 $-OH$ または $-O-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ であり；

50

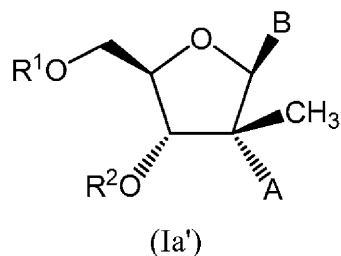
R^{14} が $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；
 R^{15} および R^{16} が各々、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 R^{17} および R^{18} が各々、独立して $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；および
 各存在の R^{20} が、独立して、H または $-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ である
 ものまたはその薬学的に許容され得る塩である。

【0099】

一実施形態において、式 (I) の化合物は式 (Ia')：

【0100】

【化25】



10

を有し、
 式中：

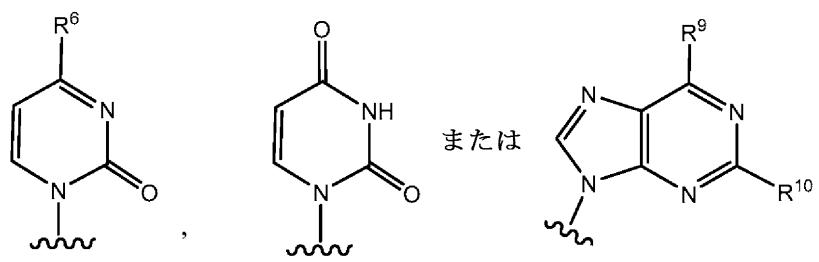
A が、5員もしくは6員の単環式ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ であるか、あるいは式 (I) の基 A と $-OR^2$ 基が接続されて $-OC(O)-NH-$ を形成していてもよく；

20

B が

【0101】

【化26】



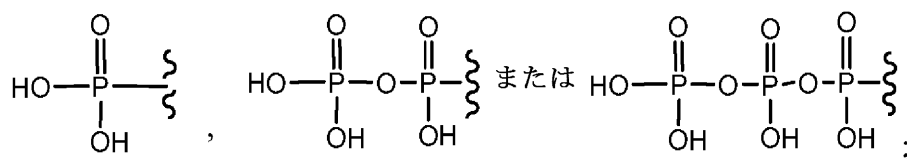
30

であり；

R^1 が

【0102】

【化27】



40

であり；

R^6 および R^{10} が各々、独立して $-N(R^{20})_2$ であり；

R^9 が、 $-OH$ または $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり；

各存在の R^{20} が、独立して、H または $-C(O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ である
 ものまたはその薬学的に許容され得る塩である。

【0103】

一実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、A が、5員

50

もしくは6員の単環式ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-NHC(O)R^{20}$ であるか、あるいは式(I)の基Aと $-OR^2$ 基が接続されて $-OC(O)-NH-$ を形成していてもよい。

【0104】

別の実施形態では、式(I)、(Ia)または(Ia')の化合物について、Aが、トリアゾリル、Cl、 $-C \equiv CH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ であるか、あるいは式(I)の基Aと $-OR^2$ 基が接続されて $-OC(O)-NH-$ を形成している。

10

【0105】

別の実施形態では、式(I)、(Ia)または(Ia')の化合物について、Aが $-NH_2$ である。

【0106】

さらに別の実施形態では、式(I)、(Ia)または(Ia')の化合物について、Aが $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。

【0107】

別の実施形態では、式(I)、(Ia)または(Ia')の化合物について、Aが $-C \equiv CH$ である。

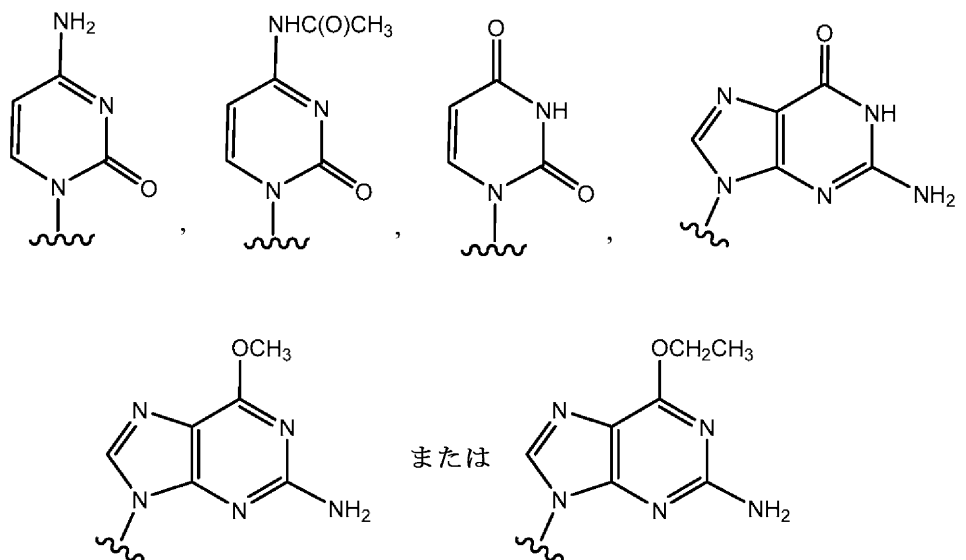
【0108】

20

一実施形態では、式(I)、(Ia)または(Ia')の化合物について、Bが

【0109】

【化28】



30

である。

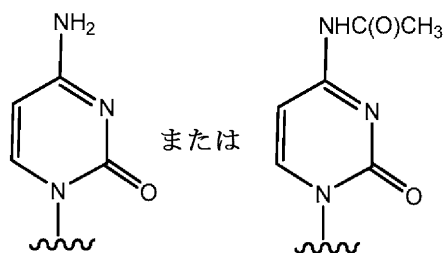
【0110】

40

別の実施形態では、式(I)、(Ia)または(Ia')の化合物について、Bが

【0111】

【化 2 9】



である。

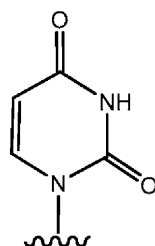
10

【0 1 1 2】

さらに別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、B が

【0 1 1 3】

【化 3 0】



20

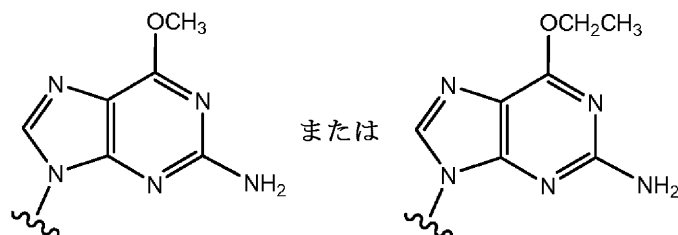
である。

【0 1 1 4】

別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、B が

【0 1 1 5】

【化 3 1】



30

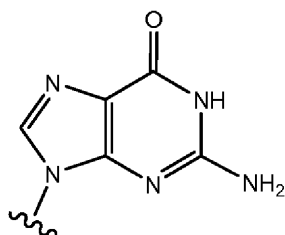
である。

【0 1 1 6】

別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、B が

【0 1 1 7】

【化 3 2】



40

である。

【0 1 1 8】

一実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、R¹ が H で

50

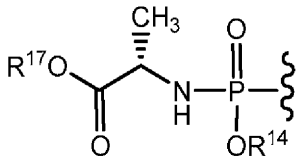
ある。

【0119】

別の実施形態では、式（I）、（Ia）または（Ia'）の化合物について、 R^1 がH
または

【0120】

【化33】

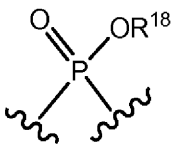


10

であるか、あるいは R^1 と R^2 が接続されて式：

【0121】

【化34】



を有する基を形成しており、式中、 R^{14} は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、該アリールは置換されていてもよく； R^{17} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルまたは $-C_1 \sim C_3$ アルキレン- ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) であり； R^{18} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

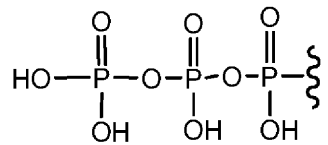
20

【0122】

別の実施形態では、式（I）、（Ia）または（Ia'）の化合物について、 R^1 が

【0123】

【化35】



30

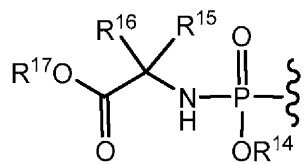
である。

【0124】

さらに別の実施形態では、式（I）、（Ia）または（Ia'）の化合物について、 R^1 が

【0125】

【化36】



40

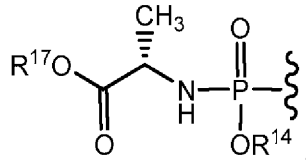
である。

【0126】

別の実施形態では、式（I）、（Ia）または（Ia'）の化合物について、 R^1 が

【0127】

【化 3 7】



である。

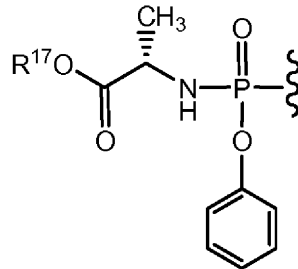
【0 1 2 8】

別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、R¹ が

【0 1 2 9】

10

【化 3 8】



であり；R¹⁷ が C₁ ~ C₆ アルキルであり、該フェニル部分は 2 個までのハロ基で置換
 されていてもよく、該ハロ基は同じであっても異なってもよい。

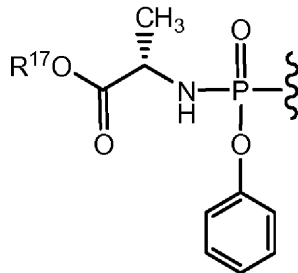
20

【0 1 3 0】

別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、R¹ が

【0 1 3 1】

【化 3 9】



30

であり；R¹⁷ が C₁ ~ C₆ アルキルである。

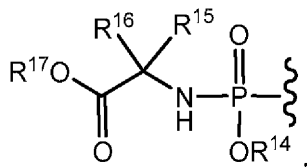
【0 1 3 2】

また別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、R¹
 が

【0 1 3 3】

【化 4 0】

40



であり、式中、R¹⁴ は C₆ ~ C₁₀ アリールであり、該アリールは、請求項 1 に示した
 とおり置換されていてもよく；R¹⁵ と R¹⁶ のうち一方は H であり他方は C₁ ~ C₆ ア
 ルキルであり；R¹⁷ は C₁ ~ C₆ アルキルである。

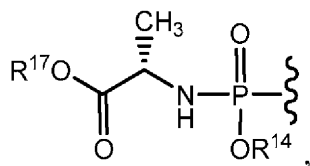
【0 1 3 4】

別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、R¹ が

【0 1 3 5】

50

【化 4 1】



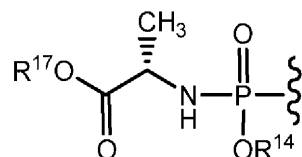
であり、式中、 R^{14} は $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、該アリールは、請求項 1 に示したとおり置換されていてもよく； R^{17} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0136】

さらなる実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 が 10

【0137】

【化 4 2】



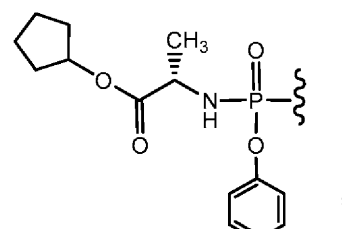
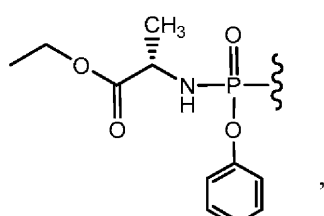
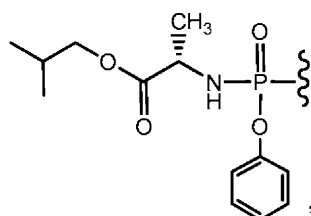
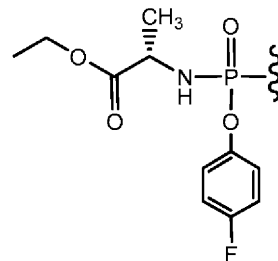
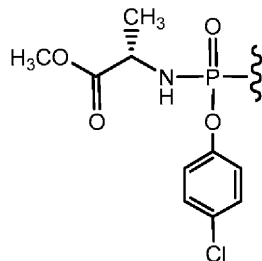
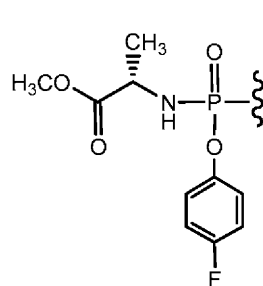
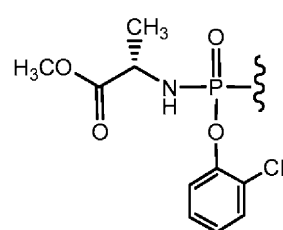
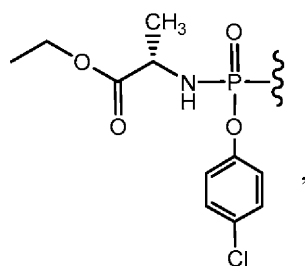
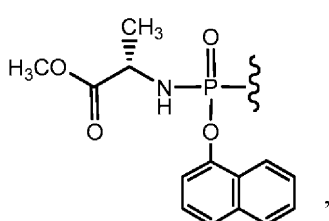
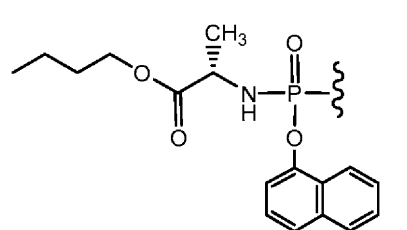
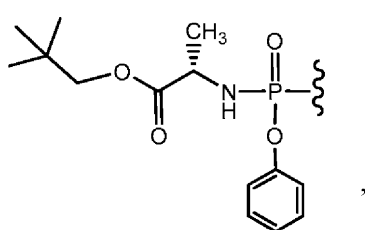
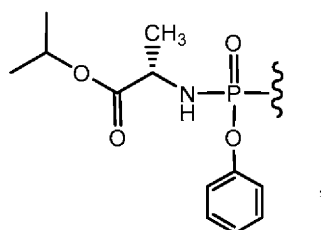
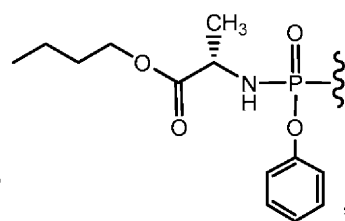
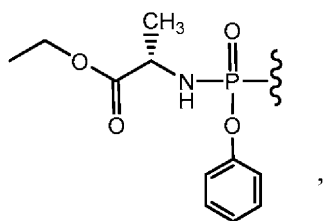
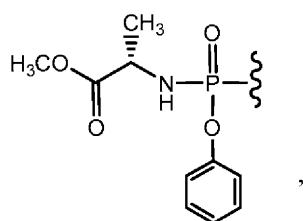
であり； R^{14} はナフチルまたはフェニルであり、これは、前記フェニル基は各々が C_1 および F から独立して選択される 2 個までの基で置換されていてもよく、あるいは前記フェニル基の隣接している環内炭素原子上の 2 つの基が、式 $-O-CH_2-O-$ を有する基によって接続されていてもよく； R^{17} はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、ネオペンチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはベンジルである。 20

【0138】

別の実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 が

【0139】

【化 4 3】

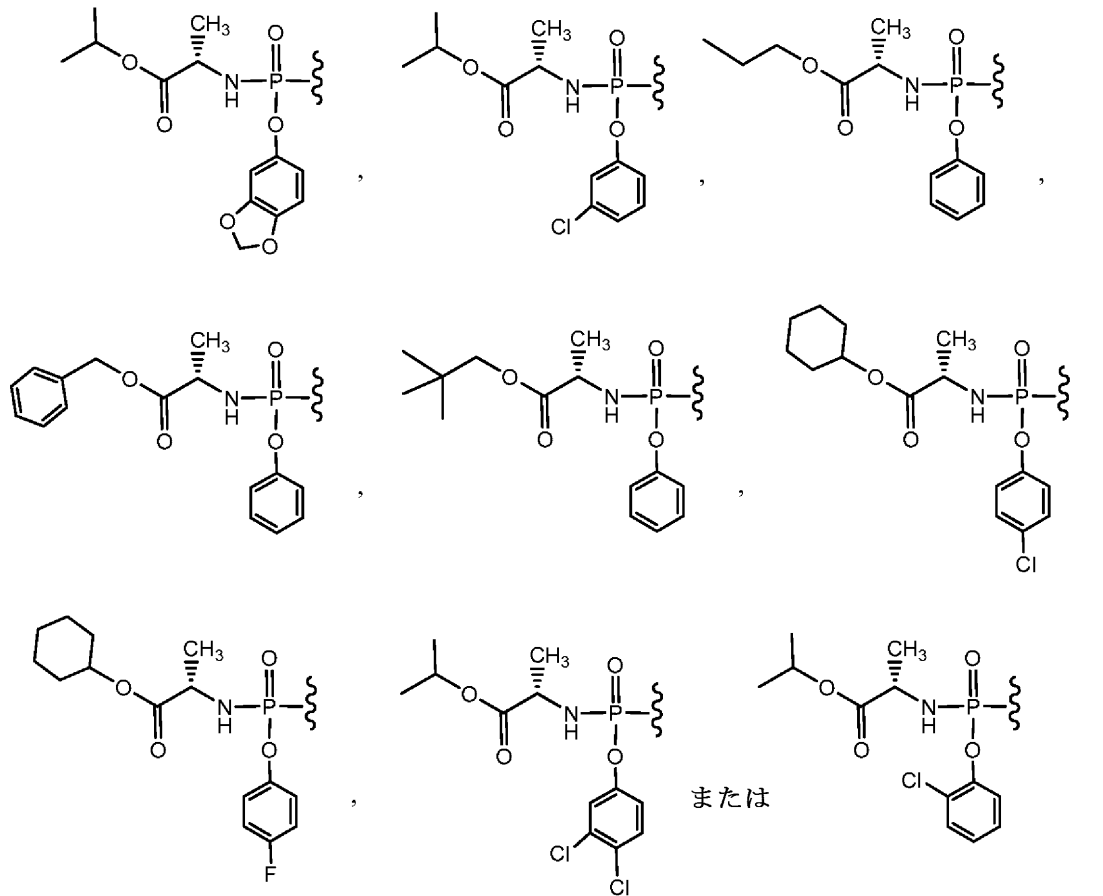


10

20

30

40



10

20

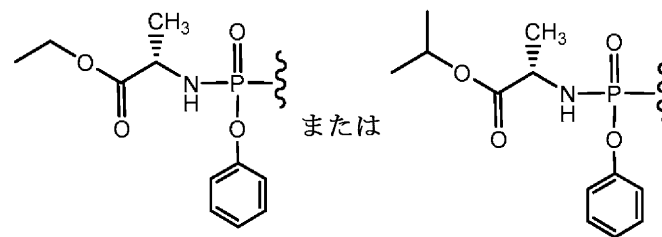
である。

【0140】

別の実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 が

【0141】

【化44】



30

である。

【0142】

一実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^2 が H である。

40

【0143】

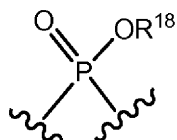
一実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 と R^2 の各々が H である。

【0144】

別の実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 と R^2 が接続されて式：

【0145】

【化 4 5】



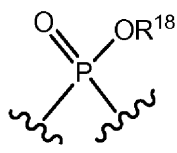
を有する基を形成しており、式中、 R^{18} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。

【0146】

別の実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 と R^2 が接続されて式：

【0147】

【化 4 6】



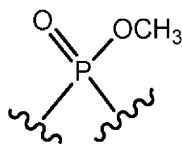
を有する基を形成しており、式中、 R^{18} はメチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはフェニルである。

【0148】

さらに別の実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 と R^2 が接続されて式：

【0149】

【化 4 7】



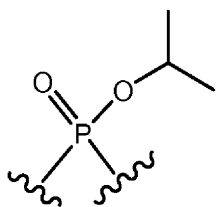
を有する基を形成している。

【0150】

さらに別の実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 と R^2 が接続されて式：

【0151】

【化 4 8】



を有する基を形成している。

【0152】

一実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、 R^1 と R^2 が接続されて式：

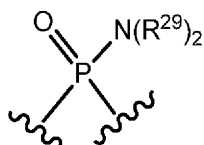
【0153】

20

30

40

【化 4 9】



を有する基を形成している。

【0154】

一実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、

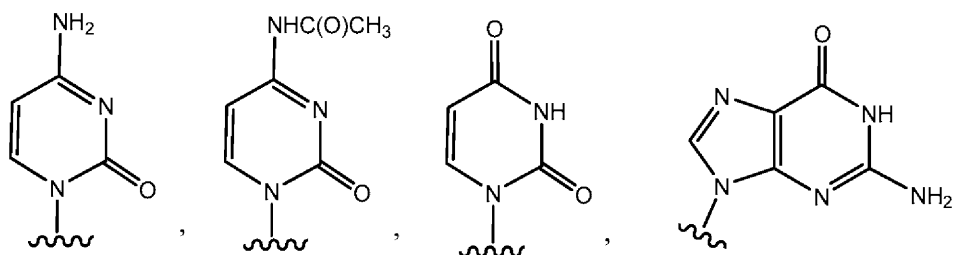
R^2 が H であり；

B が

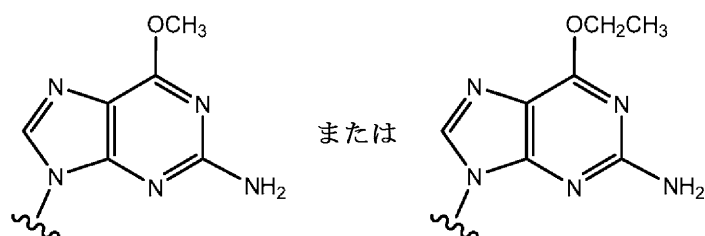
10

【0155】

【化 50】



20



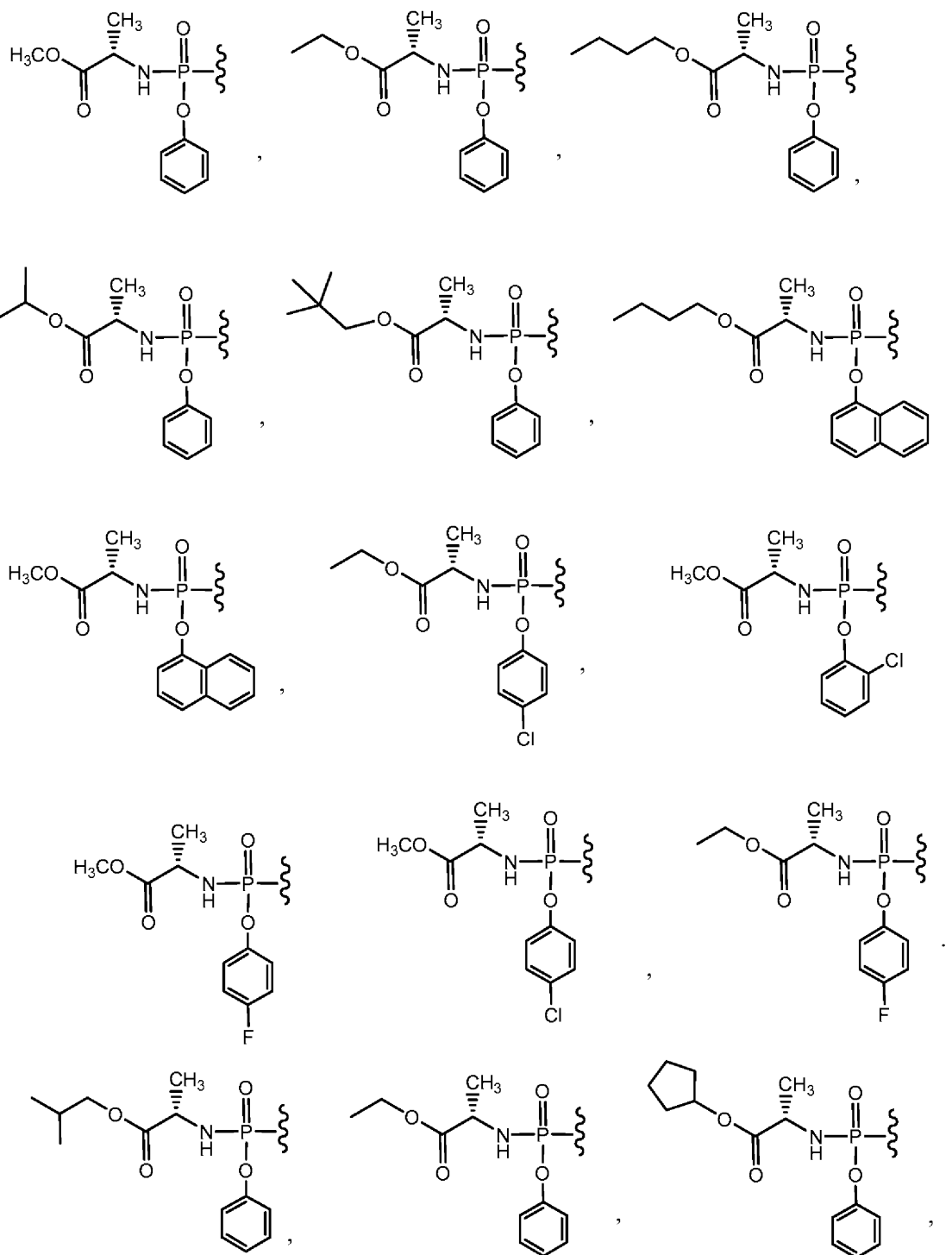
であり；

R^1 が

30

【0156】

【化 5 1】

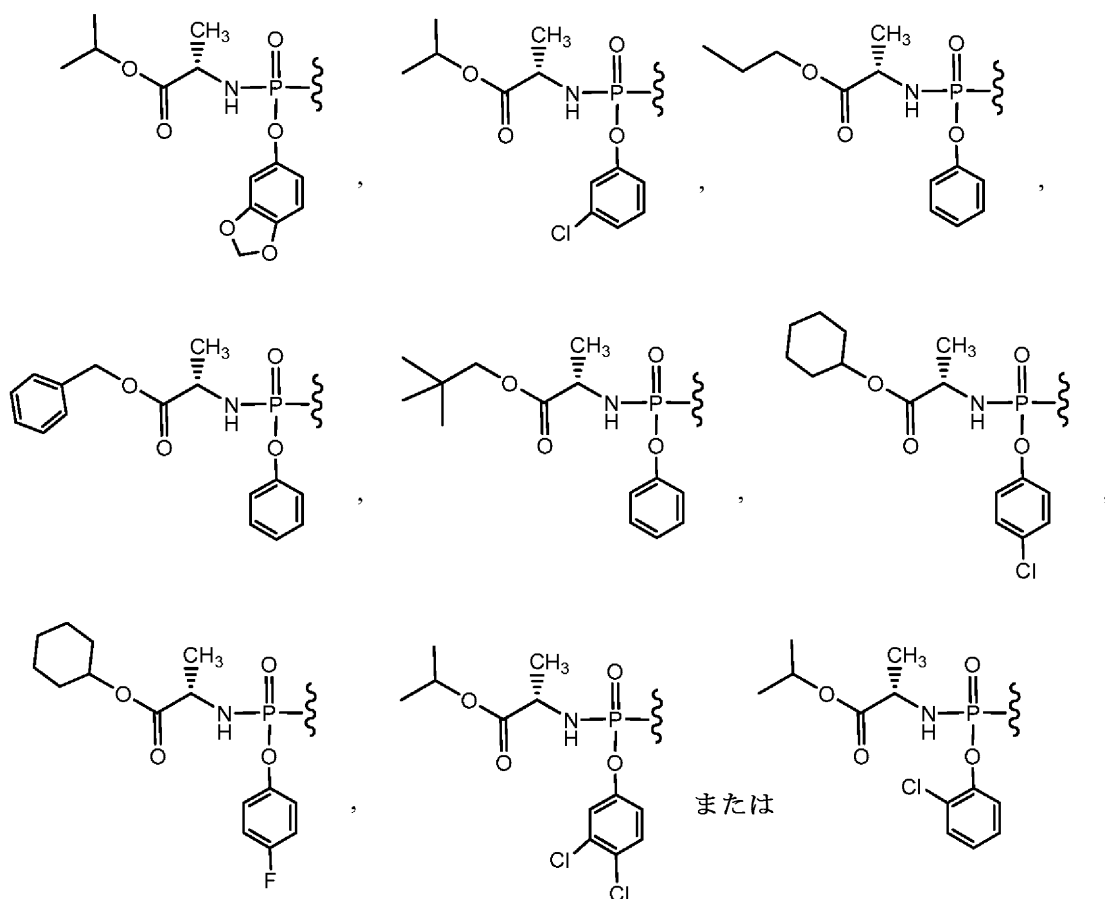


10

20

30

40



である。

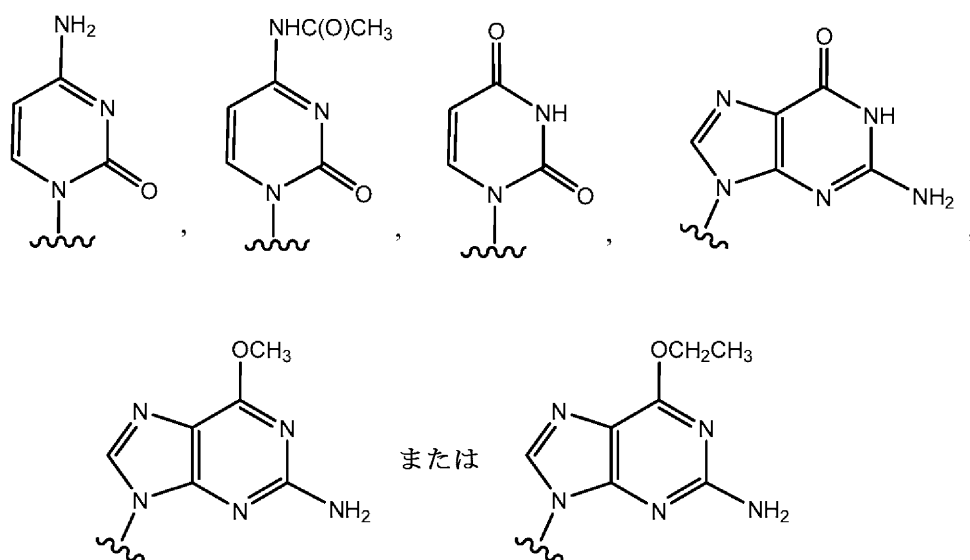
【0157】

別の実施形態では、式 (I)、(Ia) または (Ia') の化合物について、
R² が H であり；

B が

【0158】

【化52】



であり；

R¹ が

【0159】

10

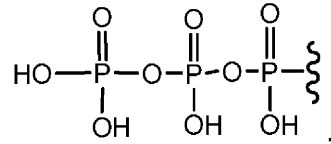
20

30

40

50

【化 5 3】



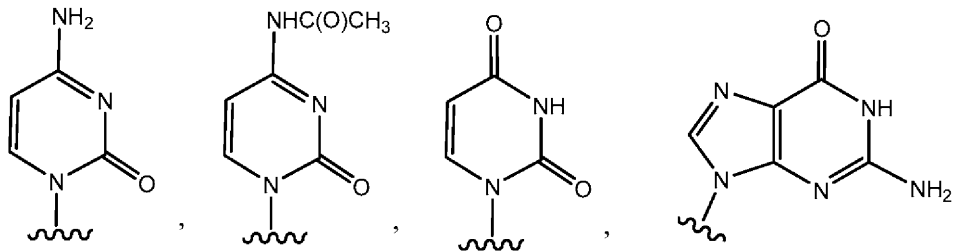
である。

【0160】

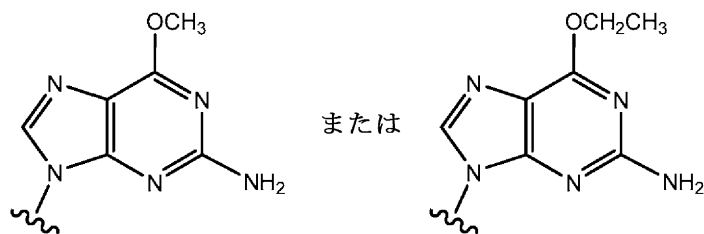
別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、B が

【0161】

【化 5 4】



10



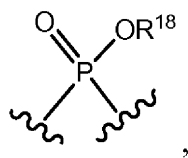
20

であり；

R¹ と R² が接続されて式：

【0162】

【化 5 5】



30

を有する基を形成しており、

式中、R¹⁻⁸ はメチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはフェニルである。

【0163】

さらに別の実施形態では、式 (I)、(I a) または (I a') の化合物について、

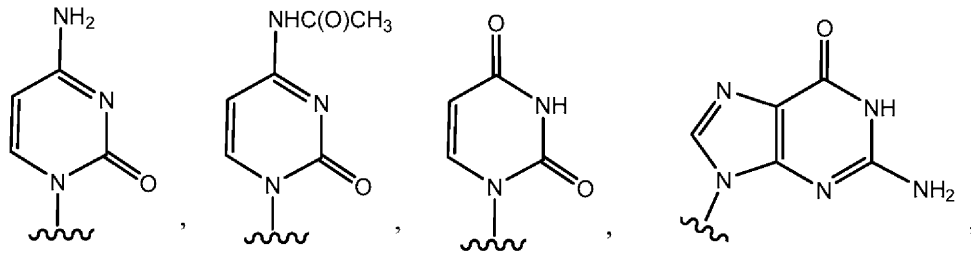
R¹ および R² が各々 H であり；

B が

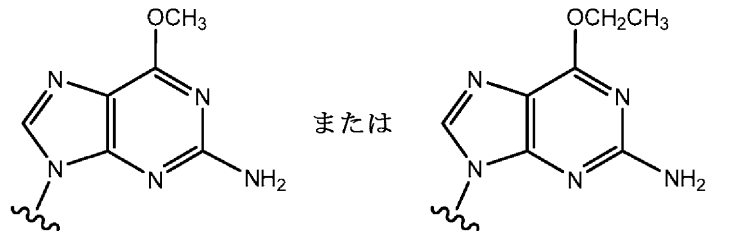
【0164】

40

【化 5 6】



10



である。

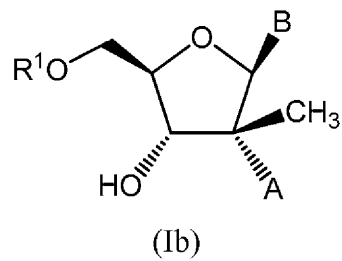
【0165】

一実施形態において、式 (I) の化合物は式 (I b) :

【0166】

20

【化 5 7】



を有し、

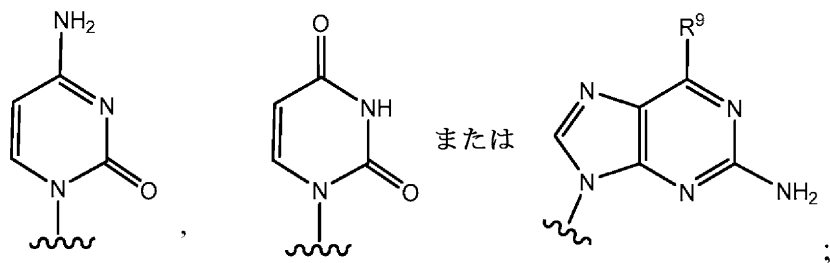
式中：

A は、C₂ ~ C₆ アルキニルまたは -NH₂ であり；

B は

【0167】

【化 5 8】



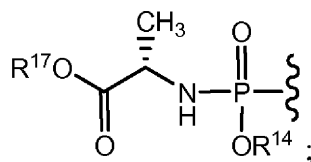
40

であり；

R¹ は

【0168】

【化 5 9】



であり；

R⁹ は、－OH または －O－（C₁～C₆ アルキル）であり；R¹⁴ はフェニルであり、該フェニルは 2 個までのハロ基で置換されていてもよく、該ハロ基は同じであっても異なってもよく；R¹⁷ は C₁～C₆ アルキルである

ものまたはその薬学的に許容され得る塩である。

【0169】

一実施形態において、式（I b）の化合物について、A が C₂～C₆ アルキニルである。

【0170】

別の実施形態では、式（I b）の化合物について、A が－C≡CH である。

【0171】

別の実施形態では、式（I b）の化合物について、A が－NH₂ である。

【0172】

一実施形態において、式（I b）の化合物について、R¹⁴ が非置換フェニルである。

【0173】

別の実施形態では、式（I b）の化合物について、R¹⁷ がエチルまたはイソプロピルである。

【0174】

一実施形態において、式（I b）の化合物について、R¹⁴ が非置換フェニルであり、R¹⁷ がエチルまたはイソプロピルである。

【0175】

別の実施形態では、式（I b）の化合物について、R¹⁴ が非置換フェニルであり、R¹⁷ がエチルである。

【0176】

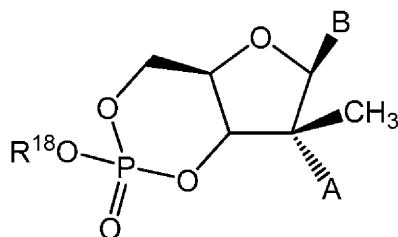
さらに別の実施形態では、式（I b）の化合物について、R¹⁴ が非置換フェニルであり、R¹⁷ がイソプロピルである。

【0177】

一実施形態において、式（I）の化合物は式（I b）：

【0178】

【化 6 0】



(Ic)

を有し、

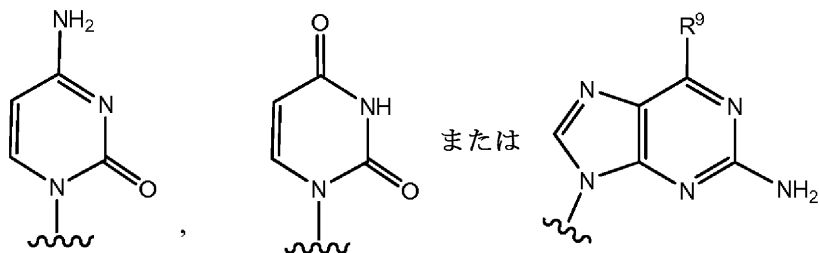
式中：

A は、C₂～C₆ アルキニルまたは－NH₂ であり；

B は：

【0179】

【化 6 1】



R^{1-8} はアリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである
ものまたはその薬学的に許容され得る塩である。

