

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6165848号
(P6165848)

(45) 発行日 平成29年7月19日 (2017. 7. 19)

(24) 登録日 平成29年6月30日 (2017. 6. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 H 19/10 (2006. 01)
A 6 1 P 1/16 (2006. 01)
A 6 1 P 31/14 (2006. 01)
A 6 1 K 47/54 (2017. 01)
C 0 7 H 19/207 (2006. 01)

C 0 7 H 19/10 C S P
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 31/14
A 6 1 K 47/54
C 0 7 H 19/207

請求項の数 22 (全 150 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-514134 (P2015-514134)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月21日 (2013. 5. 21)
 (65) 公表番号 特表2015-520767 (P2015-520767A)
 (43) 公表日 平成27年7月23日 (2015. 7. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/042104
 (87) 国際公開番号 W02013/177219
 (87) 国際公開日 平成25年11月28日 (2013. 11. 28)
 審査請求日 平成28年5月20日 (2016. 5. 20)
 (31) 優先権主張番号 61/650, 414
 (32) 優先日 平成24年5月22日 (2012. 5. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/695, 218
 (32) 優先日 平成24年8月30日 (2012. 8. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514297899
 イデニク ファーマシューティカルズ エ
 ルエルシー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2 1 4 1 ケンブリッジ フロア 4 ベ
 ント ストリート 3 2 0
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ベンジャミン アレクサンダー マイエス
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2 1 2 2 ボストン フランコニア スト
 リート 6 5

最終頁に続く

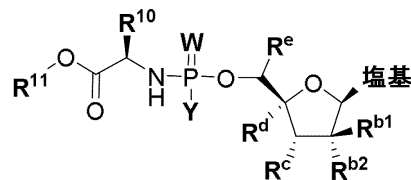
(54) 【発明の名称】 肝疾患のための D-アミノ酸化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (II) の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態：

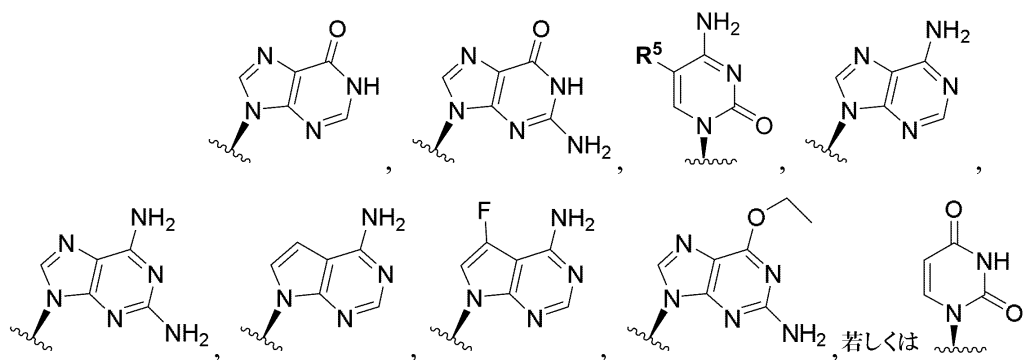
【化 1】



(II);

(式中、
 塩基は、

【化 2】



10

又はそれらの互変異性体であり、

R^5 は、水素、ハロゲン、又はメチルであり、

W は、 O であり、

Y は、 $-OR^1$ であり、かつ R^1 は、フェニルであり、

R^{b1} は、 $-CH_3$ であり、

R^{b2} は、 $-Cl$ であり、

R^{10} は、 $-CH_3$ であり、

R^{11} は、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -プロピル、ブチル、 n -ブチル、 t -ブチル、シクロペンチル、又はベンジルであり、

20

R^c は、 $-OH$ であり、

R^d は、 $-H$ であり、かつ

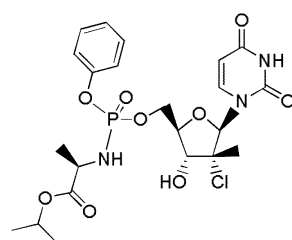
R^e は、 $-H$ である。)。

【請求項 2】

R^{11} が、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -プロピル、ブチル、 n -ブチル、 t -ブチル、又はシクロペンチルである、請求項1記載の化合物。

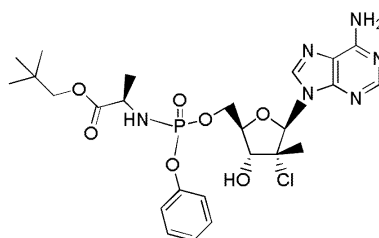
【請求項 3】

【化 3】



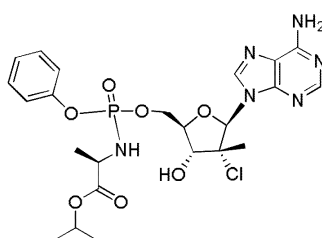
(40i)

10

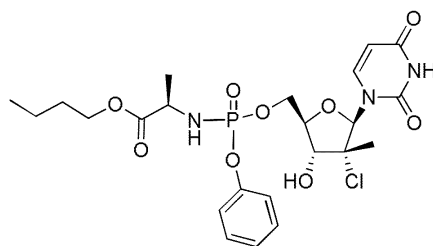


(81i)

20

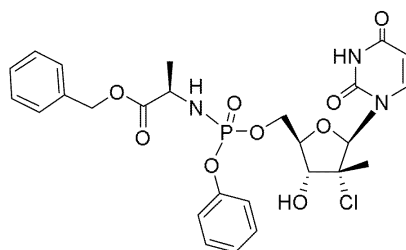


(92i)



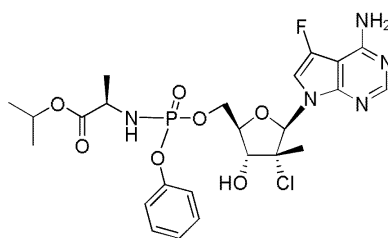
(202i)

10



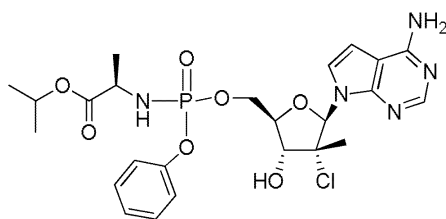
(205i)

20



(207i)

30

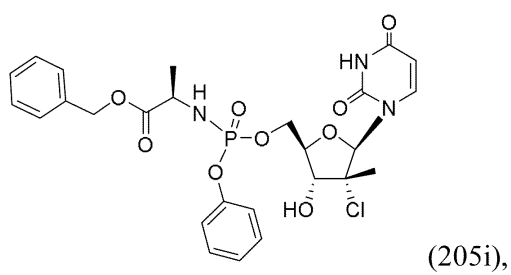
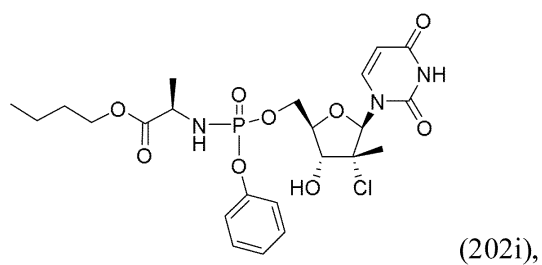
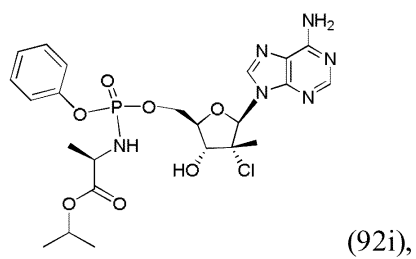
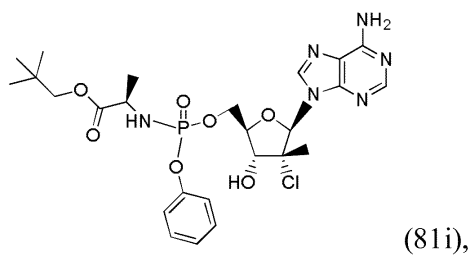
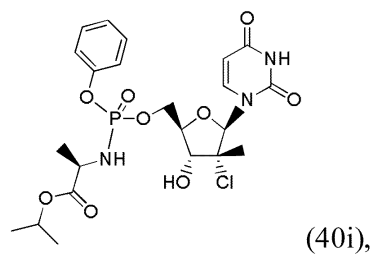


及び (208i);

又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

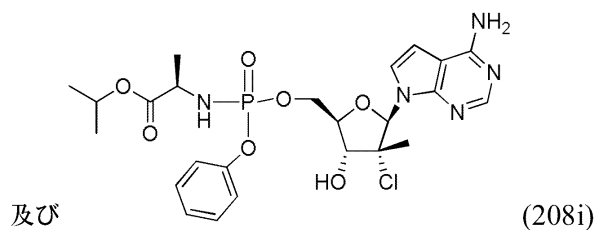
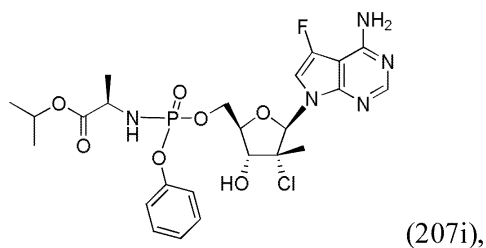
【化 4】



10

20

30



10

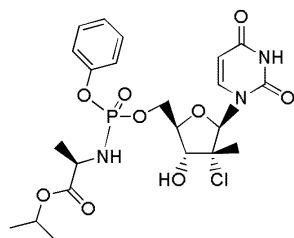
からなる群から選択される構造に従う、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

前記化合物が、以下の構造に従うか、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態である、請求項1記載の化合物：

【化5】

20



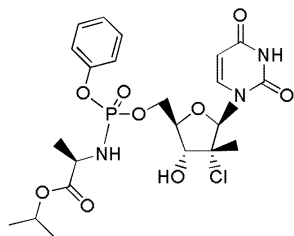
。

【請求項6】

30

以下の構造に従う、請求項5記載の化合物：

【化6】

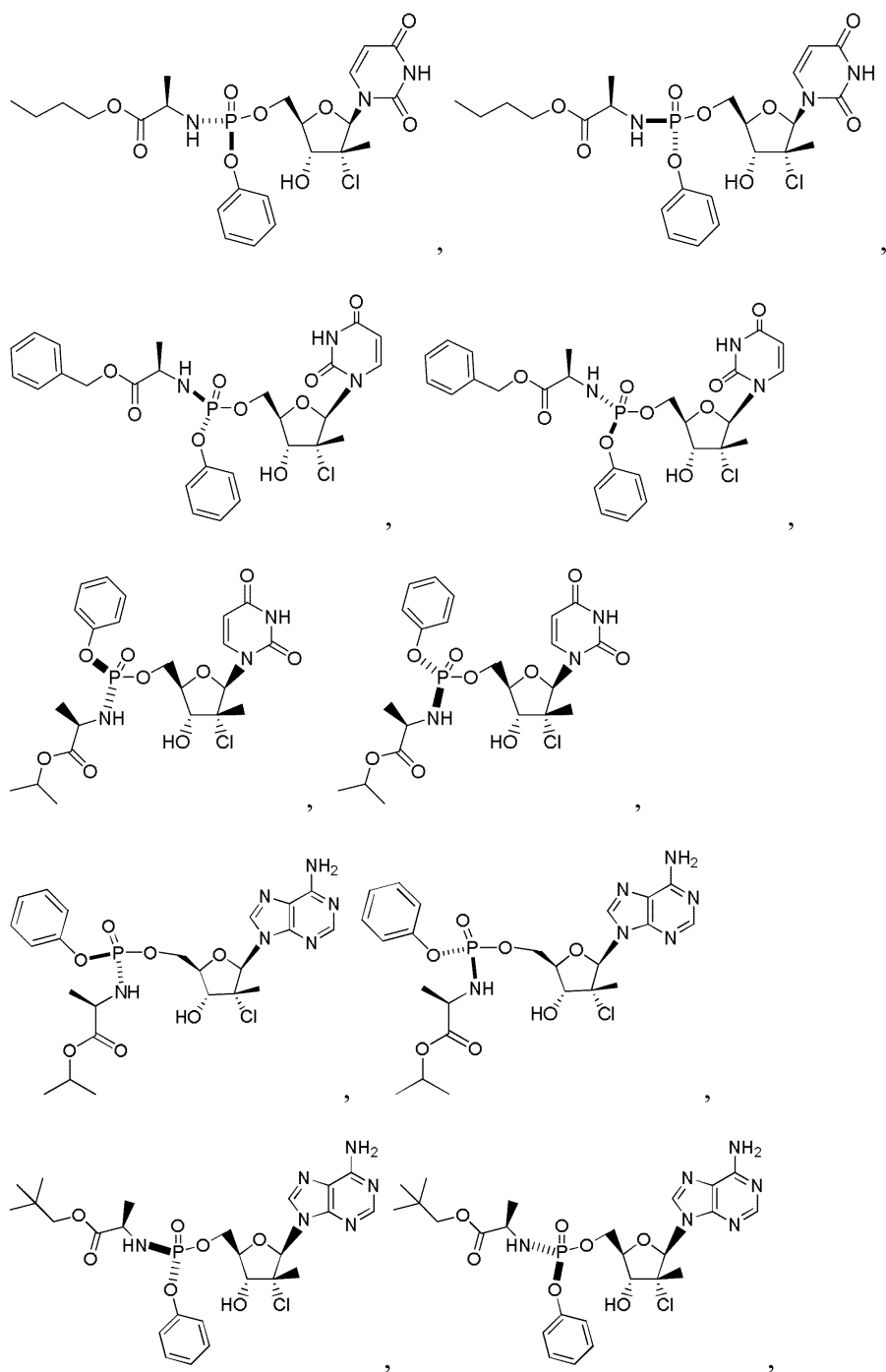


。

【請求項7】

40

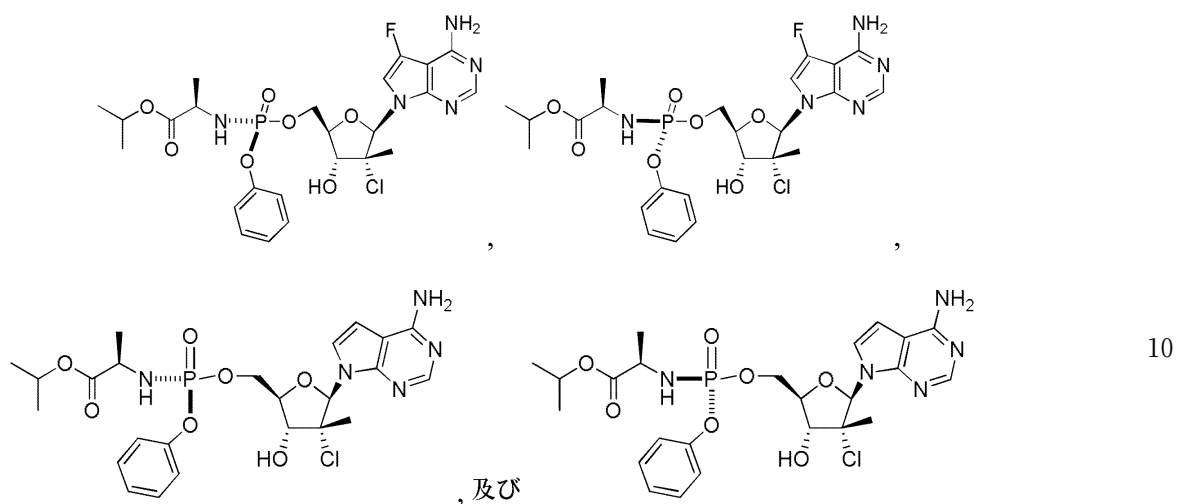
【化 7】



10

20

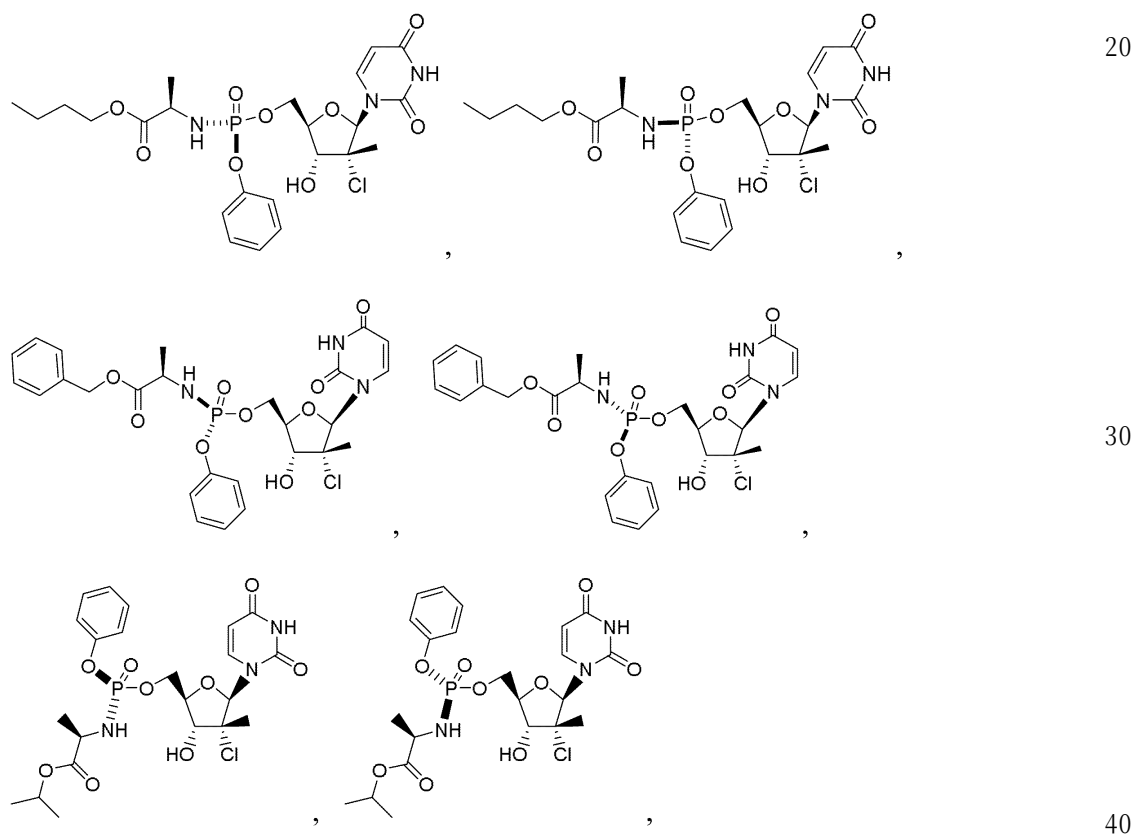
30

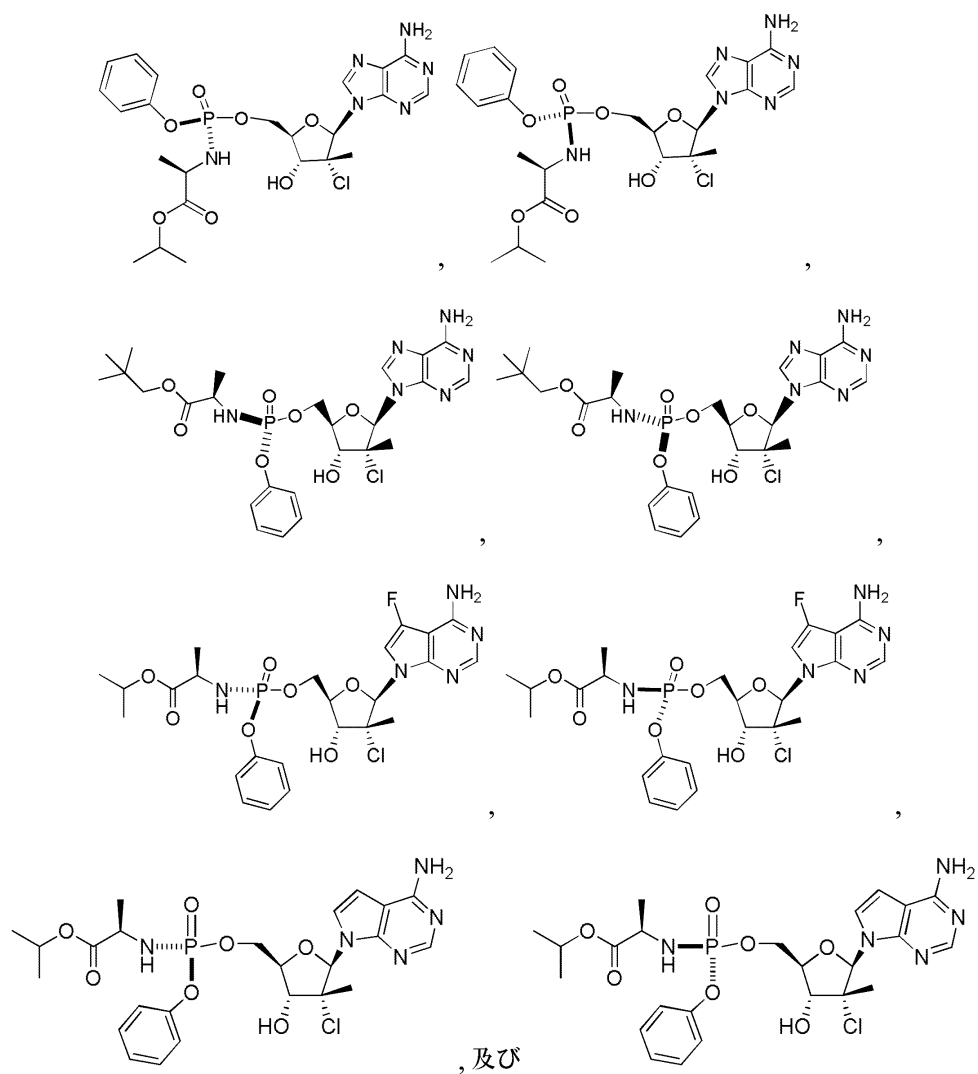


又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項 8】

【化 8】



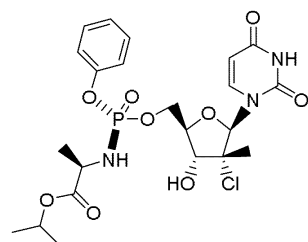


からなる群から選択される、請求項7記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、

【化 9】



又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態である、請求項1記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が、

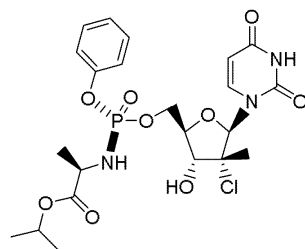
10

20

30

40

【化 1 0】



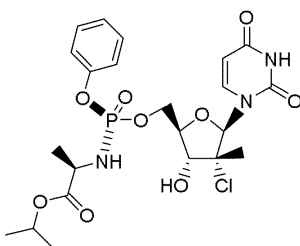
である、請求項9記載の化合物。

10

【請求項 1 1】

前記化合物が、

【化 1 1】



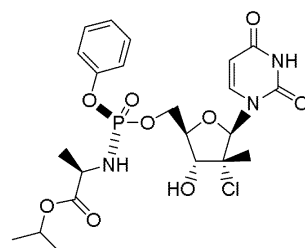
20

又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態である、請求項1記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記化合物が、

【化 1 2】



30

である、請求項11記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項1～12のいずれか1項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

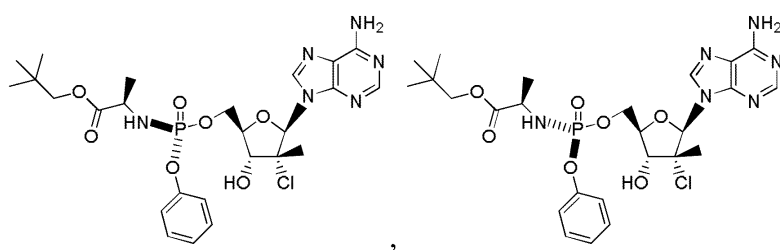
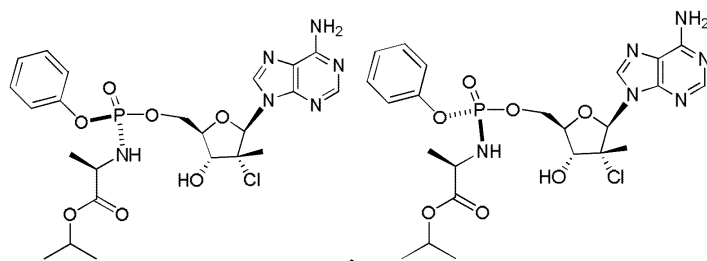
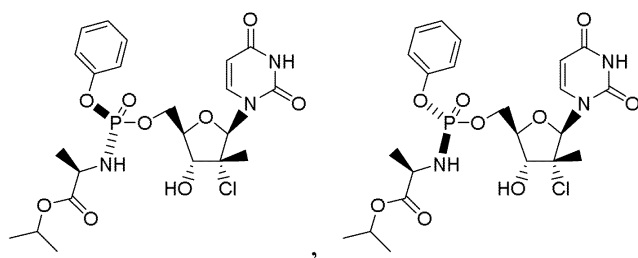
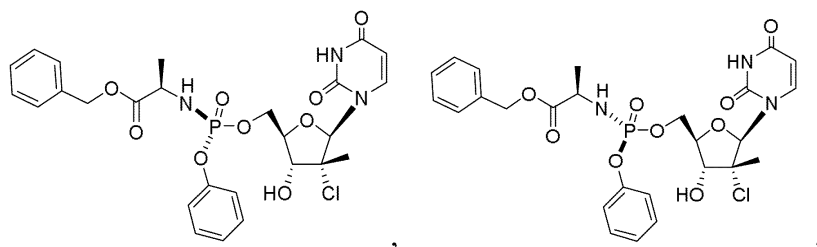
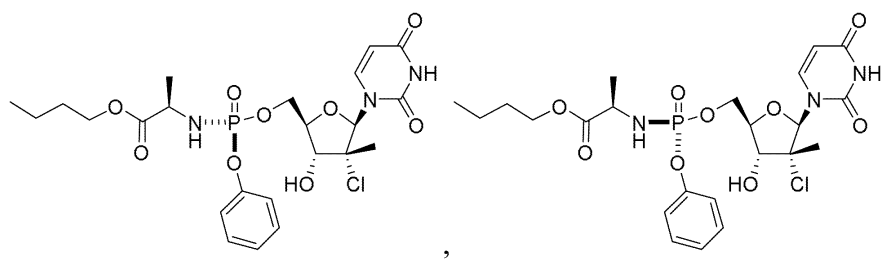
HCVに感染したヒトを治療するための、請求項13記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 5】