10

【0180】

一実施形態において、式 (I c) の化合物について、A が $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。

【0181】

別の実施形態では、式 (I c) の化合物について、A が $-C \equiv CH$ である。

【0182】

別の実施形態では、式 (I c) の化合物について、A が $-NH_2$ である。

【0183】

一実施形態において、式 (I b) の化合物について、 R^{1-8} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0184】

別の実施形態では、式 (I c) の化合物について、 R^{1-8} がイソプロピルである。

【0185】

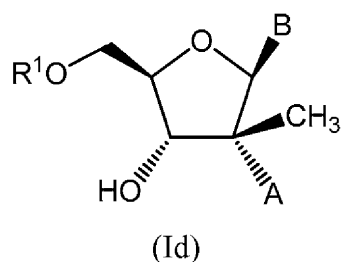
別の実施形態では、式 (I c) の化合物について、 R^{1-8} がメチルである。

【0186】

一実施形態において、式 (I) の化合物式 (I d) :

【0187】

【化 6 2】



30

を有し、
式中：

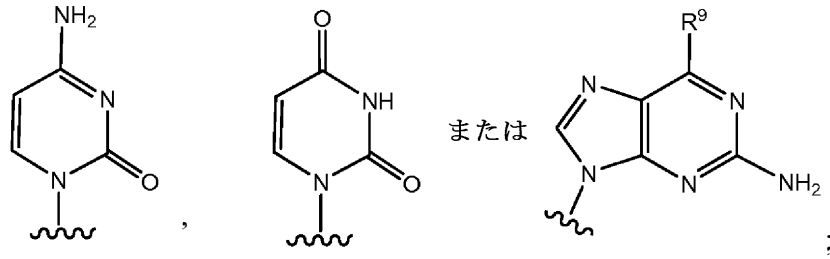
A は、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルまたは $-NH_2$ であり；

B は：

40

【0188】

【化 6 3】

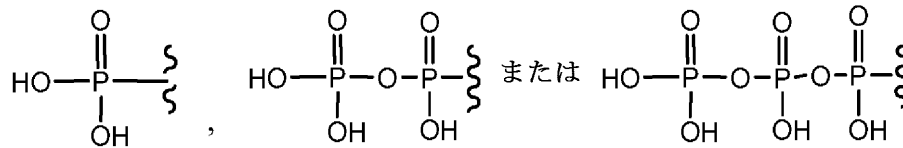


であり；

R¹ は

【0189】

【化 6 4】



であり；

R⁹ は－OHまたは－O－（C₁～C₆ アルキル）である

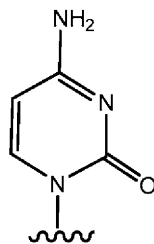
ものまたはその薬学的に許容され得る塩である。

【0190】

一実施形態において、式（I b）、（I c）または（I d）の化合物について、Bが

【0191】

【化 6 5】



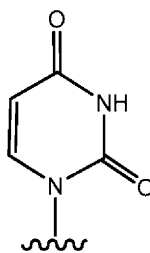
である。

【0192】

別の実施形態では、式（I b）、（I c）または（I d）の化合物について、Bが

【0193】

【化 6 6】



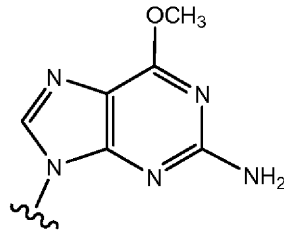
である。

【0194】

別の実施形態では、式（I b）、（I c）または（I d）の化合物について、Bが

【0195】

【化 6 7】



である。

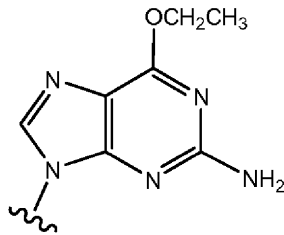
【0196】

10

別の実施形態では、式 (I b)、(I c) または (I d) の化合物について、B が

【0197】

【化 6 8】



20

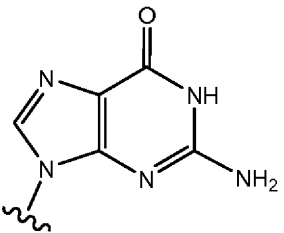
である。

【0198】

別の実施形態では、式 (I b)、(I c) または (I d) の化合物について、B が

【0199】

【化 6 9】



30

である。

【0200】

一実施形態において、式 (I) の化合物の可変部 A、B、X、R¹、R² および R³ は、互いに独立して選択される。

【0201】

別の実施形態では、式 (I) の化合物は実質的に精製された形態である。

【0202】

本発明の他の実施形態としては、以下のもの：

40

(a) 有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物

(b) さらに、HCV 抗ウイルス剤、免疫調節薬および抗感染剤からなる群より選択される第 2 の治療用薬剤を含む (a) の医薬組成物

(c) HCV 抗ウイルス剤が、HCV プロテアーゼ阻害薬、HCV NS5B ポリメラーゼ阻害薬および HCV NS5A 阻害薬からなる群より選択される抗ウイルス薬である (b) の医薬組成物

(d) (i) 式 (I) の化合物と (ii) HCV 抗ウイルス剤、免疫調節薬および抗感染剤からなる群より選択される第 2 の治療用薬剤である医薬の組合せ；ここで、式 (I) の化合物と第 2 の治療用薬剤は各々、該組合せが、HCV 複製の阻害あるいは HCV 感染

50

の処置および／またはH C V感染の症状の尤度もしくは重症度の低減に有効となる量で使用する

(e) H C V抗ウイルス剤が、H C Vプロテアーゼ阻害薬、H C V NS 5 Bポリメラーゼ阻害薬およびH C V NS 5 A阻害薬からなる群より選択される抗ウイルス薬である(d)の組合せ

(f) 被検体に有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、H C V複製の阻害をそれを必要とする被検体において行う方法

(g) 被検体に有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、H C V感染の処置および／またはH C V感染の症状の尤度もしくは重症度の低減をそれを必要とする被検体において行う方法

(h) 式(I)の化合物が、H C V抗ウイルス剤、免疫調節薬および抗感染剤からなる群より選択される有効量の少なくとも1種類の第2の治療用薬剤と併用して投与される(g)の方法

(i) H C V抗ウイルス剤が、H C Vプロテアーゼ阻害薬、H C V NS 5 Bポリメラーゼ阻害薬およびH C V NS 5 A阻害薬からなる群より選択される抗ウイルス薬である(h)の方法

(j) 被検体に(a)、(b)もしくは(c)の医薬組成物または(d)もしくは(e)の組合せを投与することを含む、H C V複製の阻害をそれを必要とする被検体において行う方法

(k) 被検体に(a)、(b)もしくは(c)の医薬組成物または(d)もしくは(e)の組合せを投与することを含む、H C V感染の処置および／またはH C V感染の症状の尤度もしくは重症度の低減をそれを必要とする被検体において行う方法が挙げられる。

【0203】

また、本発明は、(a)薬、(b)H C V複製の阻害あるいは(c)H C V感染の処置および／またはH C V感染の症状の尤度もしくは重症度の低減(i)における使用、(i i)これらのための医薬としての使用、または(i i i)これらのための医薬の調製における使用のための本発明の化合物を含む。このような使用において、本発明の化合物は、H C V抗ウイルス剤、抗感染剤および免疫調節薬から選択される1種類以上の第2の治療用薬剤と併用して使用してもよい。

【0204】

本発明のさらなる実施形態には、上記の(a)～(k)に示した医薬組成物、組合せおよび方法ならびに先の段落に示した使用が包含され、ここで、その場合に使用される本発明の化合物は、上記の化合物の実施形態、態様、類型、亜類型または特長のうちの1つの化合物である。このような実施形態ではすべて、該化合物は、適宜、薬学的に許容され得る塩または水和物の形態で使用してもよい。該化合物に対する言及には、その現状形態ならびに適用可能な場合は、異なる形態、例えば、多形、溶媒和物および水和物の化合物が包含され得ることを理解されたい。

【0205】

一実施形態において、本発明は、H C V NS 5 A活性の阻害あるいはH C Vによる感染の予防および／または処置を、それを必要とする患者において行うための医薬組成物における本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【0206】

さらに、(a)～(k)として上記に示した組成物および方法の実施形態は、該化合物のすべての実施形態、例えば、実施形態の組合せによって得られる実施形態などを包含していると理解されたい。

【0207】

式(I)の化合物は、本明細書において化学構造によって言及している場合および／または化学名によって言及している場合があり得る。式(I)の化合物の構造と名称の両方が示されており、その化学構造と対応する化学名との間に矛盾が存在することがわかった

場合は、化学構造によって支配されると理解されたい。

【0208】

式(I)の化合物の非限定的な例としては、以下の実施例に示す化合物1～99およびその薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

【0209】

式(I)の化合物の作製方法

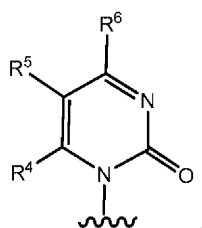
式(I)の化合物は、既知の出発物質または容易に調製される出発物質から、有機合成の当業者に知られた方法に従って調製され得る。式(I)の化合物の作製に有用な方法を以下の実施例に示し、以下のスキームA～Sに一般的に示す。択一的な合成経路および類似構造は有機合成の当業者に明白であろう。

【0210】

スキームAは、式中においてXがOであり； R^1 および R^2 が各々Hであり； R^3 がメチルであり、Bが：

【0211】

【化70】



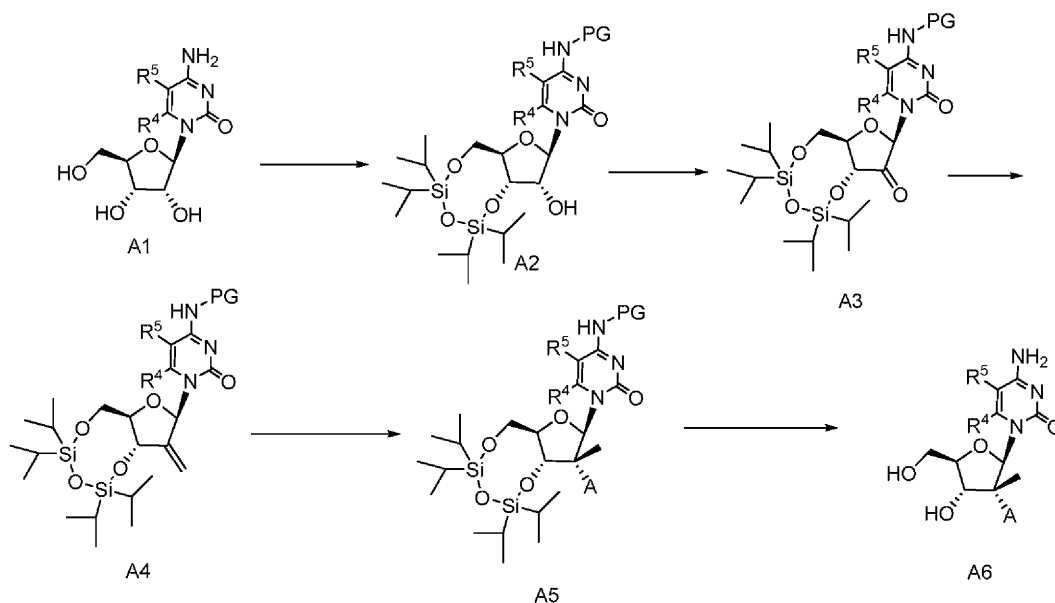
である式(I)の化合物に相当する式A6のヌクレオシド化合物の作製に有用な方法を示す。

【0212】

スキームA

【0213】

【化71】



ここで、PGは保護基であり、A、 R^4 および R^5 は、式(I)の化合物について上記に規定したとおりである。

【0214】

式A1のヌクレオシド化合物のリボースの3'位と5'位を、テトライソプロピルジシロキサニル基を用いてビスー保護すると、式A2の化合物が得られ得る。次いで式A2の化合物を、例えばデス・マーチンペルヨージナンを用いて酸化すると、式A3の2'ーケ

トンが得られる。メチルトリフェニルホスホニウムブロミド／カリウムヘキサメチルジシラジドでのウィッティヒオレフィン化により式 A 4 の化合物が得られる。式 A 4 の化合物のオレフィン部分を、有機合成の当業者によく知られた方法を用いて操作すると、式 A 5 の 2'-置換化合物が得られ得る。次いで、シリル保護基をテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて除去し、次いで、シチジン保護基をメタノール性アンモニアを用いて除去すると、式 A 6 の化合物が得られる。

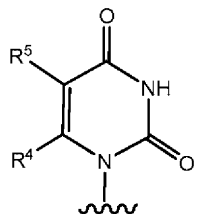
【0215】

スキーム B は、式中において X が O であり； R^1 および R^2 が各々 H であり； R^3 がメチルであり、B が：

【0216】

10

【化72】



である式 (I) の化合物に相当する式 B 6 のヌクレオシド化合物の作製に有用な方法を示す。

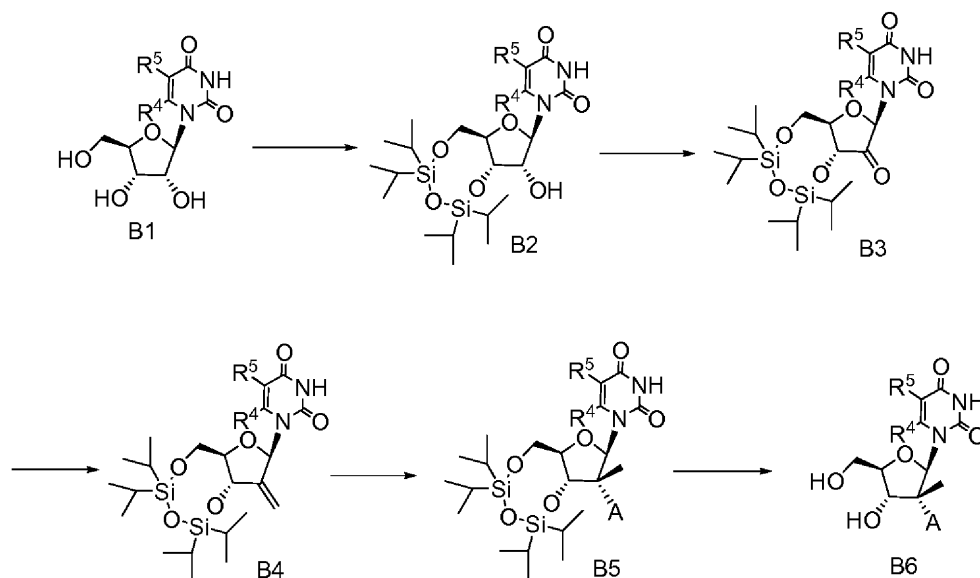
20

【0217】

スキーム B

【0218】

【化73】



30

40

ここで、A、 R^4 および R^5 は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0219】

式 B 1 の化合物のリボースの 3' 位と 5' 位を、テトライソプロピルジシロキサニル基を用いて保護し、式 B 2 の化合物を得た。式 B 2 の化合物をデス・マーチンペルヨージナンで処理し、式 B 3 の所望の 2'-ケトンを得た。メチルトリフェニルホスホニウムブロミド／カリウムヘキサメチルジシラジドでのウィッティヒオレフィン化により、式 B 4 の化合物を得た。式 B 4 の化合物のオレフィン部分を、有機合成の当業者によく知られた方法を用いて操作すると、式 B 5 の 2'-置換化合物が得られ得る。次いで、テトライソプロピルジシロキサニル保護基を、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて除去する

50

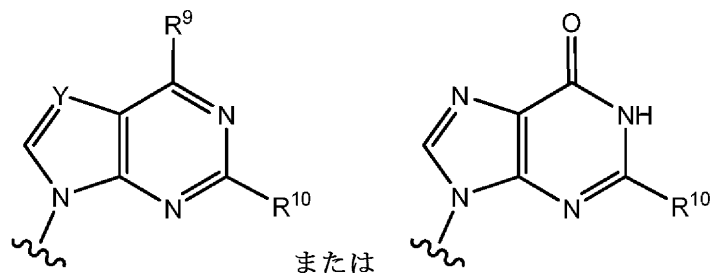
と式 A 6 の化合物が得られる。

【0220】

スキーム C は、式中において X が O であり； R^1 および R^2 が各々 H であり； R^3 がメチルであり、B が：

【0221】

【化74】



10

である式 (I) の化合物に相当する式 C 9 のヌクレオシド化合物の作製に有用な方法を示す。

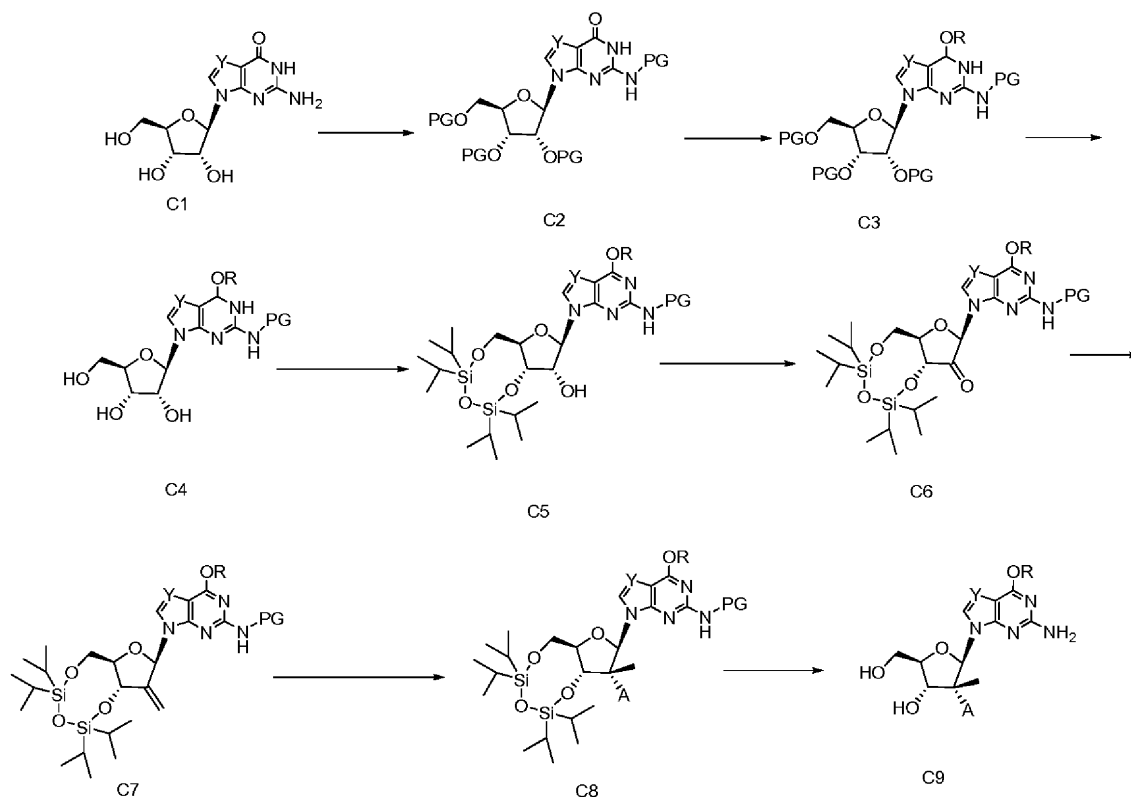
【0222】

スキーム C

【0223】

【化75】

20



30

40

ここで、PG は保護基であり、 R^4 および R^5 は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0224】

式 C 1 の化合物のすべてのヒドロキシル基をよく知られた方法を用いて保護すると、式 C 2 の化合物が得られ得る。次いで、式 C 2 の化合物を光延条件に供すると、式 C 3 のプリンエーテルが得られ得る。次いで、C 3 のヒドロキシル基を脱保護すると式 C 4 の化合物が得られ、続いて、この化合物の 3'-OH と 5'-OH をテトライソプロピルジシロキサニル基を用いて保護すると、式 C 5 の化合物が得られ得る。次いで、式 C 5 の化合物

50

を、例えばデス・マーチンペルヨージナンを用いて酸化すると、式 C 6 の 2'-ケトン化合物が得られる。メチルトリフェニルホスホニウムブロミド／カリウムヘキサメチルジシラジドでのウィッティヒオレフィン化により、式 C 7 の化合物が得られる。式 C 7 の化合物のオレフィン部分を、有機合成の当業者によく知られた方法を用いて操作すると、式 C 8 の 2'-置換化合物が得られ得る。次いで、テトライソプロピルジシロキサンル保護基をテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて除去した後、保護されたアリールアミン基を脱保護すると、式 C 9 の化合物が得られる。

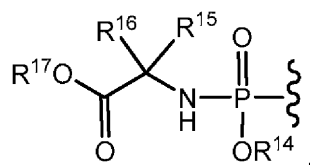
【0225】

スキーム D は、式中において X が O であり； R^2 が H であり； R^3 がメチルであり；B が式 (I) の化合物について上記に規定したとおりであり； R^1 が：

10

【0226】

【化76】



である式 (I) の化合物に相当する式 D 3 のヌクレオシド化合物の作製に有用な方法を示す。

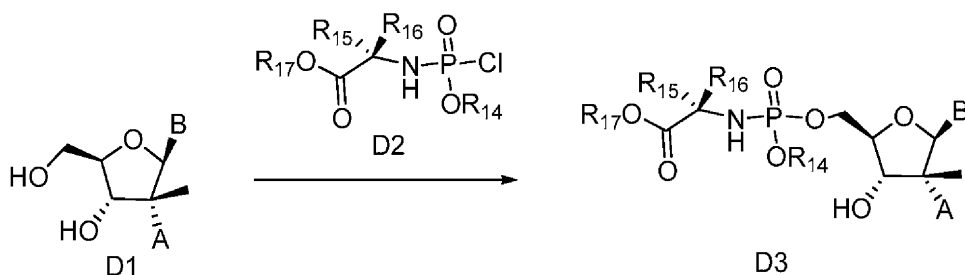
20

【0227】

スキーム D

【0228】

【化77】



30

ここで、B、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0229】

式 D 1 の化合物を式 D 2 の化合物（式 D 2 の化合物は、米国特許第 7, 879, 815 号に記載の方法を用いて合成され得る）と、 t -ブチルマグネシウムブロミドまたは N -メチルイミダゾールのいずれかの存在下でカップリングさせると、式 D 3 の化合物が得られ得る。

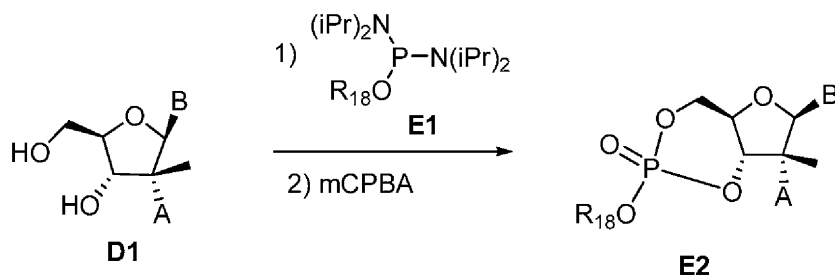
【0230】

スキーム E

【0231】

40

【化 7 8】



ここで、BおよびR¹⁸は、式(I)の化合物について上記に規定したとおりである。

10

【0232】

式D1の化合物を式E1のホスホルアミデート化合物と反応させた後、例えばm-クロロペルオキシ安息香酸で酸化すると、式E2の環状リン酸エステルが得られ得る。

【0233】

スキームFは、式中のAがトリアゾリルまたはテトラゾリルである式(I)の化合物に相当する式F3のヌクレオシド化合物の作製に有用な方法を示す。

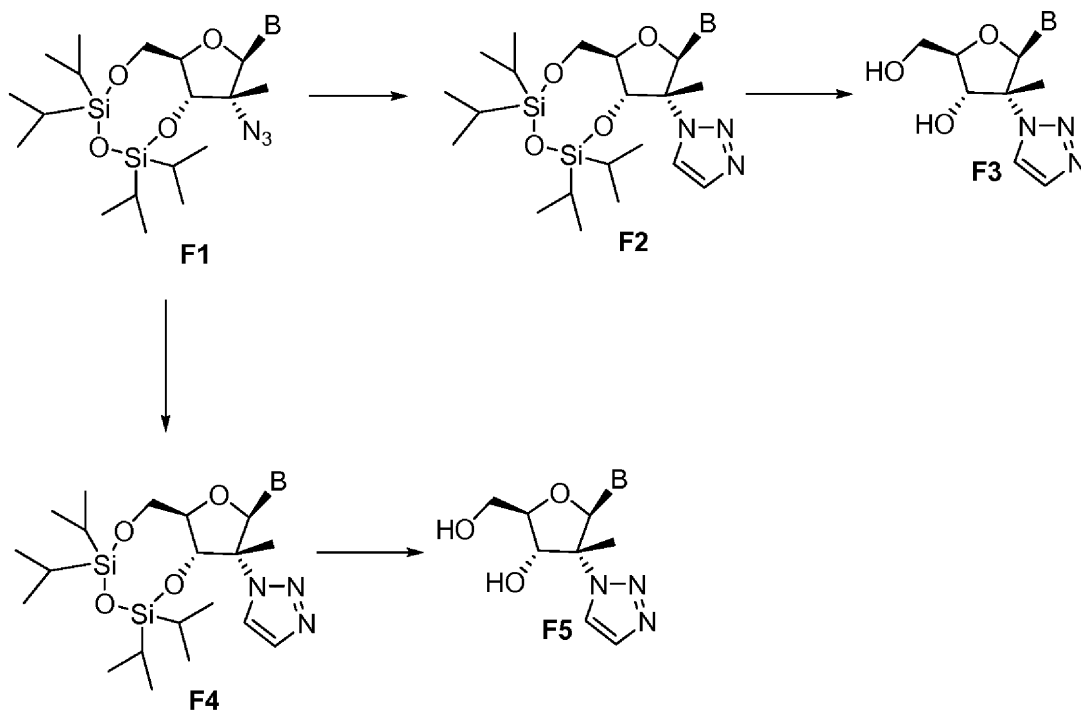
【0234】

スキームF

【0235】

【化 7 9】

20



30

ここで、Aはヘテロアリアルであり、B式(I)の化合物について上記に規定したものである。

40

【0236】

式F1の化合物を還流酢酸ビニルで処理すると、式F2のトリアゾール中間体を得られ得る。このトリアゾールは、酢酸ビニルの置換パターンに応じて官能性付与され得る。テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いてシリル保護基を除去すると、式F3のトリアゾール化合物を得られる。あるいはまた、式F4のテトラゾール中間体を得るために、式F1の化合物をニトリルで処理してもよい。このテトラゾールは、ニトリルの置換パターンに応じて官能性付与され得る。テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いてシリル保護基を除去すると、式F5のテトラゾール化合物を得られる。

50

【0237】

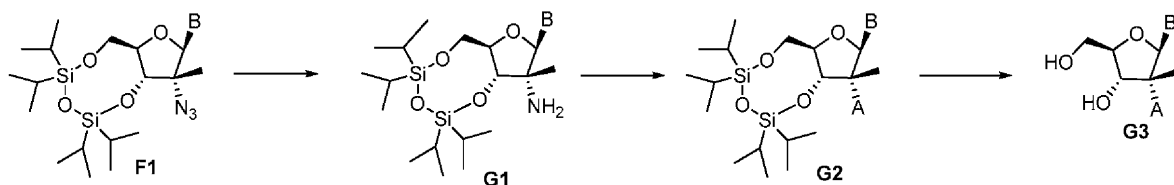
スキームGは、式中のAが $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ または $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{20}$ である式(I)の化合物に相当する式G3のヌクレオシド化合物の作製に有用な方法を示す。

【0238】

スキームG

【0239】

【化80】



10

ここで、Aは、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ または $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{20}$ であり、 R^{20} とBは、式(I)の化合物について上記に規定したとおりである。

【0240】

式F1のアジド化合物を、例えば、水素ガスの存在下でパラジウム触媒作用を用いて水素化すると、式G1の対応するアミン誘導体を得られ得る。次いで、式G1化合物のアミン基は、有機合成の当業者によく知られた方法および試薬（塩化アシル、イソシアネートおよびクロロホルメートなど）を用いてさまざまな官能基に変換させることができ、式G2の化合物を得られる。次いで、この化合物をテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いてシリル脱保護し、G3の型の化合物を得た。これは、式中のAが $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$ または $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{20}$ である式(I)の化合物に相当する。

20

【0241】

スキームHは、式中のAが $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ である式(I)の化合物に相当する式H3のヌクレオシド化合物の作製に有用な方法を示す。

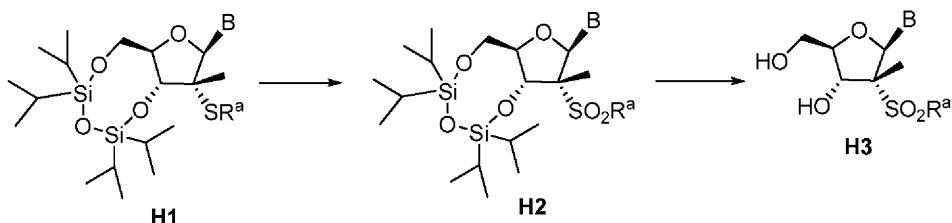
30

【0242】

スキームH

【0243】

【化81】



40

ここで、 R^a は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルでありヘテロアリールであり、Bは、式(I)の化合物について上記に規定したものである。

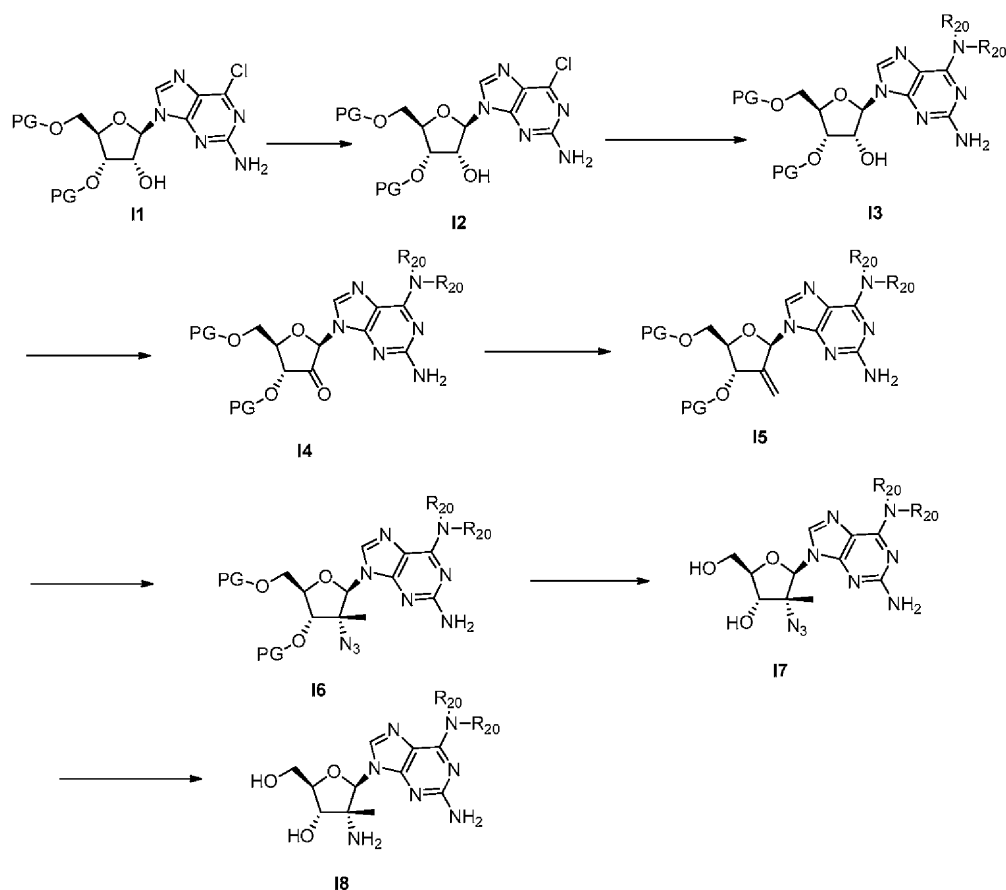
【0244】

式H1のチオール化合物をメタークロロペルオキシ安息香酸と反応させると、対応する式H2のスルホンが得られ得る。次いで、この化合物をテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いてシリル脱保護し、H3の型の化合物を得た。これは、式中のAが $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ である式(I)の化合物に相当する。

【0245】

50

スキーム I
【0246】
【化82】



ここで、 R^{20} は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0247】

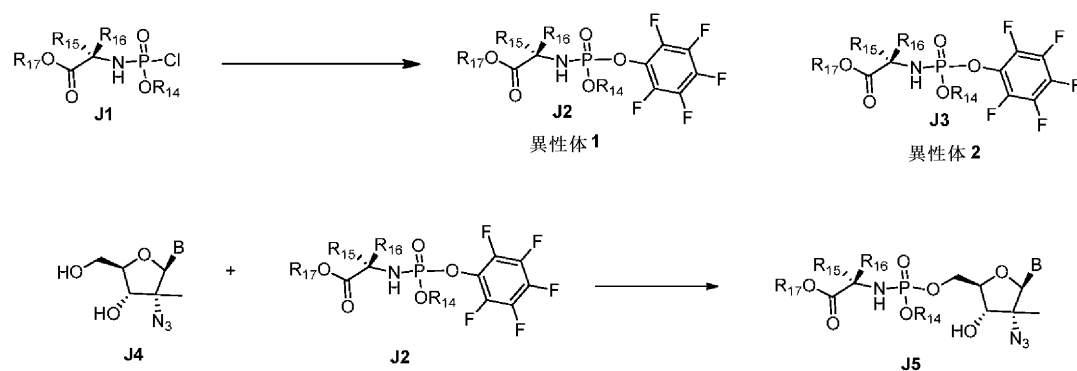
化合物 11 を優先的に保護すると化合物 12 が得られ得、次いで、これをさまざまなアミンと反応させると 13 の型の化合物が得られ得る。デス・マーチンペルヨージナンなどの試薬を用いて 2'-OH を酸化すると 14 が得られる。ウィッティヒオレフィン化、続いて立体選択的ヒドロアジド化 (hydroazidation) 反応により 16 が得られる。包括的脱保護、続いて水素添加分解を用いたアジドの還元により最終化合物 18 が得られる。

【0248】

スキーム J

【0249】

【化83】



10

20

30

40

50

ここで、B、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、式(I)の化合物について上記に規定したとおりである。

【0250】

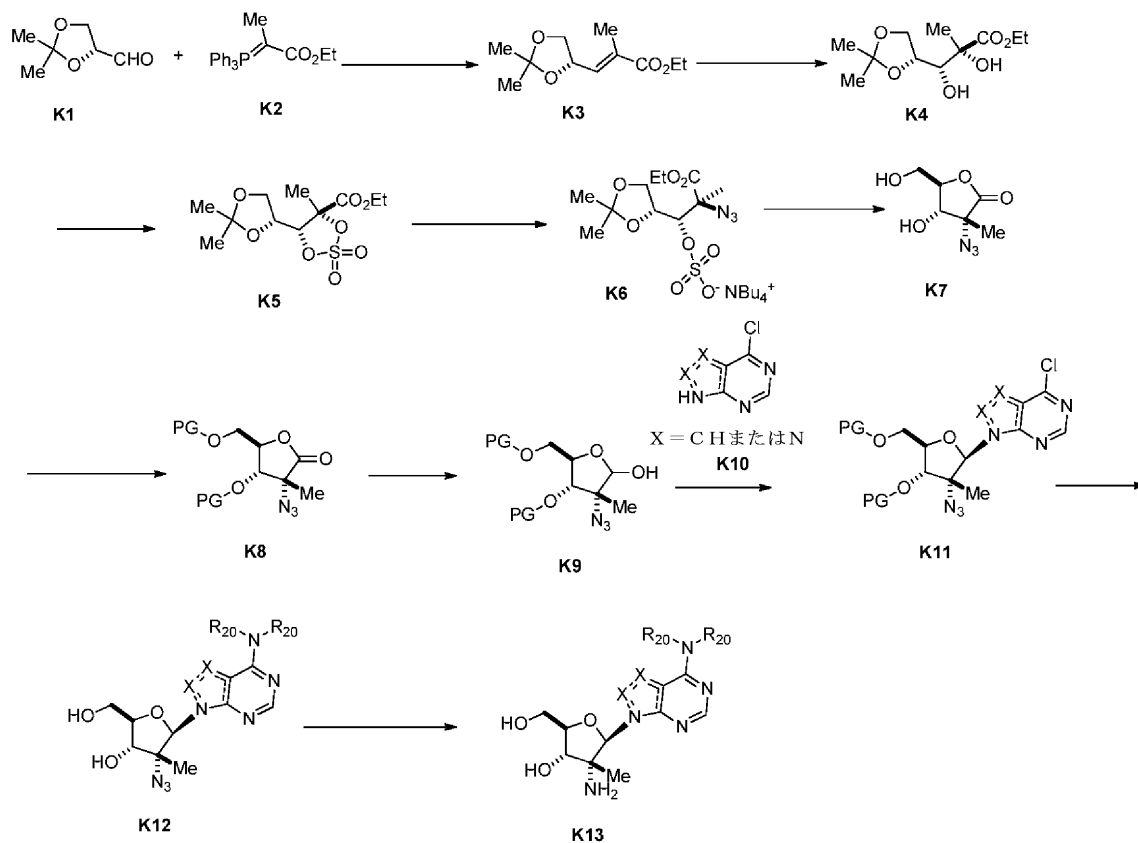
化合物J1をペンタフルオロフェノールと反応させると2種類の異性体J2とJ3が得られ得る。これらの異性体を個々にJ4と反応させると構造J5の化合物が得られ得る。