前記化合物が、

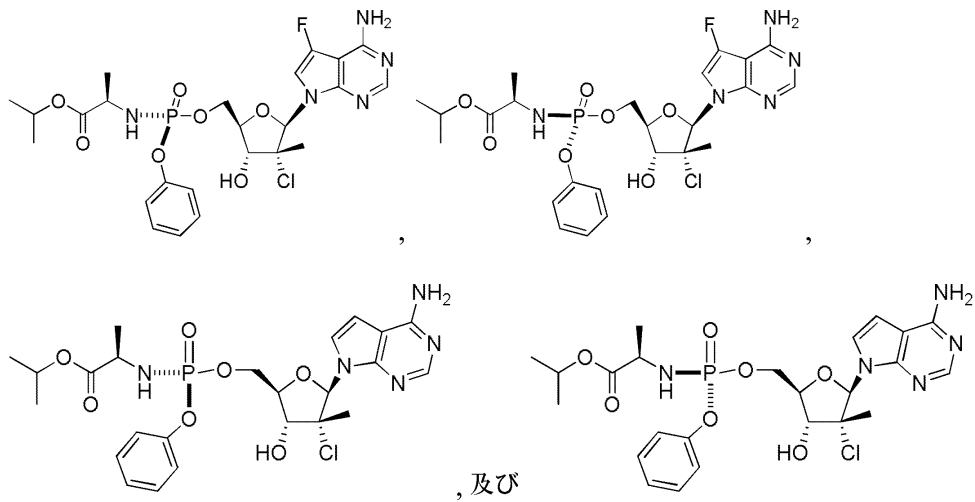
【化 1 3】



10

20

30

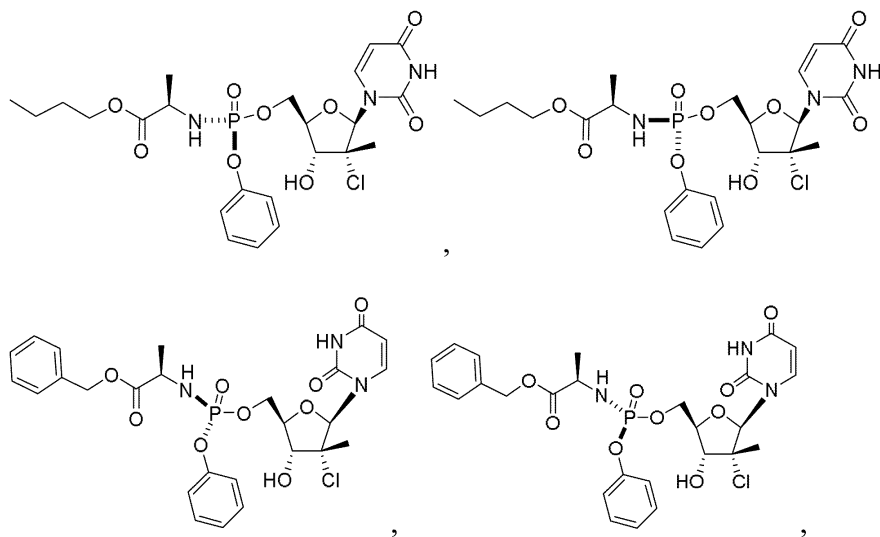


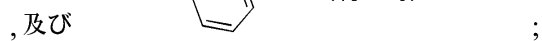
又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態からなる群から選択され、該化合物が、指定されたエナンチオマーであり、かつ前記組成物が、該指定されたエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記化合物が、

【化14】

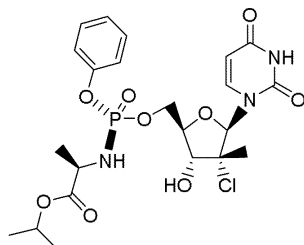




40

前記化合物が、

【化 1 5】

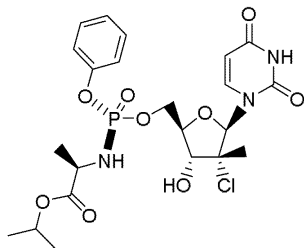


又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態であり、該化合物が、指定されたエナンチオマーであり、かつ前記組成物が、該指定されたエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記化合物が、

【化16】



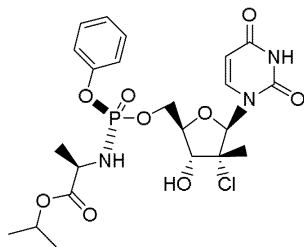
10

であり、該化合物が、指定されたエナンチオマーであり、かつ前記組成物が、該指定されたエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記化合物が、

【化17】



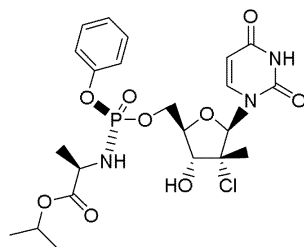
20

又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態であり、該化合物が、指定されたエナンチオマーであり、かつ前記組成物が、該指定されたエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記化合物が、

【化18】



30

40

であり、該化合物が、指定されたエナンチオマーであり、かつ前記組成物が、該指定されたエナンチオマーの立体異性体を実質的に含まない、請求項19記載の医薬組成物。

【請求項21】

C型肝炎ウイルスに感染したヒトの治療のための医薬の製造のための、請求項1～12のいずれか1項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、互変異性形態、若しくは多形形態、あるいは、請求項14～20のいずれか1項記載の組成物の使用。

【請求項22】

前記治療が、インターフェロン、ヌクレオチド類似体、ポリメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、侵入阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、シクロ

50

スポリン免疫阻害剤、NS4Aアンタゴニスト、NS4B-RNA結合阻害剤、ロックト核酸mRNA阻害剤、シクロフィリン阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される第二の抗ウイルス剤を、併用で、又は、交互に、さらに含む、請求項21記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(分野)

本明細書に提供されるのは、それを必要とする宿主におけるC型肝炎ウイルス感染などのウイルス感染を含む肝疾患及び肝疾病の治療で使用するための化合物、方法、及び医薬組成物である。ある実施態様において、例えば、ヒトにおけるHCV感染の治療に対する顕著な効力及びバイオアベイラビリティを示す、治療的ヌクレオシド類似体に結合したD-アミノ酸が提供される。

10

【背景技術】

【0002】

(背景)

C型肝炎ウイルス(HCV)は、世界的な慢性肝疾患の主な原因である(Boyer, N.らの文献、J. Hepatol. 32:98-112, 2000)。HCVは、進行の遅いウイルス感染を引き起こし、肝硬変及び肝細胞癌の主な原因である(Di Besceglie, A. M.及びBacon, B. R.の文献、Scientific American, Oct.: 80-85, 1999; Boyer, N.らの文献、J. Hepatol. 32:98-112, 2000)。約130,000,000~170,000,000人の慢性C型肝炎ウイルス感染者が存在し、毎年約350,000件のC型肝炎関連肝疾患による死亡が存在すると推定されている(C型肝炎ファクトシート、世界保健機構ファクトシート第164号、2011年6月)。慢性C型肝炎感染によって生じる肝硬変は、米国における年間8,000~12,000件の死亡の主な原因であり、HCV感染は、肝移植の主要な適応症である。

20

【0003】

HCV感染は、約75%の症例で慢性になり、多くの患者は、最初は無症状である。HCV感染の最初の症状は、多くの場合、慢性肝疾患の症状である。HCVによる慢性肝炎患者の約20~30%は肝硬変を発症するが、これには数十年かかることがある。HCVによる肝硬変の発症は、肝細胞癌のリスクも増大させる(メルクマニユアルオンライン版(The Merck Manual Online)、慢性肝炎(Chronic Hepatitis)、www.merckmanuals.com/professional/hepatic_and_biliary_disorders/hepatitis/chronic_hepatitis.htmlで閲覧可能、最終改訂2007年2月)。

30

【0004】

HCV感染が世界的な流行レベルに達しており、かつ感染患者に悲惨な影響を及ぼすという事実を踏まえると、宿主に対して低い毒性を有するC型肝炎を治療するための新規の有効な医薬品を提供する必要性が強く残っている。さらに、他のフラビウイルス科感染の脅威が増していることを考慮すると、宿主に対して低い毒性を有する新規の有効な医薬品を提供する必要性が強く残っている。したがって、フラビウイルス感染及びHCV感染の有効な治療が引き続き必要である。

【発明の概要】

40

【0005】

(概要)

本明細書に提供されるのは、肝疾患及び肝疾病の治療、例えば、HCV感染などのフラビウイルス感染の治療に有用な化合物である。該化合物は、治療的部分に結合したD-アミノ酸を含む。ある実施態様において、該D-アミノ酸化合物は、例えば、それを必要とするヒトにおける肝疾患及び肝疾病の治療のための、活性種の高い組織レベル、顕著な効力、もしくはバイオアベイラビリティ、又は全てを示す。該化合物のうちのいくつかは、該化合物を対象に投与したときに、D-アミノ酸に結合した特定の治療的部分の活性成分が肝細胞に有利に蓄積することができるという発見に一部基づいている。

【0006】

50

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、フラビウイルス科感染及び他の関連疾病、例えば、抗フラビウイルス科抗体陽性疾病及びフラビウイルス科陽性疾病、HCVによって生じる慢性肝炎、肝硬変、線維症、急性肝炎、劇症肝炎、慢性持続性肝炎、及び疲労の予防及び治療において有用である。これらの化合物又は製剤を予防的に用いて、抗フラビウイルス科抗体もしくはフラビウイルス科抗原陽性である個体又はフラビウイルス科に暴露されている個体における臨床的疾患の進行を予防するか又は遅延させることもできる。特定の実施態様において、該フラビウイルス科は、C型肝炎である。ある実施態様において、該化合物を用いて、RNA依存性RNAポリメラーゼを介して複製する任意のウイルスを処理することができる。

【0007】

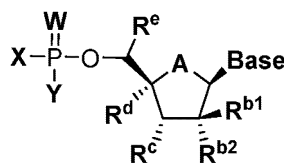
10

ヒトを含む宿主におけるフラビウイルス科感染の治療のための方法であって、任意に医薬として許容し得る担体中で、単独で又は別の抗フラビウイルス科剤と組み合わせてもしくは交互に投与される有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法も提供される。

【0008】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(2001)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態：

【化1】



20

(2001);

であり、式中：塩基は、ヌクレオ塩基であり；Aは、S又はOであり；Wは、S又はOであり；Xは、D-アミノ酸残基、又はそのエステルであり；Yは、水素、-OR¹、-SR¹、又は-NR¹R²であり；R^{b1}は、アルキル、シクロアルキル、-H、アジド、シアノ、又はハロゲンであり；R^{b2}は、-OH、-Cl、-F、-H、アジド、シアノ、アミノ、もしくはアルコキシルであるか、又はその代わりに、R^{b1}及びR^{b2}は、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、3員炭素環式もしくは複素環式環を形成し；R^cは、-Hもしくは-OHであるか、又はその代わりに、Y及びR^cは結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Y及びR^cは合わせて、単一の二価-O-を表し；R^dは、-H、-F、アジド、もしくはアルケニルであるか；又はその代わりに、R^{b2}及びR^dは結合して、アルキレンもしくは置換アルキレンを形成し；R^eは、-H又はアルキルであり；各々のR¹は、独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換アルキル、又はヒダントイニルアルキルであり；かつ各々のR²は、独立に、水素又はアルキルである。

30

【0009】

一態様において、本明細書に提供される化合物は、第二の治療剤、例えば、HCV感染の治療又は予防に有用な治療剤と組み合わせて提供又は投与される。例示的な第二の治療剤は、本明細書中の別所で詳細に提供される。

40

【0010】

別の態様において、本明細書に提供されるのは、HCV感染などの障害の治療又は予防における使用に好適な医薬組成物、単一単位剤形、及びキットであって、治療的又は予防的有効量の本明細書に提供される化合物及び治療的又は予防的有効量の第二の治療剤、例えば、HCV感染の治療又は予防に有用な治療剤を含む、医薬組成物、単一単位剤形、及びキットである。

【0011】

ある実施態様において、肝疾患又は肝障害の治療方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法が提供される

50

。

【0012】

治療することができるフラビウイルス科は、例えば、フィールズのウイルス学(Fields Virology)、第5版、編者: Knipe, D. M.及びHowley, P. M., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, 第33～35章, 2006において全般的に論じられている。本発明の特定の実施態様において、該フラビウイルス科は、HCVである。代替の実施態様において、該フラビウイルス科は、フラビウイルス又はペスチウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、フラビウイルス科の任意のクラスに由来するものであることができる。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、哺乳動物ダニ媒介性ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、海鳥ダニ媒介性ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、蚊媒介性ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、アロアウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、デングウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、日本脳炎ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、ココベラウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、ヌタヤウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、スpondウエニウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、黄熱病ウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、エンテベウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、モドックウイルスである。ある実施態様において、該フラビウイルス科は、リオブラボーウイルスである。

【0013】

具体的なフラビウイルスとしては: アブセタロフ、ヤブカ(Aedes)、アルファイ、アルクルマ(Alkhurma)、アポイ、アロア、バガザ、バンジ、ブカラサコウモリ、ブブイ、ブスクアラ、カシパコア、カルベルタド(Calbertado)、カレイアイランド、細胞融合剤、カウボーンリッジ、イエカ(Culex)、ダカーコウモリ、デング1型、デング2型、デング3型、デング4型、エッジヒル、エンテベコウモリ、ガジェットガリー、ハンザロバ、ハイプル、イレウス、イスラエルシチメンチョウ髄膜脳炎、日本脳炎、ジュグラ、フティアパ、カダム、カミティリバー(Kamiti River)、カルシ、ケドウゴウ、ココベラ、クウタンゴ、クムリンゲ、クンジン、キャサヌール森林病、ランガット、跳躍病、ミーバン、モドック、モンタナホオヒゲコウモリ白質脳炎、マレー渓谷脳炎、ナキウォゴ(Nakiwogo)、ナランハル、ネギシ、ヌタヤ、オムスク出血熱、プノンペンコウモリ、ポワッサン、クアンビン(Quang Binh)、リオブラボー、ロチオ、ロイヤルファーム、ロシア春夏脳炎、サボヤ、セントルイス脳炎、サルビエジャ、サンペルリタ、ソーマレズリーフ、セピック、ソクルク(Sokuluk)、スpondウエニ、ストラトフォード、テンブス、ダニ媒介脳炎、トルコ羊脳炎(Turkish sheep encephalitis)、チュレニー、ウガンダS、ウストウ、ウェッセルスブロン、西ナイル、ヤオウンデ、黄熱、ヨコセ(Yokose)、及びジカが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0014】

治療することができるペスチウイルスは、フィールズのウイルス学(Fields Virology)、第5版、編者: Knipe, D. M.及びHowley, P. M., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA, 第33～35章, 2006において全般的に論じられている。具体的なペスチウイルスとしては: ウシ下痢症ウイルス(「BVDV」)、古典的ブタコレラウイルス(「CSFV」、ブタコレラウイルスとも呼ばれる)、及びボーダー病ウイルス(「BDV」)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【発明を実施するための形態】

【0015】

(例示的实施態様の説明)

本明細書に提供されるのは、対象におけるHCV感染などの肝障害を治療するのに有用な化合物、組成物、及び方法である。さらに提供されるのは、そのような方法に有用な剤形である。

【0016】

(定義)

本明細書に提供される化合物に言及する場合、以下の用語は、別途示されない限り、以下の意味を有する。別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は全て、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書中の用語に対して複数の定義が存在する場合、別途明記されない限り、本節における定義が優先する。

【0017】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用されるように、別途規定されない限り、飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素を指す。ある実施態様において、アルキル基は、一級、二級、又は三級炭化水素である。ある実施態様において、アルキル基には、1～10個の炭素原子、すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが含まれる。ある実施態様において、アルキル基は、メチル、 CF_3 、 CCl_3 、 CFC_2 、 CF_2Cl 、エチル、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、及び2,3-ジメチルブチルからなる群から選択される。該用語には、ハロゲン化アルキル基を含む、置換アルキル基と非置換アルキル基の両方が含まれる。ある実施態様において、アルキル基は、フッ素化アルキル基である。アルキル基を置換することができる部分の非限定的な例は、当業者に公知の、例えば、引用により本明細書中に組み込まれている、Greeneらの文献、有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons、第2版、1991に教示されているような、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

【0018】

「低級アルキル」という用語は、本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、1～6個の炭素原子、すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを有する飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素を指す。ある実施態様において、低級アルキル基は、一級、二級、又は三級炭化水素である。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。

【0019】

「高級(upper)アルキル」という用語は、本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、7～30個の炭素原子、すなわち、 $C_7 \sim C_{30}$ アルキルを有する飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素を指す。ある実施態様において、高級アルキル基は、一級、二級、又は三級炭化水素である。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。

【0020】

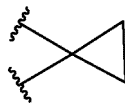
「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用されるように、別途規定されない限り、飽和環式炭化水素を指す。ある実施態様において、シクロアルキル基は、飽和、及び/又は架橋、及び/又は非架橋、及び/又は縮合二環式基であってもよい。ある実施態様において、シクロアルキル基には、3～10個の炭素原子、すなわち、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルが含まれる。いくつかの実施態様において、シクロアルキルは、3～15個(C_{3-15})、3～10個(C_{3-10})、又は3～7個(C_{3-7})の炭素原子を有する。ある実施態様において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、デカリニル、又はアダマンチルである。該用語には、ハロゲン化シクロアルキル基を含む、置換シクロアルキル基と非置換シクロアルキル基の両方が含まれる。ある実施態様において、シクロアルキル基は、フッ素化シクロアルキル基である。シクロアルキル基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アル

コキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

【0021】

「シクロプロピレン」は、本明細書で使用されるように、二価シクロプロパン基を指す。ある実施態様において、シクロプロピレン基は、次式のものである

【化2】



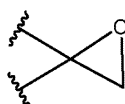
10

。

【0022】

「オキシラニレン」は、本明細書で使用されるように、二価オキシラン基を指す。ある実施態様において、オキシラニレン基は、次式のものである

【化3】



。

【0023】

「アルキレン」は、直鎖状又は分岐状であり得る、特に1~11個の炭素原子を有する二価飽和脂肪族炭化水素基を指す。ある実施態様において、アルキレン基は、1~10個の炭素原子を含有する。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。該用語は、例えば、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体(例えば、-CH₂CH₂CH₂-及び-CH(CH₃)CH₂-)などの基により例示される。該用語には、複数の二重結合を有する基、例えば、アレニレン(>C=C=C<)又はアレニル(>C=C=CH₂)基を含むアレンが含まれる。該用語には、ハロゲン化アルキレン基が含まれる。ある実施態様において、アルキレン基は、フッ素化アルキレン基である。アルキレン基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルアリール、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、及びホスホネートからなる群から選択される。

20

30

【0024】

「アルケニル」は、ある実施態様において、直鎖状又は分岐状であり得る、最大約11個の炭素原子、2~8個の炭素原子、又は2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つ又は1つ~2つのオレフィン不飽和部位を有する、一価のオレフィン不飽和炭化水素基を指す。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。例示的なアルケニル基には、エテニル(すなわち、ビニル、又は-CH=CH₂)、n-プロペニル(-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル(-C(CH₃)=CH₂)などが含まれる。該用語には、ハロゲン化アルケニル基が含まれる。ある実施態様において、アルケニル基は、フッ素化アルケニル基である。アルケニル基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

40

【0025】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用されるように、別途規定されない限り、不飽和環式炭化水素を指す。ある実施態様において、シクロアルケニルは、少なくとも1つの二重結合を含む単環式又は多環式環系を指す。ある実施態様において、シクロ

50

アルケニル基は、架橋、非架橋、及び/又は縮合二環式基であってもよい。ある実施態様において、シクロアルキル基には、3～10個の炭素原子、すなわち、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルが含まれる。いくつかの実施態様において、シクロアルケニルは、3～7個(C_{3-10})、又は4～7(C_{3-7})個の炭素原子を有する。該用語には、ハロゲン化シクロアルケニル基を含む、置換シクロアルケニル基と非置換シクロアルケニル基の両方が含まれる。ある実施態様において、シクロアルケニル基は、フッ素化シクロアルケニル基である。シクロアルケニル基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

10

【0026】

「アルケニレン」は、ある実施態様において、直鎖又は分岐状であり得る最大約11個の炭素原子又は2～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つ又は1つ～2つのオレフィン不飽和部位を有する、二価オレフィン不飽和炭化水素基を指す。この用語は、例えば、エチニレン($-\text{CH}=\text{CH}-$)、プロペニレン異性体(例えば、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 及び $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 及び $-\text{CH}=\text{C}(\text{H}_3)-$)などの基により例示される。該用語には、ハロゲン化アルケニレン基を含む、置換アルケニレン基と非置換アルケニレン基の両方が含まれる。ある実施態様において、アルケニレン基は、フッ素化アルケニレン基である。アルケニレン基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

20

【0027】

「アルキニル」は、ある実施態様において、直鎖状又は分岐状であり得る最大約11個の炭素原子又は2～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つ又は1つ～2つのアルキニル不飽和部位を有する、アセチレン性不飽和炭化水素基を指す。アルキニル基の非限定的な例としては、アセチレン系、エチニル($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロパルギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)などが挙げられる。該用語には、ハロゲン化アルキニル基を含む、置換アルキニル基と非置換アルキニル基の両方が含まれる。ある実施態様において、アルキニル基は、フッ素化アルキニル基である。アルキニル基を置換することができる部分の非限定的な例は、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、ヒドロキシル、カルボニル、スルファニル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される。

30

【0028】

「アリール」という用語は、本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、フェニル、ビフェニル、又はナフチルを指す。該用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。アリール基は、限定されないが、当業者に公知の、例えば、Greeneらの文献、有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons、第2版、1991に教示されているような、保護されていないか、又は必要に応じて保護されているかのいずれかの、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはヨード)、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、スルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、又はホスホネートからなる群から選択される1以上の部分を含む、任意の記載されている部分で置換されることができる。

40

【0029】

「アルコキシ」は、基-OR'を指し、ここで、R'は、アルキル又はシクロアルキルである。アルコキシ基には、例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、

50

n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが含まれる。

【0030】

「アルコシカルボニル」は、基-C(0)-アルコキシを指し、ここで、アルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

【0031】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、基-アルキル-ヘテロシクリルを指し、ここで、アルキル及びヘテロシクリルは、本明細書で定義されている通りである。

【0032】

「アルキルカルボニルチオアルキル」という用語は、基-アルキル-S-C(0)-アルキルを指し、ここで、アルキルは、本明細書で定義されている通りである。

10

【0033】

「アルコシカルボニルアルキル」という用語は、基-アルキル-C(0)-アルコキシを指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

【0034】

「アリールアルコシカルボニルアルキル」という用語は、基-アルキル-C(0)-アルコキシ-アリールを指し、ここで、アルキル、アルコキシ、及びアリールは、本明細書で定義されている通りである。

【0035】

「アルキルカルボニルアルコキシ(アリールアルキル)」という用語は、基-アルコキシ(-アルキル-アリール)-C(0)-アルキルを指し、ここで、アルキル、アルコキシ、及びアリールは、本明細書で定義されている通りである。

20

【0036】

「(アルコシカルボニル)(アルコシカルボニルアミノ)アルキル」という用語は、基-アルキル(-カルボニル-アルコキシ)(-アミノ-カルボニル-アルコキシ)を指し、ここで、アルキル、カルボニル、アルコキシ、及びアミノは、本明細書で定義されている通りである。

【0037】

「シクロアルキルカルボニルアルコキシル」という用語は、基-アルコキシル-C(0)-シクロアルキルを指し、ここで、アルコキシル及びシクロアルキルは、本明細書で定義されている通りである。

30

【0038】

「アルコシカルボニルアミノアルキルカルボニルチオアルキル」という用語は、基-アルキル-S-C(0)-NH-アルキル-C(0)-アルコキシ又は-アルキル-S-C(0)-アルキル-NH-C(0)-アルコキシを指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

【0039】

「ヒドロキシルアルキルカルボニルチオアルキル」という用語は、基-アルキル-S-C(0)-アルキル-OHを指し、ここで、アルキルは、本明細書で定義されている通りである。

【0040】

「アミノアルキルカルボニルアルコシカルボニルチオアルキル」という用語は、基-アルキル-S-C(0)-アルコキシ-C(0)-NH-アルキル又は-アルキル-S-C(0)-アルコキシ-C(0)-アルキル-NH₂を指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

40

【0041】

「アルコシカルボニルアミノアルキル」という用語は、基-アルキル-NH-C(0)-アルコキシ又は-NH-アルキル-C(0)-アルコキシを指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

【0042】

「ヒドロキシルアルキル」という用語は、基-アルキル-OHを指し、ここで、アルキルは

50

、本明細書で定義されている通りである。

【0043】

「アミノアルキルカルボニルアルコキシル」という用語は、基-アルコキシ-C(0)-アルキル-NH₂又は-アルコキシ-C(0)-NH-アルキルを指し、ここで、アルキル及びアルコキシは、本明細書で定義されている通りである。