【0251】

スキームK

【0252】

【化84】



ここで、 R^{20} は、式(I)の化合物について上記に規定したとおりである。

【0253】

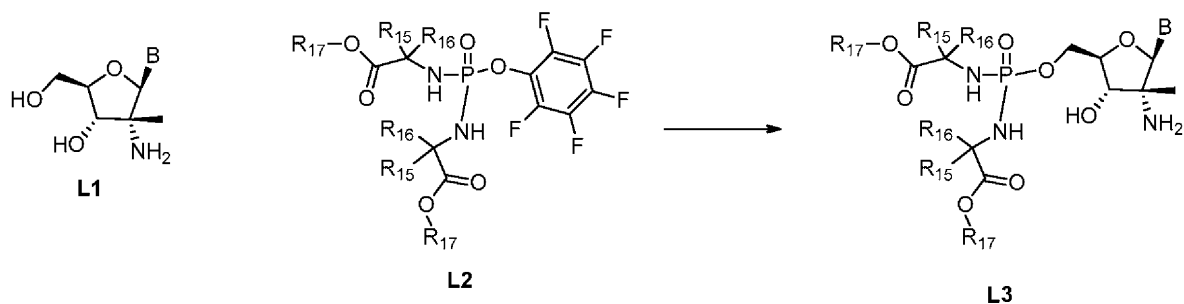
化合物K1をK2と反応させるとK3が得られ得る。この化合物を適切な試薬でジヒドロキシ化すると化合物K4が得られ得る。このアルコールを塩化スルフリルを用いてスルホニル化すると化合物K5が得られる。この環状スルフェートをアジド供給源を用いて開環するとK6が得られ得る。化合物K6を酸性条件で処理すると化合物K7が得られる。K7のジオールはさまざまな保護基で保護することができ、K8が得られる。ラクトンK8は、リチウムアルミニウムt-ブトキシヒドリドなどの試薬を用いて、対応するラク

【0254】

スキームL

【0255】

【化 8 5】



10

ここで、B、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} および R^{20} は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0256】

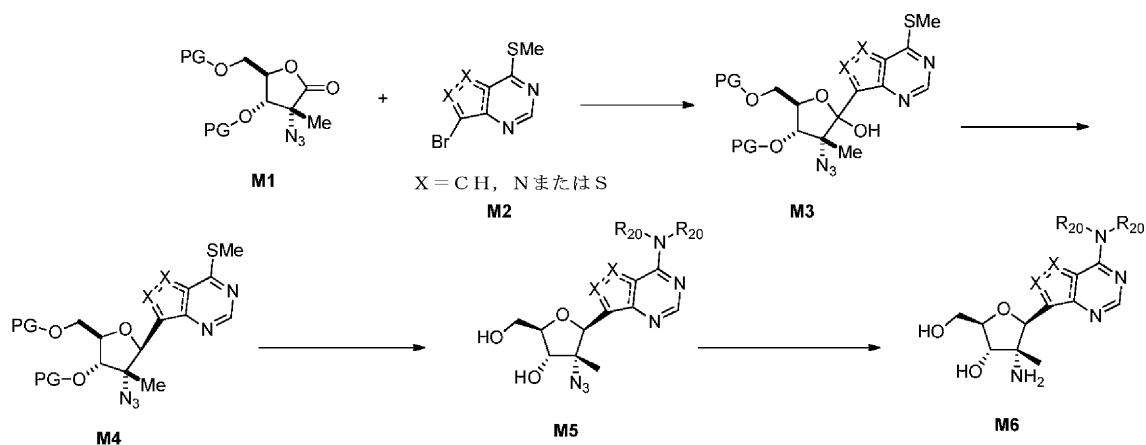
L1の型の化合物をL2の型の化合物と反応させるとL3の型の化合物が得られ得る。

【0257】

スキームM

【0258】

【化 8 6】



20

ここで、 R^{20} は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0259】

化合物M1 (スキームKに記載のようにして合成) をM2と反応させるとM3が得られ得る。この化合物を適切な試薬でジヒドロキシ化する化合物M4が得られ得る。このアルコールを塩化スルフィリルを用いてスルホニル化すると化合物M5が得られる。この環状スルフェートをアジド供給源を用いて開環するとM6が得られ得る。化合物M6を酸性条件で処理すると化合物M7が得られる。M7のジオールはさまざまな保護基で保護することができ、M8が得られる。M2をn-BuLiで処理した後、M1を付加させるとM3が得られる。1'-ヒドロキシ基を除去するとM4が得られ得、次いで、これを包括的に脱保護するとヌクレオシドM5が得られ得る。アジド基の還元は水素化を用いて行われ、化合物M6が得られ得る。

30

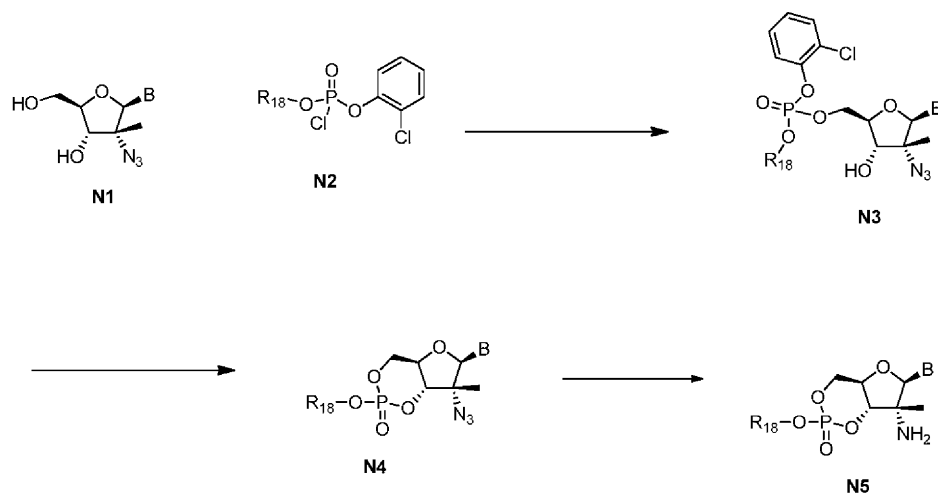
【0260】

スキームN

【0261】

40

【化 8 7】



10

N 1 の型の化合物（スキーム A に記載の合成）を N 2 （市販の 2-クロロフェニルホスホジクロリドを 2, 6 ルチジンの存在下、さまざまなアルコールで処理することによって合成）で処理すると、N 3 の型の化合物が得られ得る。N 3 をカリウム t-ブトキシドなどの塩基で処理すると環化が誘導され、N 4 などの化合物が形成され得る。アジド基の還元は水素化を用いて行われ、化合物 N 5 が得られ得る。

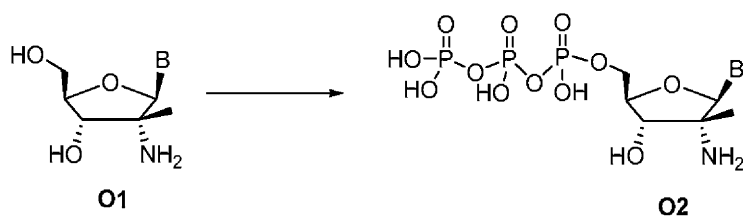
20

【0 2 6 2】

スキーム O

【0 2 6 3】

【化 8 8】



30

ここで、B は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0 2 6 4】

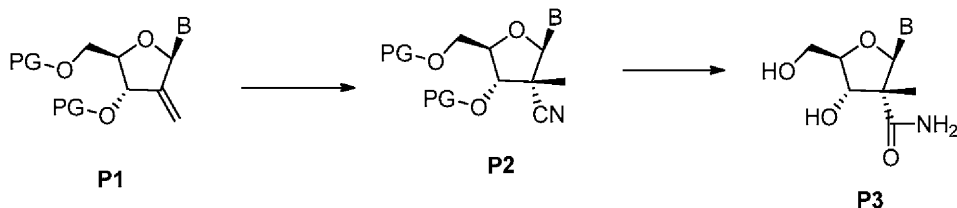
O 1 などのヌクレオシド（実施例 G に記載の合成）はトリホスフェート O 2 に、オキシ塩化リンで、続いてピロホスフェートで処理することによって変換され得る。

【0 2 6 5】

スキーム P

【0 2 6 6】

【化 8 9】



40

ここで、B は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0 2 6 7】

P 1 の型の化合物（スキーム A ~ C に記載のようにして合成）は P 2 の型の化合物に、コバルト触媒型ヒドロシアノ化反応によって変換され得る。次いで、P 2 は P 3 に、H C

50

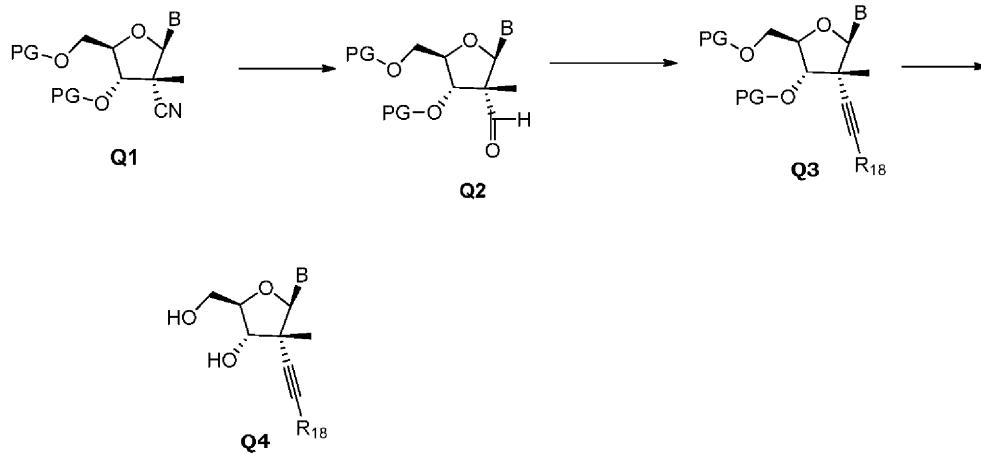
1 を用いてメタノール中で変換され得る。

【0268】

スキーム Q

【0269】

【化90】



10

ここで、B および R^{18} は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0270】

20

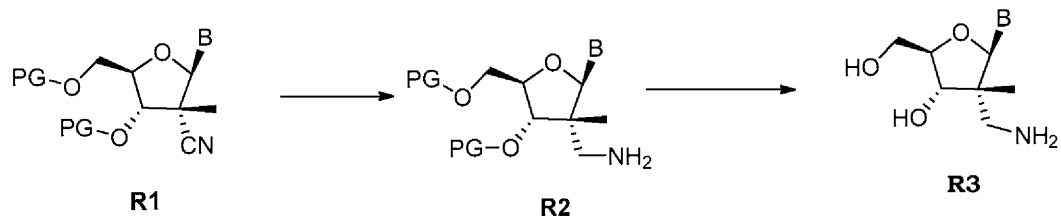
Q1 の型の化合物 (スキーム P に記載の合成) はさまざまなヒドリド供給源で処理することができ、化合物 Q2 が得られる。Q2 はアルキン Q3 に変換され得、次いで、これを包括的に脱保護すると Q4 が得られ得る。

【0271】

スキーム R

【0272】

【化91】



30

ここで、B は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

【0273】

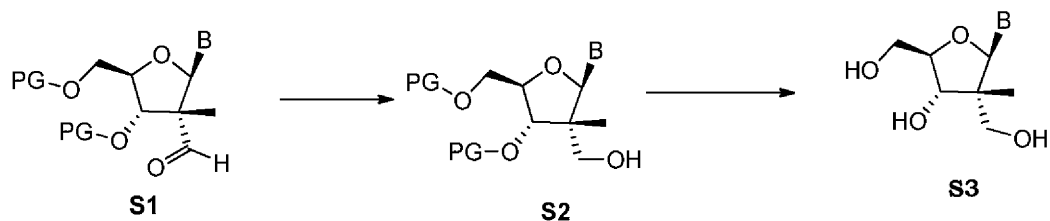
R1 の型の化合物 (スキーム P に記載の合成) を、DIBAL-H などのヒドリド供給源で処理すると R2 の型の化合物が得られ得る。包括的脱保護により R3 が得られる。

【0274】

スキーム S

【0275】

【化92】



40

ここで、B は、式 (I) の化合物について上記に規定したとおりである。

50

【0276】

S1の型の化合物(スキームQに記載の合成)を、水素化ホウ素ナトリウムなどのヒドリド試薬を用いて還元するとS2が得られ得る。包括的脱保護により化合物S3が得られる。

【0277】

式A6、B6、C9、D3、E2、F3、G3、H3、I8、J5、K13、L3、M6、N5、O2、P3、Q4、R3およびS3の化合物を、有機合成の当業者によく知られた方法、または、例えば以下の実施例に記載の方法を用いてさらに複雑化し、式(I)の化合物の完全な範囲を構成してもよい。

【0278】

有機合成の当業者には、多数の反応性官能基(−OHおよびNH₂など)を有する化合物の合成では、特定の官能基の保護(すなわち、特定の反応条件との化学的適合性の目的のための誘導体化)が必要とされることがあり得ることが認識されよう。このような化合物の種々の官能基に対する好適な保護基ならびにその組み込みおよび除去のための方法は、有機化学の技術分野でよく知られている。このような方法の多くの概要はGreenieにおいて知得され得る。

【0279】

また、有機合成の当業者には、付加される置換基の選択にもよるが、式(I)の化合物の合成の経路は1つである方が望ましい場合があり得ることも認識されよう。さらに、当業者には、場合によっては、官能基の不適合性を回避するために相応して合成経路を調整するため、反応の順序が本明細書に提示したものと異なることがあり得ることが認識されよう。

【0280】

使用する出発材料およびスキームA～Sに示した方法を用いて調製される中間体は、所望により、慣用的な手法、例えば限定されないが、濾過、蒸留、晶出、クロマトグラフィーなど(and alike)を用いて単離し、精製してもよい。かかる物質は、慣用的な手段、例えば、物理定数およびスペクトルデータを用いて特性評価され得る。

【実施例】

【0281】

一般的な方法

市販されている溶媒、試薬および中間体は、受領したとおりのまま使用した。市販されていない試薬および中間体は、後述のようにして調製した。¹H NMRスペクトルは、Varian VNMR System 400(400MHz)にて取得し、Me₄Siより低磁場側のppmとして報告しており、プロトン数、多重度および結合定数(単位:ヘルツ)を括弧内に表示している。LC/MSデータを示している場合、解析は、Agilent 6110A MSDまたはApplied Biosystems API-100質量分析計およびShimadzu SCL-10A LCカラム:Alttech platinum C18, 3ミクロン, 33mm×7mm ID; 勾配流:0分-10%CH₃CN, 5分-95%CH₃CN, 5~7分-95%CH₃CN, 7分-終了を用いて行った。親イオンを示している。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは、プレパック順相シリカ(Isco、Biotage、Inc. 製)またはバルクシリカ(Fisher Scientific製)を用いて行った。特に記載のない限り、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは、100%ヘキサンから100%酢酸エチルまでのヘキサン/酢酸エチルの勾配溶出を用いて行った。

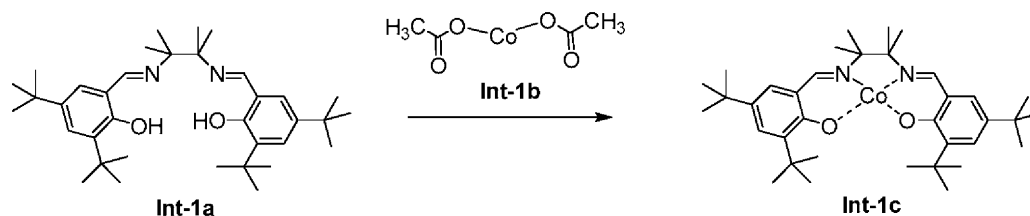
【0282】

実施例1

中間化合物Int-1cの調製

【0283】

【化 9 3】



化合物 Int-1a (733 mg, 1.33 mmol) をエタノール (10 mL) 中に懸濁させ、得られた懸濁液を 80℃まで加熱し、5 分間攪拌した。次いで、化合物 Int-1b (236 mg, 1.33 mmol) を添加し、得られた反応液を 80℃でさらに 2 時間攪拌した。次いで、反応液を室温まで冷却し (氷浴を使用)、反応混合物を濾過した。収集した赤色固形物を真空下で乾燥させ、化合物 Int-1c (579 mg, 72%) を得た。

10

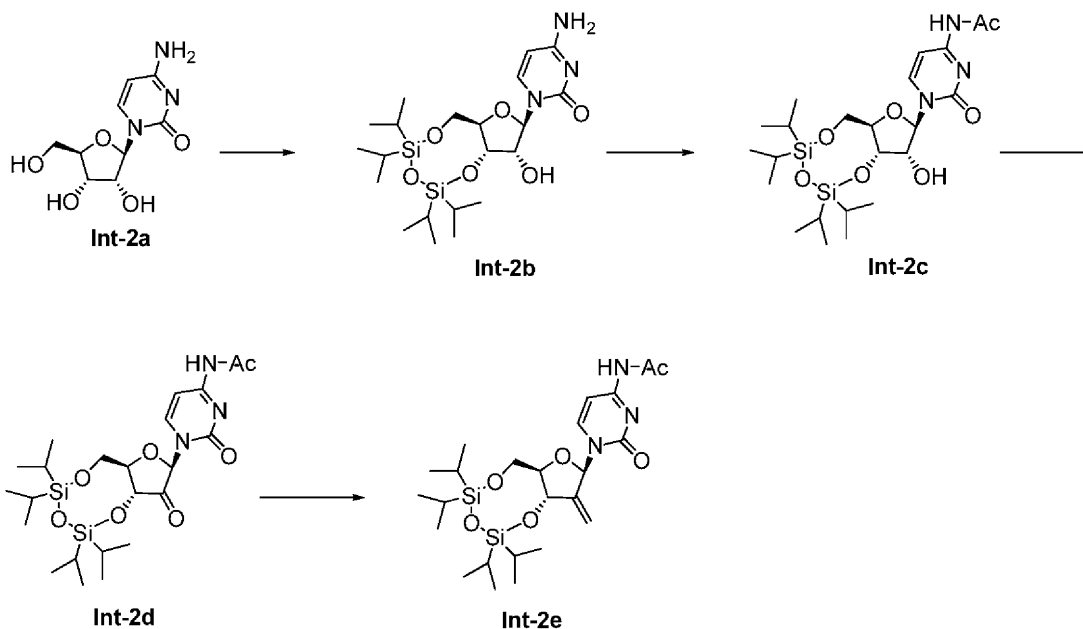
【0284】

実施例 2

中間化合物 Int-2e の調製

【0285】

【化 9 4】



20

30

工程 A - 化合物 Int-2b の合成

シチジン (Int-2a, 8.0 g, 32.89 mmol) をピリジン (2 × 15 mL) と共沸させ、次いでピリジン (25 mL) 中に懸濁させた。この懸濁液に、テトライソプロピルジシロキサンジクロリド (12.0 mL, 35.4 mmol) を 15 分間にわたって滴下し、得られた反応液を室温で約 15 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物 (extract) をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣をヘプタンとともに磨碎し、13.5 g の化合物 Int-2b を白色固形物として得た。[M+H] = 486.5。

40

工程 B - 化合物 Int-2c の合成

化合物 Int-2b (13.5 mmol, 27.8 mmol) をエタノール (200 mL) に溶解させ、無水酢酸で処理した (10 mL)。得られた反応液を 65℃まで加熱し、この温度で 3 時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣を氷浴中で 0℃まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウムで処理し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機抽

50

出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、14.5 gの化合物 Int-2cを得、これをさらに精製せずに使用した。[M+H] = 528.6

工程C-化合物 Int-2dの合成

化合物 Int-2c (8.0 g, 15.15 mmol) の塩化メチレン (120 mL) 溶液を0℃まで冷却し、次いで、デス・マーチンペルヨージナン (15 g, 34.3 mmol) を添加した。得られた反応液を室温で約15時間攪拌し、次いでジエチルエーテル (400 mL) で希釈した。得られた溶液を、飽和重炭酸ナトリウムと10%チオ硫酸ナトリウム (1:1) の混合物で洗浄した。有機相を収集し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、7.8 gの化合物 Int-2dを得、これを精製せずに使用した。[M+H] = 526。

10

工程D-化合物 Int-2eの合成

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.72 g, 7.6 mmol) をテトラヒドロフラン (25 mL) で希釈し、得られた懸濁液にKHMDs (0.5 M, 14.5 mL, 7.22 mmol) を添加した。得られた反応液を室温で20分間攪拌し、次いで反応液を0℃まで冷却し (氷浴を使用)、化合物 Int-2d (1.0 g, 1.9 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下した。得られた反応液を室温まで昇温させ、4時間攪拌し、次いで、反応液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (2:1 のヘキサン/酢酸エチル) を使用)、750 mgの化合物 Int-2eを得た。[M+H] = 524.5

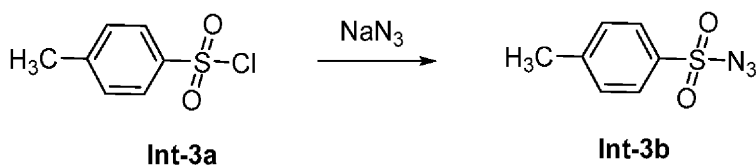
20

実施例3

中間化合物 Int-3bの調製

【0286】

【化95】



30

p-トルエンスルホニルクロリド (46 g, 241 mmol) をアセトン (350 mL) と水 (350 mL) 中に懸濁させ、氷浴中で冷却した。アジ化ナトリウム (47.1 g, 724 mmol) を分割して15分間にわたって添加し、反応液を室温で約15時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、化合物 Int-3b (47%) を得た。

【0287】

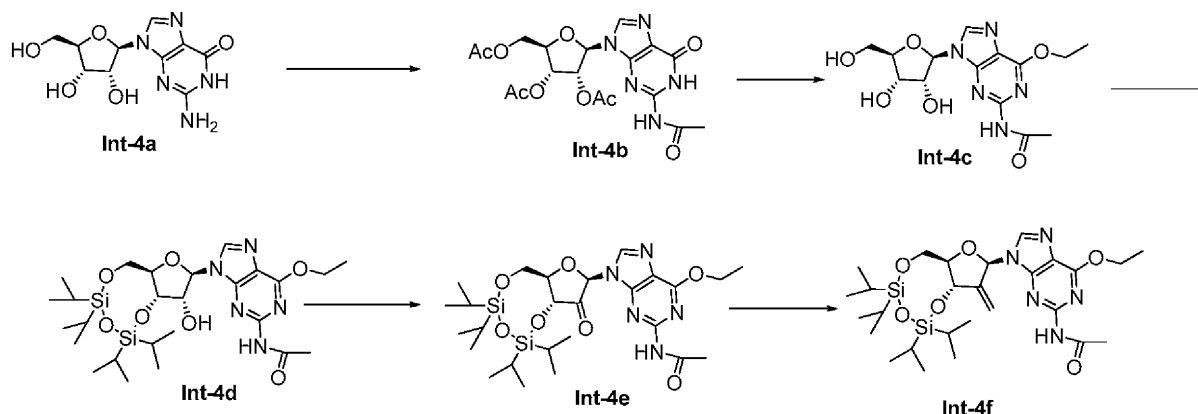
実施例4

中間化合物 Int-4fの調製

【0288】

40

【化 9 6】



10

工程 A - 化合物 Int-4b の合成

グアノシン水和物 (Int-4a, 15 g, 53 mmol) をピリジン (120 mL) と無水酢酸 (60 mL) に溶解させた。N, N-ジメチルアミノピリジン (6.46 g, 53 mmol) を添加し、反応液を 70 °C まで加熱し、この温度で 3 時間攪拌した。次いで反応液を氷浴中で冷却し、メタノール (60 mL) の滴下により処理した。次いで反応混合物を、その容量の半分まで一部真空濃縮した。得られた溶液をジクロロメタンで希釈し、0.2 M 硫酸二水素カリウム、水および重炭酸ナトリウムで逐次洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、残渣を得、これを精製し (シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (5% のメタノールを含むジクロロメタン) を使用)、2.2 g の化合物 Int-4b を得た。[M+H] = 452.2

20

工程 B - 化合物 Int-4c の合成

化合物 Int-4b (3.2 g, 7.09 mmol) をジオキサン (50 mL) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (2.23 g, 8.5 mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.65 mL, 8.5 mmol) およびエタノール (391 mg, 8.5 mmol) で処理した。反応液を室温で 15 分間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣をメタノール (15 mL) と水酸化アンモニウム (15 mL) に溶解させ、3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、収集した固形物を真空乾燥させ、1.4 g の化合物 Int-4c を得た。次いで濾液を真空濃縮し、得られた残渣をクロロホルムとともに磨砕し、さらに 0.5 g の化合物 Int-4c を得た。[M+H] = 354.2

30

工程 C - 化合物 Int-4d の合成

化合物 Int-4c (1.46 g, 4.13 mmol) をピリジン (2 × 20 mL) と共沸させ、次いでピリジン (30 mL) 中に懸濁させた。テトライソプロピルジシロキサンジクロリド (1.43 g, 4.43 mmol) を 15 分間にわたって滴下し、反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を水 (1 mL) で希釈し、得られた溶液を真空濃縮した。得られた残渣を水と酢酸エチルで希釈し、有機層を収集し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣をトルエン (2 × 50 mL) と共沸させ、精製し (シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (5% のメタノールを含むジクロロメタン) を使用)、2.25 g の化合物 Int-4d を白色固形物として得た。[M+H] = 596.2。

40

工程 D - 化合物 Int-4e の合成

実施例 2, 工程 C に記載の方法を使用し、化合物 Int-4d を化合物 Int-4e に変換させた。生成物を精製し (シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 0% → 100%) を使用)、260 mg の化合物 Int-4e を得た。[M+H] = 594.2

工程 E - 化合物 Int-4f の合成

実施例 2, 工程 D に記載の方法を使用し、化合物 Int-4e を化合物 Int-4f に変換させ、これを精製し (シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (2:1 のヘキ

50

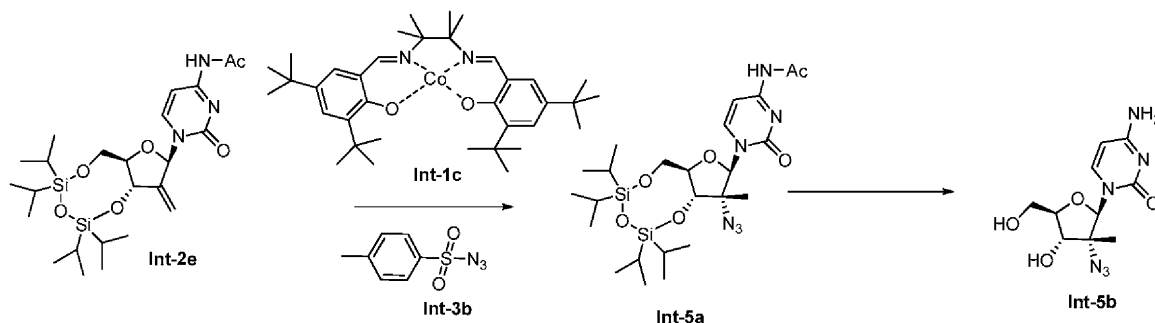
サン／酢酸エチル)を使用)、170mgの化合物Int-4fを得た。[M+H] = 592.2

実施例 5

中間化合物Int-5bの調製

【0289】

【化97】



10

工程A-化合物Int-4bの合成

化合物Int-2e (500mg, 0.955mmol)と化合物Int-1c (20mg, 0.033mmol)を化合物Int-3b (3.0g, 15.01mmol)に溶解させ、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。フェニルシラン (121mg, 1.11mmol)のエタノール (3mL)溶液を2分間にわたって滴下し、反応液をさらに30分間攪拌した。次いで反応液をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (2:1のヘキサン／酢酸エチル)を使用)、197mgの化合物Int-5aを得た。[M+H] = 567.2

20

工程B-化合物Int-5bの合成

化合物Int-5a (75mg, 0.132mmol)をテトラヒドロフラン (1mL)に溶解させ、1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリド (0.265mmol)で処理した。反応液を1時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣を7Mアンモニア含有メタノール (2mL)に溶解させ、室温で3時間攪拌した。反応液を真空濃縮し、得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (20%のメタノールを含むジクロロメタン)を使用)、11mgの化合物Int-5bを得た。[M+H] = 283.7

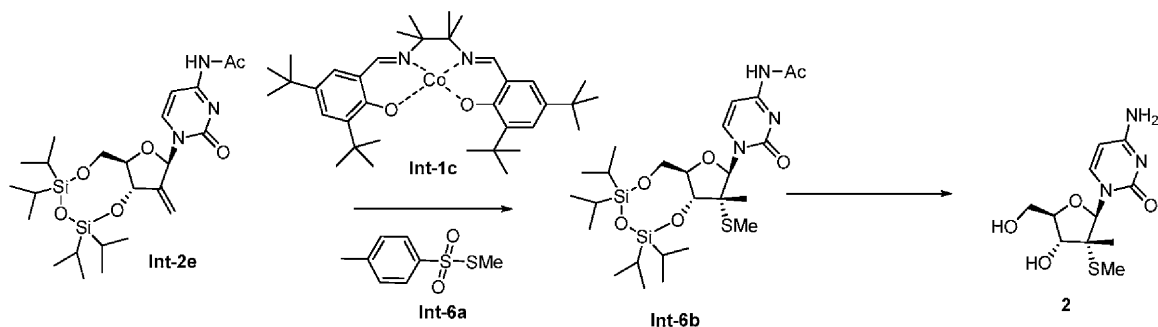
30

実施例 6

化合物2の調製

【0290】

【化98】



40

工程A-化合物Int-6aの合成

化合物Int-2e (220mg, 0.42mmol)、化合物Int-1c (15mg)および化合物Int-6a (2.53g, 12.61mmol)をジオキサン (2m

50

L) に溶解させ、得られた反応液を室温で 5 分間攪拌した。フェニルシラン (59 mg, 0.54 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液を 2 分間にわたって滴下し、反応液をさらに 30 分間攪拌した。反応液をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (2:1 のヘキサン/酢酸エチル) を使用)、150 mg の化合物 Int-6b を得た。[M+H] = 572.2

工程 B-化合物 2 の合成

化合物 Int-6b (150 mg, 0.26 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリド (0.52 mmol) で処理した。反応液を 1 時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣を 7 M アンモニア含有メタノール (5 mL) に溶解させ、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% のメタノールを含むジクロロメタン) を使用)、70 mg の化合物 2 を得た。[M+Na] = 593.2. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ: 8.29 (d, 1H, J = 7.49 Hz), 6.34 (s, 1H), 5.86 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.09 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

【0291】

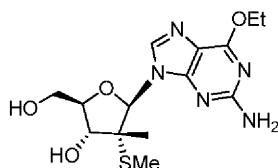
以下の本発明の化合物を、上記の実施例に記載の方法を使用し、適切な反応体と試薬を用いて作製した。

【0292】

【表 1】

化合物番号	構造	出発物質	MS (M+H)
-------	----	------	----------

17



Int-4f

378.2 [M+Na]

5

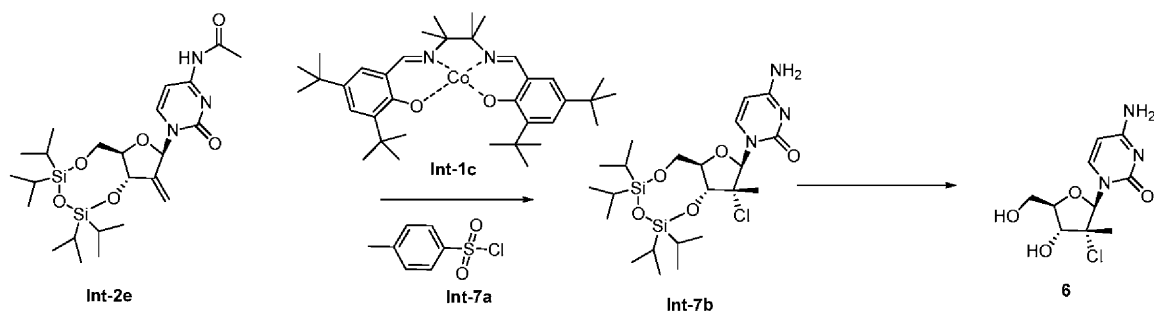
30

実施例 7

化合物 6 の調製

【0293】

【化 99】



40

工程 A-化合物 Int-7b の合成

化合物 Int-2e (310 mg, 0.592 mmol)、化合物 Int-1c (10.7 mg, 0.018 mmol) および化合物 Int-7a (2.5 g, 13.11 mmol) をジオキサン (1 mL) に溶解させ、得られた反応液を 5 分間攪拌した。フェニルシラン (83 mg, 0.769 mmol) のエタノール (0.5 mL) 溶液を滴下し、反

50

応液を30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルとブラインで希釈し、収集した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を精製し（シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc 0%→40%）を使用）、化合物Int-7b（35mg）を得た。 $[M+H] = 518.2$

工程B—化合物6の合成

化合物Int-7b（30mg, 0.058mmol）をテトラヒドロフラン（1mL）に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリド（テトラヒドロフラン中1.0M, 0.116mL）で処理した。反応液を2時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣を精製し（シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール 0%→25%）を使用）、15mgの化合物6を得た。 $[M+H] = 276.06$. $^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CD_3OD ）： δ : 8.28（d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$ ）, 6.44（s, 1H）, 5.87（d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$ ）, 4.03–4.0（m, 3H）, 3.81（m, 1H）, 1.47（s, 3H）。

10

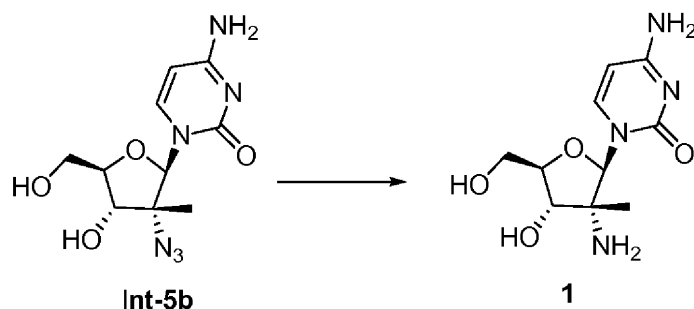
【0294】

実施例8

化合物1の調製

【0295】

【化100】



20

化合物Int-5b（10mg, 0.035mmol）をメタノール（10mL）に溶解させ、得られた溶液に10%パラジウム担持炭素（100mg）を添加した。得られた反応液をエバキュエーションし、水素雰囲気下に配し（水素充填バルーンを使用）、2時間攪拌した。次いで、反応混合物を短いセライトパッドに通して濾過し、濾液を真空濃縮し、9.5mgの化合物1を得、これをさらに精製せずに使用した。 $[M+H] = 257.3$. $^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CD_3OD ）： δ : 8.15（d, 1H, $J = 7.51\text{Hz}$ ）, 5.93（s, 1H）, 5.87（d, 1H, $J = 7.51\text{Hz}$ ）, 4.0–3.9（m, 2H）, 3.85（m, 1H）, 3.77（m, 1H）, 1.02（s, 3H）。

30

【0296】

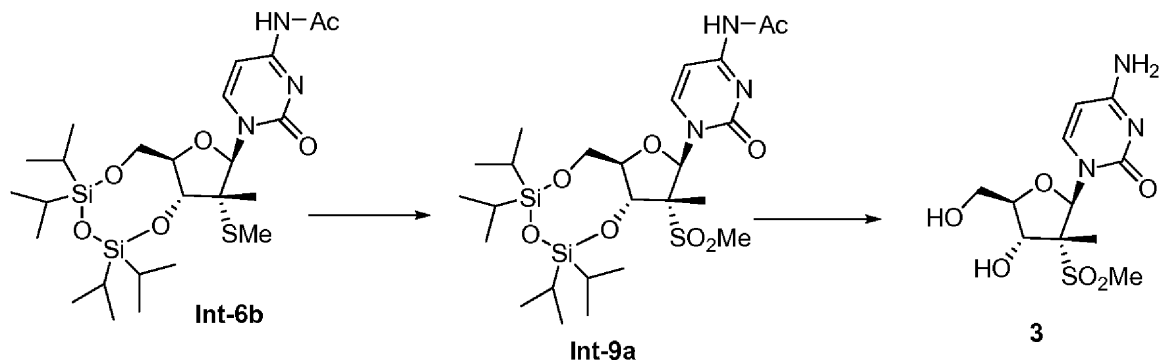
実施例9

化合物3の調製

【0297】

40

【化 1 0 1】



10

工程 A - 化合物 Int-9a の合成

化合物 Int-6b (60 mg, 0.105 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、得られた溶液に m-クロロペル安息香酸 (77%, 58 mg, 0.262 mmol) を添加した。得られた反応液を 30 分間攪拌し、次いで、反応液を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) を使用)、30 mg の化合物 Int-9a を得た。

[M+H] = 604.5

20

工程 B - 化合物 3 の合成

化合物 Int-9a (30 mg, 0.049 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、得られた溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン中 1.0 M, 0.1 mmol) を添加した。反応液を 1 時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣を 7 M アンモニア含有メタノール (2 mL) に溶解させ、室温で 3 時間攪拌した。次いで反応液を真空濃縮し、得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (15% のメタノールを含むジクロロメタン) を使用)、13 mg の化合物 3 を得た。[M+N a] = 342.2. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ: 8.41 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.13 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.01 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.23 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。

30

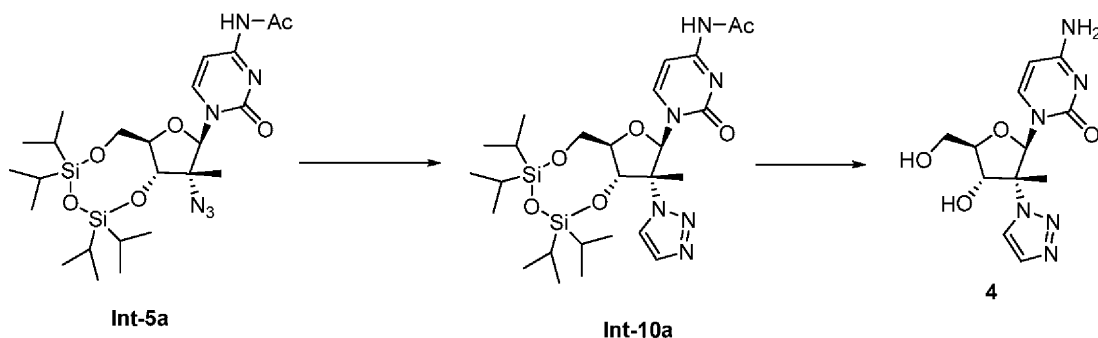
【0298】

実施例 10

化合物 4 の調製

【0299】

【化 1 0 2】



40

工程 A - 化合物 Int-10a の合成

化合物 Int-5a (60 mg, 0.206 mmol) を加圧チューブ内で酢酸ビニル (2 mL) に溶解させ、得られた反応液を 140 °C まで加熱し、この温度で約 15 時間攪

50

拌し、この期間の後、TLCおよびLCMS解析によって反応が約10%終了していることが示された。次いで、反応槽をBiotage Initiatorマイクロ波反応器に移し、100%出力を用いて反応温度を140℃に4時間保持し、この期間の後、TLCおよびLCMS解析によって反応液を50%終了していることが示された。次いで、溶媒を真空除去し、得られた残渣を精製し（シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル 0%→100%）を使用）、24mgの化合物Int-10aを得た。[M+H]⁺ = 593.2。

工程B-化合物4の合成

化合物Int-10a（24mg, 0.145mmol）をテトラヒドロフラン（1mL）に溶解させ、得られた溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラブチルアンモニウムフルオリド（10.081mmol）を添加した。反応液を1時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣を7Mアンモニア含有メタノール（2mL）に溶解させ、室温で3時間攪拌した。反応液を真空濃縮し、得られた残渣を精製し（シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（25%のメタノールを含むジクロロメタン）を使用）、11mgの化合物4を得た。[M+H]⁺ = 309.2。

10

【0300】

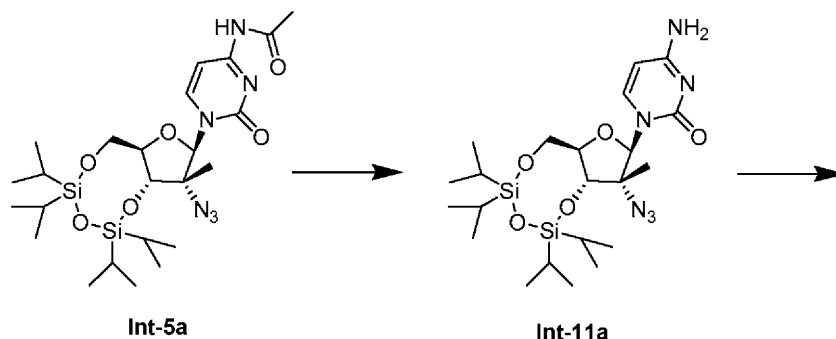
実施例11

化合物9の調製

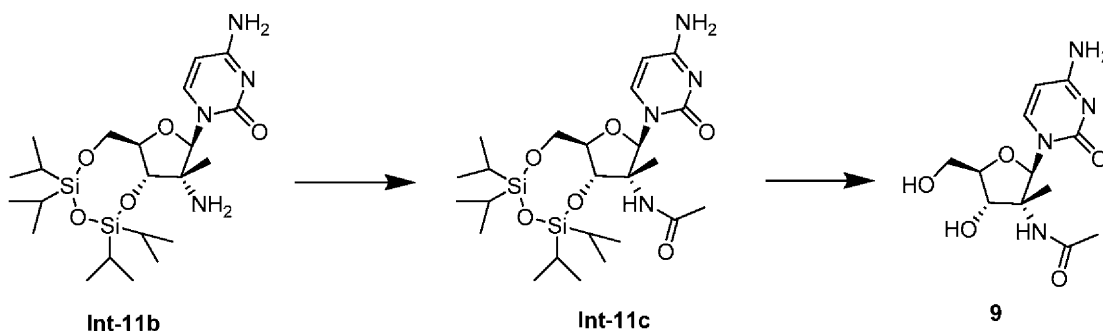
【0301】

【化103】

20



30



40

工程A-化合物Int-11aの合成

化合物Int-5a（50mg, 0.088mmol）をメタノール（1mL）に溶解させ、得られた溶液に7Mアンモニア含有メタノール（2mL）を添加した。反応液を約15時間攪拌し、反応混合物を真空濃縮し、化合物Int-11a（49mg）を得、これをさらに精製せずに使用した。[M+H]⁺ = 525.2

工程B-化合物Int-11bの合成

化合物Int-11a（100mg, 0.1905mmol）をメタノール（7mL）に溶解させ、得られた溶液に10%パラジウム担持炭素（15mg）を添加した。得られた反応液をエバキュエーションし、水素雰囲気下に配し（水素充填バルーンを使用）、3

50

時間攪拌した。次いで、反応混合物を短いセライトパッドに通して濾過し、濾液を真空濃縮し、得られた残渣を精製し（逆相クロマトグラフィー（0%→100%の水／アセトニトリル）を使用）、化合物 Int-11b（44mg）を得た。[M+H]⁺ = 499.2

工程C—化合物 Int-11c の合成

化合物 Int-11b（41mg, 0.082mmol）を、ジクロロメタン（1mL）とトリエチルアミン（42mg, 0.411mmol）の混合物に溶解させた。得られた反応液を0℃まで冷却し（氷浴を使用）、塩化アセチル（13mg, 0.164mmol）のジクロロメタン（1mL）溶液を滴下した。次いで反応液を室温で約15時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、得られた残渣を7Mメタノール性アンモニア（3mL）に溶解させ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を精製し（シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（30:70%のヘキサン／酢酸エチル）を使用）、Int-11c（33mg）を得た。[M+H]⁺ = 541.2

工程D—化合物9の合成

化合物 Int-11c（33mg, 0.06mmol）をテトラヒドロフラン（1mL）に溶解させ、得られた溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド（テトラヒドロフラン中1.0M, 0.12mL）を添加した。得られた反応液を2時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を精製し（逆相クロマトグラフィー（0%→100%の水／アセトニトリル）、続いて分取用プレート精製（CH₂Cl₂:7Nメタノール:NH₃（0から20%まで）を使用）、12.6mgの化合物9を得た。[M+Na]⁺ = 321.2。

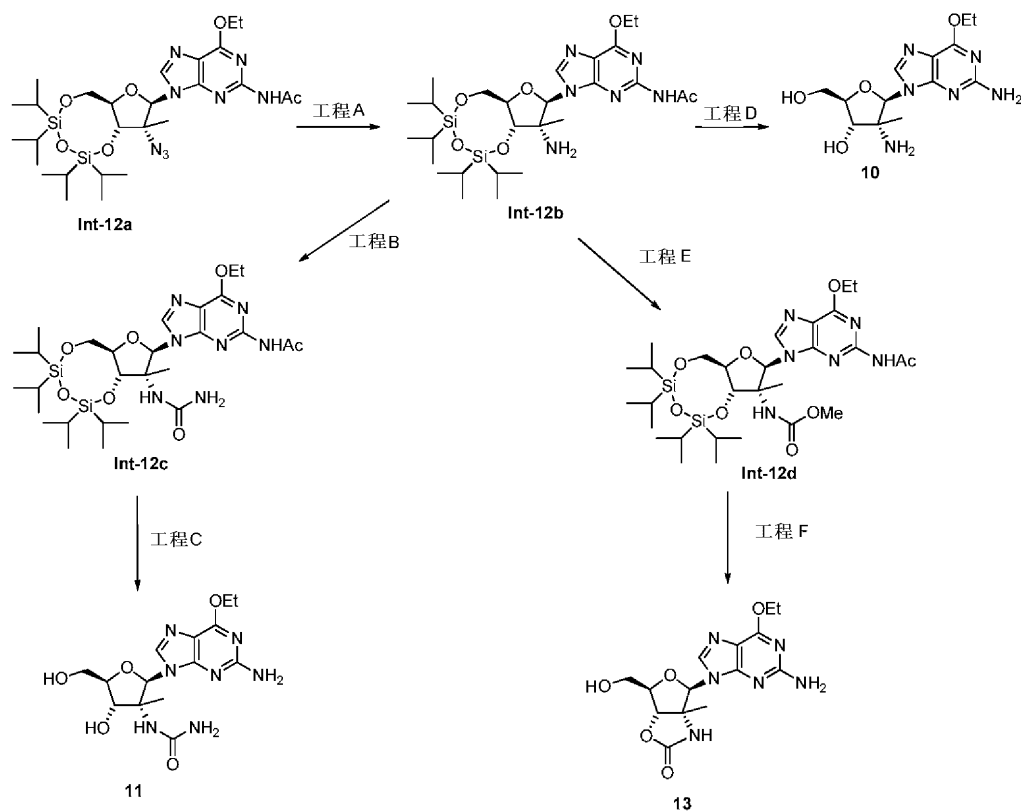
【0302】

実施例12

化合物10, 11および13の調製

【0303】

【化104】



工程A—化合物 Int-12b の合成

化合物 Int-12a（137mg, 0.216mmol, 化合物 Int-4f から実

施例 5 に記載の方法を用いて調製) をメタノール (10 mL) に溶解させ、Pd (OH)₂ (100 mg) を添加した。得られた反応液をエバキュエーションし、水素雰囲気下に配し (水素充填バルーンを使用)、50 分間攪拌した。次いで、反応混合物を短いセライトパッドに通して濾過し、濾液を真空濃縮した。得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 から 10 % までのメタノール / CH₂Cl₂) を使用) 化合物 Int-12b (69 mg, 0.113 mmol, 53 %) を得た。

工程 B-化合物 Int-12c の合成

化合物 Int-12b (100 mg, 0.164 mmol) をイソプロパノールに溶解させ、得られた溶液にトリメチル (trimethyl) シリルイソシアネート (26.5 mg, 0.230 mmol, 1.4 当量) を添加した。得られた反応液を約 15 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 から 10 % までのメタノール / CH₂Cl₂) を使用)、化合物 Int-12c (40 mg, 0.061 mmol, 37 %) を得た。

工程 C-化合物 11 の合成

化合物 Int-12c (40 mg, 0.061 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、得られた溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン中 1.0 M, 0.12 mL) を添加した。得られた反応液を 45 分間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣に NH₃ (メタノール中 7 N, 3 mL) と NH₄OH (28 % 水性, 0.5 mL) を添加し、得られた反応液を 100 °C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで真空濃縮し、得られた残渣を精製した (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 から 20 % までのメタノール / CH₂Cl₂) を使用)。一部の画分には、アセチミドがまだ存在している生成物が含まれていた。これらの画分を再度反応条件に供し、同様にして精製した。化合物 11 の総収量は 9.5 mg であった (42 %)。[M+H] = 368.2。

工程 D-化合物 10 の合成

化合物 Int-12b (69 mg, 0.113 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、得られた溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン中 1.0 M, 0.227 mL) を添加した。得られた反応液を 45 分間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣に NH₃ (メタノール中 7 N, 3 mL) と NH₄OH (28 % 水性, 0.5 mL) を添加し、得られた反応液を 100 °C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで真空濃縮し、得られた残渣を精製した (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 から 25 % までのメタノール / CH₂Cl₂) を使用)。化合物 10 の総収量は 31 mg であった (84 %)。[M+H] = 325.5. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.53 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.21 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H, J = 12.1, 2.5 Hz), 1.43 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.86 (s, 3H)。

工程 E-化合物 Int-12d の合成

化合物 Int-12b (100 mg, 0.164 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.070 mL, 0.5 mmol) で、続いてクロロギ酸メチル (34 mg, 0.36 mmol) で処理した。反応液を室温で 3 時間攪拌し、次いで水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 から 10 % までの MeOH / DCM)、続いて (0 から 100 % までの EtOAc / ヘキサン) を使用)、10 mg のカルバミン酸メチル生成物 Int-12d を得た。[M+H] = 667.2

工程 F-化合物 13 の合成

化合物 Int-12d (18 mg, 0.027 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、得られた溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフ

10

20

30

40

50

ラン中 1.0 M, 0.054 mL) を添加した。得られた反応液を 45 分間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣に NH_3 (メタノール中 7 N, 3 mL) と NH_4OH (28% 水性, 0.1 mL) を添加し、得られた反応液を 100 °C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで真空濃縮し、得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 から 15% までのメタノール / CH_2Cl_2) を使用)、8 mg の化合物 13 を得た。[M+H] = 351.2。

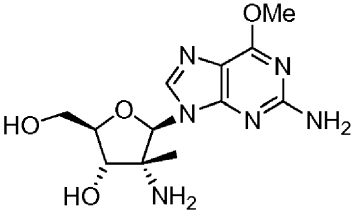
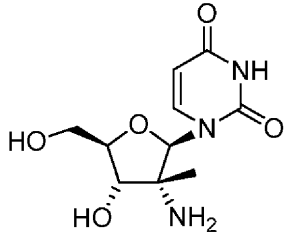
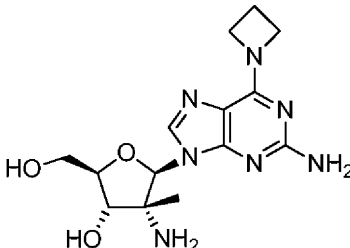
【0304】

以下の本発明の化合物を、上記の実施例に記載の方法を使用し、適切な反応体および／または試薬に置き換えて作製した。

【0305】

10

【表 2】

化合物番号	構造	出発物質	MS(M+H)
15		Int-17a (6-OMe 類似体)	311.0
16		Int-16a	258.0
18		化合物 88	336.3

20

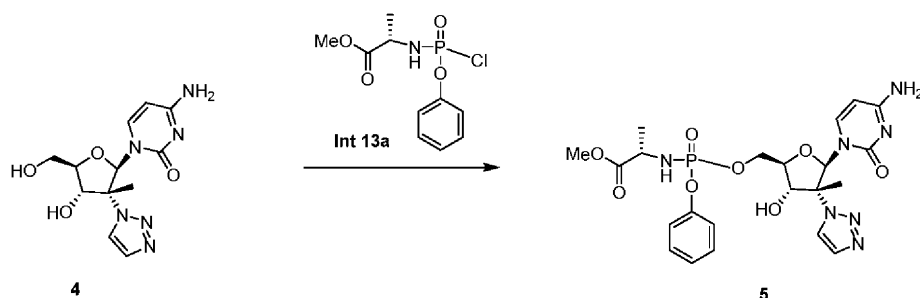
30

実施例 13

化合物 5 の調製

【0306】

【化 105】



40

化合物 4 (9 mg, 0.029 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) 中に懸濁させ、得られた溶液を 0 °C まで冷却した (氷浴を使用)。この冷却溶液に *tert*-ブチルマグネシウムクロリド (1.0 M, 0.146 mL) を添加した。5 分間の攪拌後、化合物 Int-13a (12.1 mg, 0.044 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液

50

を滴下した（式 Int-13a の反応体は、米国特許第 7, 879, 815 号に記載の方法を用いて調製され得るに注意のこと）。得られた反応液を室温で約 15 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を精製し（シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0% から 20% までのジクロロメタン/メタノール）を使用）、1.8 mg の化合物 5 を得た。[M+H] = 550.1

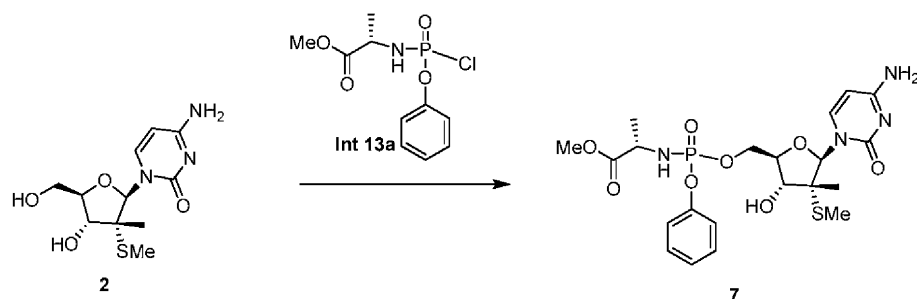
実施例 14

化合物 7 の調製

【0307】

【化106】

10



化合物 2 (13 mg, 0.045 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) と DMF (1 mL) に溶解させた。得られた溶液に N-メチルイミダゾール (44.6 mg, 0.54 mmol) を添加した。得られた反応液を 5 分間攪拌し、次いで、化合物 Int-13a (100 mg, 0.36 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を滴下した。反応液を室温で 48 時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた生成残渣を精製し（シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0 から 20% までのジクロロメタン/メタノール）を使用）、5 mg の化合物 7 を得た。[M+H] = 529.1

20

以下の本発明の化合物を、記載の出発物質から上記の方法を用いて作製した。

【0308】

【表 3】

30

化合物番号	構造	出発物質	MS(M+H)
8		化合物 6	517.2
12		化合物 11	609.2
14		化合物 10	566.2

40

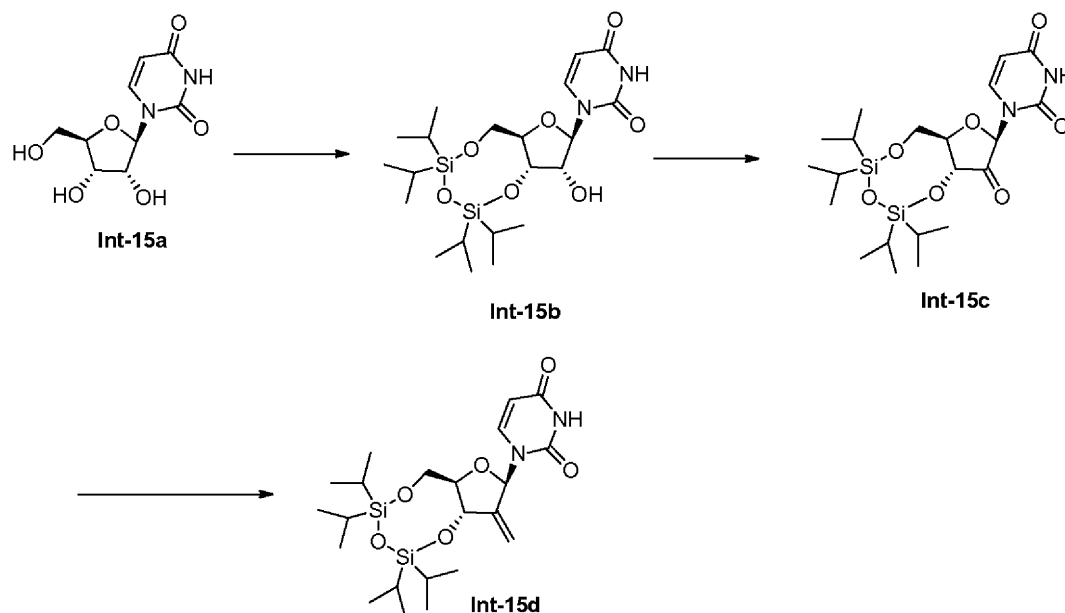
50

実施例 15

中間化合物 Int-15d の調製

【0309】

【化107】



10

20

工程 A-化合物 Int-15b の合成

ウリジン (Int-15a, 5.0 g, 18.0 mmol) をピリジン (2 × 15 mL) と共沸させ、次いでピリジン (25 mL) 中に懸濁させた。テトライソプロピルジシロキサンジクロリド (6.06 mL, 18.95 mmol) を 15 分間にわたって滴下し、反応液を室温で約 15 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をトルエン (2 × 50 mL) と共沸させ、7.8 g の化合物 Int-15b を白色固形物として得、これを精製せずに使用した。[M+H] = 487.42。

【0310】

30

工程 B-化合物 Int-15c の合成

化合物 Int-15b (4.0 g, 8.2 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、氷浴中で冷却し、次いでデス・マーチンペルヨージナン (7 g, 16.46 mmol) で処理した。反応液を約 15 時間攪拌し、次いでシリカパッドと硫酸ナトリウムに通して濾過した。この溶液をジエチルエーテル (400 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムと 10% チオ硫酸ナトリウム (1:1) の混合物で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、3.8 g の化合物 Int-15c を得、これを精製せずに使用した。[M+H] = 485.2 (水和物も見られた)

工程 C-化合物 Int-15d の合成

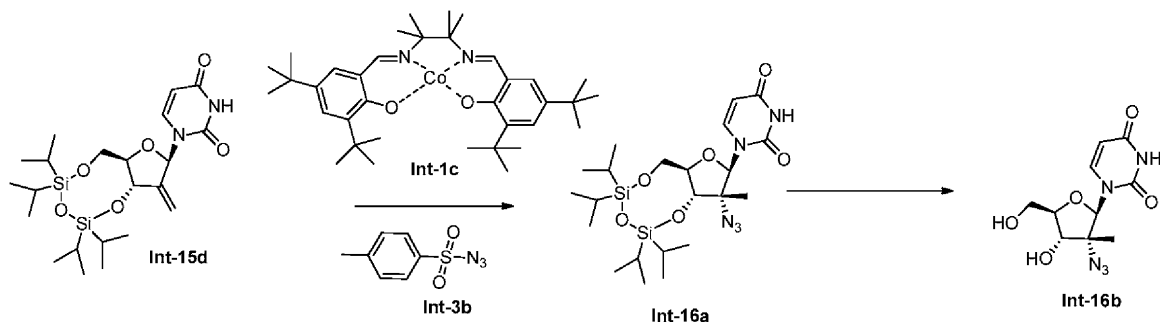
メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (5.4 g, 15.2 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) 中に懸濁させ、0.5 M KHMDS (29 mL, 14.4 mmol) で処理した。混合物を室温で 20 分間攪拌した後、反応液を氷浴中で冷却し、化合物 Int-15c (2.0 g, 4.13 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) 中に滴下した。反応液を室温まで昇温させ、4 時間攪拌した。反応が終了したら (TLC および LCMS による)、反応液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (2:1 のヘキサン/酢酸エチル) を使用)、750 mg の化合物 Int-15d を得た。[M+H] = 505.2

40

実施例 16

50

化合物 Int-16b の調製
 【0311】
 【化108】



10

工程 A - 化合物 Int-16a の合成

化合物 Int-15d (5.0 g, 10.36 mmol)、化合物 Int-1c (125 mg, 0.207 mmol) および化合物 Int-3b (24 g, 122 mmol) の溶液を 5 分間攪拌し、次いで、フェニルシラン (1.34 g, 12.43 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液を 30 分間にわたって滴下した。得られた反応液を 30 分間攪拌し、次いで反応液をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (4:1 のヘキサン/酢酸エチル) を使用)、2.5 g の化合物 Int-16a を得た。[M+H] = 526.2

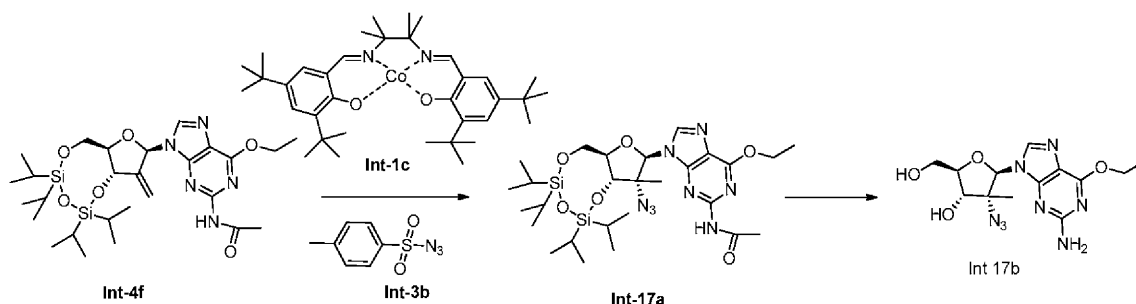
20

工程 B - 化合物 16b の合成

化合物 Int-16a (1.6 g, 3.04 mmol) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M, 6.09 mmol) を添加した。得られた反応液を 1 時間攪拌し、次いで反応混合物を真空濃縮した。得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% のメタノールを含むジクロロメタン) を使用)、650 mg の化合物 16b を得た。[M+Na] = 306.0

実施例 17

化合物 Int-17b の調製
 【0312】
 【化109】



40

工程 A - 化合物 Int-17a の合成

化合物 Int-4f を化合物 Int-17a に、実施例 16, 工程 A に記載の方法を用いて変換させた。[M+H] = 635.2。

工程 B - 化合物 17b の合成

化合物 Int-17a (80 mg, 0.126 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M, 0.252 mL) を添加した。反応液を 2 時間攪拌し、次いで真空濃縮し、得られた残渣を 7 M アンモニア含有メタノール (3 mL) に溶解させ、100 °C にて加圧チューブ内で約 15 時間攪拌した。次いで反応混合物を室温まで冷却し、真空濃縮し、得られた残渣を精製し (カラムクロマト

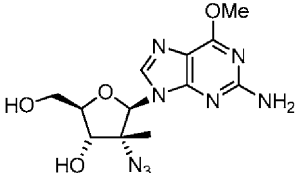
50

グラフィー（ジクロロメタン／メタノール 0 % から 5 % まで）を使用）、29 mg の化合物 17b を得た。[M+H] = 373.2

以下の本発明の化合物を、上記の実施例に記載の方法を使用し、適切な反応体および／または試薬に置き換えて作製した。

【0313】

【表4】

化合物番号	構造	出発物質	MS(M+H)
19		化合物 Int-4f メチル エーテル類似体	337.2

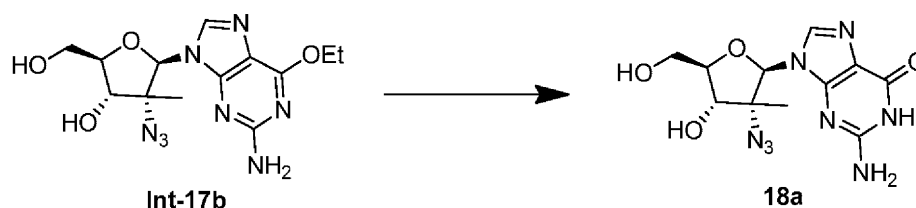
10

実施例 18

化合物 Int-18a の調製

【0314】

【化110】



20

化合物 Int-17b (5 mg, 10.4 μmol) と 1M HCl (0.5 mL) を含むテトラヒドロフラン (0.5 mL) の溶液を 50 °C まで加熱し、この温度で 24 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を精製し（シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0 から 20 % までのジクロロメタン／メタノール）を使用）、3 mg の化合物 18a を得た。[M+H] = 323.2

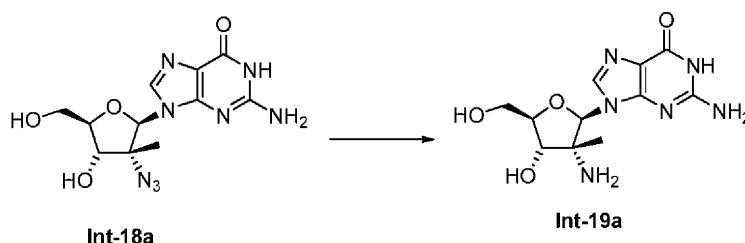
30

実施例 19

化合物 Int-19a の調製

【0315】

【化111】



40

アジド Int-18a (30 mg, 0.09 mmol) を MeOH (2 mL) に溶解させ、一部の少量の Pd(OH)₂ を添加した。このフラスコに H₂ バルーンを取り付け、フラスコ内への充填とパージを 5 回行い、次いで H₂ 下で 1 時間攪拌した。反応が終了した（TLC および LCMS 解析による）。この溶液をセライトで濾過し、MeOH で洗浄し、次いで真空濃縮し、純粋なアミン生成物 Int-19a を白色固形物として得た (25 mg, 91%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.30 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.99 (ddd, 1H, J = 7.2, 3.3, 2.7 Hz), 3.92 (dd, 1H, J = 12.5, 2.5 Hz), 3.77 (dd, 1H, J = 12.7, 3.5 Hz), 1.09 (s, 3H)

50

)。

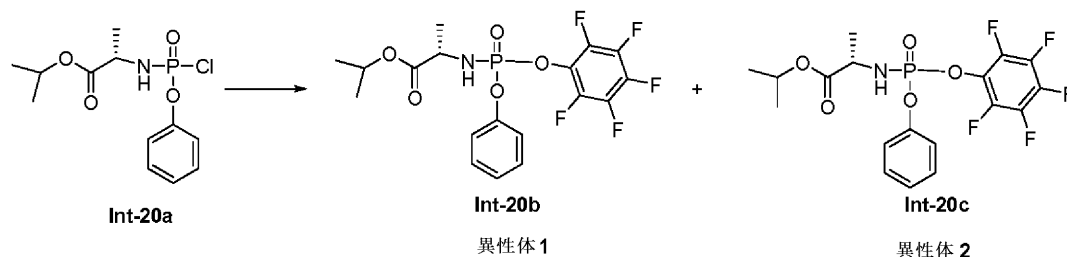
【0316】

実施例20

化合物Int-20bおよびInt-20cの調製

【0317】

【化112】



10

Int-20a (14.2 g, 46.4 mmol) のジクロロメタン (112 mL) 攪拌溶液をペンタフルオロフェノール (8.55 g, 46.4 mmol) で一気に処理した。この溶液を 0℃ まで冷却し、トリエチルアミン (6.47 mL, 46.4 mmol) を窒素下で滴下した。反応液を室温で一晩攪拌した。LCMS では主に生成物が示される。反応混合物を水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し (0 から 30 % までのヘキサン/酢酸エチル)、12.56 g の白色固形物を得た。この固形物を 10 % MBTE/ヘキサンを用いて再結晶させ、化合物 Int-20b (6.15 g) を白色固形物として得た。母液 (5.3 g, 異性体2/異性体1の4:1の混合物) をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (1:1のヘキサン/酢酸エチル)、Int-20c (4.04 g) とさらに Int-20b (805 mg) を得た。

20

【0318】

Int-20aの型の塩化ホスホリルアミノ反応体は、米国特許第7,879,815号に記載の方法を用いて合成され得る。

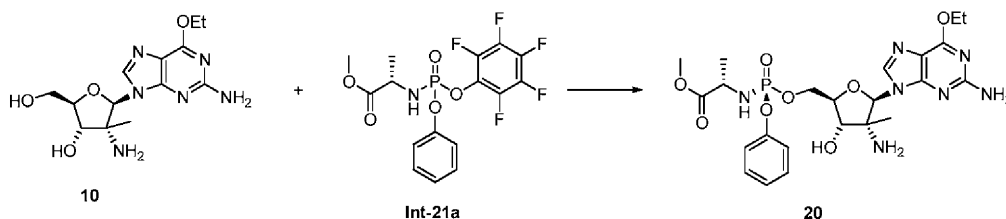
【0319】

実施例21

化合物20の調製

【0320】

【化113】



40

出発物質のヌクレオシド10 (100 mg, 0.3 mmol) を含む THF (3 mL) に N_2 下で、 $t\text{-BuMgCl}$ (0.65 mL, THF 中 1 M, 0.65 mmol, 2.1 当量) をシリンジによって添加した。反応液を15分間攪拌し、次いで、プロドラッグ中間体 Int-21a (157 mg, 0.37 mmol, 1.2 当量, 実施例20で上記の方法を用いて作製) を固体として一回で添加した。反応液を室温で3日間攪拌した。反応液を MeOH (5 mL) でクエンチし、真空濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し (0 から 20 % までの MeOH/ CH_2Cl_2)、140 mg の生成物 20 を白色固形物として得た (80 %)。

【0321】

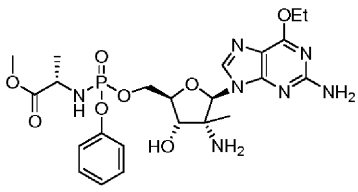
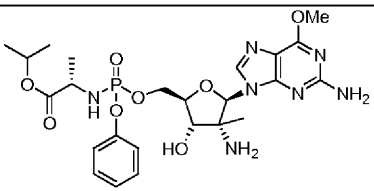
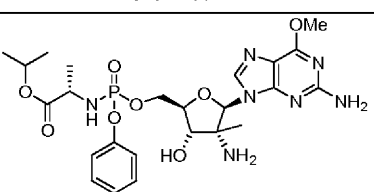
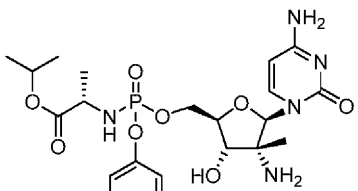
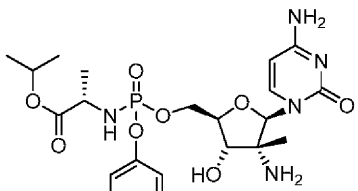
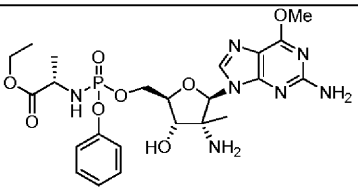
以下の本発明の化合物を、上記の実施例に記載の方法を使用し、適切な反応体および／

50

または試薬に置き換えて作製した。

【0322】

【表5】

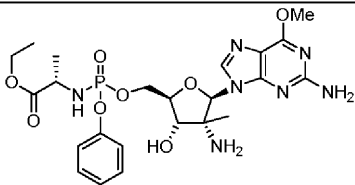
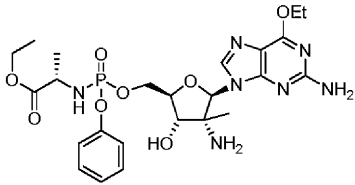
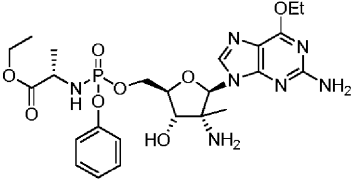
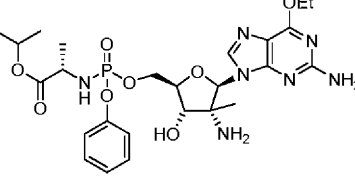
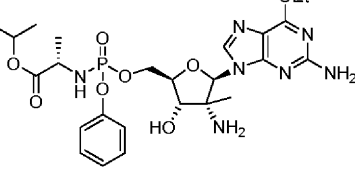
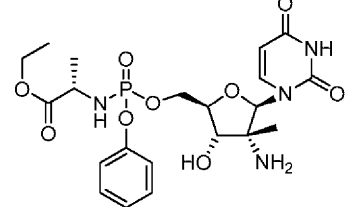
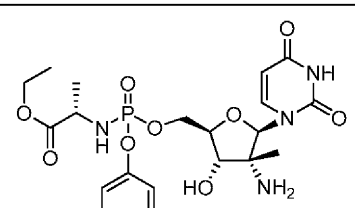
化合物番号	構造	出発物質	MS(M+H)
21	 異性体 2	化合物 10	566.2
22	 異性体 1	化合物 15	579.8
23	 異性体 2	化合物 15	579.8
26	 異性体 1	化合物 1	525.8
27	 異性体 2	化合物 1	525.8
28	 異性体 1	化合物 15	565.8

10

20

30

40

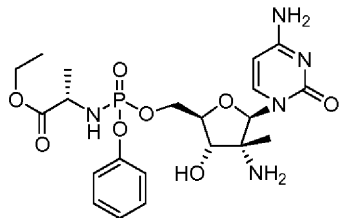
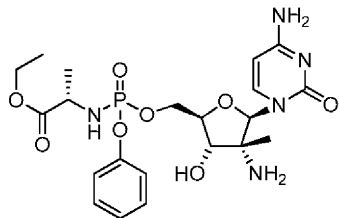
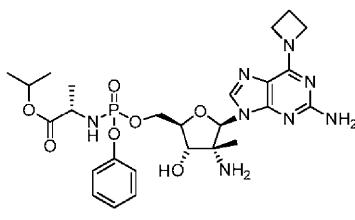
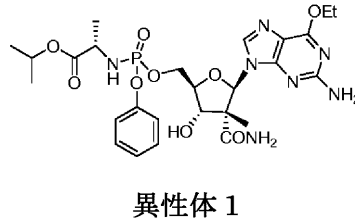
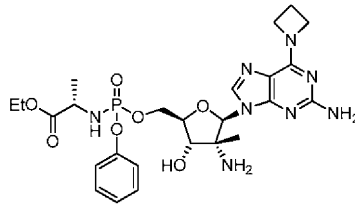
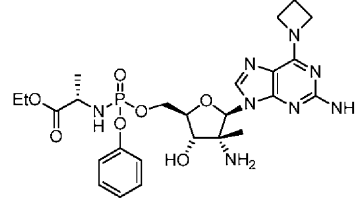
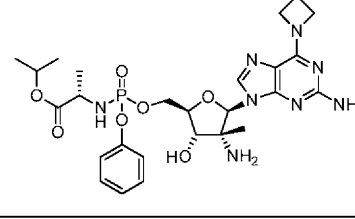
29	 異性体 2	化合物 15	565.8
30	 異性体 1	化合物 10	580.2
31	 異性体 2	化合物 10	580.2
32	 異性体 1	化合物 10	594.2
33	 異性体 2	化合物 10	594.2
34	 異性体 1	化合物 16	513.2
35	 異性体 2	化合物 16	513.2

10

20

30

40

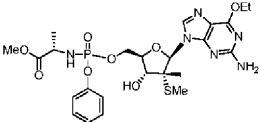
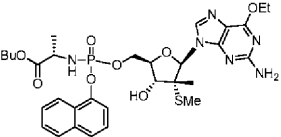
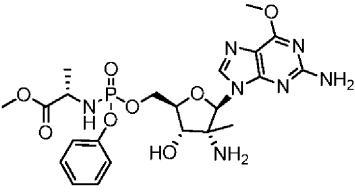
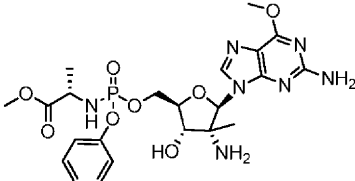
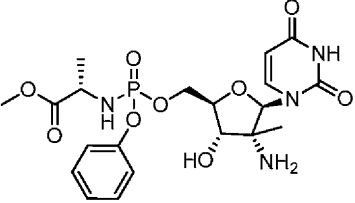
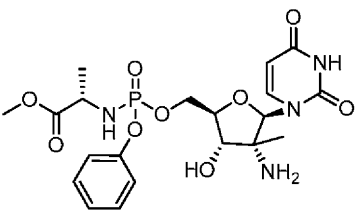
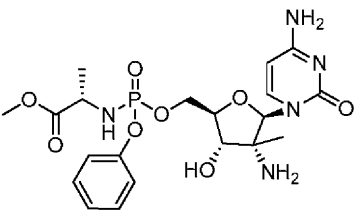
36	 異性体 1	化合物 1	512.2
37	 異性体 2	化合物 1	512.2
38		化合物 89	605.5
39	 異性体 1	化合物 87	622.2
40		化合物 88	591.4
41		化合物 88	591.4
42		化合物 88	605.4