【0044】

「アミノ」は、基-NH₂又は-NH-Rを指し、ここで、各々のRは、独立に、アルキル、アリール、又はシクロアルキルである。

【0045】

「アミノアルコール」は、基-NHLOHを指し、ここで、Lは、アルキレンである。

10

【0046】

「カルボキシル」又は「カルボキシ」は、基-C(0)OHを指す。

【0047】

「アルキルアミノ」又は「アリールアミノ」という用語は、それぞれ、1個又は2個のアルキル又はアリール置換基を有するアミノ基を指す。ある実施態様において、該アルキル置換基は、高級アルキルである。ある実施態様において、該アルキル置換基は、低級アルキルである。別の実施態様において、該アルキル、高級アルキル、又は低級アルキルは、置換されていない。

【0048】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、クロロ、ブロモ、フルオロ、又はヨードを指す。

20

【0049】

「モノアルキルアミノ」は、基アルキル-NR'-を指し、ここで、R'は、水素及びアルキル又はシクロアルキルから選択される。

【0050】

「チオアルコキシ」は、基-SR'を指し、ここで、R'は、アルキル又はシクロアルキルである。

【0051】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」という用語は、少なくとも1つの非芳香族環を含有する一価の単環式非芳香族環系及び/又は多環式環系であって、該非芳香族環原子の1つ又は複数が、0、S、又はNから独立に選択されるヘテロ原子であり；かつ残りの環原子が炭素原子であるものを指す。ある実施態様において、ヘテロシクリル又は複素環式基は、3〜20個、3〜15個、3〜10個、3〜8個、4〜7個、又は5〜6個の環原子を有する。ヘテロシクリル基は、非芳香族環を介して分子の残りの部分に結合している。ある実施態様において、ヘテロシクリルは、単環式、二環式、三環式、四環式環系であり、該環系には、縮合又は架橋環系が含まれてもよく、及び該環系中、窒素又は硫黄原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素原子は、任意に四級化されていてもよく、かついくつもの環は、部分もしくは完全飽和、又は芳香族であってもよい。ヘテロシクリルは、安定な化合物の生成をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子において主構造に結合していてもよい。そのような複素環式基の例としては、アゼピニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、β-カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ジヒドロベンゾイソオキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキソラニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニ

30

40

50

ル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1,3,5-トリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、複素環式は、本明細書に記載される通りに任意に置換されることもできる。

【0052】

「ヘテロアリアル」という用語は、少なくとも1つの芳香族環を含有する一価の単環式芳香族基及び/又は多環式芳香族基であって、少なくとも1つの芳香環が、O、S、及びNから独立に選択される1以上のヘテロ原子を該環中に含有するものを指す。ヘテロアリアル基は、芳香環を介して分子の残りの部分に結合している。ヘテロアリアル基の各々の環は、1又は2個のO原子、1又は2個のS原子、及び/又は1～4個のN原子を含有することができ、但し、各々の環中のヘテロ原子の総数は4個以下であり、かつ各々の環は、少なくとも1個の炭素原子を含有する。ある実施態様において、ヘテロアリアルは、5～20個、5～15個、又は5～10個の環原子を有する。単環式ヘテロアリアル基の例としては、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、及びトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリアル基の例としては、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジル、及びチエノピリジルが挙げられるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリアル基の例としては、アクリジニル、ベンゾインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノオキサジニル、及びキサントニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、ヘテロアリアルは、本明細書に記載される通りに任意に置換されることもできる。

【0053】

「アルキルアリアル」という用語は、アルキル置換基を有するアリアル基を指す。「アラルキル」又は「アリアルアルキル」という用語は、アリアル置換基を有するアルキル基を指す。

【0054】

「アルキルヘテロシクリル」という用語は、アルキル置換基を有するヘテロシクリル基を指す。ヘテロシクリルアルキルという用語は、ヘテロシクリル置換基を有するアルキル基を指す。

【0055】

「アルキルヘテロアリアル」という用語は、アルキル置換基を有するヘテロアリアル基を指す。ヘテロアリアルアルキルという用語は、ヘテロアリアル置換基を有するアルキル基を指す。

【0056】

「保護基」という用語は、本明細書で使用されるように、及び別途定義されない限り、そのさらなる反応を防ぐために、又は他の目的のために、酸素、窒素、又はリン原子に付加される基を指す。多種多様な酸素及び窒素保護基が、有機合成分野の当業者に公知である。

【0057】

「医薬として許容し得る塩」とは、その生物学的性質を保持し、かつ毒性がないか、さ

10

20

30

40

50

もなければ、医薬としての用途に望ましくないものではない、本明細書に提供される化合物の任意の塩を指す。そのような塩は、当技術分野で周知の種々の有機及び無機対イオンから誘導することができる。そのような塩には:(1)例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、グルタル酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、ソルビン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ピクリン酸、桂皮酸、マンデル酸、フタル酸、ラウリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、4-メチルビスクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、安息香酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、キナ酸、ムコン酸などの有機酸又は無機酸とともに形成される酸付加塩;或いは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、(a)金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオン、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化亜鉛、及び水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属もしくは水酸化アルカリ土類金属、アンモニアにより置き換えられているか、或いは(b)例えば、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、N-メチルグルカミンピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウムなどの脂肪族、脂環式、又は芳香族有機アミンなどの有機塩基と配位しているかのいずれかである場合に形成される塩基付加塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0058】

医薬として許容し得る塩には、限定するものではないが、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど、及び化合物が塩基性官能基を含有する場合、例えば、ヒドロハライド、例えば、塩酸塩及び臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサ酸塩、シクロペンチルプロピオン酸塩、グリコール酸塩、グルタル酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ソルビン酸塩、アスコルビン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、ピクリン酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、ラウリン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩、1,2-エタン-ジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、4-クロロベンゼンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、4-メチルビスクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナ酸塩、ムコン酸塩などの無毒な有機酸又は無機酸の塩がさらに含まれる。

【0059】

本明細書で使用されるように、「ヌクレオ塩基」という用語は、ヌクレオシド又はヌクレオチドの塩基部分を指す。ある実施態様において、ヌクレオ塩基は、本明細書で定義されるプリン又はピリミジン塩基である。

【0060】

「プリン」又は「ピリミジン」塩基という用語は、アデニン、N⁶-アルキルプリン、N⁶-

10

20

30

40

50

アシルプリン(ここで、アシルは、C(0)(アルキル、アリール、アルキルアリール、又はアリールアルキルである)、N⁶-ベンジルプリン、N⁶-ハロプリン、N⁶-ビニルプリン、N⁶-アセチレンプリン、N⁶-アシルプリン、N⁶-ヒドロキシアアルキルプリン、N⁶-アルキルアミノプリン、N⁶-チオアルキルプリン、N²-アルキルプリン、N²-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-アザシトシンを含む6-アザピリミジン、2-及び/又は4-メルカプトピリミジン(mercaptopyrimidine)、ウラシル、5-フルオロウラシルを含む5-ハロウラシル、C⁵-アルキルピリミジン、C⁵-ベンジルピリミジン、C⁵-ハロピリミジン、C⁵-ビニルピリミジン、C⁵-アセチレンピリミジン、C⁵-アシルピリミジン、C⁵-ヒドロキシアアルキルプリン、C⁵-アミドピリミジン、C⁵-シアノピリミジン、C⁵-ヨードピリミジン、C⁶-ヨード-ピリミジン、C⁵-Br-ビニルピリミジン、C⁶-Br-ビニルピリミジン、C⁵-ニトロピリミジン、C⁵-アミノ-ピリミジン、N²-アルキルプリン、N²-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、並びにピラゾロピリミジニルを指すが、これらに限定されない。プリン塩基には、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、7-デアザグアニン、7-デアザアデニン、2,6-ジアミノプリン、及び6-クロロプリンが含まれるが、これらに限定されない。塩基上の機能的な酸素及び窒素基は、必要に応じて又は望ましい場合、保護することができる。好適な保護基は当業者に周知であり、これには、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、及びt-ブチルジフェニルシリル、トリチル、アルキル基、並びにアセチル及びプロピオニルなどのアシル基、メタンスルホニル、並びにp-トルエンスルホニルが含まれる。

【0061】

「アシル」又は「O-結合エステル」という用語は、式C(0)R'の基を指し、式中、R'は、アルキルもしくはシクロアルキル(低級アルキルを含む)、アミノ酸のカルボン酸残基(residue)、フェニルを含むアリール、アルカリル、ベンジルを含むアリールアルキル、メトキシメチルを含むアルコキシアルキル、フェノキシメチルなどのアリールオキシアルキル；又は置換アルキル(低級アルキルを含む)、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、C₁~C₄アルキル、もしくはC₁~C₄アルコキシで任意に置換されたフェニルを含むアリール、アルキルもしくはメタンスルホニルを含むアリールアルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル、一リン酸、二リン酸、もしくは三リン酸エステル、トリチルもしくはモノメトキシトリチル、置換ベンジル、アルカリル、ベンジルを含むアリールアルキル、メトキシメチルを含むアルコキシアルキル、フェノキシメチルなどのアリールオキシアルキルである。エステル中のアリール基は、フェニル基を含むのが最適である。特に、アシル基には、アセチル、トリフルオロアセチル、メチルアセチル、シクルプロピルアセチル(cyclopropylacetyl)、プロピオニル、ブチリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ネオヘプタノイル、フェニルアセチル、2-アセトキシ-2-フェニルアセチル、ジフェニルアセチル、α-メトキシ-α-トリフルオロメチル-フェニルアセチル、ブロモアセチル、2-ニトロ-ベンゼンアセチル、4-クロロ-ベンゼンアセチル、2-クロロ-2,2-ジフェニルアセチル、2-クロロ-2-フェニルアセチル、トリメチルアセチル、クロロジフルオロアセチル、ペルフルオロアセチル、フルオロアセチル、プロモジフルオロアセチル、メトキシアセチル、2-チオフエンアセチル、クロロスルホニルアセチル、3-メトキシフェニルアセチル、フェノキシアセチル、tert-ブチルアセチル、トリクロロアセチル、モノクロロ-アセチル、ジクロロアセチル、7H-ドデカフルオロ-ヘプタノイル、ペルフルオロ-ヘプタノイル、7H-ドデカ-フルオロヘプタノイル、7-クロロドデカフルオロ-ヘプタノイル、7-クロロ-ドデカフルオロ-ヘプタノイル、7H-ドデカフルオロヘプタノイル、7H-ドデカ-フルオロヘプタノイル、ノナ-フルオロ-3,6-ジオキサ-ヘプタノイル、ノナフルオロ-3,6-ジオキサヘプタノイル、ペルフルオロヘプタノイル、メトキシベンゾイル、メチル 3-アミノ-5-フェニルチオフエン-2-カルボキシル、3,6-ジクロロ-2-メトキシ-ベンゾイル、4-(1,1,2,2-テトラフルオロ-エトキシ)-ベンゾイル、2-ブロモ-プロピオニル、ω-アミノカプリル、デカノイル、n-ペンタデカノイル、ステアリル、3-シクロペンチル-プロピオニル、1-ベンゼン-カルボキシル、0-アセチルマンデリル、ピバロイルアセチル、1-アダマンタン-カルボキ

シル、シクロヘキサン-カルボキシル、2,6-ピリジンジカルボキシル、シクロプロパン-カルボキシル、シクロブタン-カルボキシル、ペルフルオロシクロヘキシルカルボキシル、4-メチルベンゾイル、クロロメチルイソオキサゾリルカルボニル、ペルフルオロシクロヘキシルカルボキシル、クロトニル、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニル、2-プロペニル、イソバレリル、1-ピロリジンカルボニル、4-フェニルベンゾイルが含まれる。

【0062】

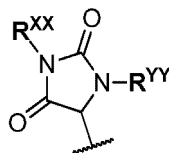
「アミノ酸」という用語は、天然及び合成の α 、 β 、 γ 、又は δ アミノ酸を指し、これには、タンパク質中に見られるアミノ酸、すなわち、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、プロリン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、及びヒスチジンが含まれるが、これらに限定されない。ある実施態様において、アミノ酸は、L-立体配置にある。或いは、アミノ酸は、アラニル、バリニル、ロイシニル、イソロイシニル、プロリニル、フェニルアラニニル、トリプトファニル、メチオニニル、グリシニル、セリニル、トレオニニル、システニル、チロシニル、アスパラギニル、グルタミニル、アスパルトイル、グルタロイル、リジニル、アルギニニル、ヒスチジニル、 β -アラニル、 β -バリニル、 β -ロイシニル、 β -イソロイシニル、 β -プロリニル、 β -フェニルアラニニル、 β -トリプトファニル、 β -メチオニニル、 β -グリシニル、 β -セリニル、 β -トレオニニル、 β -システニル、 β -チロシニル、 β -アスパラギニル、 β -グルタミニル、 β -アスパルトイル、 β -グルタロイル、 β -リジニル、 β -アルギニニル、又は β -ヒスチジニルの誘導体であることができる。

【0063】

「アミノ酸誘導体」という用語は、本明細書に記載及び例示される天然又は非天然アミノ酸から誘導可能な基を指す。アミノ酸誘導体は当業者には明らかであり、これには、天然及び非天然アミノ酸のエステル、アミノアルコール、アミノアルデヒド、アミノラク톤、及びN-メチル誘導体が含まれるが、これらに限定されない。一実施態様において、アミノ酸誘導体は、本明細書に記載の化合物の置換基として提供され、ここで、該置換基は、 $-\text{NH}-\text{G}(\text{S}_\text{C})-\text{C}(\text{O})-\text{Q}$ 又は $-\text{OC}(\text{O})\text{G}(\text{S}_\text{C})-\text{Q}$ であり、ここで、Qは、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NRR}$ 、又はアルコキシルであり、Rは、水素又はアルキルであり、 S_C は、天然又は非天然アミノ酸の側鎖であり、かつGは、 C_1 - C_2 アルキルである。ある実施態様において、Gは C_1 アルキルであり、かつ S_C は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択される。

【0064】

本明細書で使用されるように、「ヒダントイニル」という用語は、基



を指し、ここで、 R^{XX} 及び R^{YY} は、各々独立に、水素又は低級アルキルである。

【0065】

本明細書で使用されるように、「ヒダントイニルアルキル」という用語は、基-アルキル-ヒダントイニルを指し、ここで、アルキル及びヒダントイニルは、本明細書に記載されている通りである。

【0066】

ヌクレオシド組成物に関する「実質的に含まない」又は「実質的に存在しない」という用語は、そのヌクレオシドの表記されたエナンチオマーの少なくとも85重量%又は90重量%、ある実施態様において、95重量%、98重量%、99重量%、又は100重量%を含むヌクレオシド組成物を指す。ある実施態様において、本明細書に提供される方法及び化合物において、化合物は、エナンチオマーを実質的に含まない。

【0067】

同様に、ヌクレオシド組成物に関して「単離された」という用語は、ヌクレオシドの少なくとも85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%～100重量%を含み、残りは、他の化学種又はエナンチオマーを含む、ヌクレオシド組成物を指す。

【0068】

「溶媒和物」とは、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論量又は非化学量論量の溶媒をさらに含む、本明細書に提供される化合物又はその塩を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【0069】

「同位体組成」とは、所与の原子についての存在する各々の同位体の量を指し、「天然の同位体組成」は、所与の原子についての天然に存在する同位体組成又は同位体存在度を指す。その天然の同位体組成を含む原子を、本明細書において「非濃縮」原子と称することもできる。別途表記されない限り、本明細書に記載される化合物の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことが意図される。例えば、別途明記されない限り、位置が、具体的に「H」又は「水素」と表記される場合、該位置は、水素をその天然の同位体組成で有するものと理解される。

【0070】

「同位体濃縮」とは、その原子の天然の同位体存在度の代わりに、分子中の所与の原子における特定の同位体の量の取込みのパーセンテージを指す。例えば、所与の位置における1%の重水素濃縮は、所与の試料中の分子の1%が、指定された位置で重水素を含有することを意味する。重水素の天然の分布は約0.0156%であるので、非濃縮出発物質を用いて合成される化合物中の任意の位置における重水素濃縮は、約0.0156%である。本明細書に提供される化合物の同位体濃縮は、質量分析法及び核磁気共鳴分光法を含む、当業者に公知の従来の分析法を用いて決定することができる。

【0071】

「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物を指すこともできる。

【0072】

本明細書で使用されるように、「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルケニル」、「シクロアルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「アミノ」、「カルボキシル」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」、「チオアルキオキシ(thioalkoxy)」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロアリール」、「アルキルヘテロシクリル」、「アルキルヘテロアリール」、「アシル」、「アラルキル」、「アルカリル」、「プリン」、「ピリミジン」、「カルボキシル」、及び「アミノ酸」基は、水素原子が存在する1以上の位置で重水素を任意に含み、その場合、該原子(単数又は複数)の重水素組成は、天然の同位体組成以外の同位体組成である。

【0073】

また本明細書で使用されるように、「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルケニル」、「シクロアルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「カルボキシル」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」、「チオアルキオキシ(thioalkoxy)」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロアリール」、「アルキルヘテロシクリル」、「アルキルヘテロアリール」、「アシル」、「アラルキル」、「アルカリル」、「プリン」、「ピリミジン」、「カルボキシル」、及び「アミノ酸」基は、天然の同位体組成以外の量の炭素-13を任意に含む。

【0074】

本明細書で使用されるように、EC₅₀とは、特定の試験化合物によって誘導、誘発、又は強化される特定の応答の最大発現の50%で用量依存的応答を誘発する、特定の試験化合物の投与量、濃度、又は量を指す。

【0075】

本明細書で使用されるように、IC₅₀とは、最大応答の50%阻害を、そのような応答を測定するアッセイで達成する、特定の試験化合物の量、濃度、又は投与量を指す。

【0076】

「宿主」という用語は、本明細書で使用されるように、ウイルスが複製することができる任意の単細胞又は多細胞生物体を指し、これには、細胞株及び動物、並びにある実施態様において、ヒトが含まれる。或いは、宿主は、その複製又は機能を本発明の化合物によって変化させることができるフラビウイルス科ウイルスゲノムの一部を保有することができる。宿主という用語には、具体的には、感染細胞、フラビウイルス科ゲノムの全て又は一部がトランスフェクトされた細胞、並びに動物、特に、霊長類(チンパンジーを含む)及びヒトが含まれる。本発明のほとんどの動物適用において、宿主は、ヒト患者である。しかしながら、ある適応症においては、獣医学的適用が本発明により明確に予期される(例えば、チンパンジー)。

10

【0077】

本明細書で使用されるように、「対象」及び「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用される。「対象(subject)」及び「対象(subjects)」という用語は、動物、例えば、哺乳動物を指し、これには、非霊長類(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、及びマウス)並びに霊長類(例えば、カニクイザルなどのサル、チンパンジー、及びヒト)、例えば、ヒトが含まれる。ある実施態様において、対象は、C型肝炎感染の現在の治療に対して不応性又は非応答性である。別の実施態様において、対象は、家畜(例えば、ウマ、ウシ、ブタなど)又はペット(例えば、イヌもしくはネコ)である。ある実施態様において、対象は、ヒトである。

20

【0078】

本明細書で使用されるように、「治療剤(therapeutic agent)」及び「治療剤(therapeutic agents)」という用語は、障害もしくはその1以上の症状の治療又は予防において使用することができる任意の薬剤を指す。ある実施態様において、「治療剤」という用語には、本明細書に提供される化合物が含まれる。ある実施態様において、治療剤は、障害もしくはその1以上の症状の治療もしくは予防のために有用であることが知られているか、又はそのために使用されていたか、もしくは現在使用されている薬剤である。

【0079】

「治療的有效量」とは、疾患を治療するために対象に投与されたとき、そのような疾患の治療を達成するのに十分である化合物又は組成物の量を指す。「治療的有效量」は、とりわけ、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療すべき対象の年齢、体重などに応じて異なることができる。

30

【0080】

疾患又は障害の「治療(treating)」又は「治療(treatment)」は、ある実施態様において、対象に存在する疾患又は障害を改善することを指す。別の実施態様において、「治療(treating)」又は「治療(treatment)」は、少なくとも1つの物理的パラメータを改善することを含み、これは、対象によって識別されないものであってもよい。また別の実施態様において、「治療(treating)」又は「治療(treatment)」は、疾患又は障害を、物理的に(例えば、識別可能な症状の安定化)もしくは生理的に(例えば、物理的パラメータの安定化)のいずれか、又はその両方で調節することを含む。また別の実施態様において、「治療(treating)」又は「治療(treatment)」は、疾患又は障害の発生を遅延させることを含む。

40

【0081】

本明細書で使用されるように、使用される「予防剤(prophylactic agent)」及び「予防剤(prophylactic agents)」という用語は、障害又はその1以上の症状の予防において使用することができる任意の薬剤を指す。ある実施態様において、「予防剤」という用語には、本明細書に提供される化合物が含まれる。ある他の実施態様において、「予防剤」という用語は、本明細書に提供される化合物を指さない。例えば、予防剤は、障害の発生、発症、進行、及び/又は重症化を予防又は妨害するために有用であることが知られているか、又はそのために使用されていたか、もしくは現在使用されている薬剤である。

50

【0082】

本明細書で使用されるように、「予防的有効量」という語句は、障害と関連する1以上の症状の発症、再発、もしくは発生の予防もしくは低減をもたらすか、又は別の療法(例えば、別の予防剤)の予防効果を増強もしくは改善するのに十分である療法(例えば、予防剤)の量を指す。

【0083】

(化合物)

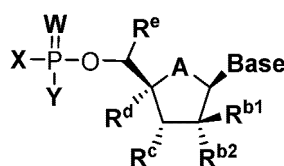
本明細書に提供されるのは、肝疾患及び肝疾病、例えば、HCV感染などのフラビウイルス科感染の治療に有用なD-アミノ酸化合物である。該D-アミノ酸化合物は、本明細書に記載の通りに形成され、かつ例えば、HCV感染などのフラビウイルス科感染の治療に使用

10

【0084】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(2001)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態：

【化5】



(2001);

20

であり、式中：塩基は、ヌクレオ塩基であり；Aは、S又はOであり；Wは、S又はOであり；Xは、D-アミノ酸残基、又はそのエステルであり；Yは、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、又は $-NR^1R^2$ であり； R^{b1} は、アルキル、シクロアルキル、 $-H$ 、アジド、シアノ、又はハロゲンであり； R^{b2} は、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-H$ 、アジド、シアノ、アミノ、もしくはアルコキシルであるか、又はその代わりに、 R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、3員炭素環式もしくは複素環式環を形成し； R^c は、 $-H$ もしくは $-OH$ であるか、又はその代わりに、Y及び R^c は結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Y及び R^c は合わせて、単一の二価 $-O-$ を表し； R^d は、 $-H$ 、 $-F$ 、アジド、もしくはアルケニルであるか；又はその代わりに、 R^{b2} 及び R^d は結合して、アルキレンもしくは置換アルキレンを形成し； R^e は、 $-H$ 又はアルキルであり；各々の R^1 は、独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換アルキル、又はヒダントイニルアルキルであり；かつ各々の R^2 は、独立に、水素又はアルキルである。式(2001)のある実施態様において、 R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、3員炭素環式又は複素環式環を形成する。ある実施態様において、 R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピレン又はオキシラニレンを形成する。

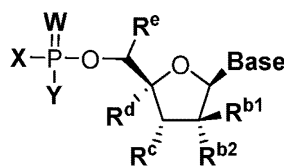
30

【0085】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

40

【化6】



(I)

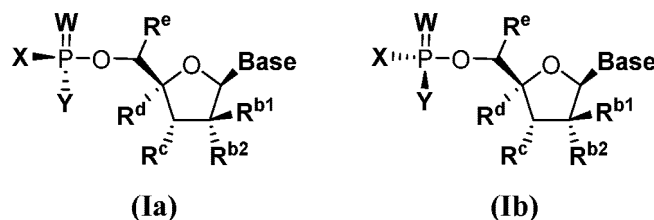
。

【0086】

50

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(Ia)もしくは(Ib)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

【化 7】



10

。ある実施態様において、 R_p 化合物が提供される。ある実施態様において、 S_p 化合物が提供される。

【0087】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、塩基は、当業者に公知の任意のヌクレオ塩基である。塩基は、天然のヌクレオ塩基であることができるか、又はそれは、当業者に公知の非天然ヌクレオ塩基であることができる。ある実施態様において、塩基は、プリン又はピリミジンヌクレオ塩基である。特定の実施態様において、塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体である。例示的なヌクレオ塩基は、本明細書に記載されている。

20

【0088】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、Wは、S又はOである。ある実施態様において、WはSである。ある実施態様において、WはOである。

【0089】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、Xは、D-アミノ酸残基、又はそのエステルである。Xは、当業者に公知の任意のD-アミノ酸残基であることができる。Xは、天然のアミノ酸残基のD-エナンチオマーであることができるか、又はXは、非天然アミノ酸残基のD-エナンチオマーであることができる。特定の実施態様において、Xは、D-アラニン、D-フェニルアラニン、D-バリン、又はD-テルロイシン(D-terleucine)である。好ましい実施態様において、Xは、D-アラニンである。該エステルは、当業者に公知の任意のエステルであることができる。特定の実施態様において、該エステルは、アルキルエステルである。ある実施態様において、該エステルは、エチルエステル、プロピルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、t-ブチルエステル、n-ブチルエステル、及びシクロペンチルエステルからなる群から選択される。

30

【0090】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、Yは、水素、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、又は $-NR^1R^2$ である。各々の R^1 は、独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換アルキル、又はヒダントイニルアルキルである。ある実施態様において、各々の R^1 は、独立に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルカルボニルチオアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルアルコキシ(アリールアルキル)、(アルコキシカルボニル)(アルコキシカルボニルアミノ)アルキル、シクロアルキルカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノアルキルカルボニルチオアルキル、ヒドロキシアルキルカルボニルチオアルキル、アミノアルキルカルボニルアルコキシカルボニルチオアルキル、又はヒダントイニルアルキルである。各々の R^2 は、独立に、水素又はアルキルである。特定の実施態様において、 R^2 はHである。

40

【0091】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、 R^c は、-H又は-OHである。その代わりに、ある実施態様において、Y及び R^c は結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、Y及び R^c は合わせて

50

、単一の二価-0-を表す。これらの実施態様において、該化合物は、ヌクレオシド糖の3'炭素と5'炭素を連結する環状リン酸基を含む。

【0092】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、 R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{H}$ 、アジド、シアノ、又はハロゲンである。ある実施態様において、 R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ である。また、式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、 R^{b2} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{H}$ 、アジド、シアノ、アミノ、又はアルコキシルである。ある実施態様において、 R^{b2} は、 $-\text{OH}$ である。ある実施態様において、 R^{b2} は、 $-\text{Cl}$ である。ある実施態様において、 R^{b2} は、 $-\text{F}$ である。式(I)、(Ia)、又は(Ib)のある実施態様において、 R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、3員炭素環式又は複素環式環を形成する。ある実施態様において、 R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、シクロプロピレン又はオキシラニレンを形成する。

10

【0093】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、 R^d は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、アジド、又はアルケニルである。ある実施態様において、 R^d は、 $-\text{H}$ である。その代わりに、ある実施態様において、 R^{b2} 及び R^d は結合して、アルキレン又は置換アルキレンを形成する。特定の実施態様において、 R^{b2} 及び R^d は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ を形成する。特定の実施態様において、該 $-\text{CH}_2-$ は、糖の4'炭素に結合しており、かつ該 $-\text{O}-$ は、糖の2'炭素に結合している。

【0094】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)において、 R^e は、 $-\text{H}$ 又はアルキルである。特定の実施態様において、 R^e は、 $-\text{H}$ である。

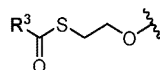
20

【0095】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)のある実施態様において、 R^e は、 $-\text{H}$ であり； R^d は、 $-\text{H}$ であり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{F}$ であり； R^c は、 $-\text{H}$ 又は $-\text{OH}$ であり；かつ R^2 は、 H である。特定の実施態様において、 R^e は、 $-\text{H}$ であり； R^d は、 $-\text{H}$ であり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{F}$ であり； R^c は、 $-\text{H}$ 又は $-\text{OH}$ であり； R^2 は、 H であり；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択される。特定の実施態様において、 R^e は、 $-\text{H}$ であり； R^d は、 $-\text{H}$ であり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{F}$ であり； R^c は、 $-\text{H}$ 又は $-\text{OH}$ であり； R^2 は、 H であり；塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され；かつ X は、D-アラニン、又はそのエステルである。この段落のある実施態様において、 Y は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、又は

30

【化8】



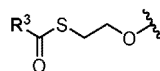
(ここで、 R^3 は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアミノアルキルカルボニルアルコキシルである)である。

【0096】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)のある実施態様において、 R^e は、 $-\text{H}$ であり； R^{b2} 及び R^d は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ を形成し； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^c は、 $-\text{H}$ 又は $-\text{OH}$ であり；かつ R^2 は、 H である。ある実施態様において、 R^e は、 $-\text{H}$ であり； R^{b2} 及び R^d は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ を形成し； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^c は、 $-\text{H}$ 又は $-\text{OH}$ であり； R^2 は、 H であり；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択される。ある実施態様において、 R^e は、 $-\text{H}$ であり； R^{b2} 及び R^d は、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ を形成し； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^c は、 $-\text{H}$ 又は $-\text{OH}$ であり； R^2 は、 H であり；塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され；かつ X は、D-アラニン、又はそのエステルである。この段落のある実施態様において、 Y は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、又は

40

【化 9】



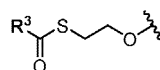
(ここで、 R^3 は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアミノアルキルカルボニルアルコキシルである)である。

【0097】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)のある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成し； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^c は、-H又は-OHであり；かつ R^2 は、Hである。ある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成し； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^c は、-H又は-OHであり； R^2 は、Hであり；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択される。ある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成し； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^c は、-H又は-OHであり； R^2 は、Hであり；塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され；かつXは、D-アラニン、又はそのエステルである。この段落のある実施態様において、Yは、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、又は

10

【化 10】



(ここで、 R^3 は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアミノアルキルカルボニルアルコキシルである)である。

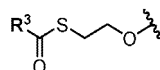
20

【0098】

式(I)、(Ia)、又は(Ib)のある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、-OH、-Cl又は-Fであり； R^2 は、Hであり；かつY及び R^c は合わせて、単一の二価-O-を表す。特定の実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、-OH、-Cl又は-Fであり； R^2 は、Hであり；Y及び R^c は合わせて、単一の二価-O-を表し；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択される。特定の実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、-OH、-Cl又は-Fであり； R^2 は、Hであり；Y及び R^c は合わせて、単一の二価-O-を表し；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され；かつXは、D-アラニン、又はそのエステルである。この段落のある実施態様において、Yは、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、又は

30

【化 11】



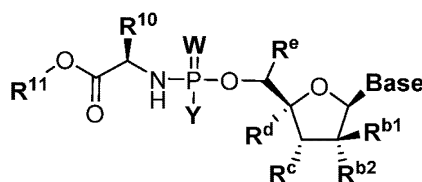
(ここで、 R^3 は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアミノアルキルカルボニルアルコキシルである)である。

【0099】

40

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(II)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

【化 12】



(II)

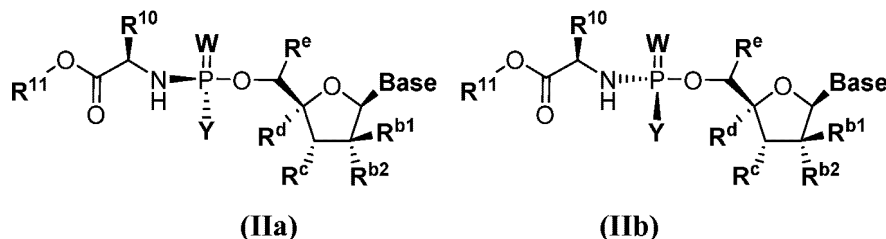
50

。

【0100】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(IIa)もしくは(IIb)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

【化13】



10

。ある実施態様において、 R_p 化合物が提供される。ある実施態様において、 S_p 化合物が提供される。

【0101】

式(II)、(IIa)、及び(IIb)において、記号 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 W 、 Y 、及び塩基は、上で提供されている意味を有する。

【0102】

式(II)、(IIa)、及び(IIb)において、各々の R^{10} は、独立に、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、又は水素以外の天然アミノ酸の側鎖である。特定の実施態様において、 R^{10} は、メチル、イソプロピル、*t*-ブチル、又はベンジルである。

20

【0103】

式(II)、(IIa)、及び(IIb)において、各々の R^{11} は、独立に、アルキル、シクロアルキル、又は-Hである。特定の実施態様において、各々の R^{11} は、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-プロピル、ブチル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、又はシクロペンチルである。

【0104】

式(II)、(IIa)、及び(IIb)のある実施態様において、 R^c は、-H又は-OHである。その代わりに、ある実施態様において、 Y 及び R^c は結合して、6員複素環式環を形成し、ここで、 Y 及び R^c は合わせて、単一の二価-O-を表す。これらの実施態様において、該化合物は、ヌクレオシド糖の3'炭素と5'炭素を連結する環状リン酸基を含む。

30

【0105】

式(II)、(IIa)、及び(IIb)のある実施態様において、 R^{b1} は、-CH₃である。また、ある実施態様において、 R^{b2} は、-OH、-Cl、又は-Fである。ある実施態様において、 R^{b2} は、-OHである。ある実施態様において、 R^{b2} は、-Clである。ある実施態様において、 R^{b2} は、-Fである。

【0106】

式(II)、(IIa)、及び(IIb)のある実施態様において、 R^d は、-Hである。その代わりに、ある実施態様において、 R^{b2} 及び R^d は結合して、アルキレン又は置換アルキレンを形成する。特定の実施態様において、 R^{b2} 及び R^d は、-CH₂-O-を形成する。特定の実施態様において、該-CH₂-は、糖の4'炭素に結合しており、かつ該-O-は、糖の2'炭素に結合している。

40

【0107】

式(II)、(IIa)、及び(IIb)のある実施態様において、 R^e は、-H又はアルキルである。特定の実施態様において、 R^e は、-Hである。

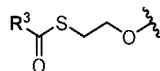
【0108】

式(II)、(IIa)、又は(IIb)のある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、-CH₃であり； R^{b2} は、-OH、-Cl、又は-Fであり； R^c は、-H又は-OHであり；かつ R^2 は、Hである。特定の実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、-CH₃であり； R^{b2} は、-OH、-Cl、又は-Fであり； R^c は、-H又は-OHであり； R^2 は、Hであり；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され

50

る。特定の実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、-CH₃であり； R^{b2} は、-OH、-Cl、又は-Fであり； R^c は、-H又は-OHであり； R^2 は、Hであり；塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され；かつXは、D-アラニン、又はそのエステルである。この段落のある実施態様において、Yは、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、又は

【化14】

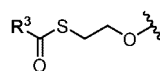


(ここで、 R^3 は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアミノアルキルカルボニルアルコキシルである)である。この段落の特定の実施態様において、 R^{10} は、メチル、イソプロピル、t-ブチル、又はベンジルであり；かつ R^{11} は、エチル、プロピル、イソプロピル、n-プロピル、ブチル、n-ブチル、t-ブチル、又はシクロペンチルである。

【0109】

式(II)、(IIa)、又は(IIb)のある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、-CH₂-O-を形成し； R^{b1} は、-CH₃であり； R^c は、-H又は-OHであり；かつ R^2 は、Hである。ある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、-CH₂-O-を形成し； R^{b1} は、-CH₃であり； R^c は、-H又は-OHであり； R^2 は、Hであり；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択される。ある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、-CH₂-O-を形成し； R^{b1} は、-CH₃であり； R^c は、-H又は-OHであり； R^2 は、Hであり；塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され；かつXは、D-アラニン、又はそのエステルである。この段落のある実施態様において、Yは、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、又は

【化15】

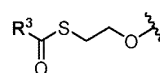


(ここで、 R^3 は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアミノアルキルカルボニルアルコキシルである)である。この段落の特定の実施態様において、 R^{10} は、メチル、イソプロピル、t-ブチル、又はベンジルであり；かつ R^{11} は、エチル、プロピル、イソプロピル、n-プロピル、ブチル、n-ブチル、t-ブチル、又はシクロペンチルである。

【0110】

式(II)、(IIa)、又は(IIb)のある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、-CH₂CH₂-を形成し； R^{b1} は、-CH₃であり； R^c は、-H又は-OHであり；かつ R^2 は、Hである。ある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、-CH₂CH₂-を形成し； R^{b1} は、-CH₃であり； R^c は、-H又は-OHであり； R^2 は、Hであり；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択される。ある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^{b2} 及び R^d は、-CH₂CH₂-を形成し； R^{b1} は、-CH₃であり； R^c は、-H又は-OHであり； R^2 は、Hであり；塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され；かつXは、D-アラニン、又はそのエステルである。この段落のある実施態様において、Yは、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、又は

【化16】



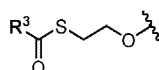
(ここで、 R^3 は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアミノアルキルカルボニルアルコキシルである)である。この段落の特定の実施態様において、 R^{10} は、メチル、イソプロピル、t-ブチル、又はベンジルであり；かつ R^{11} は、エチル、プロピル、イソプロピル、n-プロピル、ブチル、n-ブチル、t-ブチル、又はシクロペンチルである。

【0111】

式(II)、(IIa)、又は(IIb)のある実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、-OH、-Cl、又は-Fであり； R^2 は、Hであり；かつY及び R^c は合わせて、単一の二価-O-を表す。特定の実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、-OH、-Cl、又は-Fであり； R^2 は、Hであり；Y及び R^c は合わせて、単一の二価-O-を表し；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択される。特定の実施態様において、 R^e は、-Hであり； R^d は、-Hであり； R^{b1} は、 $-\text{CH}_3$ であり； R^{b2} は、-OH、-Cl、又は-Fであり； R^2 は、Hであり；Y及び R^c は合わせて、単一の二価-O-を表し；かつ塩基は、グアノシン、ウラシル、シトシン、アデニン、又はそれらの誘導体から選択され；かつXは、D-アラニン、又はそのエステルである。この段落のある実施態様において、Yは、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、又は

10

【化17】



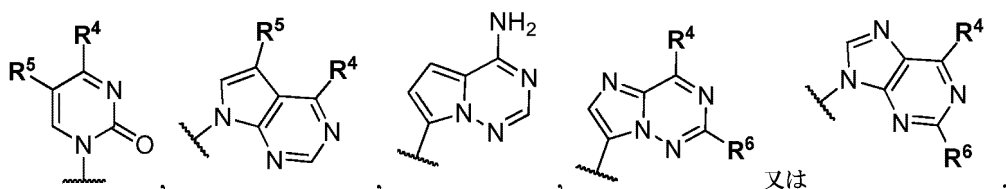
(ここで、 R^3 は、アルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアミノアルキルカルボニルアルコキシルである)である。この段落の特定の実施態様において、 R^{10} は、メチル、イソプロピル、t-ブチル、又はベンジルであり；かつ R^{11} は、エチル、プロピル、イソプロピル、n-プロピル、ブチル、n-ブチル、t-ブチル、又はシクロペンチルである。

20

【0112】

ある実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、又は(IIb)のいずれかの化合物が提供され、式中:各々の塩基は、独立に、

【化18】



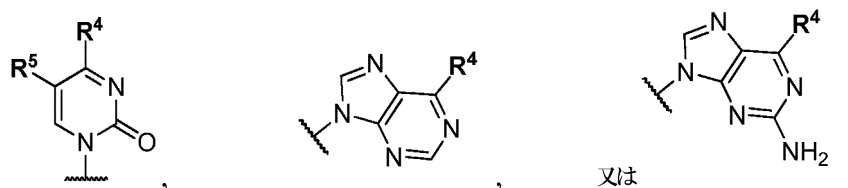
30

又はそれらの互変異性体であり；各々の R^4 は、独立に、水素、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミン、アルキルアミノ、ハロゲン、スルファニル、アミノ、又はアルコキシであり；各々の R^5 は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルであり；かつ各々の R^6 は、独立に、水素、アミノ、又はハロである。

【0113】

ある実施態様において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、又は(IIb)のいずれかの化合物が提供され、式中:各々の塩基は、独立に、

【化19】



40

又はそれらの互変異性体であり；各々の R^4 は、独立に、水素、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミン、ハロゲン、スルファニル、アミノ、又はアルコキシであり；かつ各々の R^5 は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである。一実施態様において、各々の R^4 は、アルキルアミノである。一実施態様において、各々の R^4 は、7~30個の炭素原子を有するアルキルアミノである。一実施態様において、各々の R^4 は、15~30個の炭素原子を有するアルキルアミノである。一実施態様において、各々の R^4 は、20~30個の炭素原子を有するアルキルアミノである。一実施態様において、各々の R^4 は、7~15個の炭素原子を有するアルキ

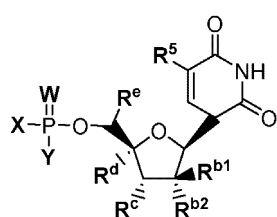
50

ルアミノである。一実施態様において、各々の R^4 は、7～20個の炭素原子を有するアルキルアミノである。一実施態様において、各々の R^4 は、10～20個の炭素原子を有するアルキルアミノである。

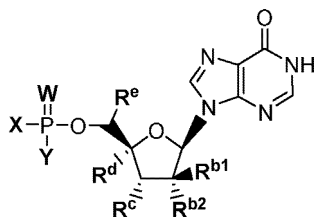
【0114】

ある実施態様において、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、もしくは多形形態が提供される：

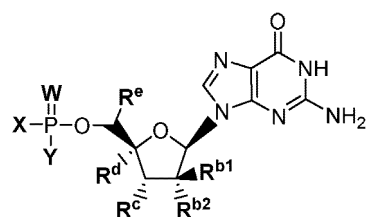
【化20】



(VIII)

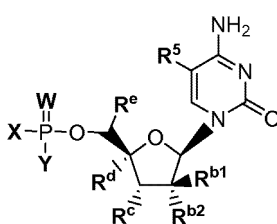


(IX)

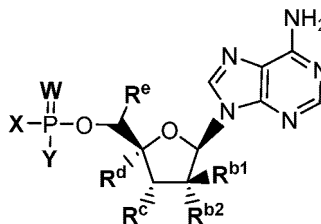


(X)

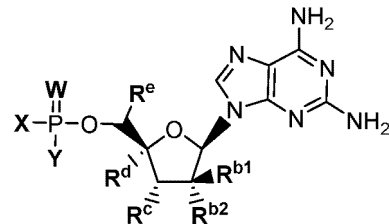
10



(XI)

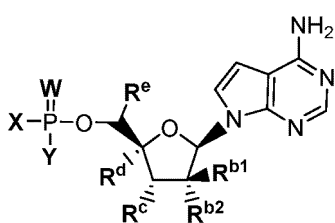


(XII)

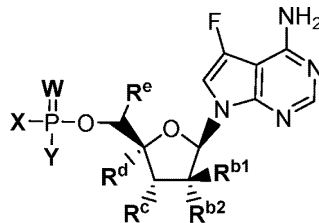


(XIII)

20



(1001)



(1002);

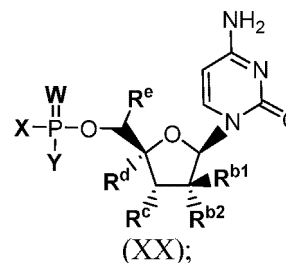
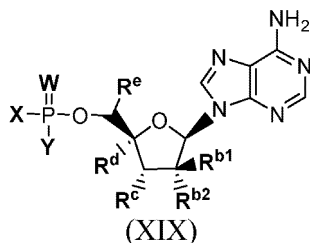
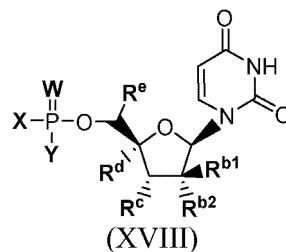
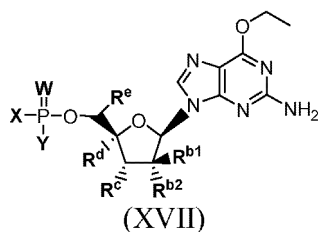
30

(式中： R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 W 、 X 、及び Y は、式(I)との関連において定義されている通りであり；かつ各々の R^5 は、独立に、水素、ハロゲン、又はメチルである)。

【0115】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

【化 2 1】

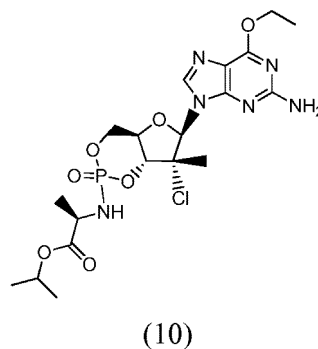
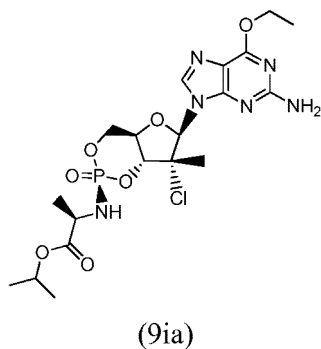
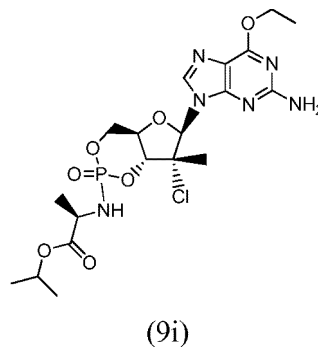
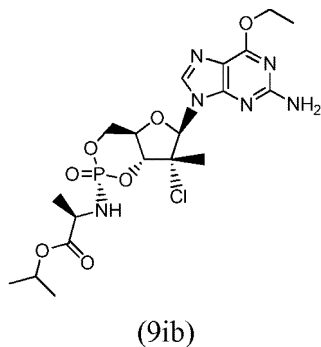


(式中、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 W 、 X 、及び Y は、式(I)との関連において定義されている通りである)。ある実施態様において、式(XVII)の化合物が提供される。ある実施態様において、式(XVIII)の化合物が提供される。ある実施態様において、式(XIX)の化合物が提供される。ある実施態様において、式(XX)の化合物が提供される。

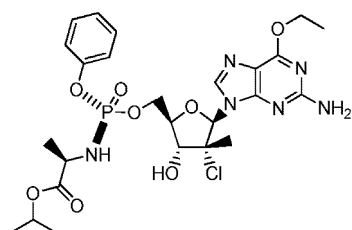
【0116】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形態である：

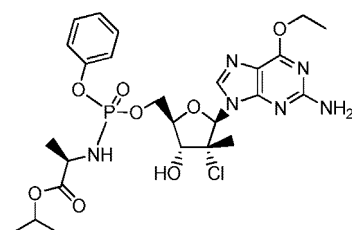
【化 2 2】



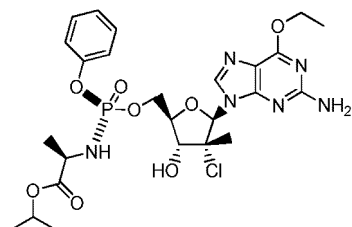
【化 2 3】



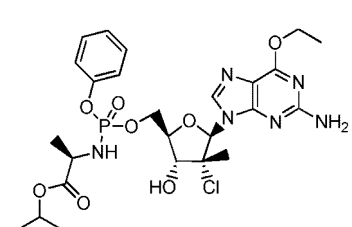
(17ib)



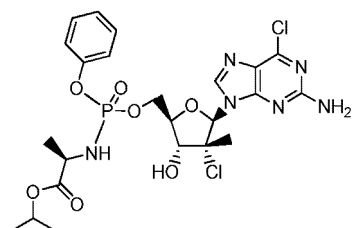
(17i)



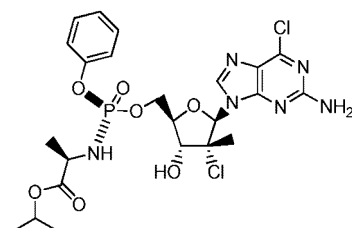
(17ia)



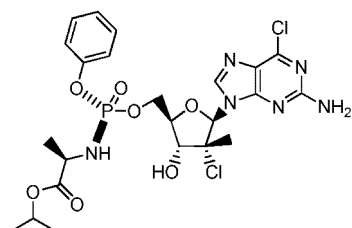
(18)



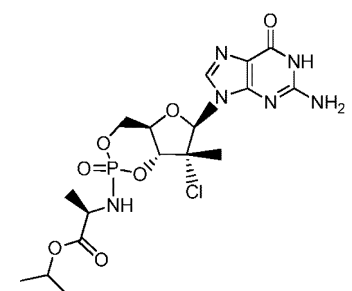
(19i)



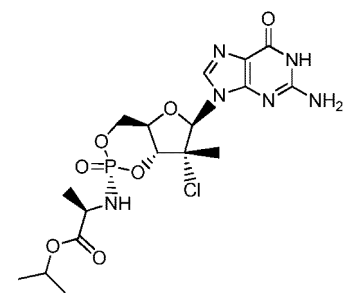
(19ia)



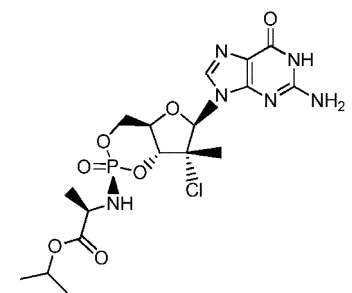
(19ib)



(20i)



(20bi)



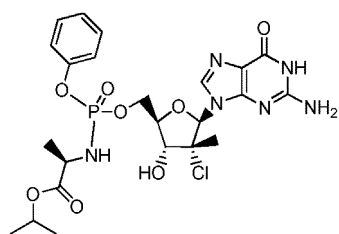
(20ai)

10

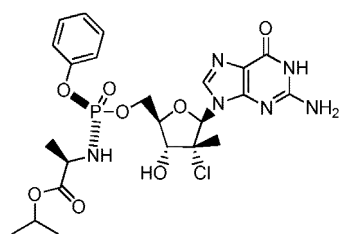
20

30

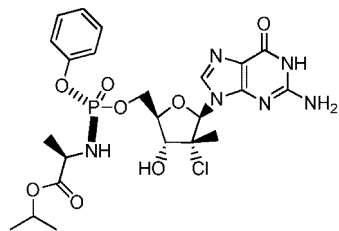
40



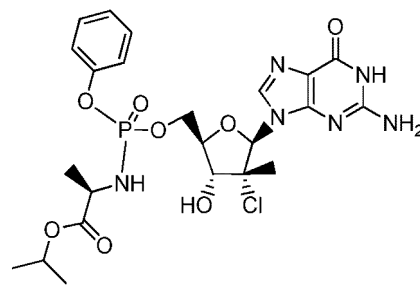
(21i)



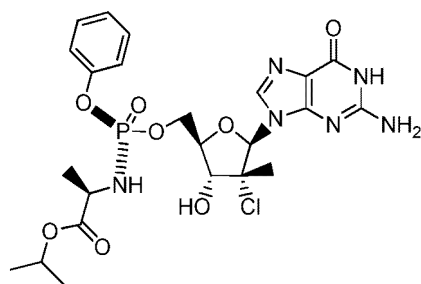
(21ai)



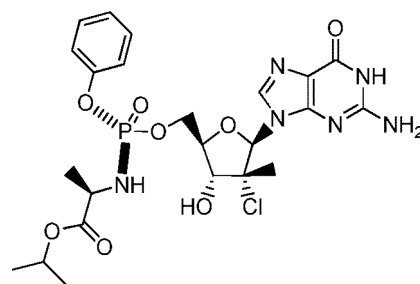
(21bi)