10

20

30

40

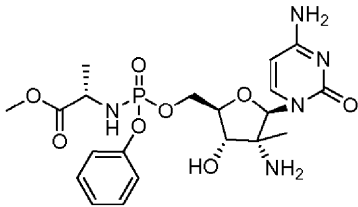
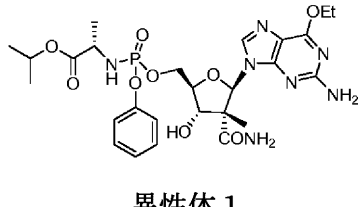
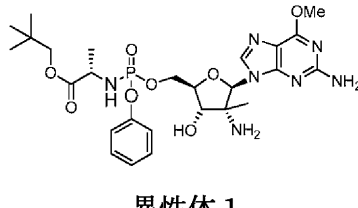
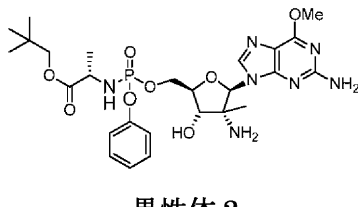
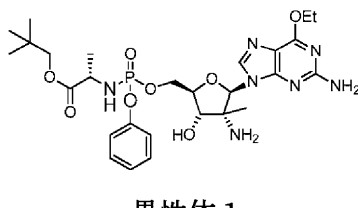
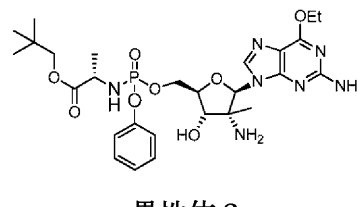
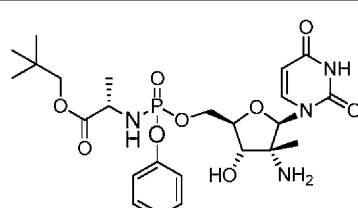
43		化合物 15	597.2
44		化合物 15	689.2
45	 異性体 1	化合物 15	552.20
46	 異性体 2	化合物 15	552.2
47	 異性体 1	化合物 16	499.20
48	 異性体 2	化合物 16	499.20
49	 異性体 1	化合物 1	498.20

10

20

30

40

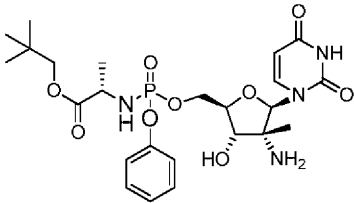
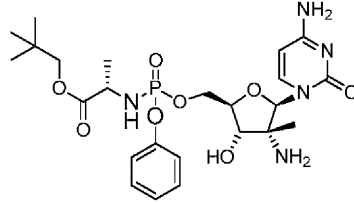
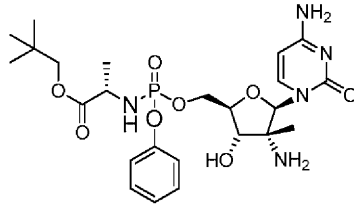
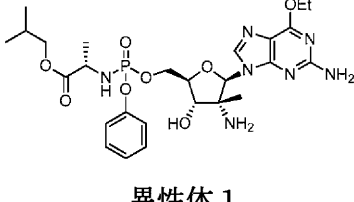
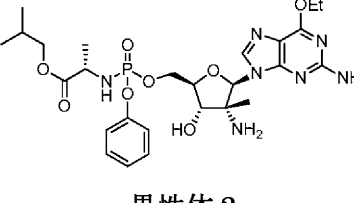
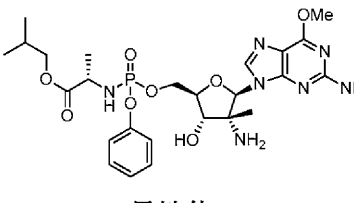
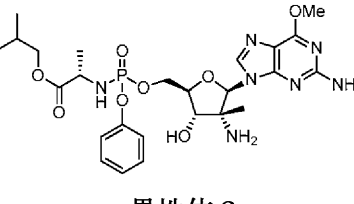
50	 異性体 2	化合物 1	498.20
51	 異性体 1	化合物 87	622.2
52	 異性体 1	化合物 15	608.2
53	 異性体 2	化合物 15	608.2
54	 異性体 1	化合物 10	622.2
55	 異性体 2	化合物 10	622.2
56	 異性体 1	化合物 16	555.2

10

20

30

40

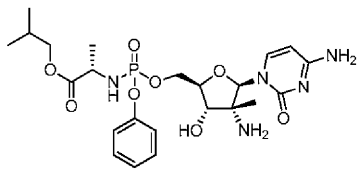
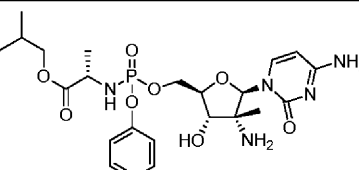
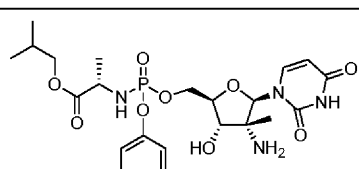
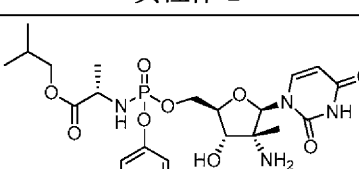
57	 異性体 2	化合物 16	555.2
58	 異性体 1	化合物 1	554.2
59	 異性体 2	化合物 1	554.2
60	 異性体 1	化合物 10	608.3(M+1)
61	 異性体 2	化合物 10	608.2(M+1)
62	 異性体 1	化合物 15	594.3(M+1)
63	 異性体 2	化合物 15	594.3(M+1)

10

20

30

40

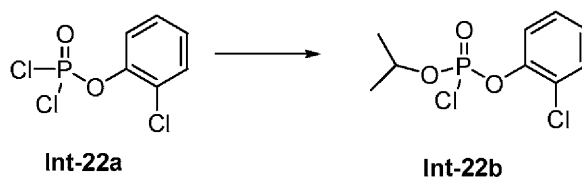
64	 異性体 1	化合物 1	540.2(M+1)
65	 異性体 2	化合物 1	540.4(M+1)
66	 異性体 1	化合物 16	541.2(M+1)
67	 異性体 2	化合物 16	541.1(M+1)

実施例 2 2

化合物 Int-22b の調製

【0323】

【化114】



Int-22a (2.0 g, 8.15 mmol) の THF (15 mL) 攪拌溶液を氷浴上で冷却し、イソプロパノール (490 mg, 8.15 mmol) で処理した後、2,6-ルチジン (873 mg, 8.15 mmol) を滴下した。反応液を室温まで 2 時間昇温させた。固形物を濾過し、濾液を真空濃縮し、いくらか固形物を含む油状物を得た。残渣を THF (15 mL) 中に懸濁させ、30 分間攪拌した。再度、固形物を濾別し、濾液を真空濃縮し、Int-22b を透明な油状物として得た (1.9 g, 87%)。さらに精製せずに使用。

【0324】

実施例 2 3

化合物 68 の調製

【0325】

10

20

30

40

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound **68** from intermediate **Int-5b** and reagent **Int-22b**.

Int-5b (a nucleoside derivative with a 4-aminopyrimidin-2(1H)-one base, a 2'-hydroxy group, and a 3'-azido group) reacts with **Int-22b** (a 2-chlorophenyl phosphonate) to form **Int-23a** (a nucleoside derivative with a 4-aminopyrimidin-2(1H)-one base, a 2'-O-(2-chlorophenyl phosphonate) group, and a 3'-azido group).

Int-23a is then converted to **Int-23b** (a nucleoside derivative with a 4-aminopyrimidin-2(1H)-one base, a 2'-O-(2-chlorophenyl phosphonate) group, and a 3'-amino group).

Int-23b is finally converted to **68** (a nucleoside derivative with a 4-aminopyrimidin-2(1H)-one base, a 2'-O-(2-chlorophenyl phosphonate) group, and a 3'-amino group).

10

出発物質のヌクレオシド **Int-5b** (100 mg, 0.35 mmol) を含む THF (3.5 mL) に NMI (280 μ L, 3.5 mmol, 10 当量) を添加した。5 分後、リン試薬 **Int-22b** (190 mg, 0.7 mmol, 2 当量) を添加し、反応液を 16 時間攪拌した。反応液を水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (2 $\times$ 50 mL) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し (0 から 20 % までの MeOH / CH₂Cl₂)、生成物 **Int-23a** (10 mg, 5 %) を得た。

20

THF (1 mL) に溶解させた出発物質のヌクレオチド Int-23a (10 mg, 0.02 mmol) に KOtBu (2 mg, 0.02 mmol, 1 当量) を添加し、反応液を 4 時間攪拌し、真空濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した (0 から 20 % までの MeOH/CH₂Cl₂) 後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し (0 から 15 % までの MeOH/CH₂Cl₂)、生成物 Int-23b (5 mg, 67 %) を得た。

30

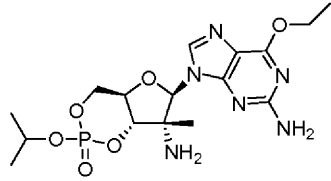
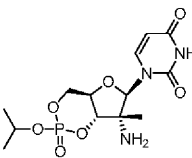
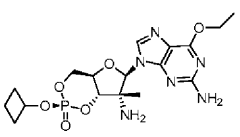
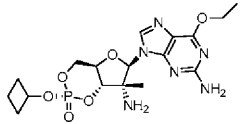
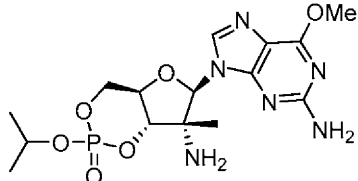
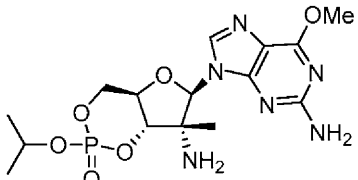
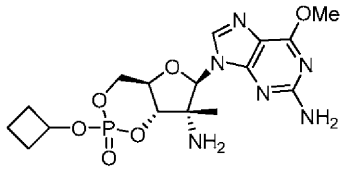
アジド Int 23b (1 mg, 0.003 mmol) の MeOH (1 mL) 溶液を一部少量の Pd(OH)₂ で処理した。バイアルに H₂ バルーンを取り付け、フラスコ内への充填とパージを 5 回行い、次いで H₂ 下で 1 時間攪拌した。反応が終了した (TLC および LCMS 解析による)。この溶液をセライトで濾過し、MeOH で洗浄し、次いで真空濃縮し、純粋なアミン生成物 68 (1 mg, 定量的) を得た。

以下の本発明の化合物を、上記の実施例に記載の方法を使用し、適切な反応体および／または試薬に置き換えて作製した。

40

【 0 3 2 7 】

【表 6】

化合物番号	構造	出発物質	MS(M+H)
69	 異性体	化合物 10	429.2
70	 異性体	化合物 16	362.2
71	 異性体 1	化合物 10	441.2
72	 異性体 2	化合物 10	441.2
73	 異性体 1	化合物 19	415.2
74	 異性体 2	化合物 19	415.2
75	 異性体 1	化合物 19	427.2

10

20

30

40

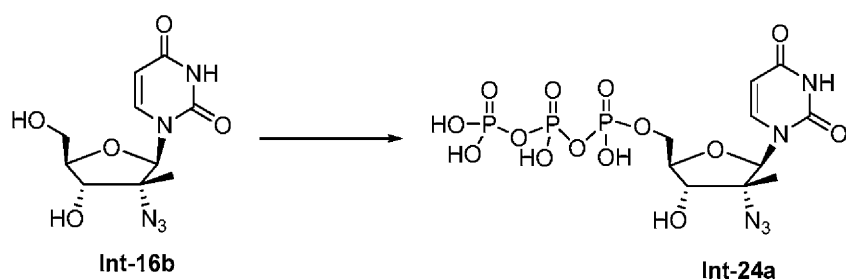
76		化合物 10	455.30
77		化合物 10	455.32
78		化合物 1	361.2
79		化合物 1	373.2

実施例 2 4

Int-24a の調製

【0328】

【化116】



化合物 Int-16b (15 mg, 0.05 mmol, 1.00 当量) のリン酸トリメチル (1.0 mL) 溶液を窒素雰囲気下に配し、この溶液にプロトンスポンジ (17 mg, 0.08 mmol, 1.50 当量) を添加した。反応液を 0℃ まで冷却し、次いで、三塩化ホスホリル (32 mg, 0.21 mmol, 4.50 当量) を 0℃ で添加した。得られた反応液を 0℃ で 4 時間攪拌し、次いで、ピロホスフェート (200 mg, 0.37 mmol, 5.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) およびトリブチルアミン (0.03 mL, 10.00 当量) の溶液を添加した。得られた反応液を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、次いで、3.0 mL の重炭酸トリエチルアンモニウムバッファー (1 M) の添加によって反応液をクエンチした。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を、Prep-HPLC を用いて以下の条件 (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム, 1#-PrepC-008 (Atlantis HILIC

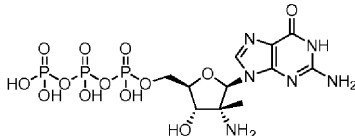
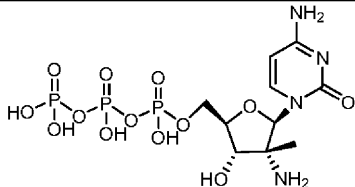
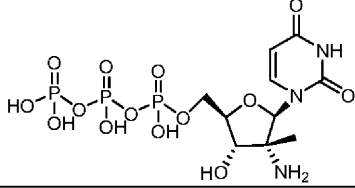
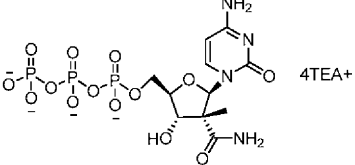
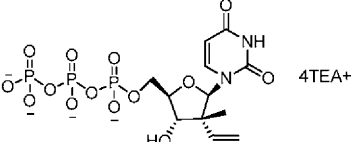
Silica 19* 150 186003959 0110182551kk 03
), 移動相: アセトニトリルおよび50mmol重炭酸アンモニウム含有水(88%の50mmol重炭酸アンモニウム含有水を17分で62%まで低減); 検出器, UV220 & 254nmで精製した。これにより、12mg(43%)の化合物Int-24aを淡黄色固形物として得た。(ES, m/z): 522 [M-H]; H-NMR(D₂O, 400MHz, ppm): δ 7.86(s, 1H), 6.05(s, 1H), 5.85(s, 1H), 3.99-4.70(m, 4H), 1.40(s, 3H); P-NMR(D₂O, 162MHz, ppm): δ-6.09(s, 1P), -11.12(s, 1P), -21.33(s, 1P)。

【0329】

以下の本発明の化合物を、上記の実施例に記載の方法を使用し、適切な反応体および／または試薬に置き換えて作製した。

【0330】

【表7】

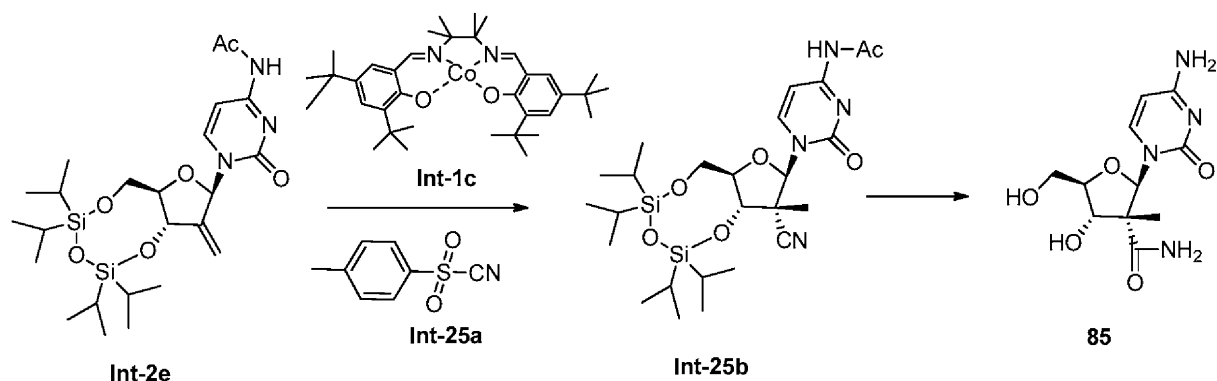
化合物番号	構造	出発物質	MS(M+H)
80		化合物 Int-19a	535.8
81		化合物 1	495.8
82		化合物 16	496.8
83		化合物 85	524.8
84		化合物 89	506.0

実施例 25

化合物 85 の調製

【0331】

【化 1 1 7】



10

工程 A：中間化合物 Int-25a の合成

化合物 Int-2e (300 mg, 0.57 mmol)、化合物 Int-1c (10 mg) および化合物 Int-25a (3.1 g, 17.1 mmol) をジオキサン (2 mL) に溶解させ、得られた反応液を室温で 5 分間攪拌した。次いで、フェニルシラン (68 mg, 0.63 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液を 2 分間にわたって滴下し、反応液をさらに 30 分間攪拌した。次いで反応液をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (2:1 のヘキサン/酢酸エチル) を使用)、化合物 Int-25b (80 mg) を得た。[M+H]⁺ = 551.5

20

工程 B：化合物 85 の合成

出発物質のニトリル Int-25b (90 mg, 0.163 mmol) を含む 8.1 mL の MeOH の冷却 (0 °C まで) 溶液中で、ガスタンクから HCl を 20 分間起泡させた。反応を停止させ、反応液を一晩攪拌し、この期間中、反応液を昇温させた。冷却と HCl 飽和のサイクルを 5 日間継続した (1 日 1 回)。最終日、反応液中に窒素を流すことによって HCl を除去し、溶媒を真空除去した。残渣を 7 N NH₃ / アンモニアと共エバポレートし、遊離塩基への変換を確実にし、次いで、12 g の SiO₂ のカラム (0 から 50 % までの MeOH / DCM 勾配) で 30 分間にわたってクロマトグラフィー処理し、化合物 85 (12 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 1.15 (s, 3H). ESI [M+Na]⁺ = 307, [M+H]⁺ = 285.

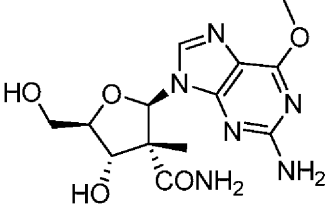
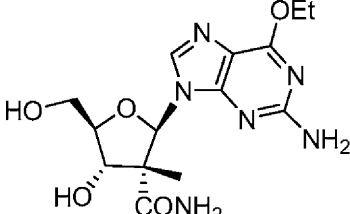
30

【0332】

以下の本発明の化合物を、上記の実施例に記載の方法を使用し、適切な反応体および／または試薬に置き換えて作製した。

【0333】

【表 8】

化合物番号	構造	出発物質	MS (M + H)
86		Int 4f (6-OMe)	339.7
87		Int-4f	353.2 375 [M+Na]

10

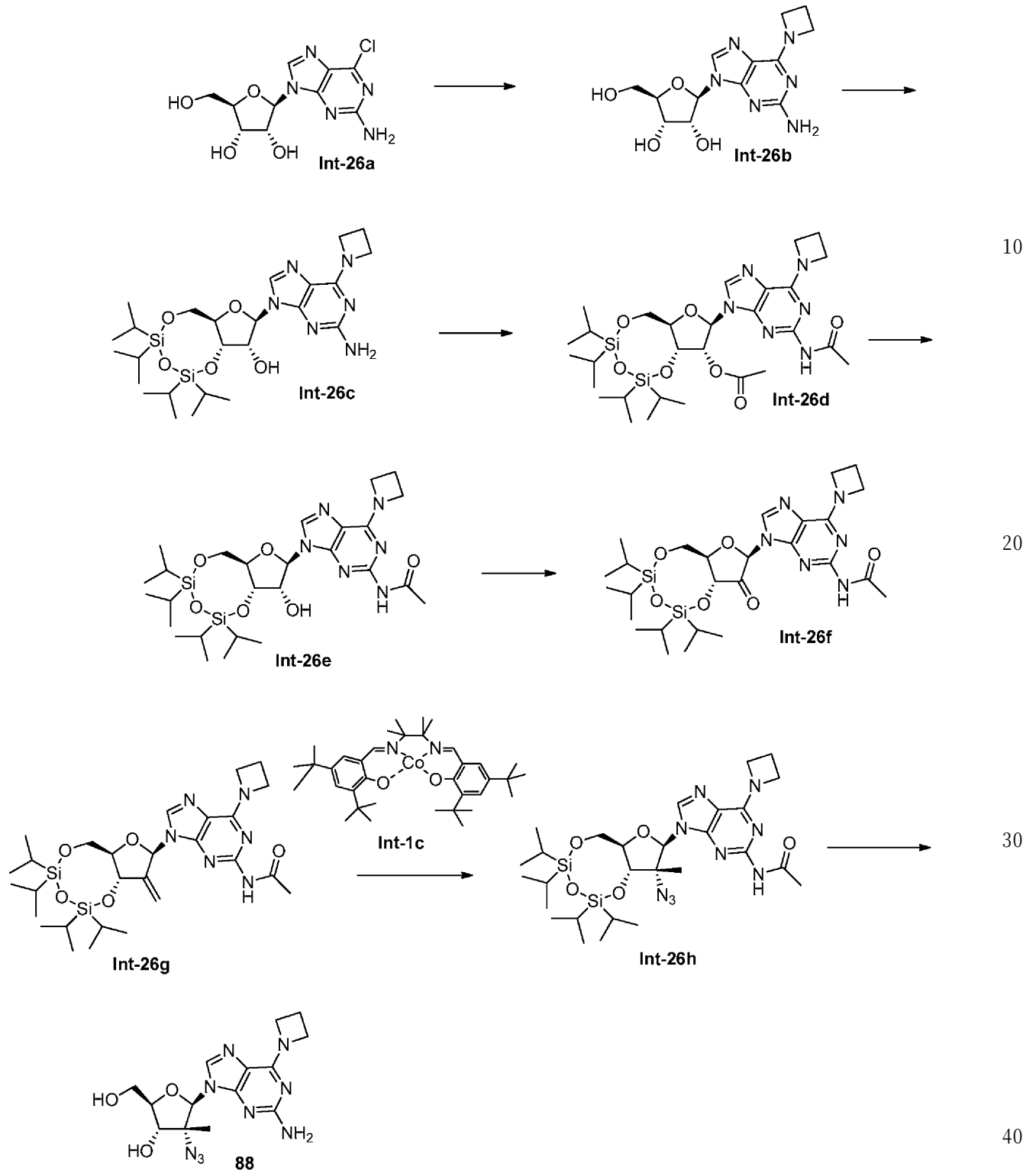
実施例 26

化合物 88 の調製

20

【0334】

【化 1 1 8】



工程 A：中間化合物 Int-26b の合成

150 mL 容厚肉ガラスチューブにアゼチジン (4.00 g) と 200 プルーフの EtOH (81 mL) を添加した。この攪拌溶液に 6-クロログアノシン Int-26a (4.23 g) を添加した。ガラスチューブを密封し、65℃の油浴内で加熱した。50 時間後、反応混合物を室温まで放冷した。反応混合物を 1000 mL 容丸底フラスコに移し、真空濃縮した。残渣を 80% MeOH:DCM (500 mL) と共エバポレートし、高真空下で室温にて乾燥させた。粗製物質 Int-26b を精製せずに次の工程で使用した。

工程 B：中間化合物 Int-26c の合成

化合物 Int-26b (上記のもの) を内包する 1000 mL 容丸底にピリジン (10

0 mL) を添加した。このフラスコに窒素をフラッシングし、ゴム栓でキャップし、系を微量の窒素流下に維持した。この攪拌混合物に T I P D S i C l₂ (4.93 mL) を 20 分間にわたって滴下した。室温で 2.5 時間の攪拌後、水 (約 5~8 mL) を滴下し、さらに 5 分間攪拌した。反応混合物を E t O A c (2000 mL) と H₂O (1700 mL) で希釈し、0.25 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層を再度 E t O A c (2000 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を精製し (シリカゲルクロマトグラフィー (0/100 から 4/96 までの MeOH/CH₂Cl₂) を使用)、I n t - 26 c (3.52 g) を得た。L C - M S (M+H)⁺ 565.3

工程 C : 中間化合物 I n t - 26 d の合成

乾燥窒素フラッシングした 1000 mL 容丸底フラスコに I n t - 26 c (6.317 g) とピリジン (103 mL) を添加した。この攪拌溶液に、Ac₂O (105.5 mL) および DMAP (1.367 g) をそれぞれ添加した。このフラスコにキャップし、溶液を室温で攪拌した。22 時間後、反応混合物を真空濃縮し、トルエン (5×400 mL) と真空で共エバポレートした。残渣を E t O A c (2000 mL) に溶解させ、飽和 NH₄Cl (1000 mL) で洗浄した。水層を E t O A c (1500 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH₄Cl (1000 mL)、ブライン (1000 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗製生成物 I n t - 26 d を精製せずに繰り越した。

工程 D : 中間化合物 I n t - 26 e の合成

I n t - 26 d (上記のもの) を内包する 3000 mL 容丸底に 7 N NH₃ 含有 MeOH (205.3 mL) を添加した。反応液を密封し、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空濃縮した。残渣を精製し (シリカゲルクロマトグラフィー (0/100 から 10/90 までの MeOH/CH₂Cl₂) を使用)、I n t - 26 e (3.52 g) を得た。L C - M S (M+H)⁺ 607.3

工程 E : 中間化合物 I n t - 26 f の合成

I n t - 26 e (3 g) を含む CH₂Cl₂ (30 mL) と水 (6 mL) の溶液 (氷浴中で冷却) に、KBr (59 mg) と T E M P O (77 mg) を添加した。反応液を漂白剤 (6%, 6.1 mL) / 水性 NaHCO₃ (6 mL の水中 1.25 g) の混合物で、滴下により 15 分間にわたって処理した。質量分析により出発物質といくつかの生成物 (MeOH 付加物として) が示された。さらに一部の漂白剤 (約 6 mL) を滴下し、反応液を激しく一晩攪拌した (浴温度約 10°C)。飽和 Na₂S₂O₃ 溶液 (150 mL) と E t O A c (125 mL) の添加によって反応液をクエンチした。水層を E t O A c (125 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮し、I n t - 26 f (3 g, 白色泡状物) を得、これを精製せずに使用した。

工程 F : 中間化合物 I n t - 26 g の合成

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (10.6 g) を含む THF (50 mL) に、KHMD S を含む THF (1 M, 29.6 mL) を添加した。反応混合物が深い黄色に変化し、そのままの状態になった。次いで、反応液を 0°C まで冷却し、I n t - 26 f (2.99 g) (THF (50 mL) 中) の滴下により処理した。反応液を室温まで一晩昇温させ、次いで、飽和 NH₄Cl (150 mL) / ブライン (100 mL) でクエンチし、E t O A c (2×250 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。粗製物質を精製し (シリカゲルクロマトグラフィー (0/100 から 100/0 までの E t O A c / ヘキサン) を使用)、これにより I n t - 26 g (1.4 g) を得た。L C - M S (M+H)⁺ 603.2

工程 G : 中間化合物 I n t - 26 h の合成

I n t - 26 g (1.4 g) と触媒 I n t - 1 c (28 mg) にトシルアジド (13.74 g) を添加した。この溶液を 5 分間攪拌し、次いで、フェニルシラン (302 mg)

を含む EtOH (6 ml) を 45 分間にわたって滴下した。反応液を EtOAc (150 ml) とブライン (150 ml) でクエンチした。水層を EtOAc (150 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。粗製物質を精製し (シリカゲルクロマトグラフィー 0/100 から 60/40 までの EtOAc/ヘキサンを使用)、Int-26h (710 mg) を得た。LC-MS (M+H)⁺ 646.2

工程 H: 化合物 88 の合成

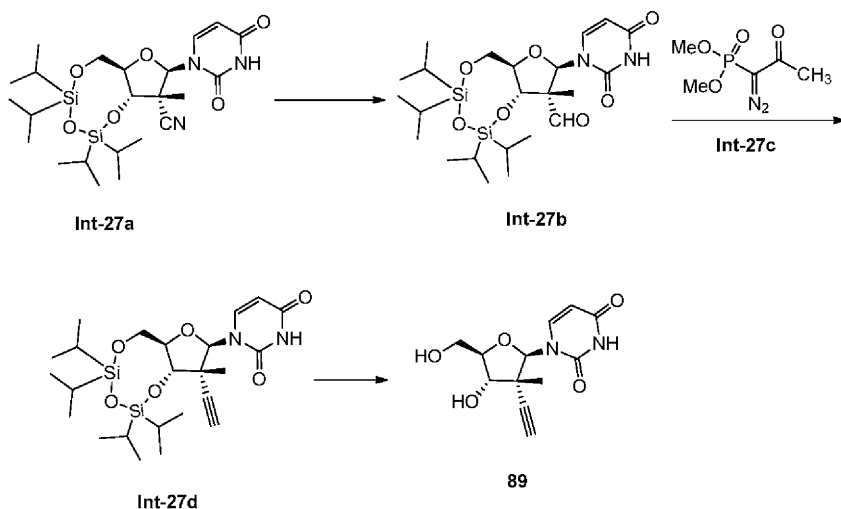
Int-26h (700 mg) の THF (20 ml) 溶液に、TBAF を含む THF (1 M, 2.17 ml) を滴下した。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣を 7 N NH₃ 含有 MeOH (22 ml) に溶解させ、厚肉ガラスチューブに移した。NH₄OH (8 ml) の溶液を添加し、反応液を 100 °C まで 48 時間加熱した。反応液を真空濃縮し、粗製残渣を精製し (シリカゲルクロマトグラフィー (0/100 から 10/90 までの MeOH/CH₂Cl₂) を使用)、化合物 88 (365 mg) を得た。LC-MS (M+H)⁺ 362.2

実施例 27

化合物 89 の調製

【0335】

【化119】



工程 A - 化合物 Int-27b の合成

化合物 Int-27a (178 mg, 0.349 mmol, Int-15d から実施例 25 に記載の手順を用いて合成) を含むジクロロメタン (7 mL) をビス (シクロペンタジエニル) ジルコニウムクロリドヒドリド (900 mg, 3.49 mmol) で処理した。反応液を室温で 30 分間攪拌した。飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液 (10 mL) と酢酸エチル (10 mL) を添加し、混合物を透明になるまで攪拌した。層を分離し、水相を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、化合物 Int-27b (151 mg) を黄色泡状物として得た。[M+H]⁺ = 513.3。

工程 B - 化合物 Int-27d の合成

Int-27b (186 mg, 0.362 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液に 0 °C で、Int-27c (104 mg, 0.543 mmol) と K₂CO₃ (150 mg, 1.086 mmol) を添加した。反応液を 0 °C から室温まで 6 時間攪拌した。反応液を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。反応液を分取用 TLC によって精製し (50% 酢酸エチル/ヘキサン)、Int-27d (42.5 mg) を得た。[M+H]⁺ = 509.3。

工程 C - 化合物 89 の合成

化合物 Int-27d (48.5 mg, 0.095 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (0.19 mL, 0.191 mmol, THF 中 1 M) を添加した。反応液を 30 分間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル TLC によって精製し (5% のメタノールを含むジクロロメタン)、14.3 mg の化合物 89 を得た。[M+H] = 267.7; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.68 (d, J = 8.0 Hz), 4.01–3.97 (m, 2H), 3.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 1.22 (s, 3H)。

10

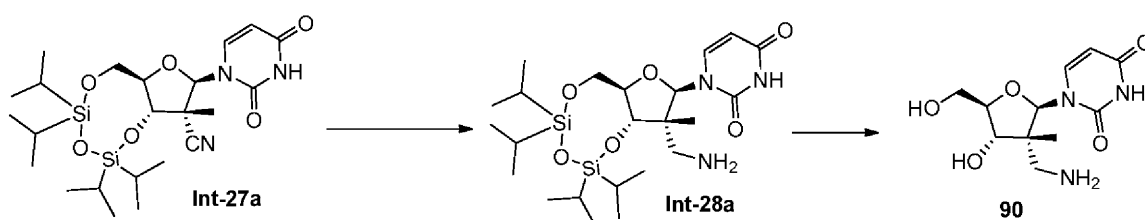
【0336】

実施例 28

化合物 90 の調製

【0337】

【化120】



20

工程 A - 化合物 Int-28a の合成

化合物 Int-27a (58.1 mg, 0.114 mmol, Int-15d から実施例 25 に記載の手順を用いて合成) を含むジクロロメタン (4 mL) (−78 °C) を DIBAL-H 溶液 (1.14 mL mg, 1.14 mmol, ヘキサン中 1 M) で処理した。反応液を −78 °C で 3.5 時間攪拌した。反応液を MeOH (1 mL) でクエンチした。飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液 (10 mL) を添加し、混合物を透明になるまで攪拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を精製し (シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用)、化合物 Int-28a (11.2 mg) を得た。[M+H] = 514.4。

30

工程 B - 化合物 90 の合成

化合物 Int-28a (6.3 mg, 0.012 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (25 μL, 0.025 mmol, THF 中 1 M) を添加した。反応液を 20 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC によって精製し (2% から 95% までの水を含むアセトニトリル (0.1% TFA 含有), 20 ~ 25 分間にわたる)、4.3 mg の化合物 90 を得た。

。

【0338】

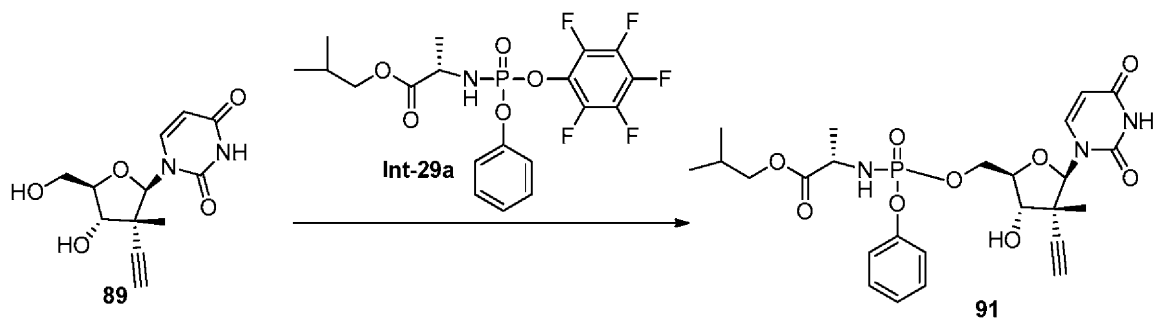
実施例 29

化合物 91 の調製

【0339】

40

【化 1 2 1】



10

化合物 89 (20 mg, 0.075 mmol) を含むテトラヒドロフラン (3 mL) (0 °C) を t -ブチル MgCl 溶液 (94 μ L, 0.188 mmol, THF 中 2 M) で処理した。反応液を 15 分間攪拌した。化合物 Int-29a (42.1 mg, 0.090 mmol, 実施例 20 に記載の方法を用いて合成) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を滴下した。反応液を室温まで昇温させ、8.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲル TLC によって精製し (5% ジクロロメタン/メタノール)、化合物 91 (14.5 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40–7.36 (m, 2H), 7.29–7.19 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.60 (d, J = 8.0 Hz), 4.51 (ddd, J = 11.8, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 4.39 (ddd, J = 11.8, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 4.18–4.14 (m, 1H), 4.03–3.95 (m, 1H), 3.92–3.83 (m, 3H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.38 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.92 (dd, J = 6.8, 0.8 Hz, 6H)。式 C₂₅H₃₂N₃O₉P の計算値質量 549.2; 観測値 MH⁺ (LCMS) 550.2 (m/z)。

20

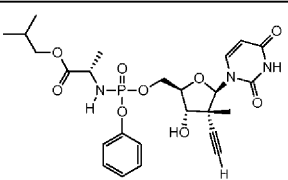
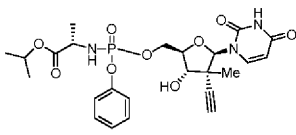
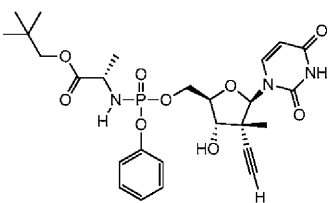
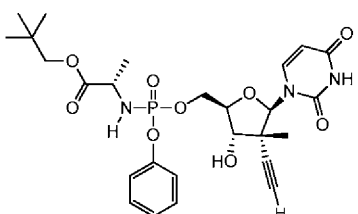
【0340】

以下の本発明の化合物を、上記の実施例に記載の方法を使用し、適切な反応体および/または試薬に置き換えて作製した。

30

【0341】

【表 9】

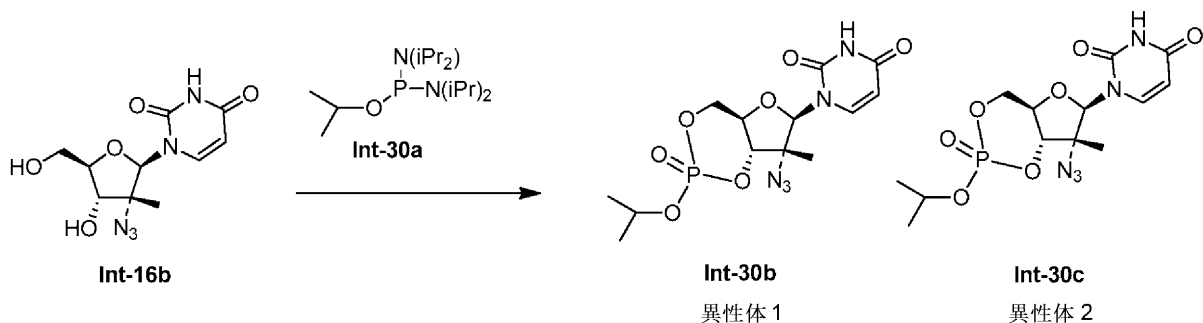
化合物番号	構造	出発物質	MS(M+H)
92	 単一異性体	化合物 89	550
93		化合物 89	536.2
94	 異性体 1	化合物 89	564.2
95	 異性体 2	化合物 89	564.2