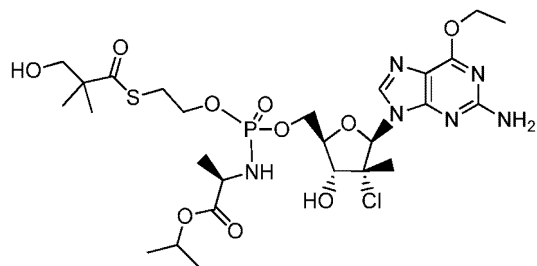
(27i)



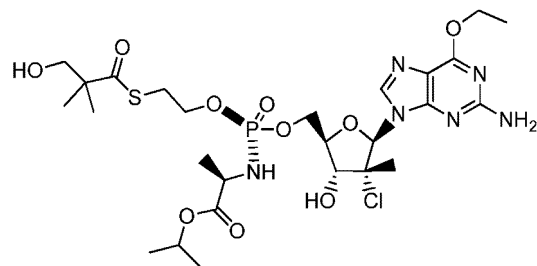
(27ai)



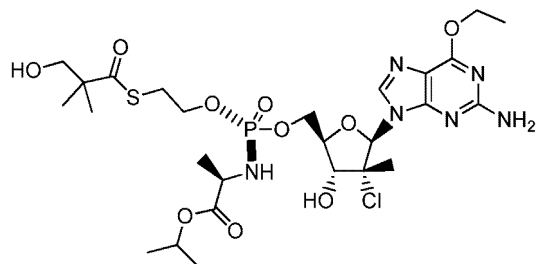
(27bi)



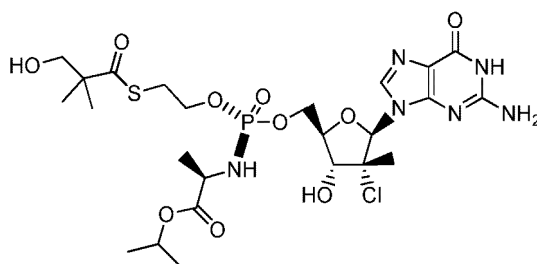
(33i)



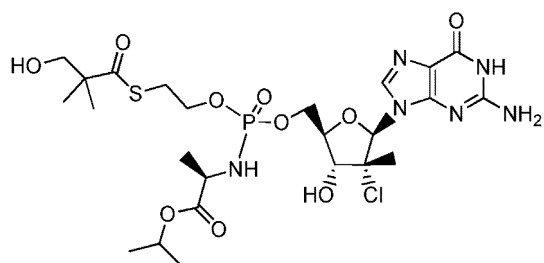
(33ia)



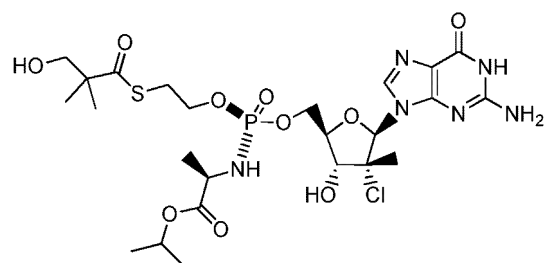
(33ib)



(35bi)



(35i)



(35ai);

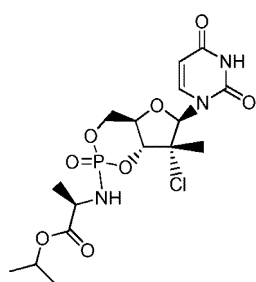
。

10

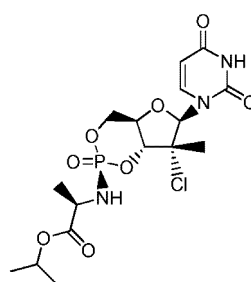
【 0 1 1 7 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形態である：

【 化 2 4 】

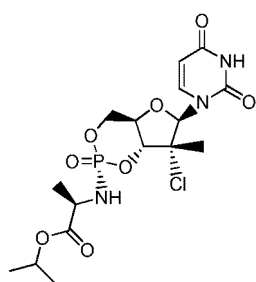


(38i)

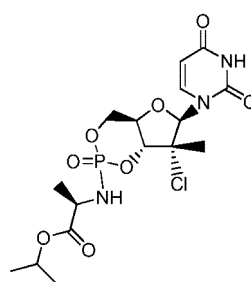


(38ia)

20

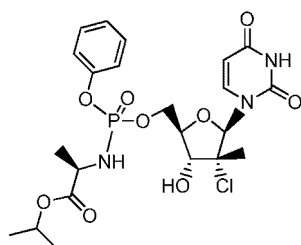


(38ib)

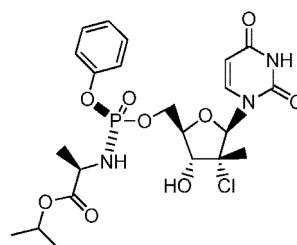


(39)

30

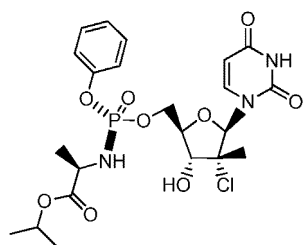


(40i)

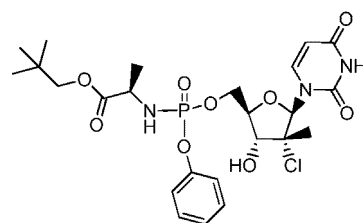


(40ia)

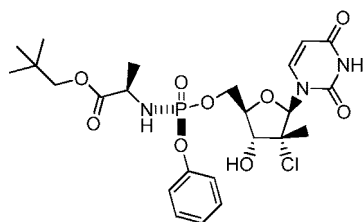
40



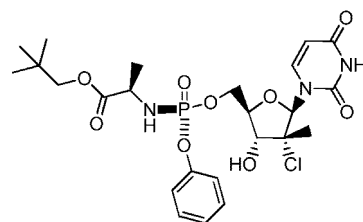
(40ib)



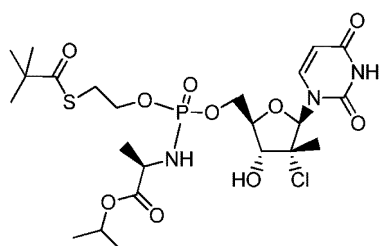
(42i)



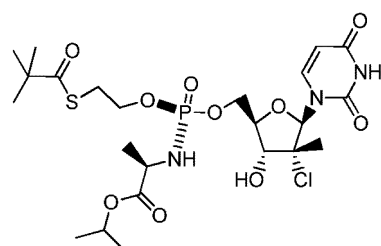
(42ia)



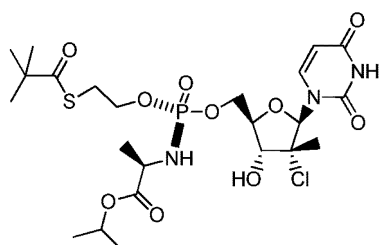
(42ib)



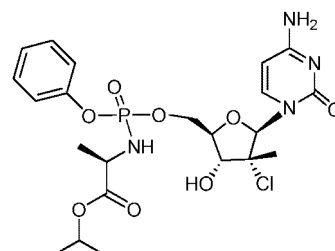
(43i)



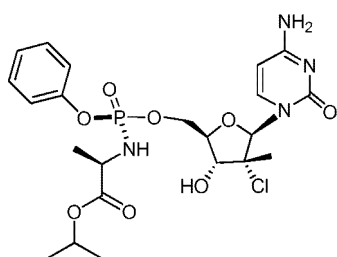
(43ia)



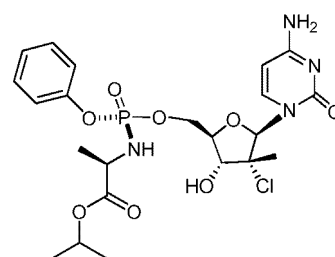
(43ib)



(56i)



(56ia)



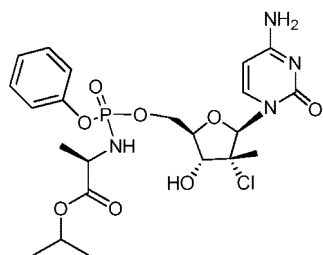
(56ib)

10

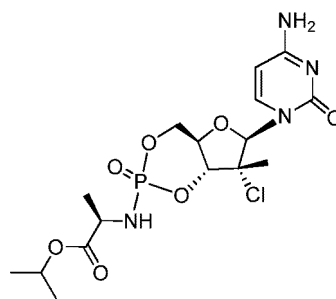
20

30

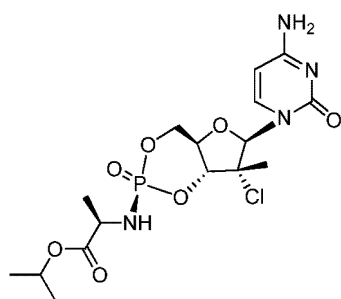
40



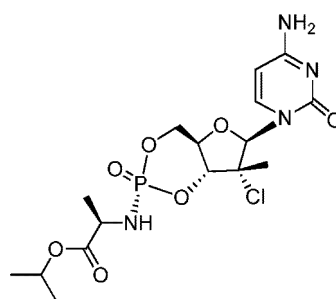
(57)



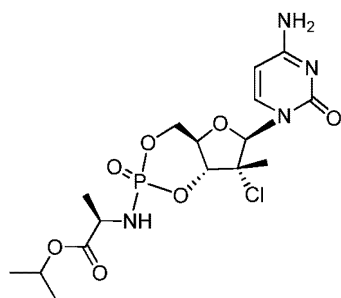
(58i)



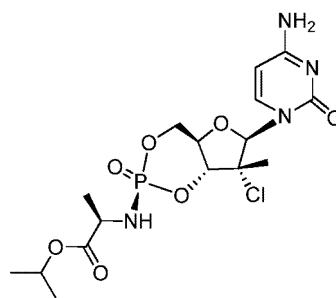
(58ia)



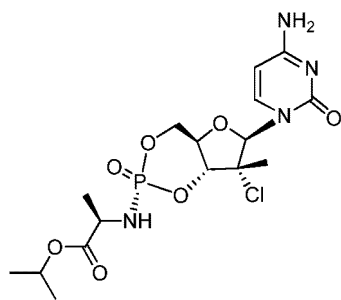
(58ib)



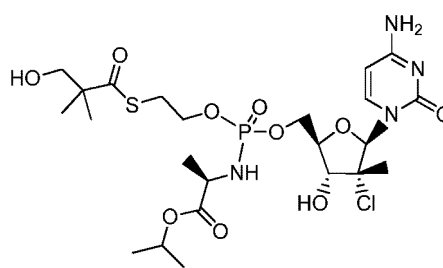
(63i)



(63ia)



(63ib)

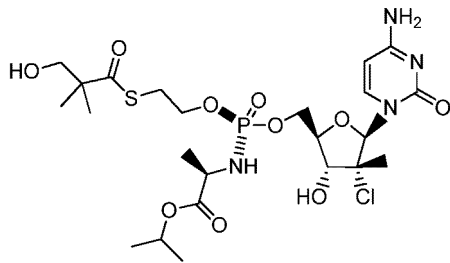


(66i)

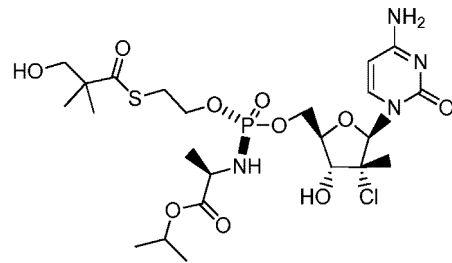
10

20

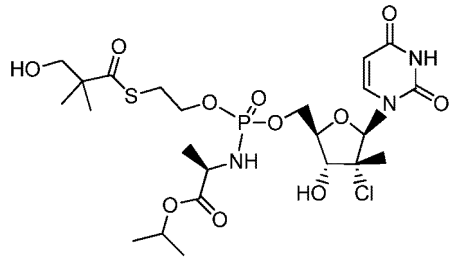
30



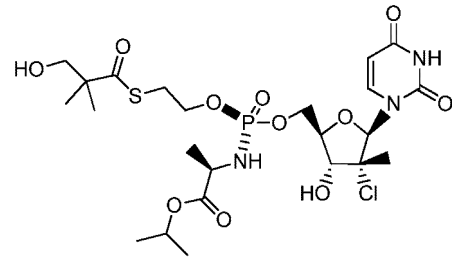
(66ia)



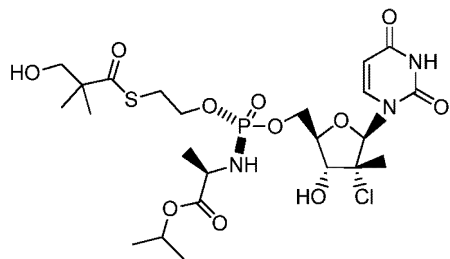
(66ib)



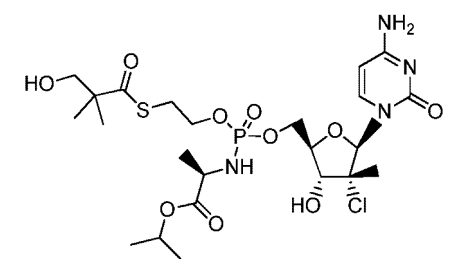
(67i)



(67ia)



(67ib)



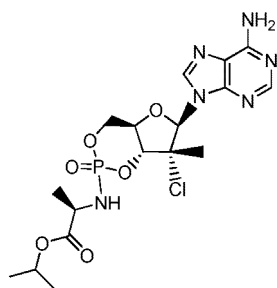
(69);

。

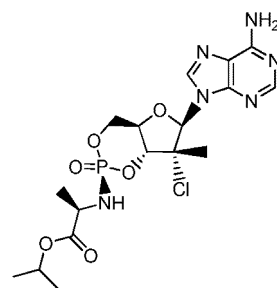
【 0 1 1 8 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形態である：

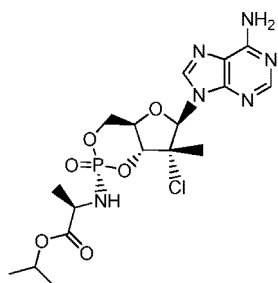
【 化 2 5 】



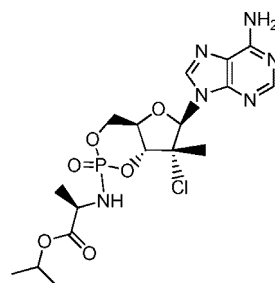
(77i)



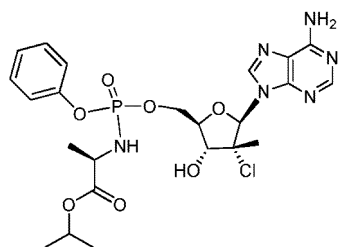
(77ia)



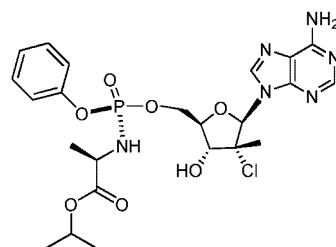
(77ib)



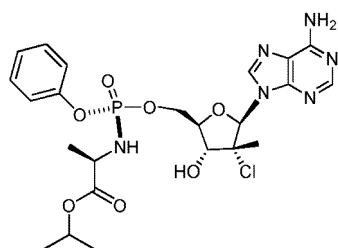
(78)



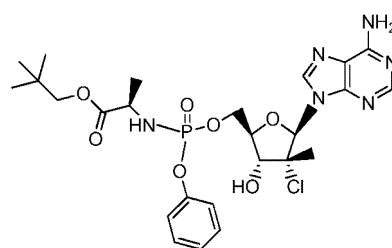
(79i)



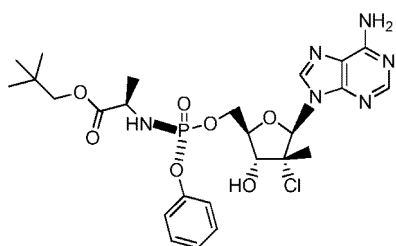
(79ia)



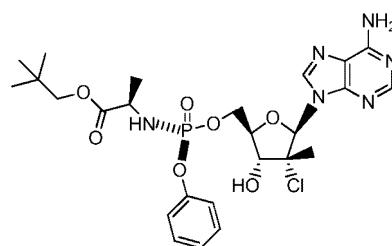
(79ib)



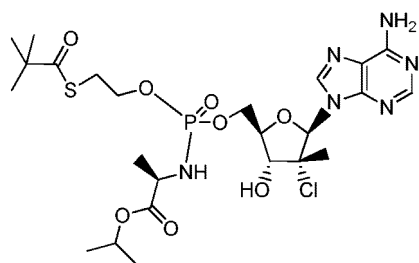
(81i)



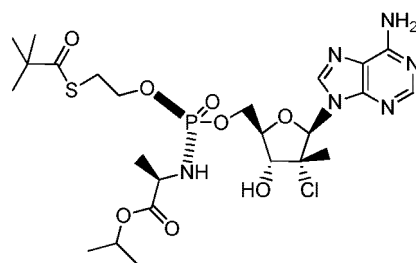
(81ia)



(81ib)



(82i)



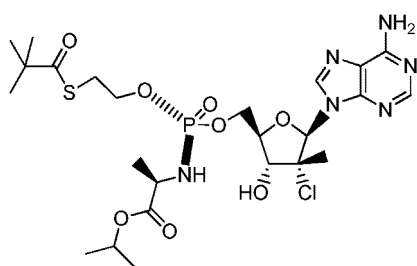
(82ia)

10

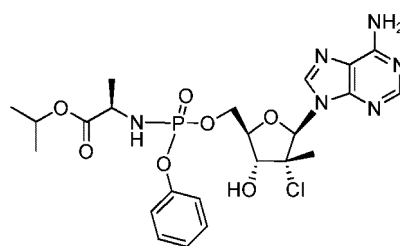
20

30

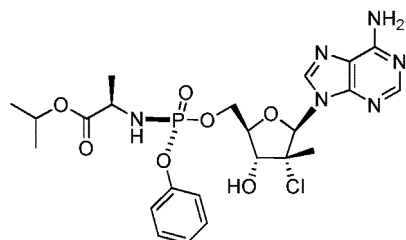
40



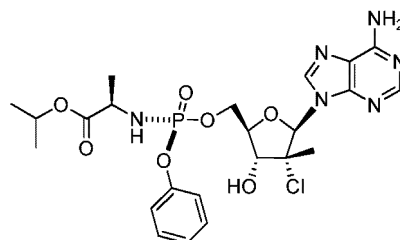
(82ib)



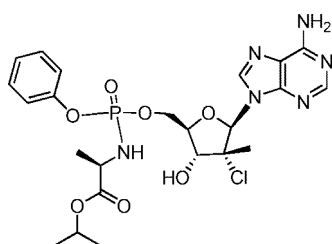
(83i)



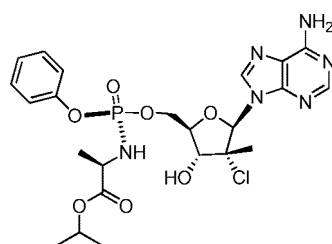
(83ia)



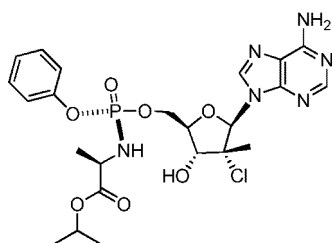
(83ib)



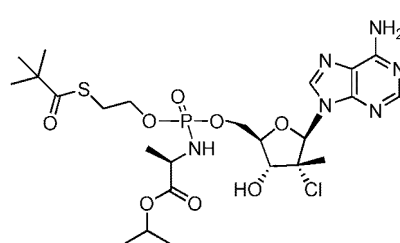
(92i)



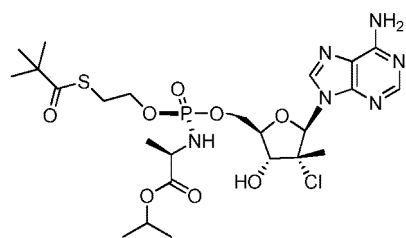
(92ia)



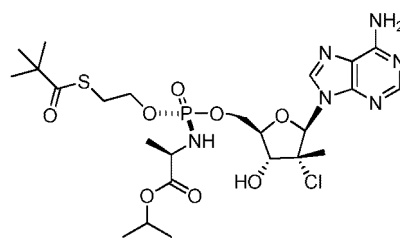
(92ib)



(94i)



(94ia)



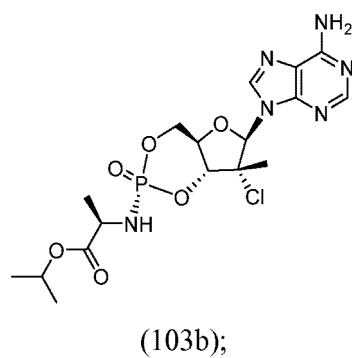
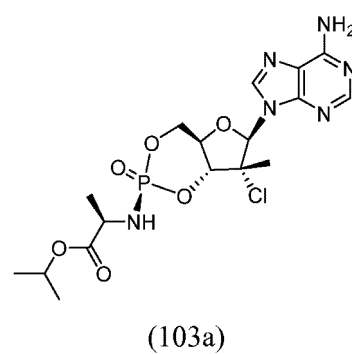
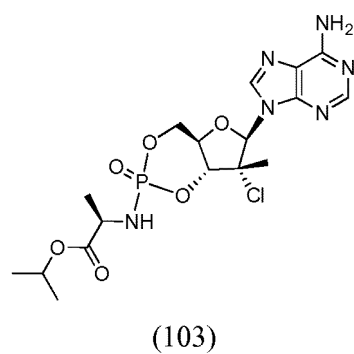
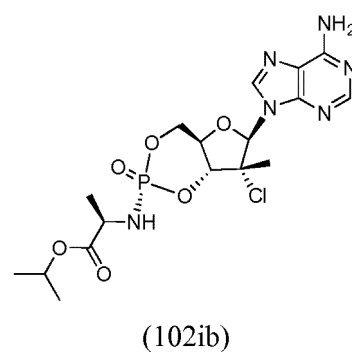
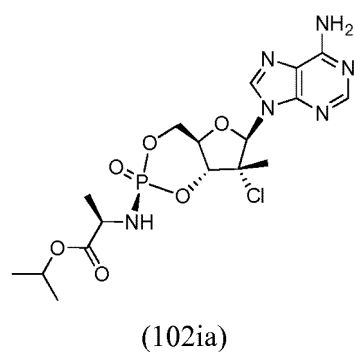
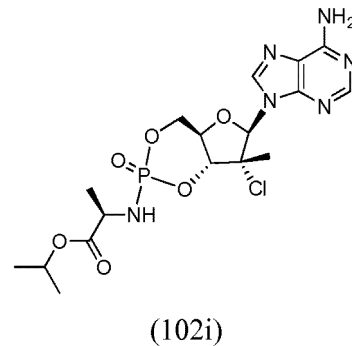
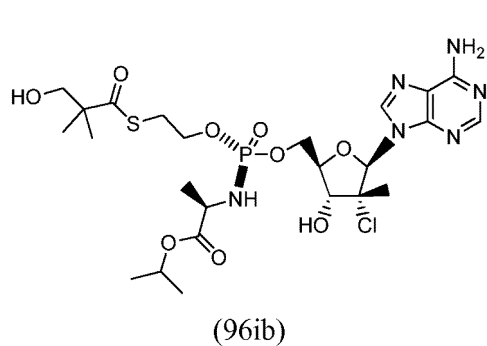
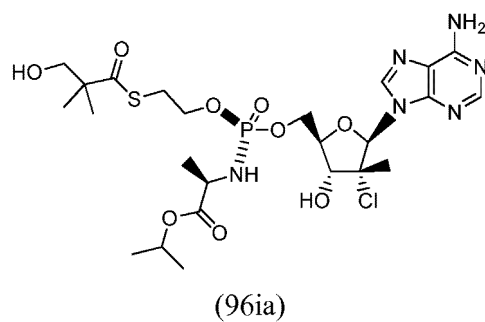
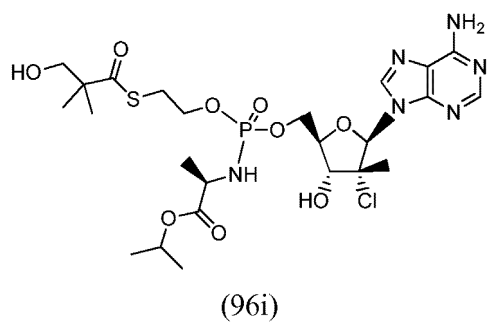
(94ib)

10

20

30

40



。【0119】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又

10

20

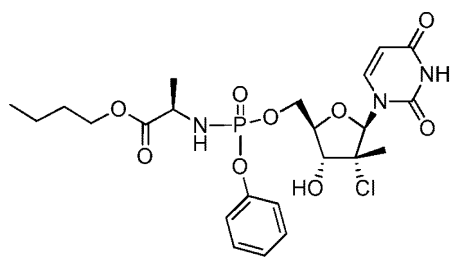
30

40

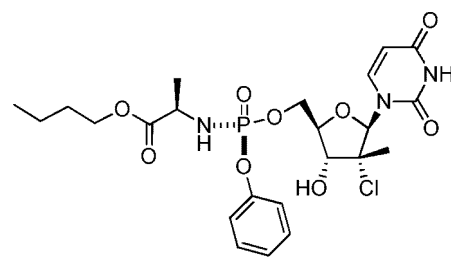
50

はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

【化 2 6】

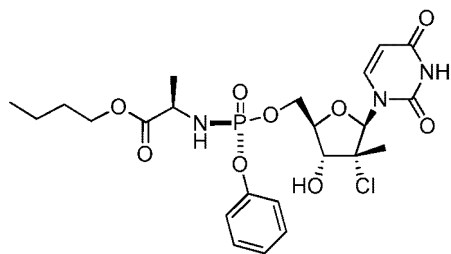


(202i)

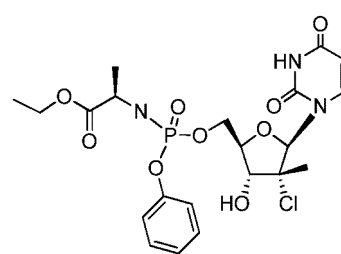


(202ia)

10

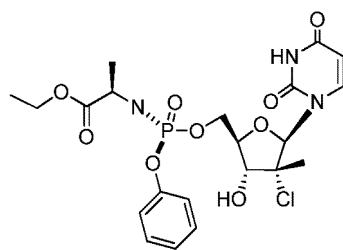


(202ib)

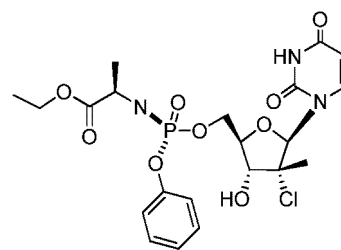


(203i)

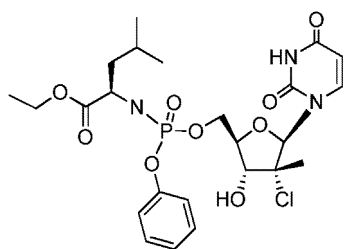
20



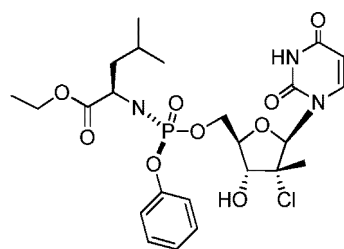
(203ia)



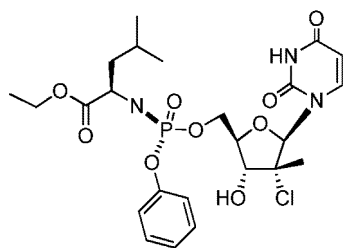
(203ib)



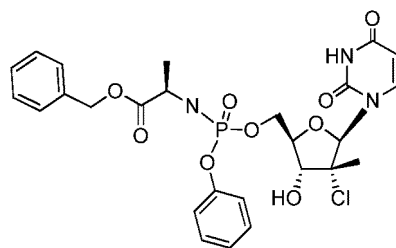
(204i)



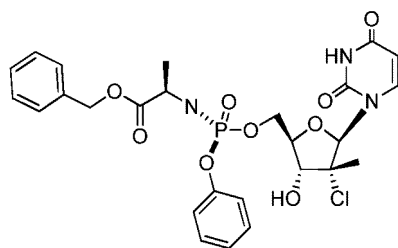
(204ia)



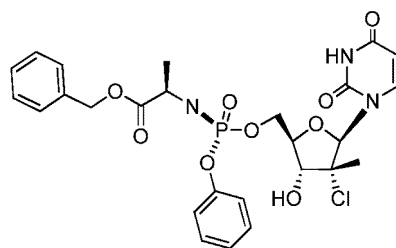
(204ib)



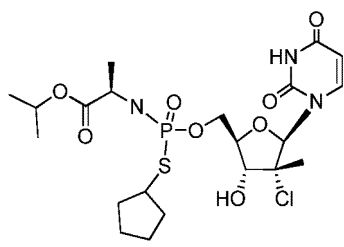
(205i)



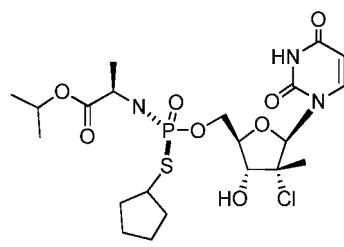
(205ia)



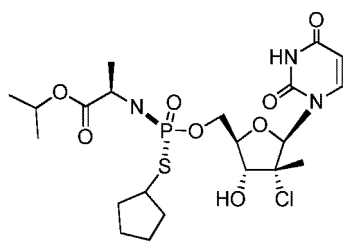
(205ib)



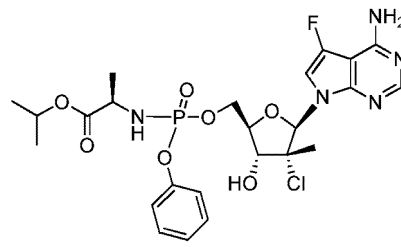
(206i)



(206ia)



(206ib)



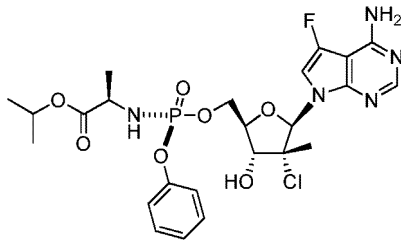
(207i)

10

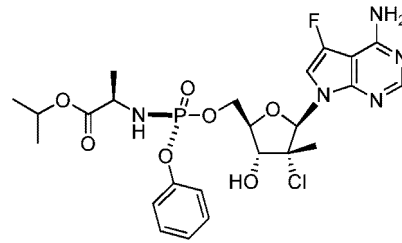
20

30

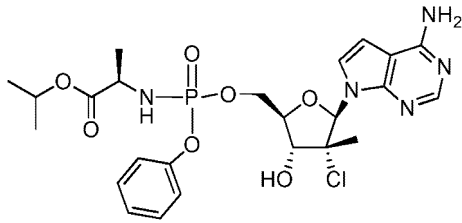
40



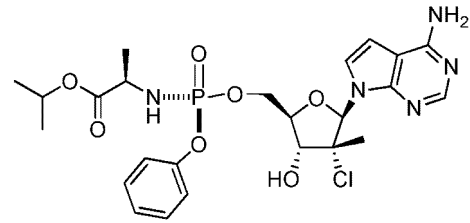
(207ia)



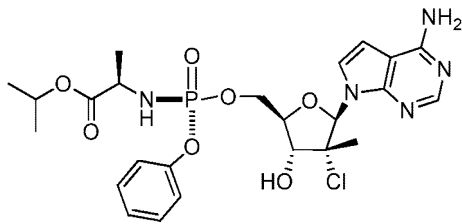
(207ib)



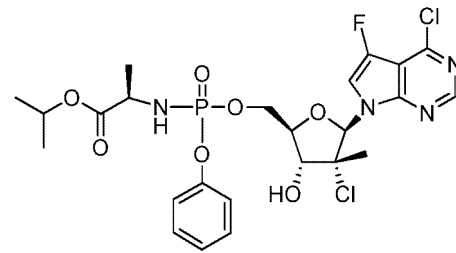
(208i)



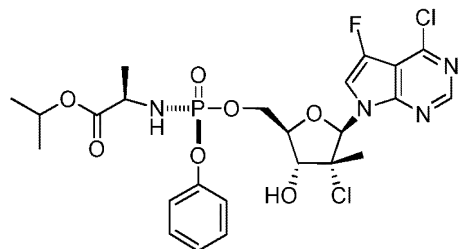
(208ia)



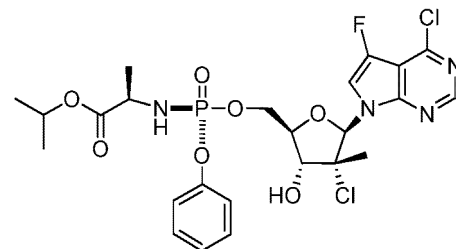
(208ib)



(209i)



(209ia)



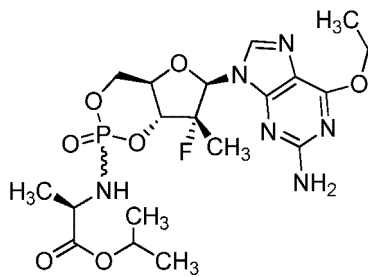
(209ib)

。

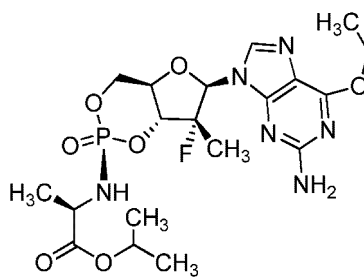
【0120】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

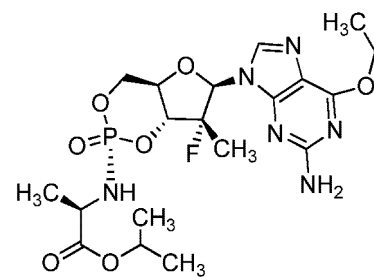
【化27】



(306)



(306a)



(306b)

。

【0121】

ある実施態様において、式401もしくは425の式の化合物、又はその医薬として許容し得

10

20

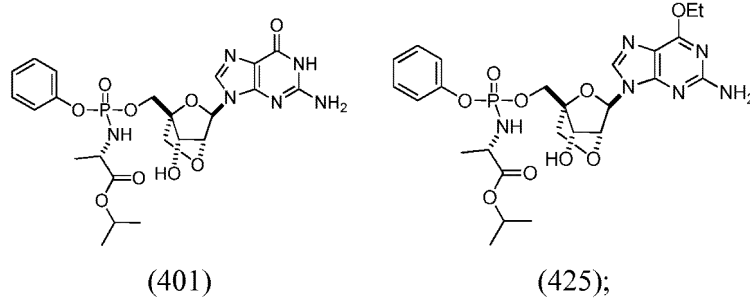
30

40

50

る塩、溶媒和物、ホスフェート、プロドラッグ、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態が提供される：

【化 2 8】



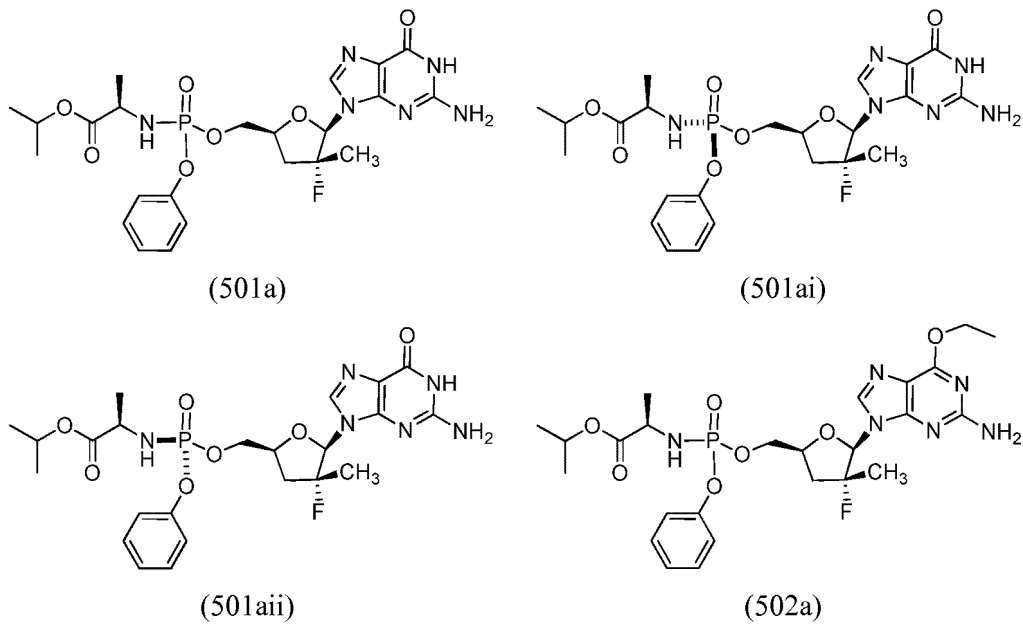
10

。

【0122】

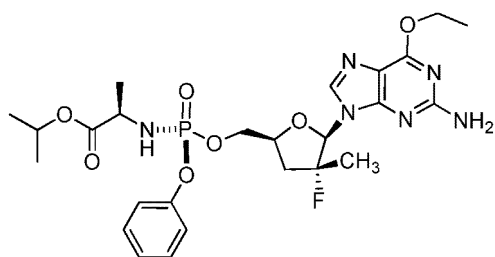
ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

【化 2 9】

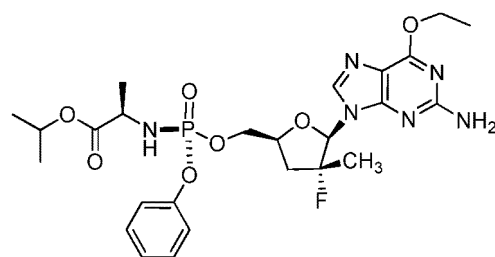


20

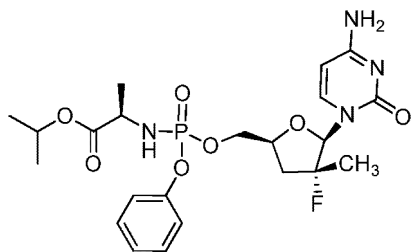
30



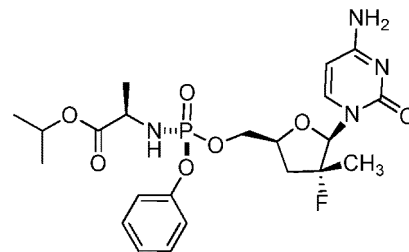
(502ai)



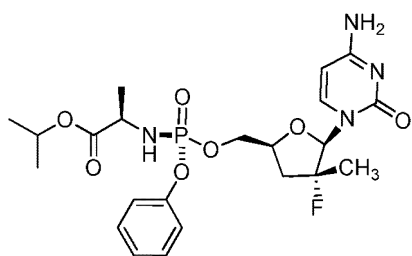
(502aii)



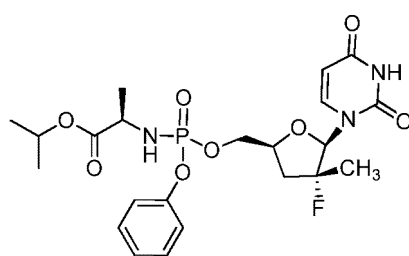
(503a)



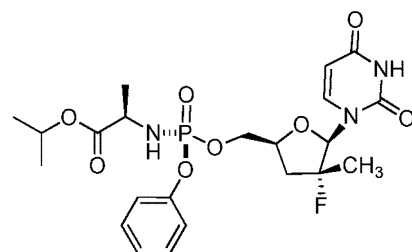
(503ai)



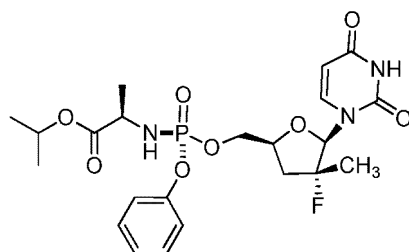
(503aii)



(504a)



(504ai)



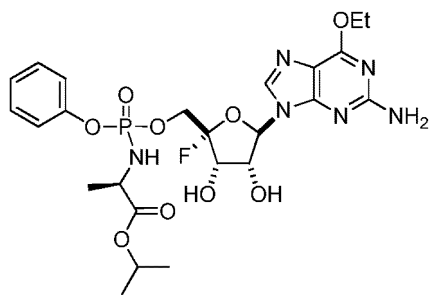
(504aii);

。

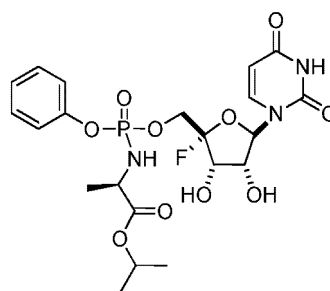
【 0 1 2 3 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

【化 3 0】

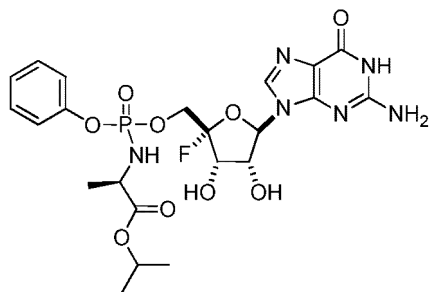


(601a)



(602a)

10



(603a)

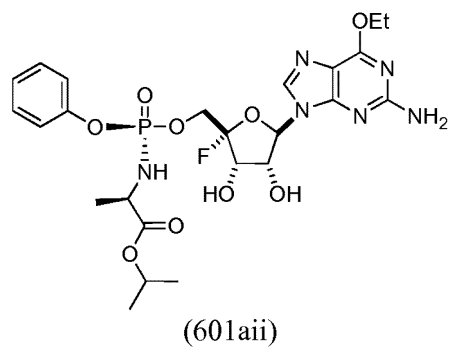
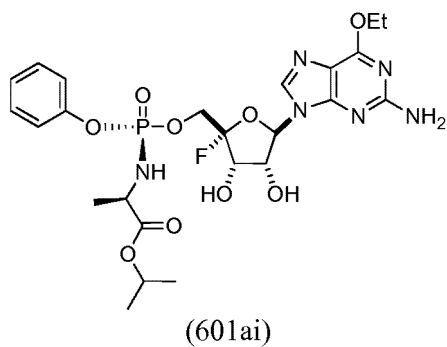
20

。

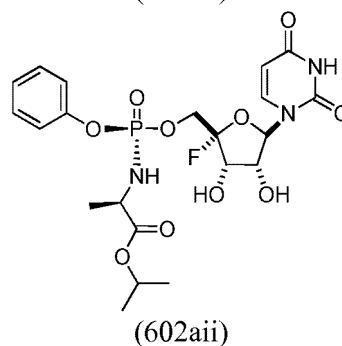
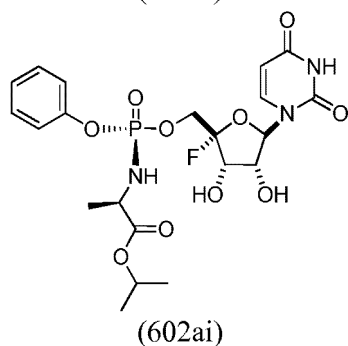
【 0 1 2 4 】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

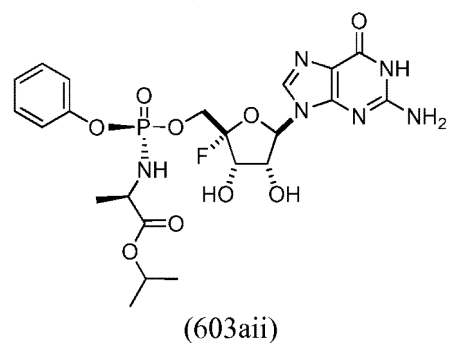
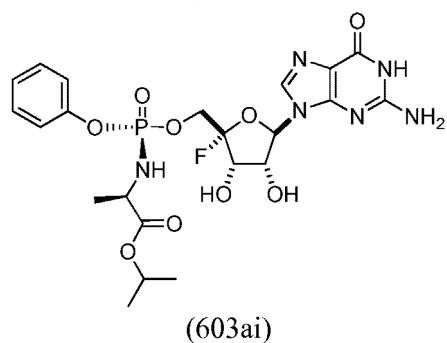
【化 3 1】



10



20



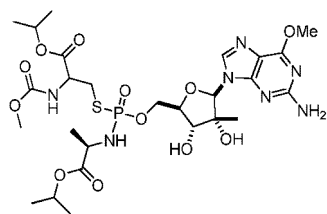
30

。

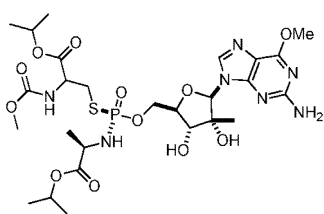
【 0 1 2 5】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形形態である：

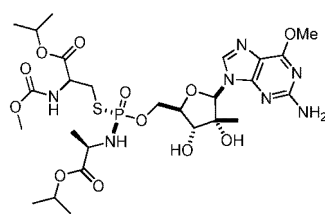
【化 3 2】



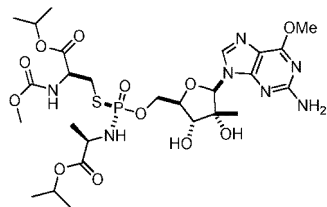
(802a)



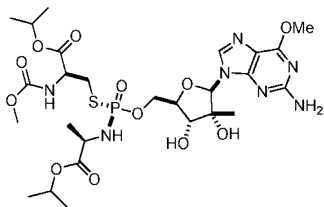
(802ai)



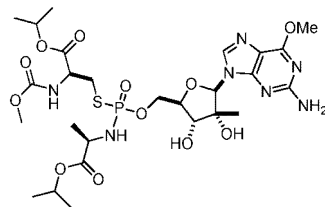
(802aai)



(802axi)

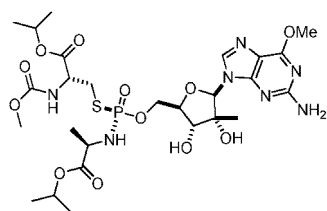


(802axii)

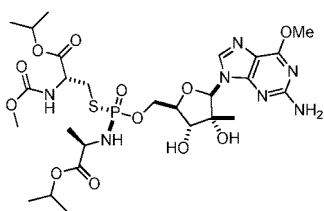


(802ax)

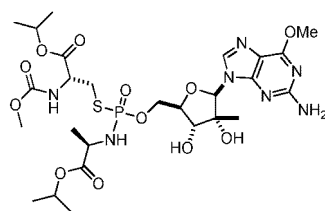
10



(802ayi)

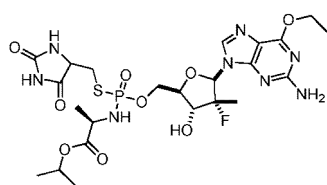


(802ayii)

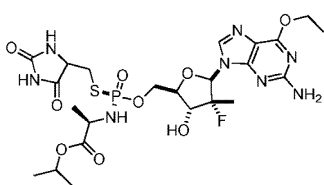


(802ay)

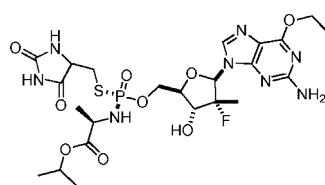
20



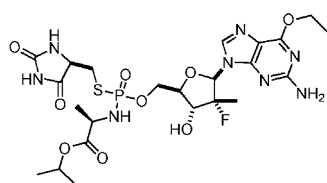
(803a)



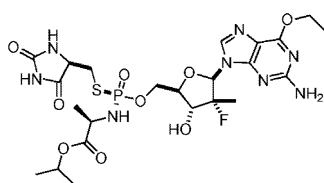
(803ai)



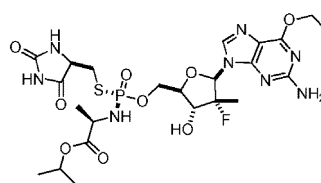
(803aai)



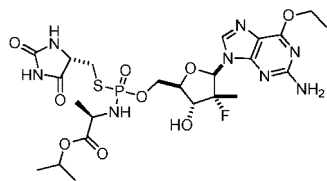
(803ax)



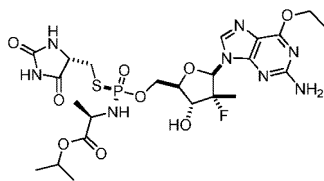
(803axi)



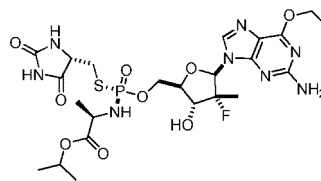
(803axii)



(803ay)

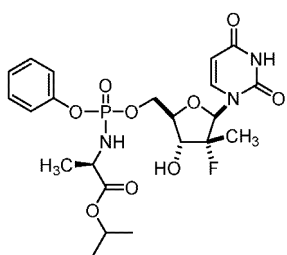


(803ayi)

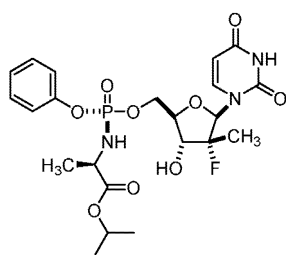


(803ayii)

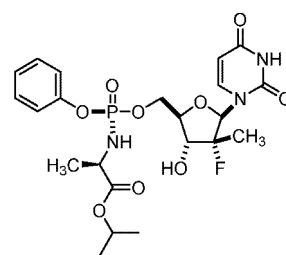
10



(804a)

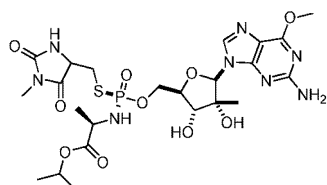


(804ai)

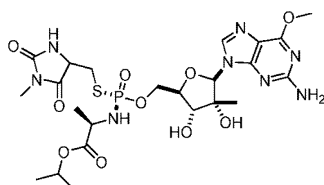


(804aii)

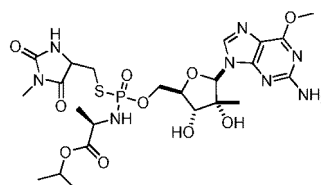
20



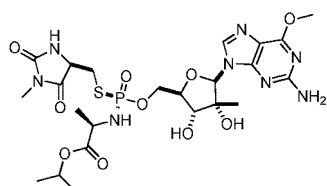
(805ai)



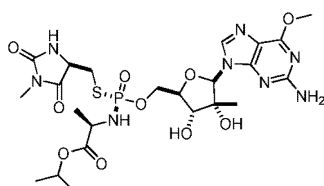
(805aii)



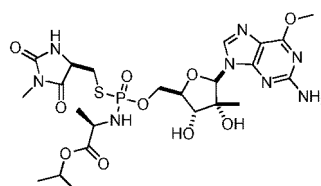
(805a)



(805axi)

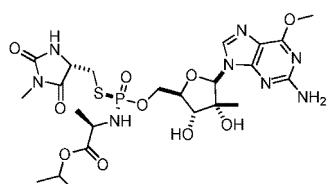


(805axii)

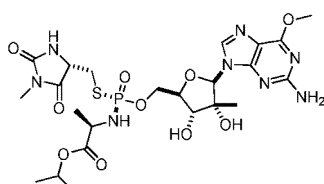


(805ax)

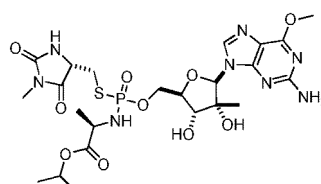
30



(805ayi)