実施例 30

化合物 Int-30b および Int-30c の調製

【0342】

【化122】



Int-30a (61.5 mg; 0.212 mmol) を、テトラゾール (29.7 mg; 0.424 mmol) と化合物 Int-16b (40 mg; 0.141 mmol) を含むアセトニトリル (3 ml) の攪拌混合物に滴下した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、tert-ブチルヒドロペルオキシド (80%水溶液; 0.068 ml; 0.565 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。揮発性物質を真空除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し (99:1 から 97:3 まで; CH₂Cl₂; MeOH)、化合物 Int-30b (3 mg; 5.5%) と Int-30c (2 mg, 3.7%) を得た。¹H NMR: Int-30b (CD₃OD): δ 7.62 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.06 (1H, s), 5.76 (1H, d, J = 10.0 Hz)

, 4.70–4.81 (2H, m), 4.60–4.66 (1H, m), 4.54–4.56 (1H, m), 4.39–4.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.40 (6H, d, $J=10\text{ Hz}$). LC-MS: Int-30b: (ES, m/z): 388.2

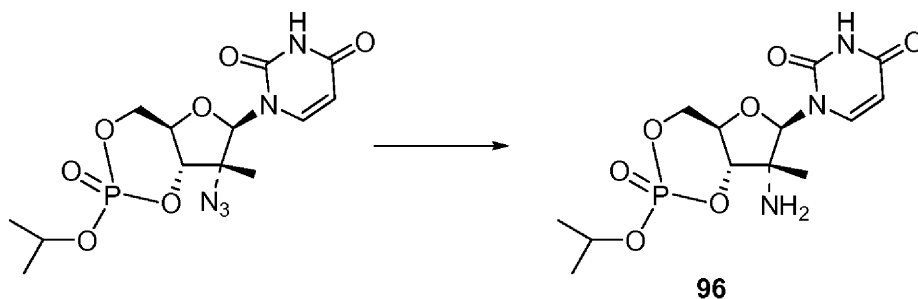
LC-MS: Int-30c: (ES, m/z): 388.2

実施例 31

化合物 96 の調製

【0343】

【化123】



Int-30b

96

異性体 1

異性体 1

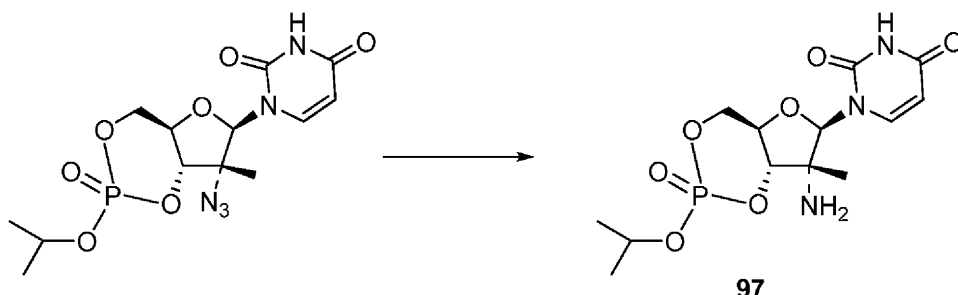
Int-30b (32 mg, 0.083 mmol) のメタノール溶液を $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 mg) で処理し、水素雰囲気下で 30 分間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、溶媒を真空除去し、所望の生成物である化合物 96 (24 mg) を得た。 ^1H NMR: 96 (CD_3OD): δ 7.65 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.76 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.80–4.71 (m, 2H), 4.66–4.60 (m, 1H), 4.54–4.49 (m, 1H), 4.4–4.3 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.40 (d, $J=10\text{ Hz}$, 6H). LC-MS: 96: (ES, m/z): 362.2

実施例 32

化合物 97 の調製

【0344】

【化124】



Int-30c

97

異性体 2

異性体 2

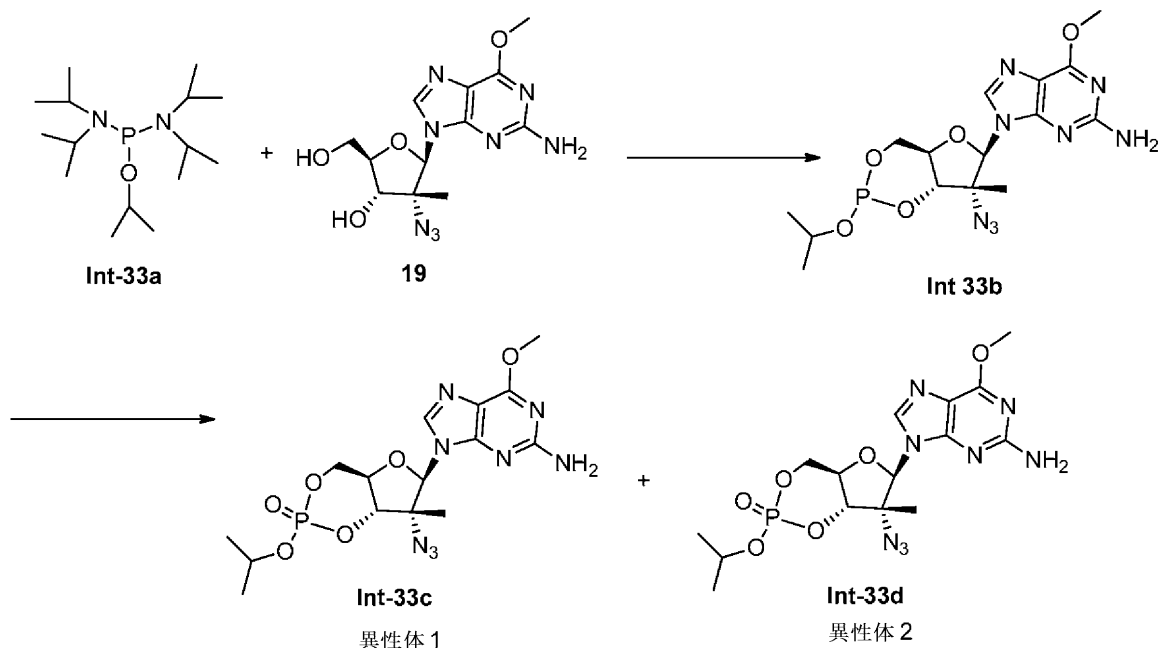
Int-30c (32 mg, 0.083 mmol) のメタノール溶液を $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 mg) で処理し、水素雰囲気下で 30 分間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、溶媒を真空除去し、所望の生成物である化合物 97 (21 mg) を得た。 ^1H NMR: 97 (CD_3OD): δ 7.69 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.76 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.80–4.65 (m, 2H), 4.62–4.55 (m, 1H), 4.42–4.36 (m, 1H), 4.16–4.12 (m, 1H), 1.43 (d, $J=10\text{ Hz}$, 6H), 1.43 (s, 3H). LC-MS: 97: (ES, m/z): 362.2

実施例 33

化合物 Int-33c および Int-33d の調製

【0345】

【化125】



10

20

工程 A : Int-33b の合成

化合物 19 (30 mg, 0.09 mmol, 1.00 当量) のアセトニトリル (3 mL) 攪拌溶液に、1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル (36.8 mg, 0.31 mmol, 3.50 当量) とモレキュラーシーブス (4 Å) を添加した。得られた溶液を 25℃ で 30 分間攪拌した。反応液を氷浴中で冷却し、Int-33a (33.6 mg, 0.12 mmol, 1.30 当量) のアセトニトリル (1.0 mL) 溶液を 15 分間にわたって滴下した。得られた溶液を 25℃ で 3 時間および 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を真空濃縮し、100 mg (粗製) の Int-33b を白色固形物として得、これを、さらに精製せずに直接、次の工程に使用した。

30

工程 B : 化合物 Int-33c および Int-33d の合成

Int-33b (100 mg, 0.24 mmol, 1.00 当量) のテトラヒドロフラン/ピリジン/水 (78:20:2) (4 mL) 溶液をヨウ素 (101 mg, 0.24 mmol) に添加した。得られた溶液を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、水性チオ硫酸ナトリウム (0.1 M, 5 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗製生成物 (20 mg) を分取用 HPLC によって以下の条件 (1#-Pre-HPLC-011 (Waters)) : カラム, SunFire Prep C18, 19* 150 mm 5 μm ; 移動相, 水とアセトニトリル (20.0% のアセトニトリルを 7 分で 57.0% まで、2 分で 100.0% までにし、1 分で 20.0% まで低減) ; 検出器, UV 254 & 220 nm で精製した。これにより、7.22 mg (6.96%) の Int-33c (異性体 1) を白色固形物として、および 13.5 mg (13.01%) の Int-33d (異性体 2) を白色固形物として得た。LC-MS-Int-33c (異性体 1) : (ES, m/z) : 441 [M+H]⁺

40

¹H-NMR-Int-33c (異性体 1) : (400 MHz, CDCl₃, ppm) : δ 7.58 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.88-4.94 (m, 2H), 4.58-4.67 (m, 1H), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.45-1.50 (m, 6H), 1.32 (s, 3H). ³¹P-NMR-Int-33c (異性体 1) : (121 MHz, CDCl₃)

50

13 , ppm) : $\delta - 7.43$

LC-MS-Int-33d (異性体2) : (ES, m/z) : 441 [M+H]⁺

¹H-NMR-Int-33d (異性体2) : (400 MHz, CDCl₃, ppm) : δ 7.55 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.05–5.10 (m, 1H), 4.82–4.87 (m, 1H), 4.57–4.67 (m, 2H), 4.42–4.48 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H) ³¹P-Int-33d (異性体2) : (121 MHz, CDCl₃, ppm) : $\delta - 4.24$

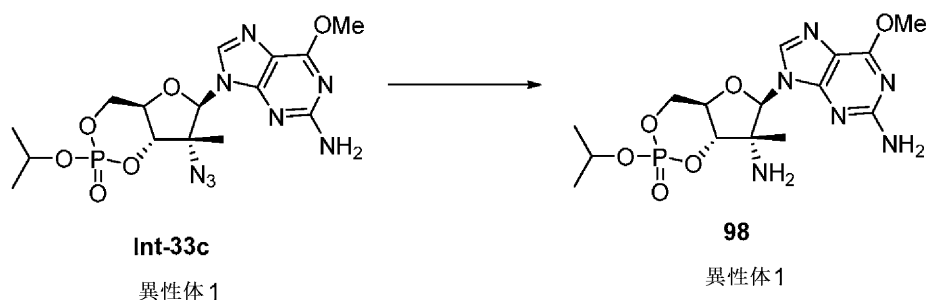
実施例 34

化合物 98 の調製

10

【0346】

【化126】



20

MeOH (3 mL) に溶解させた出発物質のアジド Int-33c (254 mg, 0.58 mmol) に、スパチュラの先でひとすくいの Pd(OH)₂ を添加し、H₂ バルーンを取り付けた。槽に H₂ をパージして再充填することを 5 回行い、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応が終了した (LC-MS および TLC 解析による)。混合物をセライトで濾過し、真空濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し (0 から 15 % までの MeOH/CH₂Cl₂)、生成物 98 (180 mg, 75 %) を白色粉末として得た。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.82–4.75 (m, 2H), 4.68 (dd, 1H, J = 4.7, 9.5 Hz), 4.64 (dd, 1H, J = 4.8, 9.5 Hz), 4.47 (ddd, 1H, J = 4.8, 10.0, 10.0 Hz), 4.07 (s, 3H), 1.47 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.44 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.00 (s, 3H)。

30

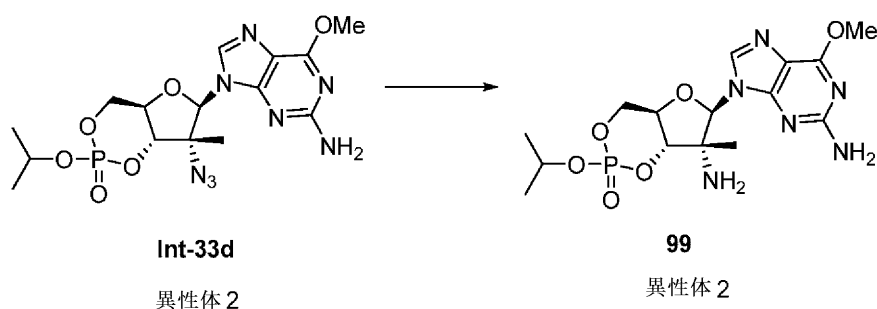
【0347】

実施例 35

化合物 99 の調製

【0348】

【化127】



40

MeOH (3 mL) に溶解させた出発物質のアジド Int-33d (74 mg, 0.17 mmol) にスパチュラの先でひとすくいの Pd(OH)₂ を添加し、H₂ バルーンを取り付けた。槽に H₂ をパージして再充填することを 5 回行い、次いで室温で 2 時間攪拌

50

した。反応が終了した（LC-MSおよびTLC解析による）。混合物をセライトで濾過し、真空濃縮し、次いでシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し（0から15%までのMeOH/CH₂Cl₂）、生成物99（45mg, 65%）を白色粉末として得た。¹H NMR（500MHz, CD₃OD）δ 7.90（s, 1H）, 5.91（s, 1H）, 4.84–4.77（m, 1H）, 4.76–4.64（m, 3H）, 4.57–4.51（m, 1H）, 4.06（s, 3H）, 1.41（app t, 6H, J = 6.5Hz）, 1.07（s, 3H）。

【0349】

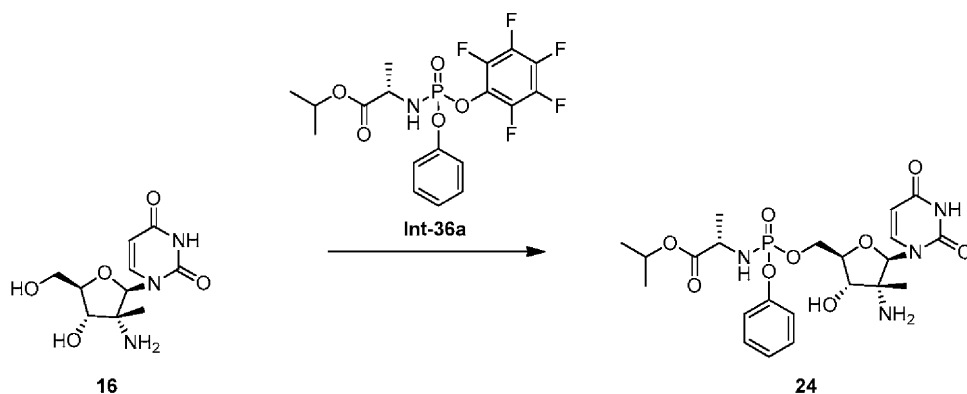
実施例36

化合物24および25の調製

10

【0350】

【化128】



20

出発物質のヌクレオシド16（100mg, 0.39mmol）を含むTHF（2mL）にtBuMgCl（0.78mL, THF中1M, 0.78mmol）を添加し、反応液を室温で15分間攪拌した。リン試薬Int-36a（194mg, 0.429mmol）を一度に全部添加し、反応液を16時間攪拌した。反応液をMeOHでクエンチし、真空濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し（0→10→25%のMeOH/CH₂Cl₂）、化合物24（80mg, 39%）を得た。

¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 7.67（d, 1H, J = 8.2）, 7.33–7.28（m, 2H）, 7.19–7.11（m, 3H）, 5.90（s, 1H）, 5.60（d, 1H, J = 8.0Hz）, 4.91（sept, 1H, 6.3Hz）, 4.49（ddd, 1H, J = 11.9, 5.3, 2.3Hz）, 4.34（ddd, 1H, J = 11.9, 6.1, 3.1Hz）, 4.10–4.06（m, 1H）, 3.88（d, 1H, J = 8.0Hz）, 3.88–3.80（m, 1H）, 1.25（dd, 3H, J = 7.2, 1.2Hz）, 1.16（d, 1H, 6.3Hz）, 1.15（d, 1H, 6.3Hz）, 1.06（s, 3H）。

30

【0351】

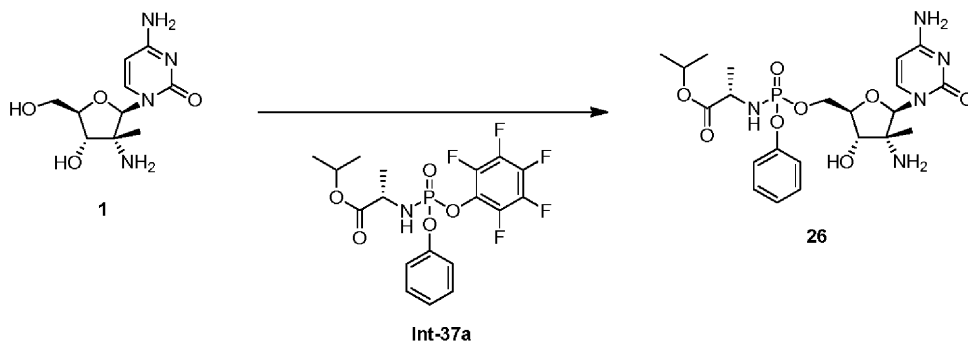
実施例37

化合物26の調製

40

【0352】

【化 1 2 9】



10

出発物質のヌクレオシド **1** (50 mg, 0.2 mmol) を含む THF (0.85 mL) と NMP (0.15 mL) に *t*BuMgCl (0.22 mL, THF 中 1 M, 0.22 mmol) を添加し、反応液を室温で 15 分間攪拌した。リン試薬 **Int-37a** (99 mg, 0.22 mmol) を一度に全部添加し、反応液を 16 時間攪拌した。反応液を MeOH でクエンチし、真空濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し (0 → 10 → 40 % の MeOH / CH₂Cl₂)、生成物 (31 mg, 30 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.28–7.16 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 5.87 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 4.99–4.92 (m, 1H), 4.50 (ddd, 1H, *J* = 11.9, 6.6, 2.1 Hz), 4.34 (ddd, 1H, *J* = 11.9, 6.8, 3.7 Hz), 4.13–4.08 (m, 1H), 3.96–3.84 (m, 1H), 3.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 1.35 (dd, 3H, *J* = 7.0, 1.0 Hz), 1.21 (d, 6H, *J* = 6.3 Hz), 1.03 (s, 3H)。

20

【0 3 5 3】

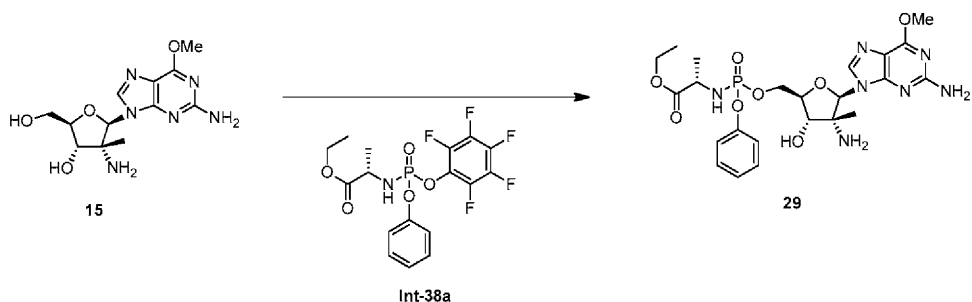
実施例 38

化合物 29 の調製

【0 3 5 4】

【化 1 3 0】

30



40

出発物質のヌクレオシド **15** (100 mg, 0.32 mmol) を含む THF (3 mL) に *t*BuMgCl (0.68 mL, THF 中 1 M, 0.68 mmol) を添加し、反応液を室温で 15 分間攪拌した。リン試薬 **Int-38a** (155 mg, 0.35 mmol) を一回で添加し、反応液を 2.5 日間攪拌した。反応液を MeOH でクエンチし、真空濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し (0 → 7 → 20 % の MeOH / CH₂Cl₂)、生成物 (78 mg, 43 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.35–7.14 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 4.60–4.46 (m, 2H), 4.30–4.22 (m, 2H), 4.13–4.04 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.99–3.83 (m, 1H), 1.30 (dd, 3H, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 0.94 (s, 3H)。

50

【0355】

実施例39

細胞ベースのHCVレプリコンアッセイ

選択した本発明の化合物の細胞ベースの抗HCV活性を測定するため、レプリコン細胞を、5000細胞／ウェルで96ウェルI型コラーゲンコートNuncプレート内に試験化合物の存在下で播種した。種々の濃度の試験化合物、典型的には10種類の連続2倍希釈物をアッセイ混合物に添加し、出発物質の濃度は250 μ M～1 μ Mの範囲とした。アッセイ培地中、ジメチルスルホキシドの終濃度は0.5%とし、ウシ胎仔血清は5%とした。細胞を、3日目に1x細胞溶解バッファー（Ambionカタログ番号8721）の添加によって収集した。レプリコンRNAレベルを、リアルタイムPCR（Taqmanアッセイ）を用いて測定した。アンプリコンは5Bに存在していた。PCRプライマーは：5B. 2F, ATGGACAGGCGCCCTGA（配列番号1）；5B. 2R, TTGATGGGCGAGCTTTGGTTTTC（配列番号2）とし；プローブ配列はFAM標識CACGCCCATGCGCTGCGG（配列番号3）とした。GAPDH RNAを、内在性対照として使用し、NS5B（マルチプレックスPCR）と同じ反応で製造業者（PE Applied Biosystem）が推奨するプライマーとVIC標識プローブを用いて増幅した。リアルタイムRT-PCR反応はABI PRISM 7900HT Sequence Detection Systemで、以下のプログラム：48℃で30分間、95℃で10分間、95℃で15秒と60℃で1分間の40サイクルを用いて実施した。 Δ CT値（CT_{5B} - CT_{GAPDH}）を試験化合物の濃度に対してプロットし、XLfit4（MDL）を用いてシグモイド用量応答モデルにフィットさせた。EC₅₀は、 Δ CT=予定ベースラインより1上が得られるのに必要な阻害薬の濃度；EC₉₀は、 Δ CT=ベースラインより3.2上が得られるのに必要な濃度であると定義した。あるいはまた、レプリコンRNAの絶対量を定量するため、TaqmanアッセイにおいてレプリコンRNAの連続希釈T7転写物を含めることにより標準曲線を作成した。Taqman試薬はすべて、PE Applied Biosystems製のものとした。かかるアッセイ手順は、例えば、Malcolm et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50:1013-1020（2006）に詳細に記載されているものとした。

【0356】

選択した本発明の化合物のHCVレプリコンアッセイデータをこの方法を用いて計算し、得られたレプリコンのEC₅₀データを以下の表に示す。

【0357】

【表 10】

化合物番号	1b EC ₅₀ (μ M)	化合物番号	1b EC ₅₀ (μ M)	化合物番号	1b EC ₅₀ (μ M)
1	100	17	>100	56	0.7
2	>100	20	2.5	57	9.9
3	>100	21	2.6	58	4.4
4	>100	22	2.6	59	11
5	90	23	>100	64	6.6

10

20

30

6	10	24	5.0	67	6.8
7	29	25	3.1	78	30
8	34	28	0.1	79	2.8
9	100	29	0.1	80	IC ₅₀ = 0.6
10	29	43	38	81	IC ₅₀ = 2.3
11	>100	44	24	82	IC ₅₀ = 13
12	>100	52	0.9	85	45
13	>100	53	2.7	89	>100
15	>100	54	1.5	90	>100

10

20

30

40

16	>100	55	3.1	98	43
----	------	----	-----	----	----

実施例 40

プロドラッグのヌクレオシド三リン酸へのインビトロ変換

本発明のプロドラッグ化合物のその対応するヌクレオシド三リン酸への変換の度合いは、インビトロで、以下に記載する手順を用いて測定される。

10

【0358】

プロドラッグ試験化合物の2 mMストック溶液は、最終試料濃度が10 μ Mになるように5% DMSO / 95% MeOHで調製する。このストック溶液から5 μ Lのアリコートを取り出し、1 mLのラットまたはヒトのいずれかの低温保存肝細胞試料に添加し、100万細胞/mLの濃度の対照試料を得る。この試料を3連でアッセイし、試験試料として使用する。

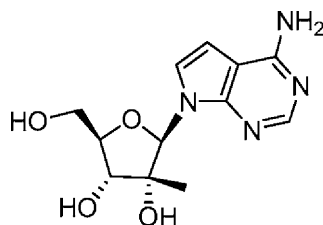
【0359】

化合物Aの2 mMストック溶液は、最終試料濃度が10 μ Mになるように5% DMSO / 95% MeOHで調製する。

【0360】

20

【化131】



化合物 A

このストック溶液から5 μ Lのアリコートを取り出し、1 mLのラットまたはヒトのいずれかの低温保存肝細胞試料に添加し、100万細胞/mLの濃度の対照試料を得る。この試料を3連でアッセイし、対照標準として使用する。

30

【0361】

ヒトおよびラットの肝細胞を液体窒素貯蔵部から取り出し、予備加熱した37℃の水浴中に肝細胞のチューブを浸漬させ、このチューブを解凍するまで前後に静かに振ることによって解凍する。次いで、解凍された肝細胞を肝細胞基本培地（50 mL, 37℃まで予備加温）の容器内に静かに注入し、洗浄する。次いで、予備加温した肝細胞基本培地で肝細胞のチューブをすすぎ洗浄し、洗浄された肝細胞とすすぎ洗浄液を合わせ、500 rpmで4分間、室温にて遠心分離する。次いで、上清みを廃棄し、得られた肝細胞ペレットを肝細胞基本培地（37℃まで予備加温）で再懸濁させ、最終肝細胞濃度を100万細胞/mLに調整し、最終肝細胞懸濁液を得る。

40

【0362】

1 mLのアリコートを100万細胞/mLの最終肝細胞懸濁液から取り出し、3連で解析し、キャップなしの20 mL容シンチレーションバイアルに入れる。次いで、2 mMのプロドラッグ試験試料を肝細胞懸濁液中に、1 mLの肝細胞試料において終濃度が10 μ Mとなるように添加する。次いで、試料を37℃ / 5% CO₂で4時間インキュベートする。また、ブランク肝細胞試料ならびに対照標準もこの様式でインキュベートする。

【0363】

インキュベートした肝細胞懸濁液試料をトランスファーピペットを用いてマイクロ遠心チューブに移し、500 rpmで4分間、室温にて遠心分離する。上清みを廃棄し、得ら

50

れた肝細胞ペレットを再懸濁させ、細胞を70%メタノール/30%(20mM EDTA/20mM EGTA)の0.25mLの4℃溶液(水酸化ナトリウムを用いてpH8に調整しておく)で抽出する。次いで、得られた抽出溶液を冷蔵庫内で4℃にて使用準備時まで保存し、使用準備時点では、試料をまず、ボルテックス/超音波処理に供してすべての肝細胞細胞(hepatocyte cell)が破碎されることを確実にする。次いで、試料を4000rpmで10分間4℃にて遠心分離し、得られた上清みの100μLのアリコートバイオ解析用プレート(2mL容の角皿96ウェルプレート, 100μL容テーパードレザバを有する)内に添加し、残りの上清みは、再アッセイ(必要な場合)用に直ちに-80℃で保存する。ブランク対照上清みを、標準曲線における対照マトリックスとしての使用のために新たなチューブに移す。

10

【0364】

あるいはまた、低温保存した平板培養可能な肝細胞をCelsis-In Vitro Technologies (Baltimore, MD)から取得し、製造業者のプロトコルに従ってIn Vitro GRO CP Medium(1.75×10^6 細胞/ウェル, 6ウェルプレート内)中、 0.7×10^6 細胞/mLで3時間平板培養した後、阻害薬で処理する。t=0のとき、DMSO中に表示した濃度の阻害薬を含むIn Vitro GRO CP Mediumを肝細胞に添加する。投与後48時間までの表示した時点で、細胞を氷冷PBS中で洗浄し、氷冷した1mLの70%メタノール:30%20mM EDTA/EGTAで抽出し、遠心分離する。上清みを解析まで-80℃保存する。細胞内NTP解析のため、まず、ブランク抽出バッファーに既知濃度のNTP標準を入れることにより、NTP校正曲線を作成する。LC/ESI-MS解析は、QTRAP 5500 LC/MS/MSシステム(Applied Biosystems, Foster City, CA)(Shimazu UFLCシステムに連結, 陽イオンモードで操作)で行う。HPLCシステムは、溶媒送達モジュール(LC20-AD XR)、オートインジェクター(SIL-20AC XR)、および光ダイオードアレイ検出器(SPDM20A PDA)(株式会社島津製作所, 東京, 日本)で構成されている。HPLCでの分離はすべて40℃で行う。試験試料は、BioBasic AXカラム(5μm粒径, 100×2.1mm内径, Thermo Scientific)で、A(アセトニトリル:10mM NH₄Ac=30:70, v:v, pH=6)とB(アセトニトリル:1mM NH₄Ac=30:70, v:v, pH=10)を移動相として使用し、1.0mL/分の流速で解析する。インジェクション容量は50μLとする。移動相の勾配は0%Bから始め、6分間にわたって100%Bまで線形に増大させる。すべてのNTPのMS解析は、同じQTRAP 5500 MS機器にて多重イオンモニタリングモード(MRM)で、ターボイオンスプレーイオン化により行う。衝突エネルギーは、すべての解析物および標準に対して40eVとする。四重極型質量分析器は単位分解に設定する。

20

30

【0365】

結果を、細胞1μLあたりのトリホスフェートのpmolで報告する。ヌクレオシド三リン酸の細胞内濃度μMを推定するため、以下の変換: 1×10^6 個の肝細胞=3μL容量を適用した。

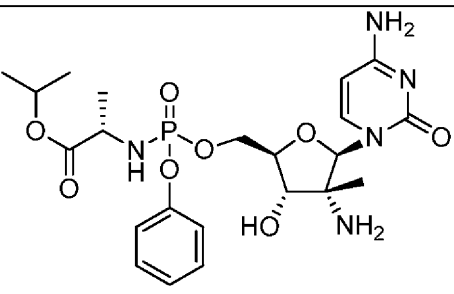
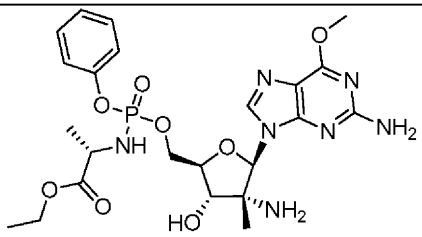
40

【0366】

この方法を用いて、選択した本発明の化合物(10μMで試験)のデータを取得し、以下の表に示す。このデータは、該化合物がその対応NTPにインビトロで効率的に変換され、その固有効力(Ki)を超える有意な達成域がもたらされることを示す。また、化合物Bと表示した比較化合物のデータも示す。

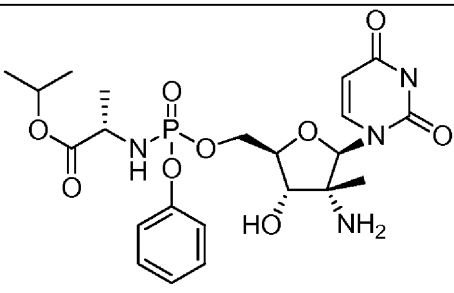
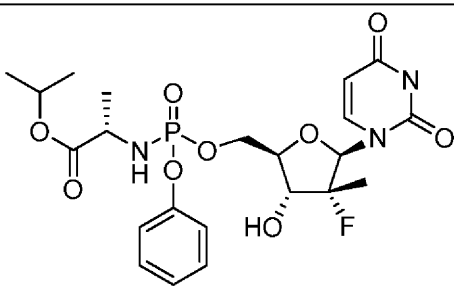
【0367】

【表 1 1】

化合物	ヒト肝細胞 NTP (10 μ Mで4時間)/Ki
 26	460x
 29	32x

10

20

 24	30x
 化合物 B	~80x

30

40

実施例 4 1

プロドラッグのヌクレオシド三リン酸へのインビボ変換の測定

本発明のプロドラッグ化合物のその対応するヌクレオシド三リン酸への変換の度合いは、以下に記載する手順を用いてインビボで測定される。

【0368】

肝臓試料を、プロドラッグを投与したWistar Hannoverラットまたはビーグル犬のいずれかからフリーズクランプ手順によって収集する（動物をイソフルラン（

50

isoflurane) によって麻酔し、液体窒素中で凍結させた改良型クランプで肝臓をクランプし、次いで、完全な凍結を確実にするために、クランプした肝臓片を液体窒素中に入れ；肝臓クランプ手順を繰り返して第2の肝臓試料片を得；試料を -80°C で保存する。肝臓試料を Spex Sample Prep Freezer/Mill (クライオミル) を用いてホモジナイズし；クライオミル操作の設定を、1サイクルが2分間の予備低温時間、2分間の実行時間、1分間の冷却時間にし、速度を15サイクル/秒 (cps) にする。ビヒクルを投与したラットから収集した対照肝臓試料も同様にして凍結粉碎させる。このプロセス中、肝臓試料と接触するものはいずれも (すべてのクライオミル試料容器/蓋およびスパチュラなど) 常時、ドライアイス上の凍結させたままにすることが強制される。

10

【0369】

凍結粉碎した対照肝臓試料を用いて標準曲線を作成する。どれだけ多くの標準曲線が必要であるかに応じて、適切な量の凍結粉碎対照肝臓試料をコンカルチューブ内に量り入れ、湿潤水上に置き、水酸化ナトリウムで pH 8 に調整しておいた冷 (およそ 0°C) 70% メタノール/30% (20 mM EDTA/EGTA) で、1:4 (肝臓: MeOH/EDTA-EGTA) の比で懸濁させる。懸濁させた肝臓ホモジネートを、均一な懸濁液が得られるまでボルテックスする。標準曲線は NTP 標準を $10\text{ ng/mL} \sim 50,000\text{ ng/mL}$ の範囲とするとともに QC 試料を $10,000\text{ ng/mL}$ とする。標準曲線上の各時点および各 QC の懸濁対照肝臓ホモジネートの $500\text{ }\mu\text{L}$ のアリコートを取り出し、1.5 mL 容遠心チューブ内に入れ、 $125\text{ }\mu\text{L}$ の各対応標準曲線または QC 標準の溶液を個々の各対照アリコートに添加し、再度ボルテックスする。肝臓試料アリコートを 4°C にて $3645 \times g$ で10分間遠心分離し、 $450\text{ }\mu\text{L}$ の上清みを2 mL 容の角皿96ウェルバイオ解析用プレート内にアリコートに分ける。また、シングルおよびダブルブランク試料も懸濁対照肝臓ホモジネートから、上記の手順を用いて、 $125\text{ }\mu\text{L}$ の標準溶液を $125\text{ }\mu\text{L}$ の水に置き換えて作製する。

20

【0370】

およそ1~2グラムの凍結粉碎肝臓試料を50 mL 容コンカルチューブ内に量り入れ、湿潤水上に置き、水酸化ナトリウムで pH 8 に調整しておいた冷70%メタノール/30% (20 mM EDTA/EGTA) で、1:4 (肝臓: MeOH/EDTA-EGTA) の比で懸濁させ；残りの凍結粉碎肝臓試料は、必要な場合に行われ得る再アッセイのために -80°C で保存する。懸濁させた肝臓ホモジネートを、均一な懸濁液が得られるまでボルテックスする。肝臓の各未知試料の $500\text{ }\mu\text{L}$ のアリコートを取り出し、1.5 mL 容遠心チューブ内に入れ、 $125\text{ }\mu\text{L}$ の水を各アリコートに添加し、再度ボルテックスする。標準曲線/QC 肝臓試料アリコートを 4°C にて $3645 \times g$ で10分間遠心分離し、 $450\text{ }\mu\text{L}$ の上清みを2 mL 容の角皿96ウェルバイオ解析用プレート内にアリコートに分け、適切な内部標準を試料ウェル、標準曲線/QC ウェルおよびシングルブランクウェルのすべてに添加する。試料プレートを -80°C で解析まで保存し、結果を、測定された NTP の μM で報告する。

30

【0371】

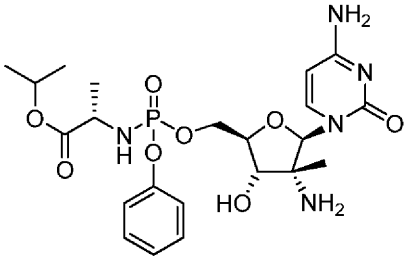
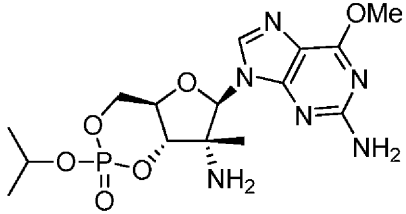
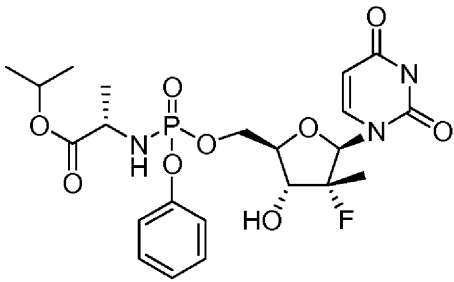
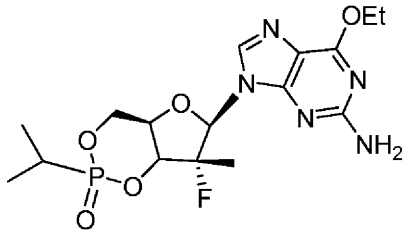
選択した本発明の化合物 ($10\text{ }\mu\text{M}$ で試験) について、この方法を用いてデータを得、以下の表に示す。このデータは、化合物がその対応 NTP にインビボで効率的に変換され、その固有効力 (K_i) を超える有意な達成域が得られることを示す。また、比較化合物 (化合物 B および化合物 C と表示) のデータも示す。

40

【0372】

【表12】

化合物	インビボラット NTP (50 mpk, 4h)/ K_i
-----	------------------------------------

 26	11x
 99	45X
 化合物 B	10x
 化合物 C	1400x

10

20

30

実施例 4 2

ヌクレオシド三リン酸類似体による HCV NS5B ポリメラーゼの阻害

本発明のヌクレオシド三リン酸化合物による HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの酵素活性の阻害を測定するため、放射性標識ヌクレオチド組込みアッセイを使用した。このアッセイは、国際公開第 2002/057287 に記載のアッセイの改良型である。簡単には、20 mM HEPES (pH 7.3); 7.5 mM DTT; 20 単位/ml の RNasin; 1 μM の各 ATP、GTP、UTP および CTP; 20 μCi/ml の [³³P]-CTP; 10 mM MgCl; 60 mM NaCl; 100 μg/ml の BSA; 0.021 μM の DCoh ヘテロポリマー RNA 鋳型; ならびに 5 nM