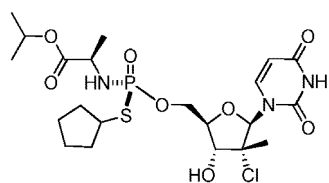


(805ayii)

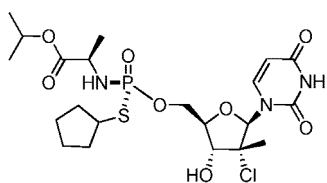


(805ay)

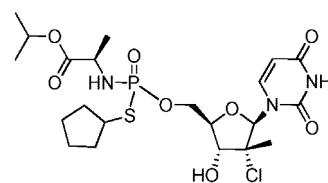
40



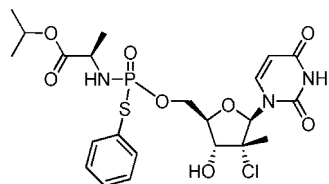
(808ai)



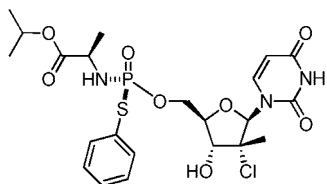
(808aii)



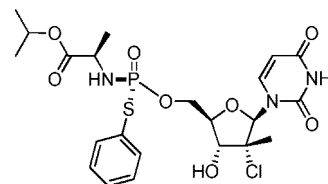
(808a)



(809a)

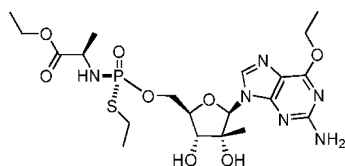


(809aii)

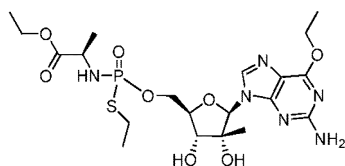


(809aii)

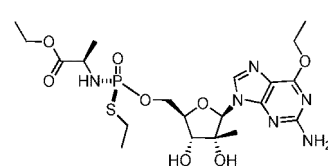
10



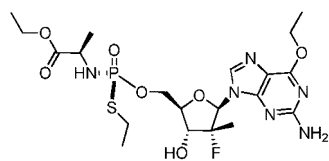
(810aii)



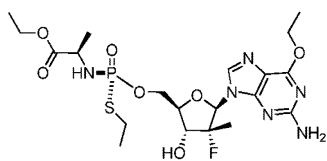
(810a)



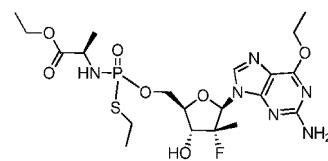
(810ai)



(811ai)

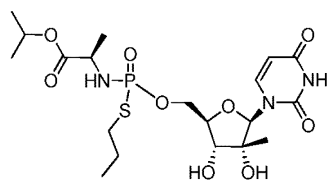


(811aii)

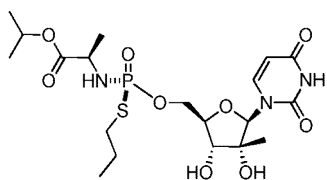


(811a)

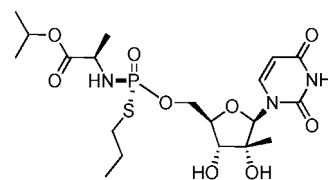
20



(812a)

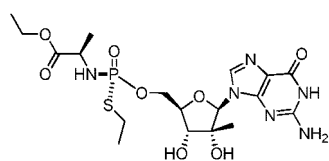


(812aii)

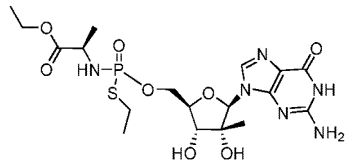


(812aii)

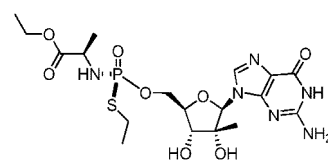
30



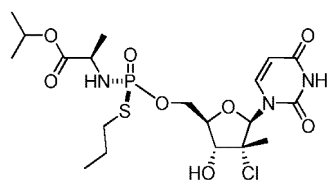
(813aii)



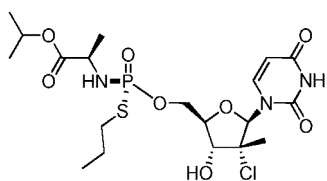
(813a)



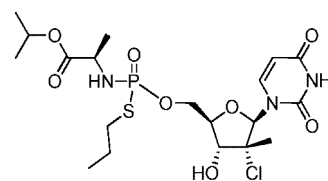
(813ai)



(814ai)

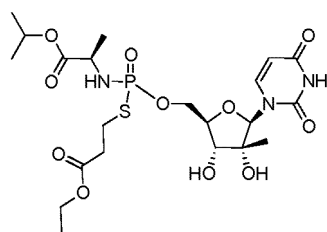


(814aii)

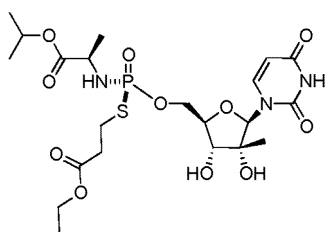


(814a)

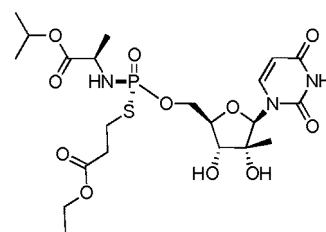
40



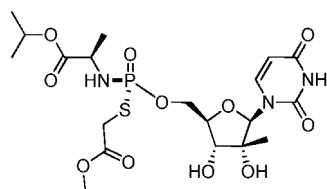
(815a)



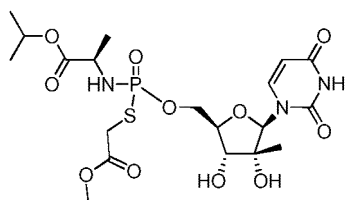
(815ai)



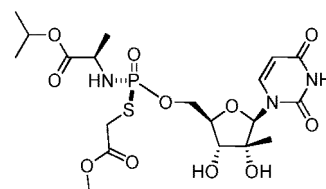
(815aii)



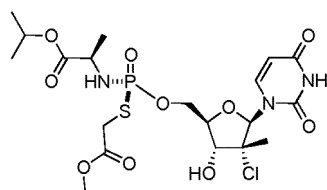
(816aii)



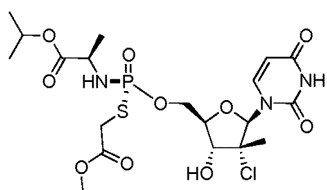
(816a)



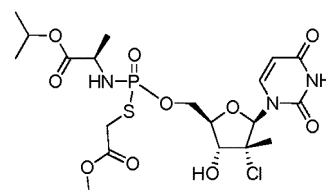
(816ai)



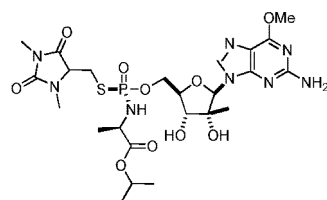
(817ai)



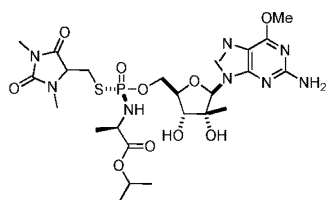
(817aii)



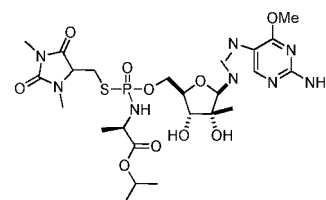
(817a)



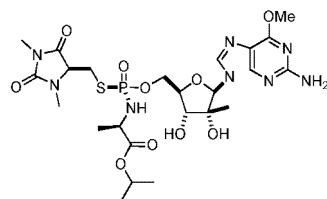
(820ai)



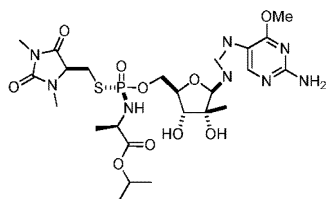
(820aii)



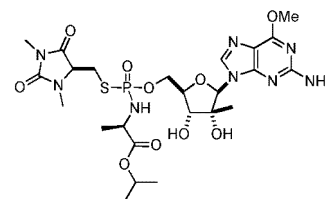
(820a)



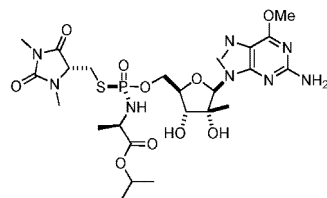
(820axi)



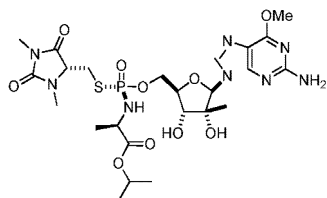
(820axii)



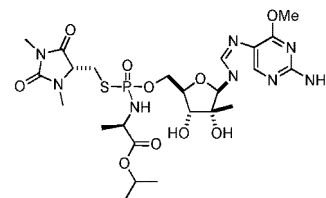
(820ax)



(820ayi)



(820ayii)



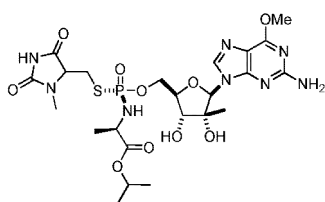
(820ay)

10

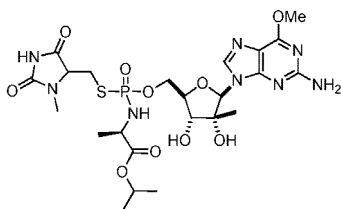
20

30

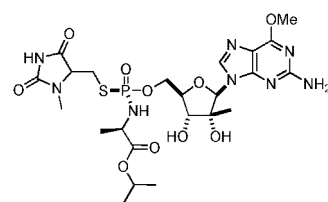
40



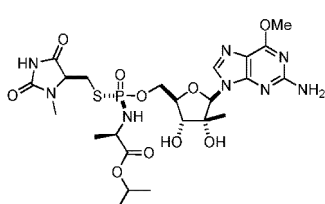
(822aii)



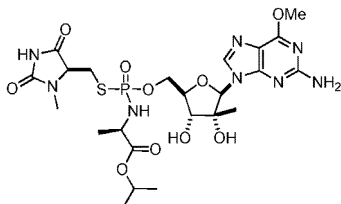
(822a)



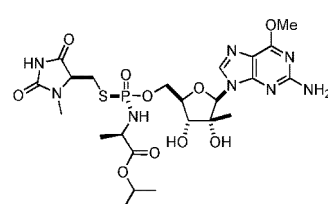
(822ai)



(822axii)

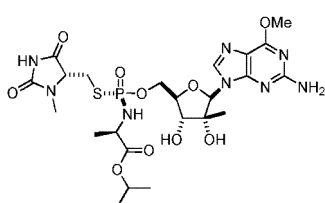


(822ax)

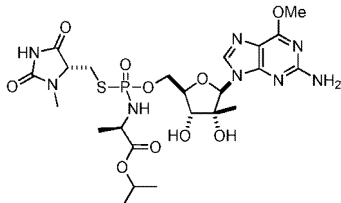


(822axi)

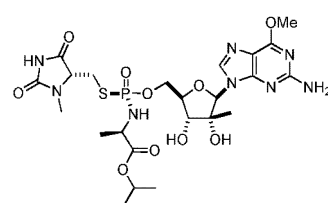
10



(822ayii)

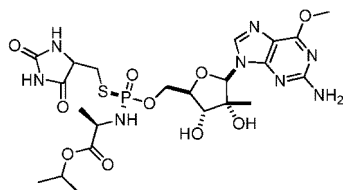


(822ay)

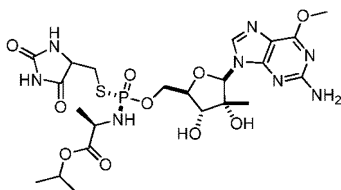


(822ayi)

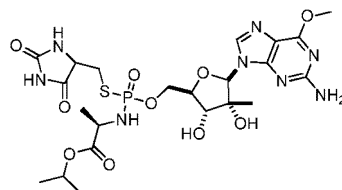
20



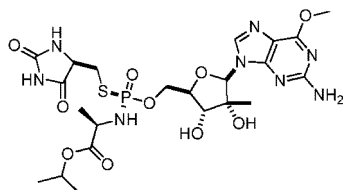
(823ai)



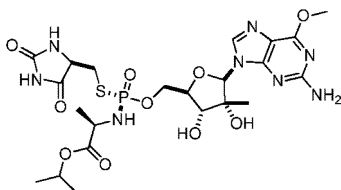
(823aii)



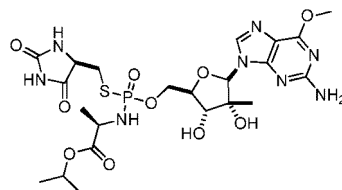
(823a)



(823axi)

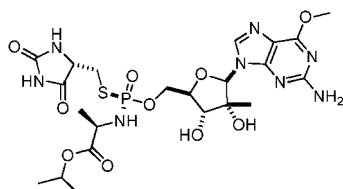


(823axii)

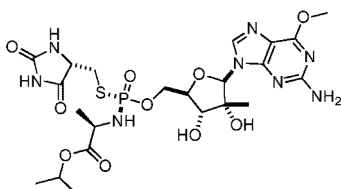


(823ax)

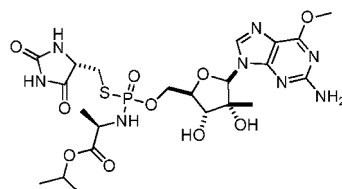
30



(823ayi)

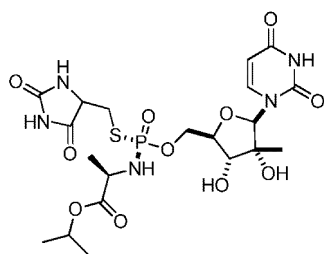


(823ayii)

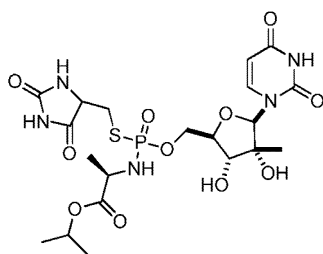


(823ay)

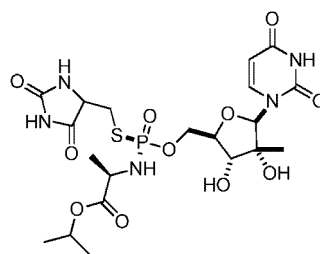
40



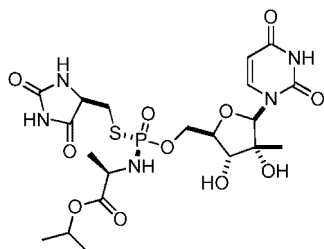
(824aii)



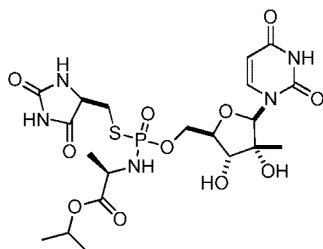
(824a)



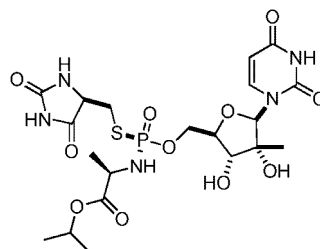
(824ai)



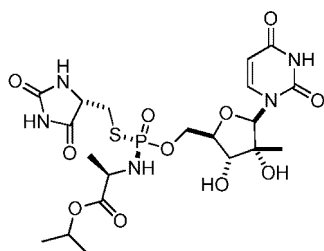
(824axii)



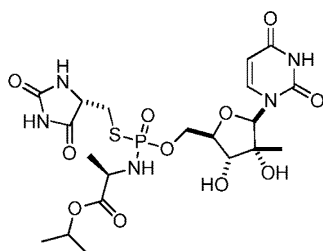
(824ax)



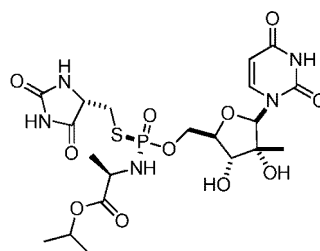
(824axi)



(824ayii)



(824ay)



(824ayi);

。

【 0 1 2 6 】

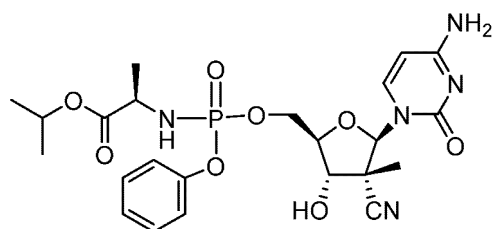
ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の式のいずれかの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性形態、互変異性形態、もしくは多形態である：

10

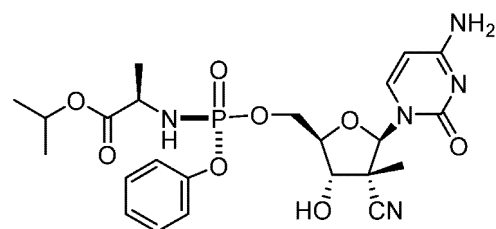
20

30

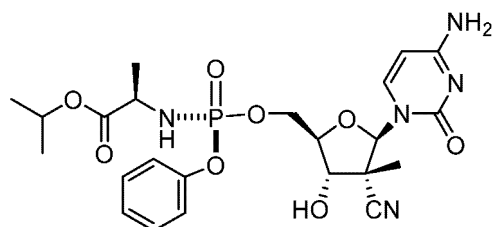
【化 3 3】



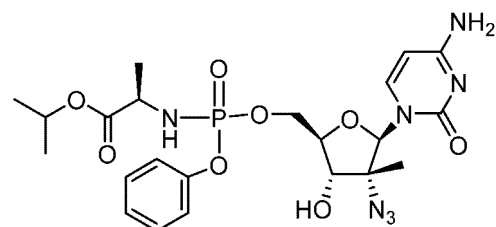
(901)



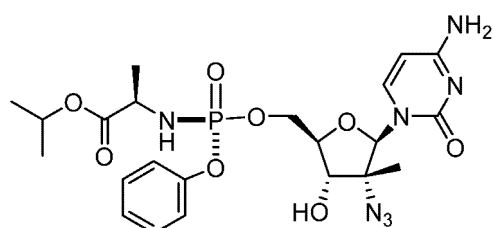
(901a)



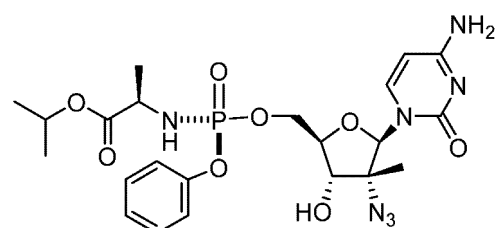
(901b);



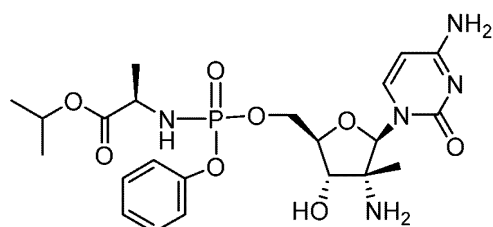
(902)



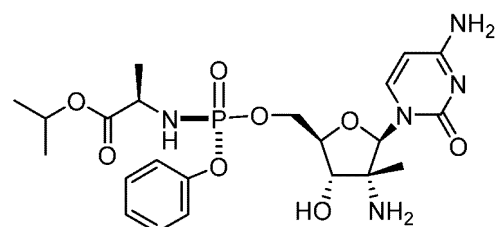
(902a)



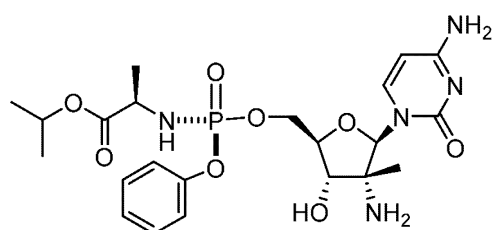
(902b)



(903)



(903a)



(903b);

。

【0127】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、薬物に結合した、D-アミノ酸、又はそのエステルを含む、化合物である。ある実施態様において、該薬物は、肝疾患又は肝疾病を治療するための薬物である。ある実施態様において、該肝疾患又は肝疾病は、肝炎、脂肪肝疾患、肝硬変、肝癌、胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、バッド・キアリ症候群、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、ジルベール症候群、胆道閉鎖症、α1アンチトリプシン欠損症、アラジール症候群、又は進行性家族性肝内胆汁鬱滞症である。ある実施態様において、該薬物は、C型肝炎を治療するための薬物である。ある実施態様において、該薬物は、インターフェロン、ヌクレオチド類似体、ポリメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻

10

20

30

40

50

害剤、NS5A阻害剤、侵入阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、シクロスポリン免疫阻害剤、NS4Aアンタゴニスト、NS4B-RNA結合阻害剤、ロックト核酸mRNA阻害剤、又はシクロフィリン阻害剤である。

【0128】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下のものである：

(a) 本明細書に記載の化合物並びにその医薬として許容し得る塩及び組成物；

(b) 特に、フラビウイルス科感染を有するもしくはC型肝炎に感染するリスクがあると診断された個体における、フラビウイルス科感染を含む肝障害の治療及び/もしくは予防において使用するための本明細書に記載の化合物並びにその医薬として許容し得る塩及び組成物；

(c) 本明細書中の別所でより詳細に記載されている本明細書に記載の化合物の調製方法；

(d) 本明細書に記載の化合物、もしくはその医薬として許容し得る塩を、医薬として許容し得る担体もしくは希釈剤とともに含む医薬製剤；

(e) 本明細書に記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩を、任意に医薬として許容し得る担体もしくは希釈剤中で、1以上の他の有効な抗HCV剤とともに含む医薬製剤；

(f) 有効量の本明細書に記載の化合物、その医薬として許容し得る塩もしくは組成物の投与を含む、フラビウイルス科に感染した宿主の治療及び/もしくは予防のための方法；又は

(g) 1以上の有効な抗HCV剤と組み合わせた及び/もしくはそれと交互にした有効量の本明細書に記載の化合物、その医薬として許容し得る塩もしくは組成物の投与を含む、フラビウイルス科に感染した宿主の治療及び/もしくは予防のための方法。

【0129】

(光学活性化合物)

本明細書に提供される化合物は、いくつかのキラル中心を有し、かつ光学活性形態及びラセミ形態で存在し、かつ単離され得ることが理解される。いくつかの化合物は、多形を示し得る。本明細書に提供される化合物の任意のラセミ形態、光学活性形態、ジアステレオマー形態、多形形態、もしくは立体異性形態、又はこれらの混合物であって、本明細書に記載の有用な特性を有するものは、本発明の範囲内にあることが理解されるべきである。光学活性形態を(例えば、再結晶化技術によるラセミ形態の分割により、光学活性出発物質からの合成により、キラル合成により、又はキラル固定相を用いるクロマトグラフ分離により)調製する方法は、当技術分野で周知である。

【0130】

特に、ヌクレオシドの1'炭素及び4'炭素はキラルであるので、その非水素置換基(それぞれ、塩基及びCHOR基)は、糖環系に対して、シス(同じ側)又はトランス(反対側)のいずれかであることができる。したがって、4つの光学異性体は、(酸素原子が裏側にあるように糖残基を水平面に配向する場合)、以下の立体配置により表される：シス(両方の基が「上に」あり、天然のβ-Dヌクレオシドの立体配置に対応する)、シス(両方の基が「下に」あり、非天然のβ-L立体配置である)、トランス(C2'置換基が「上に」あり、かつC4'置換基が「下に」ある)、及びトランス(C2'置換基が「下に」あり、かつC4'置換基が「上に」ある)。「D-ヌクレオシド」は、天然の立体配置のシスヌクレオシドであり、「L-ヌクレオシド」は、非天然の立体配置のシスヌクレオシドである。

【0131】

同様に、ほとんどのアミノ酸は、キラルであり(L又はDと表記され、その場合、Lエナンチオマーは、天然の立体配置である)、かつ個別のエナンチオマーとして存在することができる。