40

NS5B (1b-BKΔ55) 酵素を含む 50 μL の反応液を室温で 1 時間インキュベートする。次いで、500 mM EDTA (50 μL) の添加によってアッセイを終了する。反応混合物を Millipore DE81 フィルタープレートに移し、標識 CTP の組込みを、Packard TopCount を用いて測定する。次いで、化合物の IC₅₀ 値が、阻害薬の 10 種類の連続 3 倍希釈物を用いた実験 (三連) により計算される。NTP 阻害薬の固有効力 (K_i) は、その NS5B IC₅₀ から、Cheng

50

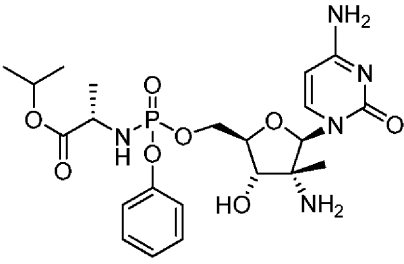
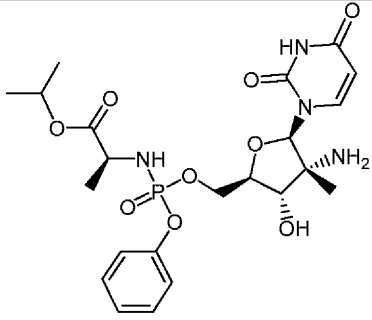
t al., Biochem Pharmacol 22:3099-3108 (1973)に記載の競合的阻害薬のチェンープルソフ式： $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ （式中、 $[S] = 1 \mu M$ であり、 K_m は、外因性阻害薬なしでのアッセイにおいて最大の半分の酵素活性が得られる同系NTPの濃度である）を用いて導かれる。

【0373】

選択した以下の本発明の化合物のNTP類似体について、この方法を用いてデータを得、以下に示す。このデータは、化合物のヌクレオシド三リン酸（NTP）がHCV NS5Bポリメラーゼの強力で有効な阻害薬であることを示す。また、比較化合物（化合物Bおよび化合物Cと表示）のデータも示す。

【0374】

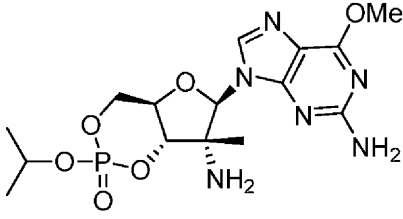
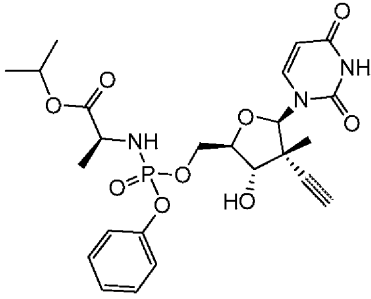
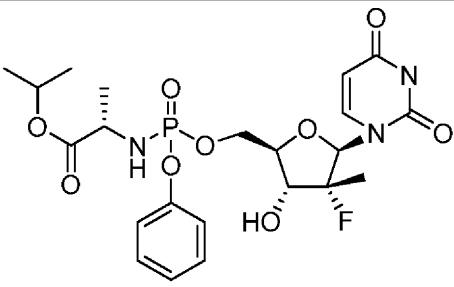
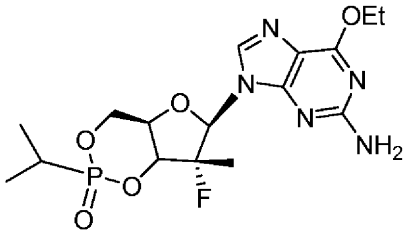
【表13】

化合物	NTP Ki (μM)
 26	0.07
 24	4.7

10

20

30

 99	0.06
 93	6.0
 化合物 B	1.5
 化合物 C	0.03

実施例 4 3

レプリコン活性および細胞傷害性アッセイ

本発明の化合物の細胞ベースの抗HCV活性を測定するため、レプリコン細胞（1b-Con1）を5000細胞／ウェルで96ウェルプレート内に、本発明の化合物での処理の1日前に播種する。次いで、種々の濃度の本発明の試験化合物（DMSO中）をレプリコン細胞に添加し、アッセイ培地中においてDMSOの最終濃度は0.5％に、ウシ胎仔血清は10％にする。投与の3日後に細胞を収集し、レプリコンRNAレベルを、リアルタイムRT-PCR（Taqmanアッセイ）を用いてGAPDH RNAを内部対照にして測定する。EC₅₀値は、阻害薬の10種類の連続2倍希釈物を用いた実験（三連）により計算される。レプリコン細胞における阻害薬の細胞傷害性を測定するため、MTSアッセイを、レプリコン活性アッセイの場合と同一に処理した細胞に対して投与の3日後に、CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay（Promega, カタログ番号G3580）の製造業者のプロトコルに従って行う。CC₅₀は、ビヒクル処理細胞と比べて50％

10

20

30

40

50

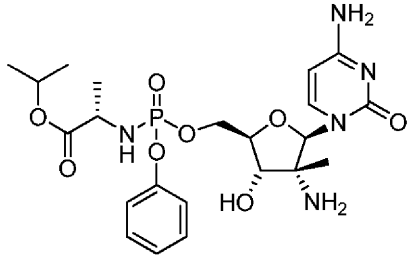
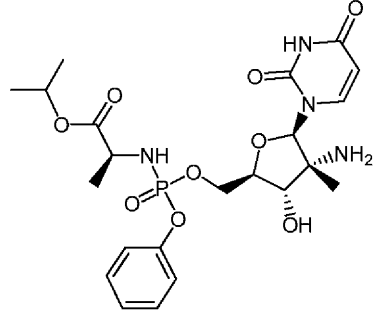
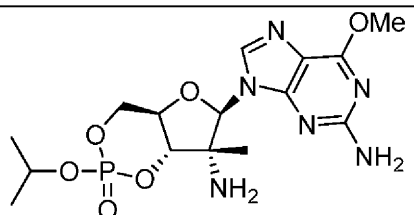
の阻害がもたらされる阻害薬の濃度である。他の型の細胞における細胞傷害性は、同じMTSプロトコルを用いて測定され得る。

【0375】

選択した本発明の化合物について、この方法を用いてデータを得、以下に示す。このデータは、化合物がレプリコン活性を超える有意な細胞傷害性域を有することを示す。

【0376】

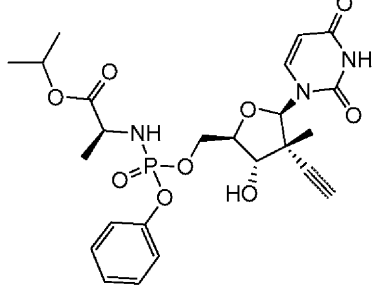
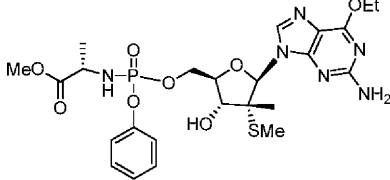
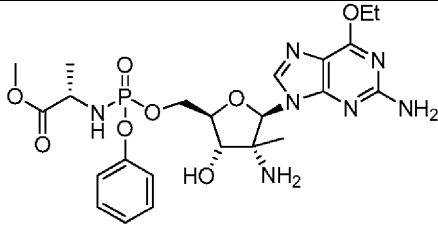
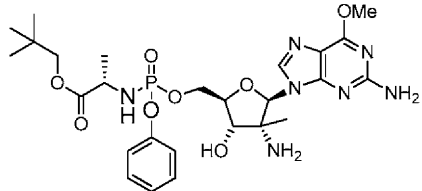
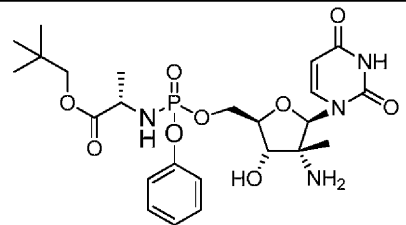
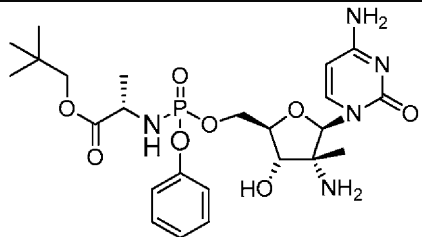
【表14】

化合物	レプリコン(1b) EC ₅₀ (μM)	細胞傷害性 (μM)
 26	5.5	>100
 24	3.1	>100
 99	43.7	>100

10

20

30

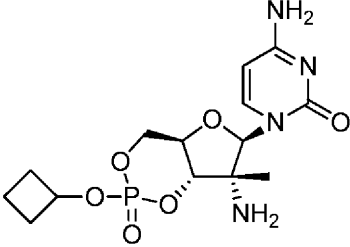
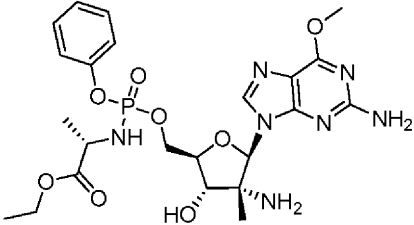
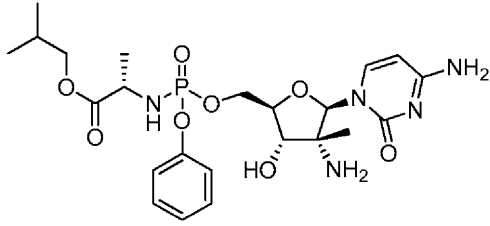
 93	2.3	>100
 43	38	>100
 20	2.5	>100
 52	0.9	>100
 56	0.7	>100
 58	4.4	>100

10

20

30

40

 79	2.8	>50
 29	0.1	>100
 64	6.6	50

実施例 4 4

ミトコンドリア毒性アッセイ

レプリコン細胞における阻害薬のミトコンドリア毒性は、核遺伝子対照と比べたミトコンドリアのゲノムコピー数に対する効果によって評価され得る。レプリコン細胞を 60,000 細胞/ウェルで 6 ウェルプレート内に、阻害薬での処理の 1 日前に播種する。種々の濃度の阻害薬（培養培地）を処理の初日に添加し、その後、投与培地を 3 日毎に新しくした。投与後、表示した日に細胞を収集し；全 DNA を DNeasy Blood & Tissue Kit（Qiagen, カタログ番号 69504）を用いて単離し、標準的な分光測光法によって定量する。択一的な 2 組のミトコンドリア特異的 DNA プライマー：1) 5'-CACCCAAGAACAAGGGTTTGT-3'（配列番号 4）（F3212, フォワード）、5'-TGGCCATGGGTATGTTGTTA-3'（配列番号 5）（R3319, リバース）、6-FAM-5'-TTACCGGGCTCTGCCATCT-3'-TAMRA（配列番号 6）（プローブ）（Bai et al., Ann NY Acad Sci 1011:304-309 (2004) 参照）；または 2) 5'-TGCCCGCCATCATCCTA-3'（配列番号 7）（COX I I, フォワード）、5'-CGTCTGTATGTAAAGGATGCGT-3'（配列番号 8）（COX I I, リバース）、6-FAM-5'-TCCTCATCGCCCTCCCATCCC-3'-TAMRA（配列番号 9）（プローブ）（Stuyver et al., Antimicrob Agents Chemother 46:3854-3860 (2002) 参照）が使用され得る。Taqman の定量的 PCR アッセイではプライマーは 500 nM で、およびプローブは 200 nM で使用される。核遺伝子対照の定量は、18 S DNA に対して ABI PDAR パーツ番号 4310875 (20X) を用いてパラレルで行われる。阻害薬処理細胞での ΔCT 値 (mt DNA と 18 S DNA の CT の差) をビヒクル処理細胞のものと比較する。他の型の細胞におけるミトコンドリア毒性は、同じプロトコルを用いて測定され得る。

10

20

30

40

50

【0377】

2'-置換ヌクレオシド誘導体の使用

2'-置換ヌクレオシド誘導体は、患者のウイルス感染を処置または予防するためのヒト用および獣医学用の薬に有用である。一実施形態において、2'-置換ヌクレオシド誘導体はウイルス複製の阻害薬であり得る。別の実施形態では、2'-置換ヌクレオシド誘導体はHCV複製の阻害薬であり得る。したがって、2'-置換ヌクレオシド誘導体は、HCVなどのウイルス感染の処置に有用である。本発明によれば、2'-置換ヌクレオシド誘導体は、ウイルス感染の処置または予防を必要とする患者に投与され得る。

【0378】

したがって、一実施形態において、本発明は、患者に有効量の少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体またはその薬学的に許容され得る塩を投与することを含む、患者のウイルス感染を処置するための方法を提供する。

10

【0379】

フラビウイルス科ウイルスの処置または予防

2'-置換ヌクレオシド誘導体は、フラビウイルス科のウイルスによって引き起こされるウイルス感染の処置または予防に有用であり得る。

【0380】

本発明の方法を用いて処置または予防され得るフラビウイルス科感染の例としては、：デング熱、日本脳炎、キャサヌール森林病、マリーバレー脳炎、セントルイス脳炎、ダニ媒介脳炎、西ナイル脳炎、黄熱病およびC型肝炎ウイルス(HCV)感染のうちの1つ以上が挙げられる。

20

【0381】

一実施形態において、処置対象のフラビウイルス科感染はC型肝炎ウイルス感染である。

【0382】

HCV感染の処置または予防

2'-置換ヌクレオシド誘導体は、HCVの阻害、HCV感染の処置および／またはHCV感染の症状の尤度もしくは重症度の低減ならびに細胞ベースの系内におけるHCVウイルス複製および／またはHCVウイルス生成の阻害において有用である。例えば、2'-置換ヌクレオシド誘導体は、輸血、体液の交換、刺咬、針による偶発的な穿刺、または手術もしくは他の医療処置時における患者の血液への曝露などの手段によって過去にHCVに曝露された疑いがもたれた後のHCVによる感染の処置において有用である。

30

【0383】

一実施形態において、C型肝炎感染は急性C型肝炎である。別の実施形態では、C型肝炎感染は慢性C型肝炎である。

【0384】

したがって、一実施形態において、本発明は、患者に有効量の少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体またはその薬学的に許容され得る塩を投与することを含む、患者のHCV感染を処置するための方法を提供する。具体的な実施形態では、投与される量は、患者においてHCVによる感染が処置または予防されるのに有効な量である。別の具体的な実施形態では、投与される量は、患者においてHCVウイルス複製および／またはウイルス生成が阻害されるのに有効な量である。

40

【0385】

また、2'-置換ヌクレオシド誘導体は、抗ウイルス性化合物に関するスクリーニングアッセイの準備または実行にも有用である。例えば、2'-置換ヌクレオシド誘導体は、NS5B内に変異を有する耐性HCVレプリコン細胞株（これは、より強力な抗ウイルス性化合物のための優れたスクリーニングツール）の特定に有用である。さらに、2'-置換ヌクレオシド誘導体は、HCV NS5Bポリメラーゼに対する他の抗ウイルス薬の結合部位の確立または決定にも有用である。

【0386】

50

本発明の組成物および組合せは、いずれかのHCV遺伝子型に関連する感染に苦んでいる患者の処置に有用であり得る。HCVの型および亜型は、Holland et al., Pathology, 30(2):192-195(1998)に記載のように、その抗原性、ウイルス血症のレベル、生じる疾患の重症度およびインターフェロン療法に対する応答が異なり得る。Simmonds et al., J Gen Virol, 74(Pt 11):2391-2399(1993)に示された命名法が広く使用されており、単離菌は6つの主な遺伝子型1~6(2つ以上の関連亜型(例えば、1aおよび1b)を有する)に分類される。さらなる遺伝子型7~10および11も提案されているが、この分類の基準となる系統発生的根拠は疑問視されており、したがって、7、8、9および11型の単離菌は6型に、10型単離菌は3型に指定し直された(Lamballerie et al., J Gen Virol, 78(Pt 1):45-51(1997)参照)。主要遺伝子型は、NS-5領域において配列決定した場合、55~72%(平均64.5%)の配列類似性を有するものであると定義され、型内の亜型は75%~86%(平均80%)の類似性を有するものであると定義されている(Simmonds et al., J Gen Virol, 75(Pt 5):1053-1061(1994)参照)。

【0387】

併用療法

別の実施形態では、HCV感染を処置または予防するための本発明の方法に、さらに、2'-置換ヌクレオシド誘導体でない1種類以上のさらなる治療用薬剤の投与を含めてもよい。

【0388】

一実施形態において、該さらなる治療用薬剤は抗ウイルス剤である。

【0389】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は、免疫調節剤、例えば免疫抑制剤である。

【0390】

したがって、一実施形態において、本発明は、患者に：(i)少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体(これは、2種類以上の異なる2'-置換ヌクレオシド誘導体を含むものであってもよい)、またはその薬学的に許容され得る塩、および(ii)2'-置換ヌクレオシド誘導体以外の少なくとも1種類のさらなる治療用薬剤を投与することを含み、投与される量は総合でウイルス感染の処置または予防に有効である、患者のウイルス感染を処置するための方法を提供する。

【0391】

本発明の併用療法を患者に施与する場合、治療用薬剤を含む該併用または医薬組成物もしくは組成物における該治療用薬剤は、任意の順序で、例えば、逐次、並行、一緒、同時などで投与され得る。かかる併用療法における種々の活性剤の量は、異なる量(異なる投薬量)であっても同じ量(同じ投薬量)であってもよい。したがって、非限定的な例示の目的で、2'-置換ヌクレオシド誘導体とさらなる治療用薬剤は、固定量(投薬量)で、単一の投薬単位内(例えば、カプセル剤、錠剤など)に存在させ得る。

【0392】

一実施形態において、少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体は、該さらなる治療用薬剤が予防効果または治療効果を奏している期間中に投与され、あるいはその逆である。

【0393】

別の実施形態では、少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体と該さらなる治療用薬剤は、かかる薬剤が単独療法としてウイルス感染を処置するために使用される場合に一般的に使用される用量で投与される。

【0394】

別の実施形態では、少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体と該さらなる治療用薬剤は、かかる薬剤が単独療法としてウイルス感染を処置するために使用される場合

10

20

30

40

50

に一般的に使用される用量よりも少ない用量で投与される。

【0395】

さらに別の実施形態では、少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体と該さらなる治療用薬剤は相乗的に作用し、かかる薬剤が単独療法としてウイルス感染を処置するために使用される場合に一般的に使用される用量よりも少ない用量で投与される。

【0396】

一実施形態では、少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体と該さらなる治療用薬剤を同じ組成物中に存在させる。一実施形態において、この組成物は経口投与に適したものである。別の実施形態では、この組成物は静脈内投与に適したものである。別の実施形態では、この組成物は皮下投与に適したものである。さらに別の実施形態では、この組成物は非経口投与に適したものである。

10

【0397】

本発明の併用治療方法を用いて処置または予防され得るウイルス感染およびウイルス関連障害としては、限定されないが、上記に挙げたものが挙げられる。

【0398】

一実施形態において、ウイルス感染はHCV感染である。

【0399】

少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体と該さらなる治療用薬剤は、相加的に作用するものであっても相乗的に作用するものであってもよい。相乗的併用により、併用療法において、1種類以上の薬剤をより少ない投薬量で、および／または1種類以上の薬剤をより少ない投与頻度で使用することが可能となり得る。1種類以上の薬剤の投薬量がより少なくなること、または投与頻度がより少なくなることにより、治療の有効性を低下させることなく治療毒性が低減され得る。

20

【0400】

一実施形態において、少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体と該さらなる治療用薬剤の投与により、これらの薬剤に対するウイルス感染の耐性が抑止され得る。

【0401】

本発明の組成物および方法において有用なさらなる治療用薬剤の非限定的な例としては、インターフェロン、免疫調節薬、ウイルス複製阻害薬、アンチセンス薬剤、治療用ワクチン、ウイルスポリメラーゼ阻害薬、ヌクレオシド阻害薬、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、ウイルスヘリカーゼ阻害薬、ビリオン生成阻害薬、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス合成阻害薬、抗体療法薬（モノクローナルまたはポリクローナル）、およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害の処置に有用な任意の薬剤が挙げられる。

30

【0402】

一実施形態において、該さらなる治療用薬剤はウイルスプロテアーゼ阻害薬である。

【0403】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はウイルス複製阻害薬である。

【0404】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV NS3プロテアーゼ阻害薬である。

40

【0405】

さらに別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV NS5Bポリメラーゼ阻害薬である。

【0406】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はヌクレオシド阻害薬である。

【0407】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はインターフェロンである。

【0408】

また別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCVレプリカーゼ阻害薬である。

【0409】

50

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はアンチセンス薬剤である。

【0410】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は治療用ワクチンである。

【0411】

さらなる実施形態では、該さらなる治療用薬剤はビリオン生成阻害薬である。

【0412】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は抗体療法薬である。

【0413】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV NS2阻害薬である。

【0414】

さらに別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV NS4A阻害薬である。

【0415】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV NS4B阻害薬である。

【0416】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV NS5A阻害薬である。

【0417】

また別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV NS3ヘリカーゼ阻害薬である。

【0418】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV IRES阻害薬である。

【0419】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV p7阻害薬である。

【0420】

さらなる実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV侵入阻害薬である。

【0421】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はHCV合成阻害薬である。

【0422】

一実施形態において、該さらなる治療用薬剤は、ウイルスプロテアーゼ阻害薬とウイルスポリメラーゼ阻害薬を含む。

【0423】

さらに別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は、ウイルスプロテアーゼ阻害薬と免疫調節剤を含む。

【0424】

また別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は、ポリメラーゼ阻害薬と免疫調節剤を含む。

【0425】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は、ウイルスプロテアーゼ阻害薬とヌクレオシドを含む。

【0426】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は、免疫調節剤とヌクレオシドを含む。

【0427】

一実施形態において、該さらなる治療用薬剤は、HCVプロテアーゼ阻害薬とHCVポリメラーゼ阻害薬を含む。

【0428】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は、ヌクレオシドとHCV NS5A阻害薬を含む。

【0429】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤は、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、免疫調節剤およびヌクレオシドを含む。

【0430】

10

20

30

40

50

さらなる実施形態では、該さらなる治療用薬剤は、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、ウイルスポリメラーゼ阻害薬および免疫調節剤を含む。

【0431】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤はリバビリンである。

【0432】

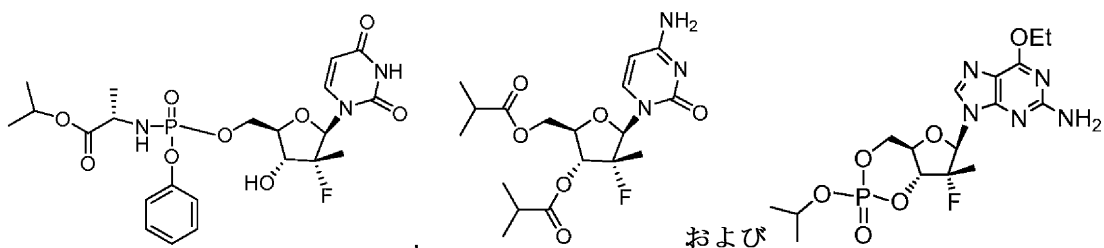
本発明の組成物および方法において有用なHCVポリメラーゼ阻害薬としては、限定されないが、VP-19744 (Wyeth/ViroPharma)、PSI-7851 (Pharmasset)、RG7128 (Roche/Pharmasset)、PSI-7977 (Pharmasset)、PSI-938 (Pharmasset)、PSI-879 (Pharmasset)、PSI-661 (Pharmasset)、PF-868554/filibuvir (Pfizer)、VCH-759/VX-759 (ViroChem Pharma/Vertex)、HCV-371 (Wyeth/ViroPharma)、HCV-796 (Wyeth/ViroPharma)、IDX-184 (Idenix)、IDX-375 (Idenix)、NM-283 (Idenix/Novartis)、GL-60667 (Genelabs)、JTK-109 (Japan Tobacco)、PSI-6130 (Pharmasset)、R1479 (Roche)、R-1626 (Roche)、R-7128 (Roche)、MK-0608 (Isis/Merck)、INX-8014 (Inhibitex)、INX-8018 (Inhibitex)、INX-189 (Inhibitex)、GS9190 (Gilead)、A-848837 (Abbott)、ABT-333 (Abbott)、ABT-072 (Abbott)、A-837093 (Abbott)、BI-207127 (Boehringer-Ingelheim)、BILB-1941 (Boehringer-Ingelheim)、MK-3281 (Merck)、VCH-222/VX-222 (ViroChem/Vertex)、VCH-916 (ViroChem)、VCH-716 (ViroChem)、GSK-71185 (Glaxo SmithKline)、ANA598 (Anadys)、GSK-625433 (Glaxo SmithKline)、XTL-2125 (XTL Biopharmaceuticals)、ならびにNi et al., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 7(4):446 (2004); Tan et al., Nature Reviews, 1:867 (2002); および Beaulieu et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 5:838 (2004) に開示されたものが挙げられる。

【0433】

本発明の組成物および方法において有用な他のHCVポリメラーゼ阻害薬としては、限定されないが、国際公開第08/082484号、同第08/082488号、同第08/083351号、同第08/136815号、同第09/032116号、同第09/032123号、同第09/032124号および同第09/032125号に開示されたもの；ならびに下記：

【0434】

【化132】



の化合物およびその薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0435】

本発明の組成物および方法において有用なインターフェロンとしては、限定されないが、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α con-1およびPEG-インターフェロン α コンジュゲートが挙げられる。「PEG-インターフェロン α コンジュゲート」は、PEG分子に共有結合させたインターフェロン α 分子である。例示的なPEG-インターフェロン α コンジュゲートとしては、インターフェロン α -2a (Roferon (商標), Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey) (ペグ化インターフェロン α -2aの形態 (例えば、商標名 Pegasys (商標) で販売))、インターフェロン α -2b (Intron (商標), Schering-Plough Corporation製) (ペグ化インターフェロン α -2bの形態 (例えば、商標名 PEG-Intron (商標) で販売, Schering-Plough Corporation製))、インターフェロン α -2b-XL (例えば、商標名 PEG-Intron (商標) で販売)、インターフェロン α -2c (Berofor Alpha (商標), Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)、PEG-インターフェロン λ (Bristol-Myers Squibbおよび ZymoGenetics)、インターフェロン α -2b α 融合ポリペプチド、ヒト血中タンパク質アルブミンと融合させたインターフェロン (Albiferon (商標), Human Genome Sciences)、オメガインターフェロン (Intarcia)、Locteron 制御放出インターフェロン (Biolex/OctoPlus)、Biomed-510 (オメガインターフェロン)、Peg-IL-29 (ZymoGenetics)、Locteron CR (Octoplus)、R-7025 (Roche)、IFN- α -2b-XL (Flamel Technologies)、ベレロホン (belerofon) (Nautilus) ならびに天然に存在するインターフェロン α のコンセンサス配列を調べることによって規定されるコンセンサスインターフェロン (Infergen (商標), Amgen, Thousand Oaks, California) が挙げられる。

【0436】

本発明の組成物および方法において有用な抗体療法剤としては、限定されないが、IL-10 に特異的な抗体 (例えば、米国特許出願公開第 2005/0101770 号に開示されたもの、ヒト IL-10 に対するヒト化モノクローナル抗体であるヒト化 12G8 (ヒト化 12G8 の軽鎖および重鎖をコードする核酸を含む) プラスミドは、American Type Culture Collection (ATCC) に、それぞれ、寄託番号 PTA-5923 および PTA-5922 として寄託) など) が挙げられる。

【0437】

本発明の組成物および方法において有用なウイルスプロテアーゼ阻害薬の例としては、限定されないが、HCV プロテアーゼ阻害薬が挙げられる。

【0438】

本発明の組成物および方法において有用な HCV プロテアーゼ阻害薬としては、限定されないが、米国特許第 7,494,988 号、同第 7,485,625 号、同第 7,449,447 号、同第 7,442,695 号、同第 7,425,576 号、同第 7,342,041 号、同第 7,253,160 号、同第 7,244,721 号、同第 7,205,330 号、同第 7,192,957 号、同第 7,186,747 号、同第 7,173,057 号、同第 7,169,760 号、同第 7,012,066 号、同第 6,914,122 号、同第 6,911,428 号、同第 6,894,072 号、同第 6,846,802 号、同第 6,838,475 号、同第 6,800,434 号、同第 6,767,991 号、同第 5,017,380 号、同第 4,933,443 号、同第 4,812,561 号および同第 4,634,697 号；米国特許出願公開第 20020068702 号、同第 20020160962 号、同第 20050119168 号、同第 20050176648 号、同第 20050209164 号、同第 20050249702 号および同第 20070042968 号；ならびに国際公開第 03/006490 号、同第 03/087092

号、同第04/092161号および同第08/124148号に開示されたものが挙げられる。

【0439】

本発明の組成物および方法において有用なさらなるHCVプロテアーゼ阻害薬としては、限定されないが、VX-950 (Telaprevir, Vertex)、VX-500 (Vertex)、VX-813 (Vertex)、VBY-376 (Virobay)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、TMC-435 (Medivir/Tibotec)、ABT-450 (Abbott/Enanta)、TMC-435350 (Medivir)、RG7227 (Danoprevir, InterMune/Roche)、EA-058 (Abbott/Enanta)、EA-063 (Abbott/Enanta)、GS-9256 (Gilead)、IDX-320 (Idenix)、ACH-1625 (Achillion)、ACH-2684 (Achillion)、GS-9132 (Gilead/Achillion)、ACH-1095 (Gilead/Achillion)、IDX-136 (Idenix)、IDX-316 (Idenix)、ITMN-8356 (InterMune)、ITMN-8347 (InterMune)、ITMN-8096 (InterMune)、ITMN-7587 (InterMune)、BMS-650032 (Bristol-Myers Squibb)、VX-985 (Vertex) および PHX1766 (Phenomix) が挙げられる。

10

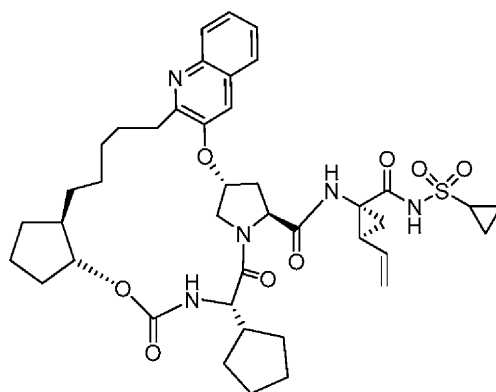
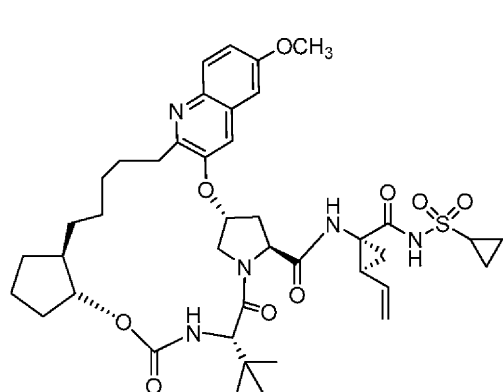
【0440】

本発明の組成物および方法において有用なHCVプロテアーゼ阻害薬のさらなる例としては、限定されないが、下記：

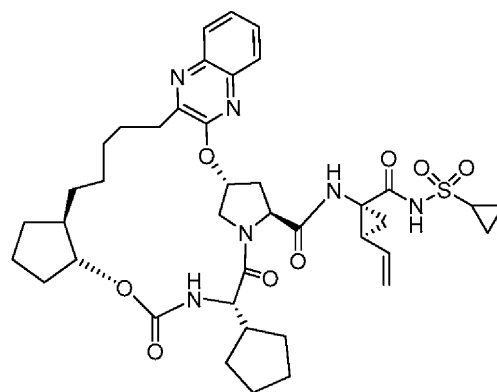
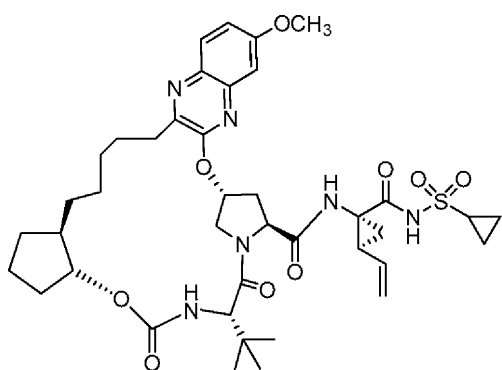
20

【0441】

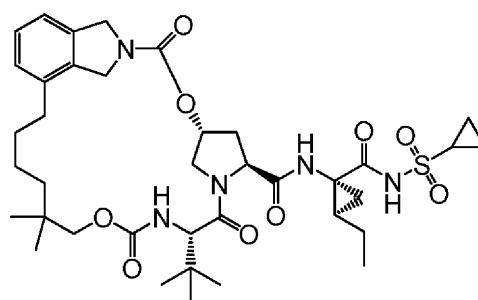
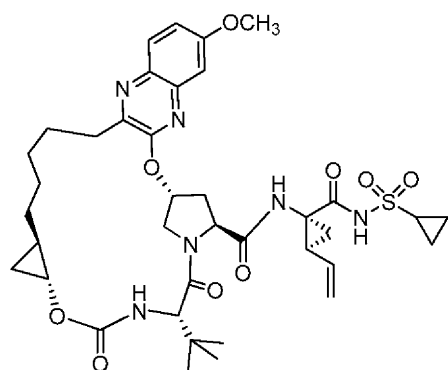
【化133】



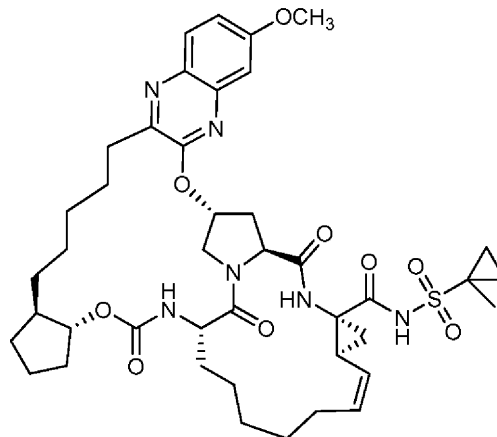
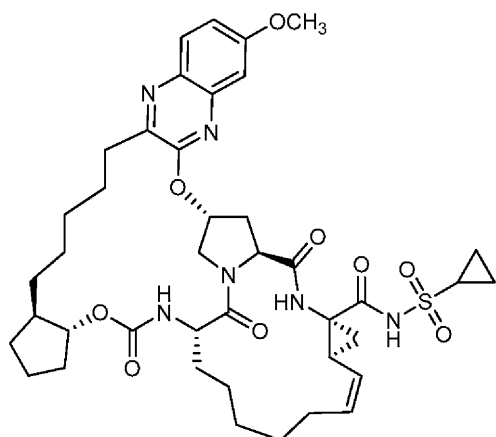
30



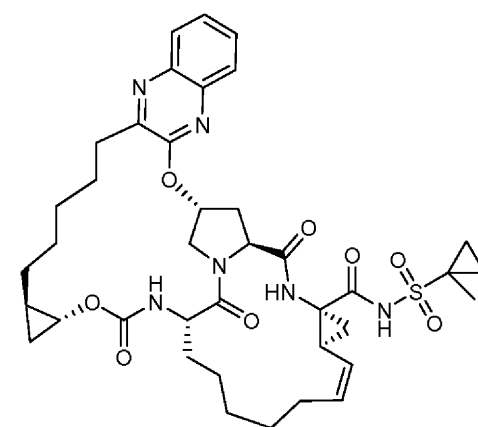
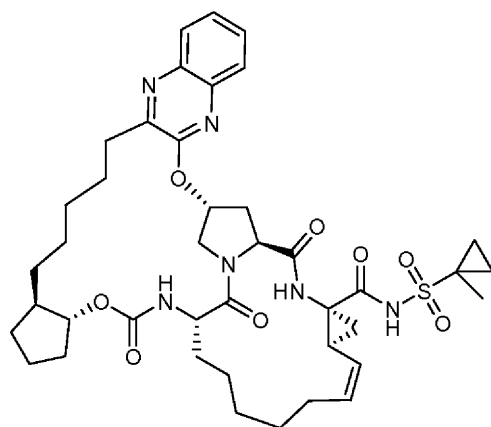
40



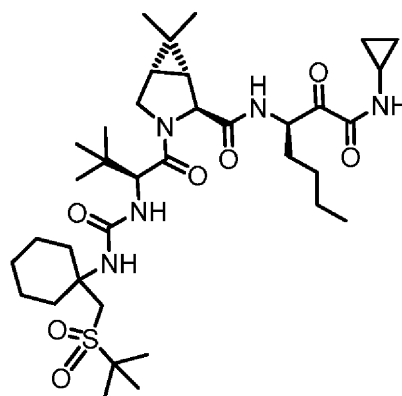
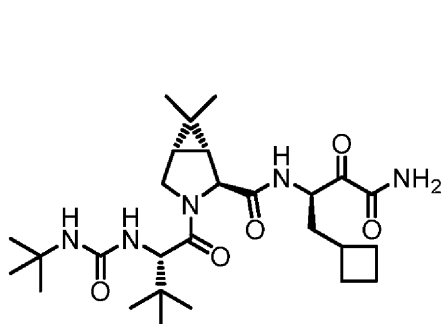
10



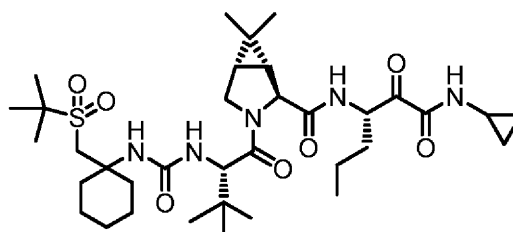
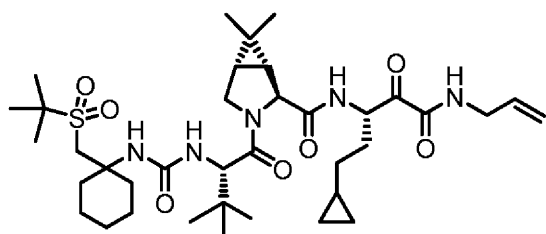
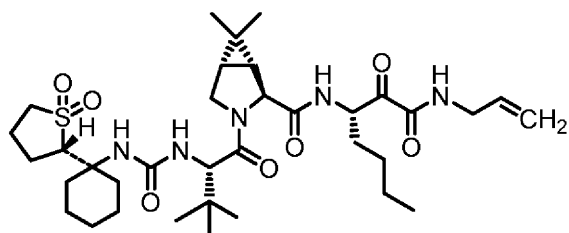
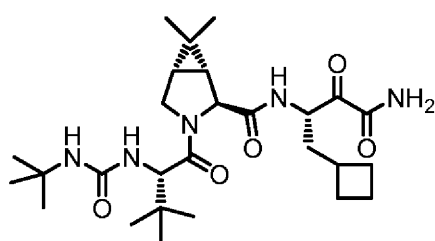
20



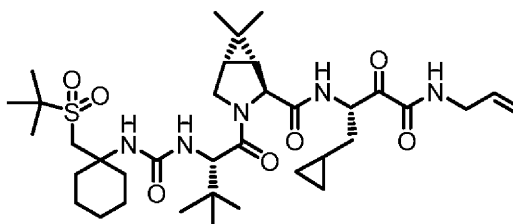
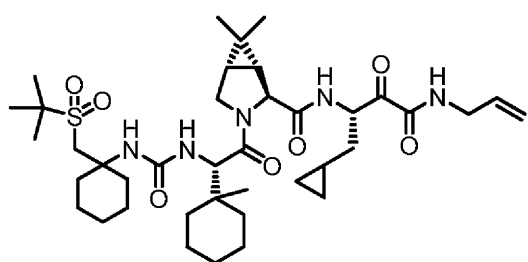
30



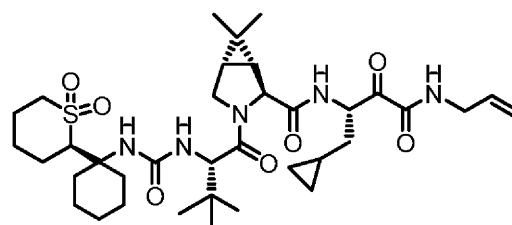
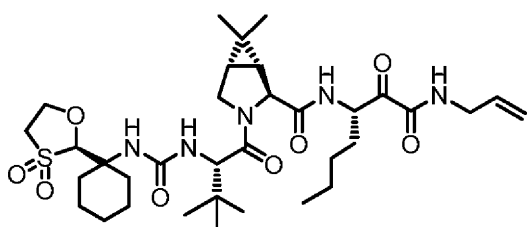
40



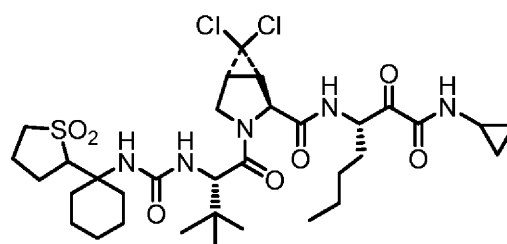
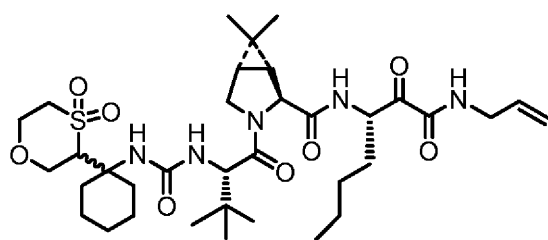
10



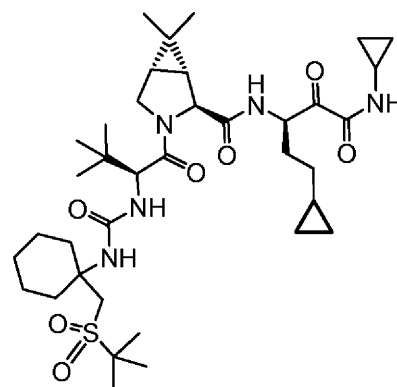
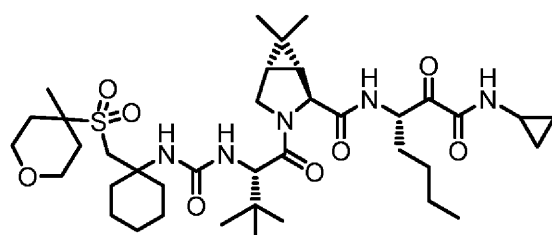
20

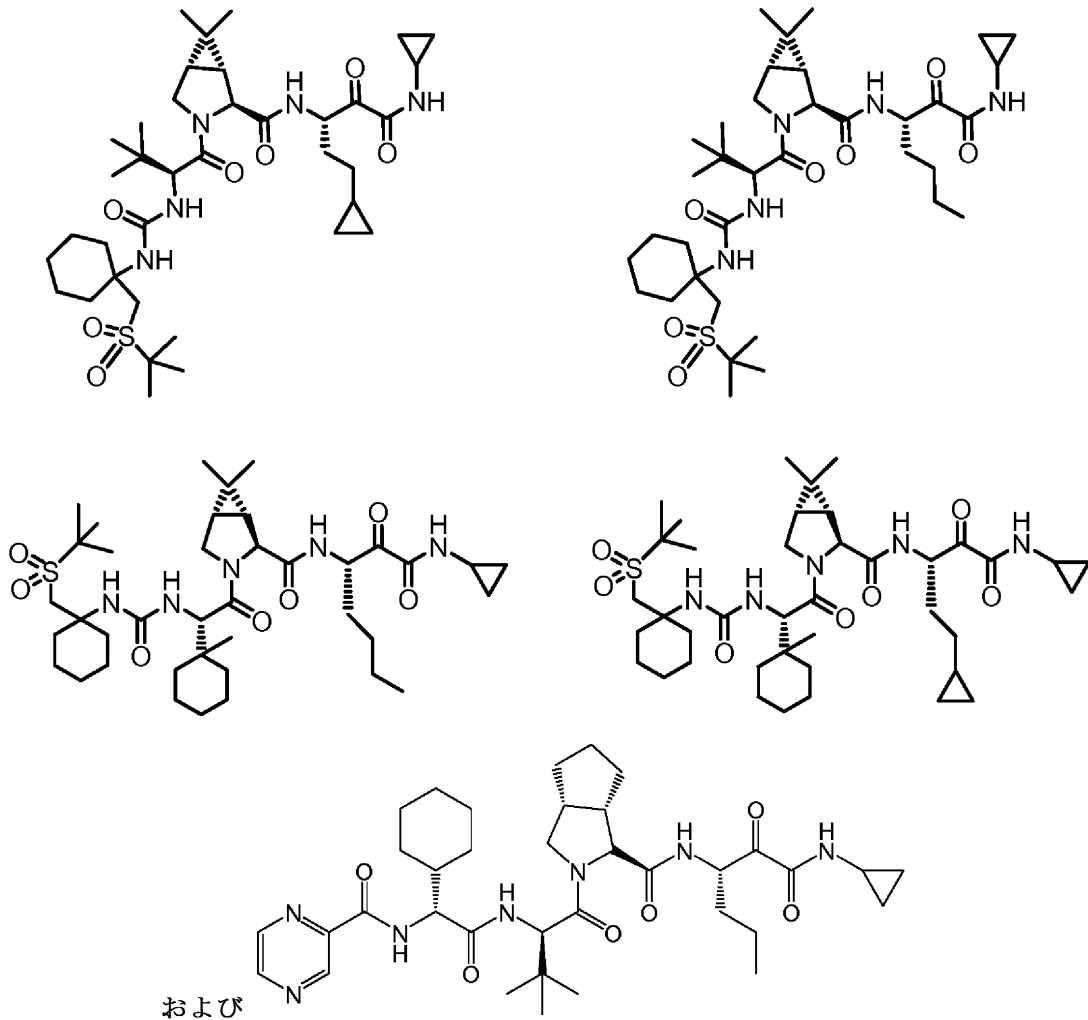


30



40





10

20

および

の化合物およびその薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

【0442】

30

本発明の組成物および方法において有用なウイルス複製阻害薬としては、限定されないが、HCVレプリカーゼ阻害薬、IRES阻害薬、NS4A阻害薬、NS3ヘリカーゼ阻害薬、NS5A阻害薬、NS5B阻害薬、リバビリン、AZD-2836 (Astra Zeneca)、ビラミジン、A-831 (Arrow Therapeutics)、EDP-239 (Enanta)、ACH-2928 (Achillion)、GS-5885 (Gilead)；アンチセンス薬剤または治療用ワクチンが挙げられる。

【0443】

本発明の組成物および方法において第2のさらなる治療用薬剤として有用なウイルス侵入阻害薬としては、限定されないが、PRO-206 (Progenics)、REP-9C (REPLICOR)、SP-30 (Samaritan Pharmaceuticals) および ITX-5061 (iTherx) が挙げられる。

40

【0444】

本発明の組成物および方法において有用な (useful in the useful in) HCV NS4A阻害薬としては、限定されないが、米国特許第7,476,686号および同第7,273,885号；米国特許出願公開第20090022688号；ならびに国際公開第2006/019831号および同第2006/019832号に開示されたものが挙げられる。本発明の組成物および方法において第2のさらなる治療用薬剤として有用なさらなるHCV NS4A阻害薬としては、限定されないが、AZD2836 (Astra Zeneca)、ACH-1095 (Achillion) および ACH-806 (Achillion) が挙げられる。

50

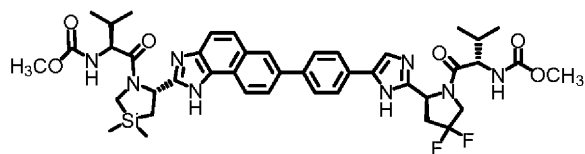
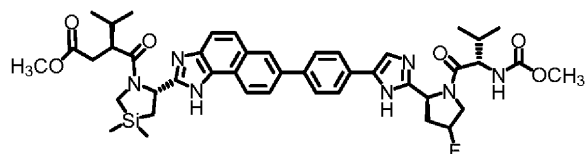
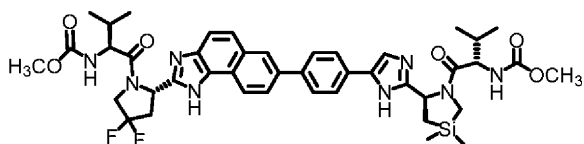
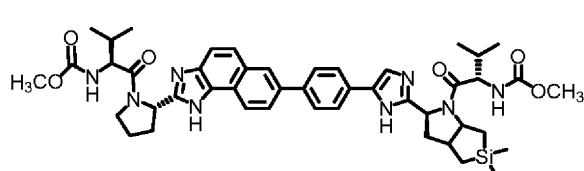
【0445】

本発明の組成物および方法において有用なHCV NS5A阻害薬としては、限定されないが、ACH-2928 (Achillon)、A-832 (Arrow Therapeutics)、AZD-7295 (Astra Zeneca/Arrow)、GS-5885 (Gilead)、PPI-461 (Presidio)、PPI-1301 (Presidio)、BMS-824383 (Bristol-Myers Squibb) およびBMS-790052 (Bristol-Myers Squibb) が挙げられる。本発明の組成物および方法において第2のさらなる治療用薬剤として有用なさらなるHCV NS4A阻害薬としては、限定されないが、国際公開第2010/111483号に開示されたものならびに下記：

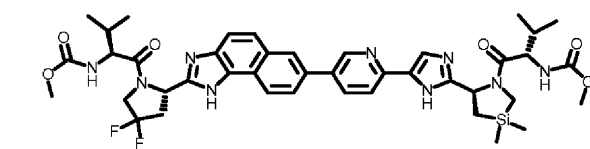
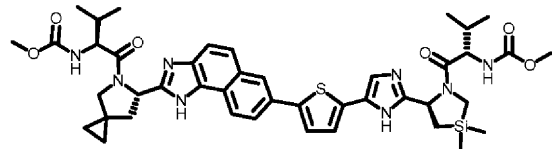
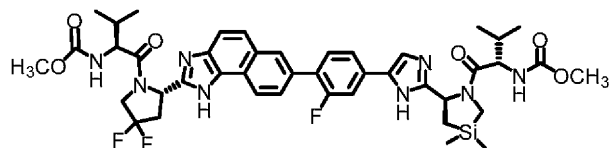
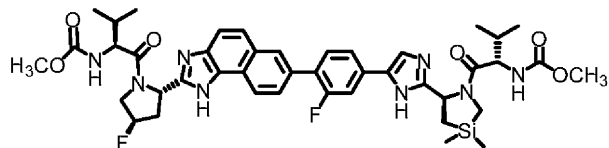
【0446】

【化134】

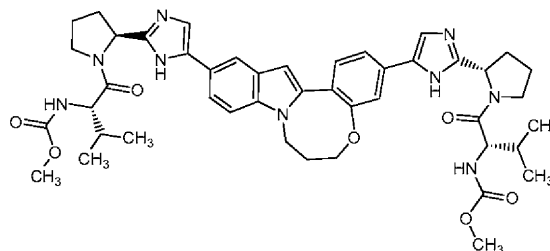
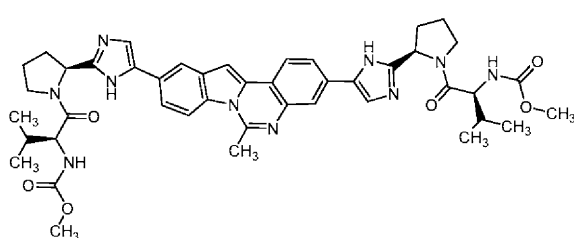
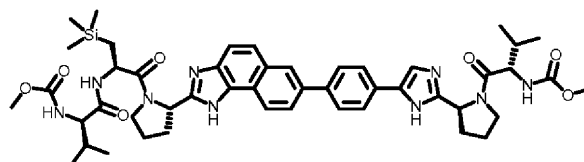
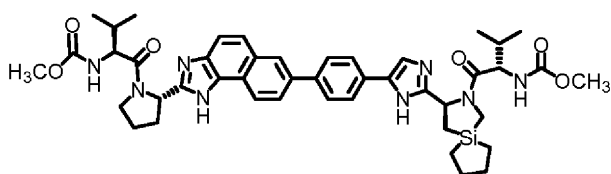
10



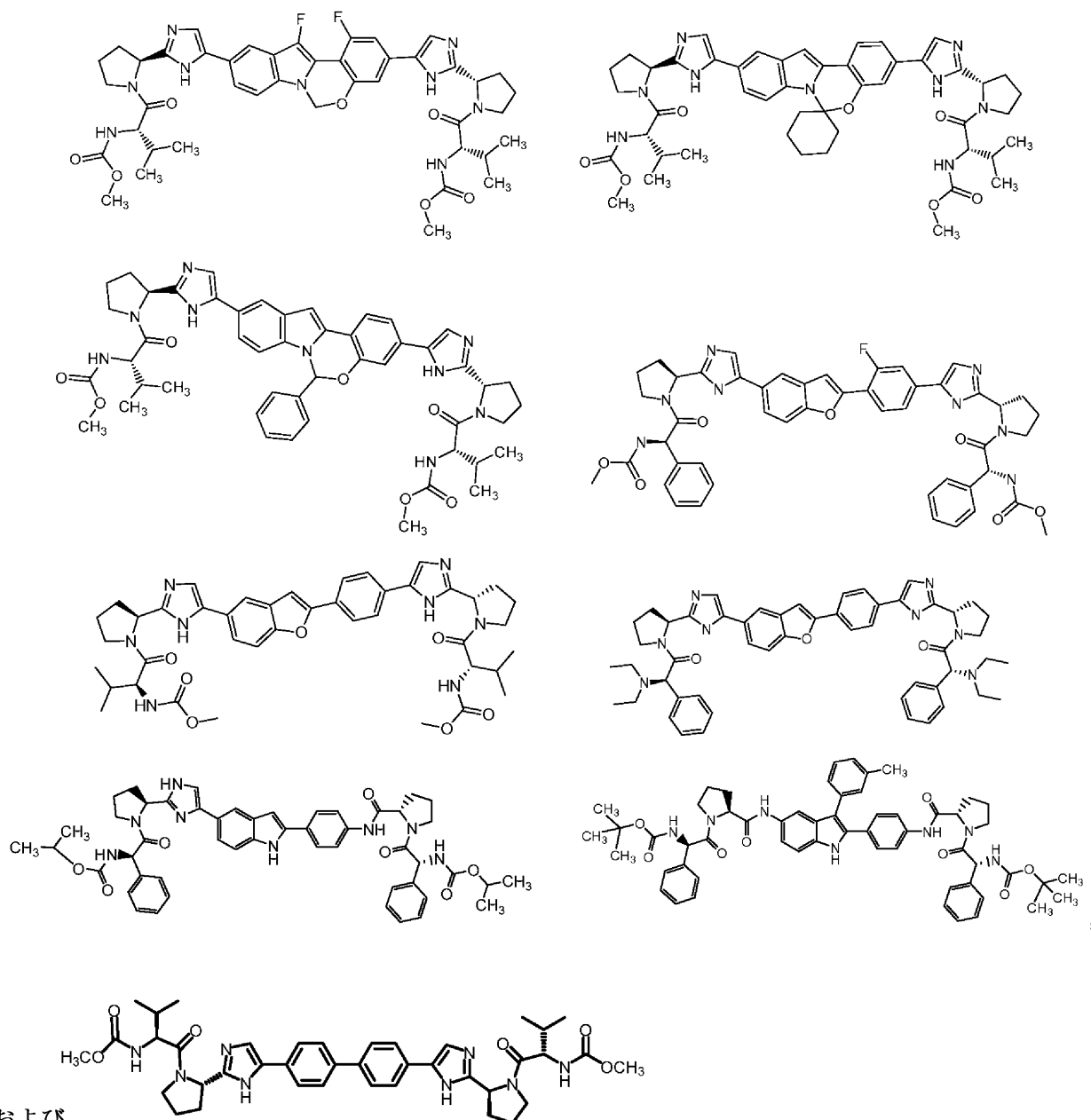
20



30



40



の化合物およびその薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

【0447】

本発明の組成物および方法において有用なHCVレプリカーゼ阻害薬としては、限定されないが、米国特許出願公開第20090081636号に開示されたものが挙げられる。

【0448】

本発明の組成物および方法において有用な治療用ワクチンとしては、限定されないが、IC41 (Intercell Novartis)、CSL123 (Chiron/CSL)、GI 5005 (Globeimmune)、TG-4040 (Transgene)、GNI-103 (GENimmune)、Hepavaxx C (Virex Medical)、ChronVac-C (Inovio/Tripep)、PevipROTM (Pevion Biotect)、HCV/MF59 (Chiron/Novartis)、MBL-HCV1 (MassBiologics)、GI-5005 (GlobeImmune)、CT-011 (CureTech/Teva) および Civa cir (NABI) が挙げられる。

【0449】

10

20

30

40

50

本発明の組成物および方法において有用なさらなる治療用薬剤のさらなる例としては、限定されないが、リトナビル (Abbott)、TT033 (Benitec/Tacere Bio/Pfizer)、Sirna-034 (Sirna Therapeutics)、GNI-104 (GENimmune)、GI-5005 (GlobelImmune)、IDX-102 (Idenix)、Levovirin (商標) (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California); Humax (Genmab)、ITX-2155 (Ithrex/Novartis)、PRO 206 (Progenics)、Hepacide-I (NanoVirocides)、MX3235 (Migenix)、SCY-635 (Scynexis); KPE02003002 (Kemin Pharma)、Lenocta (VioQuest Pharmaceuticals)、IET-インターフェロン増強療法薬 (Interferon Enhancing Therapy) (Transition Therapeutics)、Zadaxin (SciClone Pharma)、VP 50406 (商標) (Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania); タリバピリン (Valeant Pharmaceuticals); ニタゾキサニド (Romark); Debio 025 (Debiopharm); GS-9450 (Gilead); PF-4878691 (Pfizer); ANA773 (Anadys); SCV-07 (SciClone Pharmaceuticals); NIM-881 (Novartis); ISIS 14803 (商標) (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California); Heptazyme (商標) (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado); Thymosin (商標) (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California); Maxamine (商標) (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California); NKB-122 (JenKen Bioscience Inc., North Carolina); Alinia (Romark Laboratories)、INFORM-1 (R7128とITMN-191の組合せ); およびミコフェノール酸モフェチル (Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey) が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0450】

HCV感染の処置または予防のための本発明の併用療法において使用される該他の薬剤の用量および投薬レジメンは、担当医師によって、添付文書において承認された用量および投薬レジメン; 患者の年齢、性別および一般健康状態; ならびにウイルス感染または関連疾患もしくは障害の型および重症度を考慮して決定され得る。併用して投与する場合、2'-置換ヌクレオシド誘導体と該他の薬剤は同時に投与してもよく (すなわち、同じ組成物で、または別々の組成物で一方の直後に他方)、逐次投与してもよい。これは、併用する成分を異なる投与スケジュールで投与する (例えば、一成分は1日1回投与し、別の成分は6時間毎に投与する) 場合、または好ましい医薬組成物が異なる (例えば、一成分は錠剤であり、一成分はカプセル剤である) 場合、特に有用である。したがって、別々の投薬形態を含むキットが好都合である。

【0451】

一般的に、少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体の日投薬量の総量は単独で、または併用療法として投与する場合で1日あたり約1~約2500mgの範囲であり得るが、治療標的、患者および投与経路に応じて、必然的に変更が行われる。一実施形態において、投薬量は約10~約1000mg/日であり、単回用量または2~4回の分割用量で投与される。別の実施形態では、投薬量は約1~約500mg/日であり、単回用量または2~4回の分割用量で投与される。さらに別の実施形態では、投薬量は約1~約100mg/日であり、単回用量または2~4回の分割用量で投与される。また別の実施形態では、投薬量は約1~約50mg/日であり、単回用量または2~4回の分割用量で投与される。別の実施形態では、投薬量は約500~約1500mg/日であり、単回用

量または2～4回の分割用量で投与される。さらに別の実施形態では、投薬量は約500～約1000mg/日であり、単回用量または2～4回の分割用量で投与される。また別の実施形態では、投薬量は約100～約500mg/日であり、単回用量または2～4回の分割用量で投与される。

【0452】

一実施形態において、該さらなる治療用薬剤がINTRON-Aインターフェロン α 2b (Schering-Plough Corp. から市販)である場合、この薬剤は、最初の処置で、3MIU (12mcg) / 0.5mL / TIWで24週間または48週間、皮下注射によって投与される。

【0453】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤がPEG-INTRONインターフェロン α 2bペグ化型 (Schering-Plough Corp. から市販)である場合、この薬剤は、1.5mcg/kg/週で、40～150mcg/週の範囲内で少なくとも24週間、皮下注射によって投与される。

【0454】

別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤がROFERON Aインターフェロン α 2a (Hoffmann-La Rocheから市販)である場合、この薬剤は、3MIU (11.1mcg/mL) / TIWで少なくとも48～52週間、あるいはまた、6MIU / TIWで12週間、続いて3MIU / TIWで36週間、皮下または筋肉内注射によって投与される。

【0455】

さらに別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤がPEGASUSインターフェロン α 2aペグ化型 (Hoffmann-La Rocheから市販)である場合、この薬剤は、180mcg/mLまたは180mcg / 0.5mLで週1回、少なくとも24週間、皮下注射によって投与される。

【0456】

また別の実施形態では、該さらなる治療用薬剤がINFERGENインターフェロン α con-1 (Amgenから市販)である場合、この薬剤は、最初の処置では9mcg / TIWで24週間 (is 24 weeks)、非応答または再発の処置では15mcg / TIWで24週間、皮下注射によって投与される。

【0457】

さらなる実施形態では、該さらなる治療用薬剤がリバビリン (REBETOLリバビリンとしてSchering-Ploughから、またはCOPEGUSリバビリンとしてHoffmann-La Rocheから市販)である場合、この薬剤は、約600～約1400mg/日の日投薬量で少なくとも24週間投与される。

【0458】

一実施形態において、本発明の1種類以上の化合物は、インターフェロン、免疫調節薬、ウイルス複製阻害薬、アンチセンス薬剤、治療用ワクチン、ウイルスポリメラーゼ阻害薬、ヌクレオシド阻害薬、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、ウイルスヘリカーゼ阻害薬、ウイルスポリメラーゼ阻害薬、ビリオン生成阻害薬、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス合成阻害薬、抗体療法薬 (モノクローナルまたはポリクローナル)、およびRNA依存性ポリメラーゼ関連障害の処置に有用な任意の薬剤から選択される1種類以上のさらなる治療用薬剤とともに投与される。

【0459】

別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、HCVプロテアーゼ阻害薬、HCVポリメラーゼ阻害薬、HCV複製阻害薬、ヌクレオシド、インターフェロン、ペグ化インターフェロンおよびリバビリンから選択される1種類以上のさらなる治療用薬剤とともに投与される。併用療法は、これらのさらなる治療用薬剤の任意の組合せを含むものであり得る。

【0460】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vプロテアーゼ阻害薬、インターフェロン、ペグ化インターフェロンおよびリバビリンから選択される1種類のさらなる治療用薬剤とともに投与される。

【0461】

さらに別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vプロテアーゼ阻害薬、H C V複製阻害薬、ヌクレオシド、インターフェロン、ペグ化インターフェロンおよびリバビリンから選択される2種類のさらなる治療用薬剤とともに投与される。

【0462】

別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vプロテアーゼ阻害薬およびリバビリンとともに投与される。別の具体的な実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、ペグ化インターフェロンおよびリバビリンとともに投与される。

10

【0463】

別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vプロテアーゼ阻害薬、H C V複製阻害薬、ヌクレオシド、インターフェロン、ペグ化インターフェロンおよびリバビリンから選択される3種類のさらなる治療用薬剤とともに投与される。

【0464】

一実施形態において、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vポリメラーゼ阻害薬、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、インターフェロンおよびウイルス複製阻害薬から選択される1種類以上のさらなる治療用薬剤とともに投与される。別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vポリメラーゼ阻害薬、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、インターフェロンおよびウイルス複製阻害薬から選択される1種類以上のさらなる治療用薬剤とともに投与される。別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vポリメラーゼ阻害薬、H C V N S 5 A阻害薬、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、インターフェロンおよびリバビリンから選択される1種類以上のさらなる治療用薬剤とともに投与される。

20

【0465】

一実施形態において、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vポリメラーゼ阻害薬、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、インターフェロンおよびウイルス複製阻害薬から選択される1種類のさらなる治療用薬剤とともに投与される。別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物はリバビリンとともに投与される。

【0466】

一実施形態において、本発明の1種類以上の化合物は、H C Vポリメラーゼ阻害薬、ウイルスプロテアーゼ阻害薬、インターフェロンおよびウイルス複製阻害薬から選択される2種類のさらなる治療用薬剤とともに投与される。

30

【0467】

別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、リバビリン、インターフェロンおよび別の治療用薬剤とともに投与される。

【0468】

別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、リバビリン、インターフェロンおよび別の治療用薬剤とともに投与され、該さらなる治療用薬剤は、H C Vポリメラーゼ阻害薬、ウイルスプロテアーゼ阻害薬およびウイルス複製阻害薬から選択される。

40

【0469】

さらに別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、リバビリン、インターフェロンおよびウイルスプロテアーゼ阻害薬とともに投与される。

【0470】

別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、リバビリン、インターフェロンおよびH C Vプロテアーゼ阻害薬とともに投与される。

【0471】

別の実施形態では、本発明の1種類以上の化合物は、リバビリン、インターフェロンおよびボセプレビルまたはテラプレビルとともに投与される。

【0472】

50

さらなる実施形態では、本発明の 1 種類以上の化合物は、リバビリン、インターフェロンおよび HCV ポリメラーゼ阻害薬とともに投与される。

【0473】

別の実施形態では、本発明の 1 種類以上の化合物は、ペグ化インターフェロン α およびリバビリンとともに投与される。

【0474】

組成物および投与

その活性により、2' -置換ヌクレオシド誘導体は、獣医学用およびヒト用の薬に有用である。上記のように、2' -置換ヌクレオシド誘導体は、HCV 感染の処置または予防を必要とする患者におけるその処置または予防に有用である。

【0475】

患者に投与する場合、2' -置換ヌクレオシド誘導体は、薬学的に許容され得る担体またはビヒクルを含む組成物の一成分として投与され得る。本発明は、有効量の少なくとも 1 種類の 2' -置換ヌクレオシド誘導体および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物および方法において、活性成分は、典型的には、意図される投与形態、すなわち、経口錠剤、カプセル剤（固形物充填型、半固形物充填型または液状物充填型のいずれか）、構成用粉末剤、経口ゲル剤、エリキシル剤、分散性顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤などに対して適切に選択され、かつ、慣用的な製薬実務に整合する好適な担体物質との混合状態で投与される。例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与では、活性薬物成分は、任意の経口用の無毒性の薬学的に許容され得る不活性な担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、マンニトール、エチルアルコール（液状形態）などと合わされ得る。固形形態の調製物としては、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。散剤および錠剤は、約 0.5 ～ 約 95 パーセントの本発明の組成物で構成され得る。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適した固形投薬形態として使用され得る。

【0476】

さらに、所望される場合または必要な場合は、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤もまた混合物中に組み込まれ得る。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖類、トウモロコシ甘味料、天然および合成のゴム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールならびにワックスが挙げられる。滑沢剤の中でも、このような投薬形態における使用には、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられ得る。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、グアガムなどが挙げられる。また、適切な場合は、甘味剤およびフレーバー剤ならびに保存料を含めてもよい。

【0477】

液状形態の調製物としては、液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられ、非経口注射のための水または水-プロピレングリコール溶液を含むものであり得る。

【0478】

また、液状形態の調製物としては、鼻腔内投与のための液剤も挙げられ得る。

【0479】

また、使用直前に経口投与または非経口投与のいずれかのための液状形態の調製物に変換されることが意図された固形形態の調製物も包含される。かかる液状形態としては、液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。

【0480】

坐剤の調製には、まず、低融点ワックス（脂肪酸グリセリドの混合物またはココアバターなど）を溶融させ、その内部に活性成分を攪拌によって均一に分散させる。次いで、溶融させた均一な混合物を簡便な大きさの鋳型内に注入し、放冷し、それにより固化させる。

【0481】

さらに、本発明の組成物は、治療効果（すなわち、抗ウイルス活性など）を最適化するために任意の1種類以上の成分または活性成分の速度制御放出をもたらすための徐放形態に製剤化してもよい。徐放に好適な投薬形態としては、活性成分が含浸された種々の崩壊速度の層または制御放出ポリマーマトリックスを含み、かかる含浸または封入多孔質ポリマーマトリックスを含む錠剤形態またはカプセル剤に成形された層錠剤が挙げられる。

【0482】

一実施形態において、1種類以上の2'-置換ヌクレオシド誘導体は経口投与される。

【0483】

別の実施形態では、1種類以上の2'-置換ヌクレオシド誘導体は静脈内投与される。

【0484】

一実施形態において、少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体を含む医薬調製物は単位投薬形態である。かかる形態では、調製物は、有効量の活性成分を含む単位用量に細分されている。

【0485】

該組成物は、それぞれ慣用的な混合、造粒またはコーティング方法に従って調製され得、本発明の組成物は、一実施形態において、重量または容量基準で約0.1%~約99%の2'-置換ヌクレオシド誘導体を含むものであり得る。種々の実施形態において、本発明の組成物は、一実施形態において、重量または容量基準で約1%~約70%または約5%~約60%の2'-置換ヌクレオシド誘導体を含むものであり得る。

【0486】

該調製物の単位用量中の2'-置換ヌクレオシド誘導体の量は約1mg~約2500mgの間で異なり得るか、または調整され得る。種々の実施形態において、該量は約10mg~約1000mg、1mg~約500mg、1mg~約100mg、および1mg~約100mgである。

【0487】

都合上、所望により日投薬量の総量を分けて1日のうちで分割して投与してもよい。一実施形態では、日投薬量を1回で投与する。別の実施形態では、日投薬量の総量を、24時間の間に2回の分割用量で投与する。別の実施形態では、日投薬量の総量を、24時間の間に3回の分割用量で投与する。さらに別の実施形態では、日投薬量の総量を、24時間の間に4回の分割用量で投与する。

【0488】

2'-置換ヌクレオシド誘導体の投与の量および頻度は、患者の年齢、体調および体格ならびに処置対象の症状の重症度などの要素を考慮して担当医師の判断に従って調節される。一般的に、2'-置換ヌクレオシド誘導体の日投薬量の総量は、1日あたり約0.1~約2000mgの範囲であるが、治療標的、患者および投与経路に応じて、必然的に変更が行われる。一実施形態において、投薬量は約1~約200mg/日であり、単回用量または2~4回の分割用量で投与される。別の実施形態では、投薬量は約10~約2000mg/日であり、単回用量または2~4回の分割用量で投与される。別の実施形態では、投薬量は約100~約2000mg/日であり、単回用量または2~4回の分割用量で投与される。さらに別の実施形態では、投薬量は約500~約2000mg/日であり、単回用量または2~4回の分割用量で投与される。

【0489】

本発明の組成物は、さらに、本明細書において上記のものから選択される1種類以上のさらなる治療用薬剤を含むものであり得る。したがって、一実施形態において、本発明は、(i)少なくとも1個の2'-置換ヌクレオシド誘導体またはその薬学的に許容され得る塩；(ii)2'-置換ヌクレオシド誘導体でない1種類以上のさらなる治療用薬剤；および(iii)薬学的に許容され得る担体を含む組成物であって、該組成物中のこれらの量が総合でHCV感染の処置に有効である組成物を提供する。

【0490】

一実施形態において、本発明は、式(I)の化合物および薬学的に許容され得る担体を

10

20

30

40

50

含む組成物を提供する。

【0491】

別の実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、薬学的に許容され得る担体、ならびにHCV抗ウイルス剤、免疫調節薬および抗感染剤からなる群より選択される第2の治療用薬剤を含む組成物を提供する。

【0492】

別の実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、薬学的に許容され得る担体、ならびに各々がHCV抗ウイルス剤、免疫調節薬および抗感染剤からなる群より独立して選択される2種類のさらなる治療用薬剤を含む組成物を提供する。

【0493】

キット

一態様において、本発明は、治療有効量の少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体または前記化合物の薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグ、および薬学的に許容され得る担体、ビヒクルまたは希釈剤を含むキットを提供する。

【0494】

別の態様において、本発明は、ある量の少なくとも1種類の2'-置換ヌクレオシド誘導体または前記化合物の薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、エステルもしくはプロドラッグと、ある量の上記の少なくとも1種類のさらなる治療用薬剤を含むキットであって、該2種類以上の活性成分の量によって所望の治療効果がもたらされるキットを提供する。一実施形態において、1種類以上の2'-置換ヌクレオシド誘導体と該1種類以上のさらなる治療用薬剤は同じ容器にて提供される。一実施形態では、1種類以上の2'-置換ヌクレオシド誘導体と該1種類以上のさらなる治療用薬剤は別々の容器にて提供される。

【0495】

本発明は、本実施例に開示した具体的な実施形態に限定されず、本実施例は、本発明のいくつかの態様の例示であることを意図し、機能的に等価である任意の実施形態が本発明の範囲に含まれる。実際、本明細書に図示および記載したものに加え、本発明の種々の変形例が当業者に自明となり、それらは添付の特許請求の範囲に含まれることを意図する。

【0496】

本明細書においていくつかの参考文献を挙げており、その全開示内容は引用により本明細書に組み込まれる。

【配列表】

2014515023000001.app

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/33017
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/08; A61K 31/34 (2012.01) USPC - 514/461 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) USPC: 514/461 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/430, 438, 449, 455, 763 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST, PGPB, USPT, EPAB, JPAB, Dialog Nucleoside derivative, antiviral, purine, fused, hepatitis		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/0265222 A1 (MACCOSS et al.) 15 November 2007 (15.11.2007) para [0039]-[0052]	1-5, 8, 11-13 and 17-18
Y	US 2010/0104532 A1 (CHEN et al.) 29 April 2010 (29.04.2010) para [0007], [0055]-[0060], [0065]-[0069], [0365], [0409]	1-5, 8, 11-13 and 17-18
Y	US 2010/0021425 A1 (BUTLER et al.) 28 Jan 2010 (28.01.2010) pg 13, col 2, 5th compound down	11-12
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 29 June 2012 (29.06.2012)		Date of mailing of the international search report 23 JUL 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/33017

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 6-7, 9-10, 14-16 and 19-26
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 19/10 (2006.01)	C 0 7 H 19/10	
C 0 7 H 19/20 (2006.01)	C 0 7 H 19/20	
C 0 7 H 19/11 (2006.01)	C 0 7 H 19/11	
C 0 7 H 19/213 (2006.01)	C 0 7 H 19/213	
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	
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/66 G	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 K 47/48	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,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,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ギリジャバルラバン, ビネイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ニヨロジ, エフ・ジョージ

アメリカ合衆国、インディアナ・46033、カーメル、ケイマン・コート・5448

(72)発明者 ボーゲン, ステファン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 バーマ, ビシヤル

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ベネット, フランク

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ケレクス, アンジェラ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 アラサツパン, アシヨク

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ビツサーニツスキ, ドミトリ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ダン, カン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 デビース, イアン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 オルセン, デビッド, ビー

アメリカ合衆国、ペンシルバニア・19486、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・770

(72)発明者 スタンフォード, アンドリユー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 バツカ, ジョセフ, ピー

中華人民共和国、シヤンハイ・200131、ワイガオチャオ・フリー・トレード・ゾーン、フートー・ジョーン・ロード・288、ビルディング・ナンバー・1

Fターム(参考) 4C057 BB02 CC02 CC03 CC04 CC05 DD01 DD03 LL17 LL21 LL24

LL36 LL40 LL44 LL48

4C076 CC35 EE23 EE41

4C084 AA02 AA19 AA23 BA37 BA44 CA59 DA22 NA14 ZA751 ZB032

ZB072 ZB331 ZB352 ZC201 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 EA17 EA18 MA01 MA02 MA03 MA04

MA05 NA14 ZA75 ZB33 ZC20 ZC75