【0132】

光学活性物質を得るための方法の例は当技術分野で公知であり、これには、少なくとも以下のものが含まれる。

i) 結晶の物理的分離—個々のエナンチオマーの巨視的結晶を手作業で分離する技術。こ

の技術は、別々のエナンチオマーの結晶が存在する、すなわち、物質が集塊であり、かつ結晶が視覚的に区別可能である場合に使用することができる；

ii) 同時結晶化—個々のエナンチオマーをラセミ化合物の溶液から別々に結晶化する技術。後者が固体状態の集塊である場合にのみ可能である；

iii) 酵素的分割—ラセミ化合物をエナンチオマーの反応速度の違いによって酵素で部分的に又は完全に分離する技術；

iv) 酵素的な不斉合成—合成の少なくとも1つの工程において、酵素反応を使用して、所望のエナンチオマーのエナンチオマー的に純粋な又はエナンチオマー的に濃縮された合成前駆体を得る合成技術；

v) 化学的な不斉合成—キラル触媒又はキラル補助剤を用いて達成され得る生成物の不斉性(すなわち、キラリティー)を生じる条件下でアキラルな前駆体から所望のエナンチオマーを合成する合成技術；

vi) ジアステレオマー分離—ラセミ化合物を、個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換するエナンチオマー的に純粋な試薬(キラル補助剤)と反応させる技術。次いで、生じたジアステレオマーを、ここでより明確になったその構造的相違に基づくクロマトグラフィー又は結晶化によって分離し、後にキラル補助剤を除去して、所望のエナンチオマーを得る；

vii) 一次及び二次不斉変換—ラセミ化合物からのジアステレオマーが平衡化して、所望のエナンチオマーからのジアステレオマーが溶液中で優勢になるか、又は所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの選択的結晶化が平衡を乱して、その結果、原則として最終的に、全ての物質が所望のエナンチオマーから結晶性ジアステレオマーに変換される技術。次いで、所望のエナンチオマーをジアステレオマーから遊離させる；

viii) 反応速度論的分割—この技術は、反応速度論的条件下でのキラルな非ラセミ試薬又は触媒とエナンチオマーの不等反応速度に基づくラセミ化合物の部分的又は完全な分割の(又は部分的に分割された化合物のさらなる分割の)達成を指す；

ix) 非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成—所望のエナンチオマーが非キラルな出発物質から得られ、立体化学的完全性が、合成過程の間に損なわれないか、又は最小限にしか損なわれない合成技術；

x) キラル液体クロマトグラフィー—ラセミ化合物のエナンチオマーを、固定相とのその相互作用の違いによって液体移動相で分離する技術。固定相がキラルな物質で形成されるか、又は移動相が、異なる相互作用を誘発するためのさらなるキラル物質を含有し得る；

xi) キラルガスクロマトグラフィー—ラセミ化合物を揮発させ、エナンチオマーを、固定化非ラセミキラル吸着層を含有するカラムとのガス移動相におけるその相互作用の違いによって分離する技術；

xii) キラル溶媒による抽出—エナンチオマーを、特定のキラル溶媒中への一方のエナンチオマーの優先的溶解によって分離する技術；

xiii) キラル膜横断輸送—ラセミ化合物を薄膜バリアと接触させる技術。バリアは、通常、一方がラセミ化合物を含有する2種の混和性流体を分離し、濃度差又は圧力差などの駆動力が膜バリアを横断する優先的輸送を生じさせる。ラセミ化合物の一方のエナンチオマーのみが通過することを可能にする膜の非ラセミキラル性の結果として分離が生じる。

【0133】

いくつかの実施態様において、その化合物の指定のエナンチオマーを実質的に含まない2'-クロロヌクレオシド類似体化合物の組成物。ある実施態様において、本発明の方法及び化合物において、該化合物は、エナンチオマーを実質的に含まない。いくつかの実施態様において、該組成物には、化合物の少なくとも85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%～100重量%である化合物を含み、残りが他の化学種又はエナンチオマーを含む組成物が含まれる。

【0134】

(同位体濃縮化合物)

10

20

30

40

50

また本明細書に提供されるのは、限定されないが、同位体濃縮された2'-クロロヌクレオシド類似体化合物を含む、同位体濃縮化合物である。

【0135】

薬物動態(「PK」)、薬力学(「PD」)、及び毒性プロファイルを改善するための医薬品の同位体濃縮(例えば、重水素化)は、いくつかのクラスの薬物で以前に示されている。例えば、Lijinskyらの文献、Food Cosmet. Toxicol., 20: 393(1982); Lijinskyらの文献、J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127(1982); Mangoldらの文献、Mutation Res. 308: 33(1994); Gordonらの文献、Drug Metab. Dispos., 15: 589(1987); Zelloらの文献、Metabolism, 43: 487(1994); Gatelyらの文献、J. Nucl. Med., 27: 388(1986); Wade Dの文献、Chem. Biol. Interact. 117: 191(1999)を参照されたい。

10

【0136】

薬物の同位体濃縮を用いて、例えば、(1)望ましくない代謝物を減少させ、もしくは除去し、(2)親薬物の半減期を延長し、(3)所望の効果を達成するのに必要とされる投与の回数を減少させ、(4)所望の効果を達成するのに必要な投与の量を減少させ、(5)少しでも形成される場合、活性代謝物の形成を増大させ、及び/もしくは(6)特定の組織における有害な代謝物の産生を減少させ(decreases)、並びに/又は併用療法が意図されるかどうかを問わず、併用療法用のより効果的な薬物及び/もしくはより安全な薬物を生成させることができる。

【0137】

原子をその同位体のうちの1つに置き換えると、多くの場合、化学反応の反応速度に変化が生じる。この現象は、反応速度同位体効果(「KIE」)として知られている。例えば、化学反応の律速段階(すなわち、最大の遷移状態エネルギーを伴う段階)でC-H結合が破壊される場合、重水素をその水素の代わりに用いると、反応速度の減少が起こり、そのプロセスが減速する。この現象は、重水素反応速度同位体効果(「DKIE」)として知られている。(例えば、Fosterらの文献、Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36(1985); Kushnerらの文献、Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88(1999)を参照されたい)。

20

【0138】

DKIEの大きさは、C-H結合が破壊される所与の反応の速度と重水素が水素の代わりに用いられる同じ反応の速度の比として表すことができる。DKIEは、約1(同位体効果なし)から非常に大きな数、例えば、50以上にまで及ぶことができ、これは、重水素を水素の代わりに用いる場合よりも反応が50倍以上遅いことがあることを意味する。高いDKIE値は、1つには、不確定性原理の結果であるトンネル現象として知られる現象が原因であり得る。トンネル現象は、水素原子の小さな質量に起因し、プロトンが関与する遷移状態が、時に、必要な活性化エネルギーが存在しないときに形成することができるために起こる。重水素は水素よりも大きい質量を有するので、重水素がこの現象を受ける可能性は統計的にずっと低い。

30

【0139】

トリチウム(「T」)は、研究、核融合炉、中性子発生装置、及び放射性医薬品において使用される水素の放射性同位体である。トリチウムは、核に2つの中性子を有し、3に近い原子量を有する水素原子である。それは、環境中に非常に低い濃度で自然発生し、T₂Oとして最もよく見られる。トリチウムは、ゆっくりと崩壊し(半減期=12.3年)、ヒトの皮膚の外層を透過することができない低エネルギーのベータ粒子を放出する。内部被曝は、この同位体に関連する主な危険であるが、著しい健康リスクを及ぼすには、それが大量に摂取されなくてはならない。重水素と比較した場合、それが危険なレベルに達するまでに、より少ない量のトリチウムが消費されなくてはならない。トリチウム(「T」)を水素の代わりに用いると、重水素よりもさらに強い結合が生じ、数値的により大きい同位体効果が生じる。同様に、限定するものではないが、¹³C又は¹⁴Cを炭素の代わりに、³³S、³⁴S、又は³⁶Sを硫黄の代わりに、¹⁵Nを窒素の代わりに、及び¹⁷O又は¹⁸Oを酸素の代わりに用いることを含め、同位体を他の元素の代わりに用いると、同様の反応速度同位体効果がもたらされ得る。

40

50

【0140】

例えば、DKIEは、おそらくは塩化トリフルオロアセチルなどの反応種の生成を制限することによってハロタンの肝毒性を減少させるために使用された。しかしながら、この方法は、全ての薬物クラスに適用できるというわけではない。例えば、重水素の取込みは、代謝スイッチング(metabolic switching)をもたらす得る。代謝スイッチングの概念は、異種物(xenogen)が、第I相酵素によって隔離されたときに、一過性に結合し、化学反応(例えば、酸化)の前に種々の立体構造で再結合することを強く主張している。この仮説は、多くの第I相酵素内の比較的大きなサイズの結合ポケット及び多くの代謝反応の乱雑性によって支持される。代謝スイッチングは、潜在的に、様々な割合の既知の代謝物及び全く新しい代謝物を生じさせることができる。この新しい代謝プロファイルは、多かれ少なかれ、毒性を与え得る。

10

【0141】

動物の体は、治療剤などの異物をその循環系から排除するために、種々の酵素を発現している。そのような酵素の例としては、これらの異物と反応し、それらを腎排泄のためのより極性のある中間体又は代謝物に変換する、シトクロムP450酵素(「CYP」)、エステラーゼ、プロテアーゼ、レダクターゼ、デヒドロゲナーゼ、及びモノアミンオキシダーゼが挙げられる。医薬化合物の最も一般的な代謝反応のいくつかは、炭素-水素(C-H)結合から、炭素-酸素(C-O)又は炭素-炭素(C-C) π 結合のいずれかへの酸化を含む。結果として生じる代謝物は、生理的条件下で安定又は不安定であり得、また、親化合物と比べて実質的に異なる薬物動態プロファイル、薬力学プロファイル、並びに急性及び長期の毒性プロファイル

20

【0142】

したがって、本明細書に提供される化合物の特定の位置における同位体濃縮は、天然の同位体組成を有する類似化合物と比較して、本明細書に提供される化合物の薬物動態プロファイル、薬理プロファイル、及び/又は毒物プロファイルに影響を及ぼす検出可能なKIEをもたらす。

【0143】

(化合物の調製)

本明細書に提供される化合物は、当業者に明らかな任意の方法によって調製、単離、又は取得することができる。本明細書に提供される化合物は、以下で提供される実施例中の例示的な調製スキームに従って調製することができる。例示的な調製スキームに提供されない反応条件、工程、及び反応物は、当業者には明らかであり、かつ当業者によって知られている。

30

【0144】

(医薬組成物及び投与方法)

本明細書に提供される化合物は、当技術分野において利用可能な方法及び本明細書に開示される方法を用いて、医薬組成物に製剤化することができる。本明細書に開示される化合物はいずれも、適当な医薬組成物中に提供し、好適な投与経路によって投与することができる。

40

【0145】

本明細書に提供される方法は、単独か、或いは適合性があり、かつ医薬として許容し得る1以上の担体、例えば、希釈剤もしくはアジュバントとの、又は別の抗HCV剤との組合せの形態かのいずれかで使用される、適切な場合、塩形態の、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物を含む、医薬組成物を投与することを包含する。

【0146】

ある実施態様において、第二の薬剤は、本明細書に提供される化合物とともに製剤化又は包装することができる。当然、第二の薬剤は、当業者の判断によって、そのような共製剤化がいずれかの薬剤の活性又は投与方法を妨害しない場合にのみ、本明細書に提供される化合物とともに製剤化される。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及

50

び第二の薬剤は、別々に製剤化される。それらは、当業者の便宜のために、一緒に包装するか、又は別々に包装することができる。

【0147】

臨床診療において、本明細書に提供される活性剤は、任意の従来の経路によって、特に、経口的に、非経口的に、直腸に、又は吸入によって(例えば、エアゾール剤の形態で)投与されてもよい。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、経口投与される。

【0148】

経口投与用の固体組成物として、錠剤、丸剤、硬ゼラチンカプセル剤、散剤、又は顆粒剤を使用してもよい。これらの組成物において、活性産物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの1以上の不活性希釈剤又はアジュバントと混合される。

10

【0149】

これらの組成物は、希釈剤以外の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、又は制御放出を目的としたコーティングを含むことができる。

【0150】

経口投与用の液体組成物として、水又は流動パラフィンなどの不活性希釈剤を含有する、医薬として許容し得る液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、及びエリキシル剤を使用してもよい。これらの組成物は、希釈剤以外の物質、例えば、湿潤製品、甘味製品、又は香味製品を含むこともできる。

【0151】

20

非経口投与用の組成物は、乳剤又は滅菌液剤であることができる。溶媒又はビヒクルとして、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、又は注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルを使用してもよい。これらの組成物は、アジュバント、特に、湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、及び安定化剤を含有することもできる。滅菌は、いくつかの方法で、例えば、細菌フィルターを用いて、放射線によって、又は加熱によって実施することができる。それらは、使用時に滅菌水又は任意の他の注射用滅菌媒体に溶解させることができる滅菌固体組成物の形態で調製することもできる。

【0152】

直腸投与用の組成物は、活性成分に加えて、カカオ脂、半合成グリセリド、又はポリエチレングリコールなどの賦形剤を含有する坐剤又は直腸用カプセル剤である。

30

【0153】

組成物は、エアゾール剤であることもできる。液体エアゾール剤の形態で使用するために、組成物は、使用時に、非発熱性滅菌水、生理食塩水、又は任意の他の医薬として許容し得るビヒクルに溶解される安定な滅菌液剤又は固体組成物であることができる。直接吸入されることを目的とした乾燥エアゾール剤の形態で使用するために、活性成分を微細に分割し、水溶性固体希釈剤又はビヒクル、例えば、デキストラン、マンニトール、又はラクトースと組み合わせる。

【0154】

ある実施態様において、本明細書に提供される組成物は、医薬組成物又は単一単位剤形である。本明細書に提供される医薬組成物及び単一単位剤形は、予防的又は治療的有效量の1以上の予防剤又は治療剤(例えば、本明細書に提供される化合物、又は他の予防剤もしくは治療剤)、及び一般に1以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む。具体的な実施態様において、及びこの文脈において、「医薬として許容し得る」という用語は、動物での、及びより具体的にはヒトでの使用について、連邦政府もしくは州政府の規制当局に承認されているか、又は米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されていることを意味する。「担体」という用語には、治療薬がそれとともに投与される、希釈剤、アジュバント(例えば、フロイントアジュバント(完全及び不完全))、賦形剤、又はビヒクルが含まれる。そのような医薬担体は、水及び油などの滅菌液であることができ、該油には、石油、動物、植物、又は合成起源のもの、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油

40

50

、ゴマ油などが含まれる。医薬組成物を静脈内投与する場合、水を担体として使用することができる。生理食塩水溶液並びにデキストロス水溶液及びグリセロール水溶液を、特に注射用溶液のための液体担体として利用することもできる。好適な医薬担体の例は、E. W. Martin著「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」に記載されている。

【0155】

典型的な医薬組成物及び剤形は、1以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は薬学分野の当業者に周知であり、好適な賦形剤の非限定的な例としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。特定の賦形剤が医薬組成物又は剤形への組込みに好適であるかどうかは、当技術分野で周知の種々の因子によって決まり、該因子には、剤形が対象に投与される方法及び剤形中の具体的な活性成分が含まれるが、これらに限定されない。該組成物又は単一単位剤形は、望ましい場合、微量の湿潤剤もしくは乳化剤、又はpH緩衝剤を含有することもできる。

10

【0156】

本明細書に提供されるラクトース不含組成物は、当技術分野で周知であり、かつ例えば、米国薬局方(USP)SP(XXI)/NF(XVI)に記載されている賦形剤を含むことができる。一般に、ラクトース不含組成物は、活性成分、結合剤/充填剤、及び滑沢剤を、医薬として適合性があり、かつ医薬として許容し得る量で含む。例示的なラクトース不含剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

20

【0157】

活性成分を含む無水医薬組成物及び剤形が本明細書にさらに包含されるが、それは、水が、いくつかの化合物の分解を促進することがあるからである。例えば、水(例えば、5%)の添加は、有効期間又は経時的な製剤の安定性などの特徴を決定するために長期貯蔵をシミュレートする手段として医薬分野で広く許容されている。例えば、Jens T. Carstensenの文献、薬物安定性:原理及び実践(Drug Stability: Principles & Practice)、第2版、Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 379-80を参照されたい。実際、水及び熱は、いくつかの化合物の分解を加速する。このように、製剤に対する水の影響は極めて重大であり得るが、それは、製剤の製造、取扱い、包装、貯蔵、輸送、及び使用時に、水分及び/又は湿気に曝されることが多いからである。

30

【0158】

本明細書に提供される無水医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含有成分、及び低水分又は低湿度条件を用いて調製することができる。製造、包装、及び/又は貯蔵時に水分及び/又は湿気とのかなりの接触が予想される場合、ラクトースと、第一級又は第二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分とを含む医薬組成物及び剤形は、無水であることができる。

【0159】

無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製及び貯蔵すべきである。したがって、無水組成物は、それを好適な製剤キットに含めることができるように、水への曝露を防ぐことが知られている材料を用いて包装することができる。好適な包装の例としては、密閉されたホイル、プラスチック、単位用量容器(例えば、バイアル)、プリスターパック、及びストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0160】

さらに提供されるのは、活性成分が分解する速度を低下させる1以上の化合物を含む医薬組成物及び剤形である。そのような化合物は、本明細書では「安定化剤」と呼ばれ、これには、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤、又は塩緩衝剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0161】

医薬組成物及び単一単位剤形は、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤

50

、持続放出製剤などの形態を取ることができる。経口製剤は、標準的な担体、例えば、医薬品等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどを含むことができる。そのような組成物及び剤形は、予防的又は治療的有效量の予防剤又は治療剤を、ある実施態様においては、精製された形態で、対象への適切な投与のための形態を提供するための好適な量の担体とともに含有する。製剤は、投与様式に適すべきである。ある実施態様において、医薬組成物又は単一単位剤形は、滅菌されており、かつ対象、例えば、動物対象、例えば、哺乳動物対象、例えば、ヒト対象への投与に好適な形態である。

【0162】

医薬組成物は、その意図される投与経路と適合するように製剤化される。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、皮下、経口、口腔内、舌下、吸入、鼻腔内、経皮、局所、経粘膜、腫瘍内、滑液嚢内、及び直腸投与が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な実施態様において、該組成物は、ルーチンの手順に従って、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、又は局所投与に適した医薬組成物として製剤化される。一実施態様において、医薬組成物は、ルーチンの手順に従って、ヒトへの皮下投与用に製剤化される。一般に、静脈内投与用の組成物は、滅菌等張性水性緩衝液中の溶液である。必要な場合、該組成物は、可溶化剤及び注射部位での痛みを和らげるリグノカムン(lignocaine)などの局所麻酔薬も含むこともできる。

【0163】

剤形の例としては:錠剤;カプレット剤;カプセル剤、例えば、軟弾性ゼラチンカプセル剤;カシェ剤;トローチ剤;舐剤;分散剤;坐剤;軟膏剤;パップ剤(湿布剤);ペースト剤;散剤;包帯剤;クリーム剤;硬膏剤;液剤;貼付剤;エアゾール剤(例えば、鼻スプレー剤又は吸入剤);ゲル剤;懸濁剤(例えば、水性もしくは非水性液体懸濁剤、水中油型乳剤、又は油中水型液体乳剤)、液剤、及びエリキシル剤を含む、対象への経口又は粘膜投与に好適な液体剤形;対象への非経口投与に好適な液体剤形;並びに対象への非経口投与に好適な液体剤形を提供するために再構成することができる滅菌固体(例えば、結晶性又は非晶質固体)が挙げられるが、これらに限定されない

【0164】

本明細書に提供される剤形の組成、形状、及び種類は、通常、その用途に応じて異なる。例えば、ウイルス感染の初期治療において使用される剤形は、同じ感染の維持治療において使用される剤形よりも多くの量のそれが含む1以上の活性成分を含有し得る。同様に、非経口剤形は、同じ疾患又は障害を治療するのに使用される経口剤形よりも少ない量のそれが含む1以上の活性成分を含有し得る。本明細書に包含される具体的な剤形が互いに異なるこれらの及びその他の方法は、当業者に直ちに明らかであろう。例えば、「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Science)」、第20版、Mack Publishing、Easton PA(2000)を参照されたい。

【0165】

一般に、組成物の成分は、別々に、又は混合して一緒に、単位剤形で、例えば、乾燥凍結乾燥粉末又は非含水濃縮物として、活性剤の分量を示すアンプル又はサシェなどの密閉容器中に供給される。組成物を注入によって投与すべき場合、それを、滅菌医薬品等級水又は生理食塩水を含有する点滴ボトルで分配することができる。組成物を注射によって投与する場合、成分を投与前に混合することができるように、滅菌注射用水又は生理食塩水のアンプルを提供することができる。

【0166】

本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは水和物を含む典型的な剤形は、1日当たり約0.1mg〜約1000mgの範囲内にあり、午前中に単一の1日1回用量として、又は食物とともに摂取される1日を通した分割用量として与えられる。特定の剤形は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1.0、2.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、100、200、250、500、又は1000mgの活性化合物を有することができる。

。

10

20

30

40

50

【0167】

(経口剤形)

経口投与に好適である医薬組成物は、個別剤形、例えば、限定されないが、錠剤(例えば、チュアブル錠)、カプレット剤、カプセル剤、及び液剤(例えば、フレーバーシロップ)として提示することができる。そのような剤形は、所定量の活性成分を含有し、かつ当業者に周知の薬学の方法によって調製されることができる。一般に、「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Science)」、第20版、Mack Publishing、Easton PA(2000)を参照されたい。

【0168】

ある実施態様において、経口剤形は固体であり、本明細書に詳細に記載されているように、無水条件下で無水成分とともに調製される。しかしながら、本明細書に提供される組成物の範囲は、無水の固体経口剤形を超えて及ぶ。したがって、さらなる形態が本明細書に記載されている。

10

【0169】

典型的な経口剤形は、従来の医薬配合技術に従って、活性成分(複数可)を少なくとも1つの賦形剤と密接に混合させて組み合わせることによって調製される。賦形剤は、投与に望ましい調製物の形態に応じて、多種多様な形態を取ることができる。例えば、経口液又はエアゾール剤形中での使用に好適な賦形剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、及び着色剤が挙げられるが、これらに限定されない。固体経口剤形(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、及びカプレット剤)中での使用に好適な賦形剤の例としては、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0170】

その投与の容易さのために、錠剤及びカプセル剤は、最も有利な経口投薬単位形態であり、その場合には、固体賦形剤が利用される。望ましい場合、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によってコーティングすることができる。そのような剤形は、薬学の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、医薬組成物及び剤形は、活性成分を液体担体、微細に分割された固体担体、又はその両方と均一かつ緊密に混合し、その後、必要であれば、生成物を所望の体裁に成形することによって調製される。

【0171】

例えば、錠剤は、圧縮又は成形によって調製することができる。圧縮錠は、任意に賦形剤と混合された、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、好適な機械の中で圧縮することによって調製することができる。成形錠は、不活性な液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を、好適な機械の中で成形することによって作製することができる。

30

【0172】

経口剤形中で使用することができる賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物及び剤形中での使用に好適な結合剤としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成ゴム、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネート、粉末化トラガカント、グアーガム、セルロース及びその誘導体(例えば、エチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えば、番号2208、2906、2910)、微結晶性セルロース、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0173】

本明細書に開示される医薬組成物及び剤形中での使用に好適な充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム(例えば、顆粒又は粉末)、微結晶性セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物

50

中の結合剤又は充填剤は、通常、該医薬組成物又は剤形の約50～約99重量パーセントで存在する。

【0174】

微結晶性セルロースの好適な形態としては、AVICEL-PH-101（微結晶性セルロース）、AVICEL-PH-103（微結晶性セルロース）、AVICEL RC-581（微結晶性セルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロース）、AVICEL-PH-105（微結晶性セルロース）として販売されている材料(FMC社、American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PAから入手可能)、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な結合剤は、AVICEL RC-581として販売されている、微結晶性セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物である。好適な無水又は低水分の賦形剤又は添加物としては、AVICEL-PH-103(商標)（微結晶性セルロース）及びStarch 1500 LM（部分的にアルファ化されたトウモロコシデンプン）が挙げられる。

10

【0175】

崩壊剤は、水性環境に曝されたときに崩壊する錠剤を提供するために、組成物中で使用される。多過ぎる崩壊剤を含む錠剤は貯蔵中に崩壊する場合があり、一方、少な過ぎる崩壊剤を含む錠剤は、所望の速度で、又は所望の条件下で崩壊しない場合がある。したがって、活性成分の放出を悪く変化させるほど多過ぎることも少な過ぎることもない十分な量の崩壊剤を用いて、固体経口剤形を形成させるべきである。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類に基づいて異なり、かつ当業者に容易に認識可能であり。典型的な医薬組成物は、約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤、具体的には、約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

20

【0176】

医薬組成物及び剤形中で使用することができる崩壊剤としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0177】

医薬組成物及び剤形中で使用することができる滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽鉱油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油(例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、エチルラウレート(ethyl laurate)、寒天、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる滑沢剤としては、例えば、syloidシリカゲル(Baltimore, MDのW.R.Grace社により製造されているAEROSIL200)、合成シリカの凝集エアゾール(Plano, TXのDegussa社により市販されている)、CAB 0 SIL(Boston, MAのCabot社により販売されている発熱性二酸化ケイ素製品)、及びこれらの混合物が挙げられる。使用されるとしても、滑沢剤は、通常、それが組み込まれる医薬組成物又は剤形の約1重量パーセント未満の量で使用される。

30

40

【0178】

(遅延放出剤形)

本明細書に提供される化合物などの活性成分は、制御放出手段によるか、又は当業者に周知である送達装置によって投与することができる。例としては、限定されないが、米国特許第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;及び第4,008,719号;第5,674,533号;第5,059,595号;第5,591,767号;第5,120,548号;第5,073,543号;第5,639,476号;第5,354,556号;第5,639,480号;第5,733,566号;第5,739,108号;第5,891,474号;第5,922,356号;第5,972,891号;第5,980,945号;第5,993,855号;第6,045,830号;第6,087,324号;第6,113,943号;第6,197,350号;第6,248,363号;第6,264,970号;第6,267,981号;第6,376,461号;第6,419,961号;第6,589,548号;第6,613,358号;並びに第6,699,500号に記載されているも

50

のが挙げられ;これらの各々は、引用により本明細書中に組み込まれる。そのような剤形を用いて、例えば、所望の放出プロファイルを提供するためのヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はこれらの組合せを様々な割合で用いて、1以上の活性成分の低速又は制御放出を提供することができる。本明細書に記載されているものを含む、当業者に公知の好適な制御放出製剤は、本明細書に提供される活性成分とともに使用するために容易に選択することができる。したがって、本明細書に包含されるのは、経口投与に好適な単一単位剤形、例えば、限定されないが、制御放出に適している錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、及びカプレット剤である。

【0179】

制御放出医薬製品は全て、その非制御対応物によって達成されるものよりも薬物療法を改善させるという共通の目的を有する。理想的には、医療における最適に設計された制御放出調製物の使用は、最小限の原薬を用いて最小限の時間で疾病を治癒させるか又は制御することを特徴とする。制御放出製剤の利点としては、薬物活性の延長、投薬頻度の低下、及び対象の投薬遵守の向上が挙げられる。さらに、制御放出製剤を用いて、作用発現時間、又は薬物の血中濃度などの他の特徴に影響を及ぼすことができ、したがって、副作用(例えば、有害作用)の発生に影響を及ぼすことができる。

【0180】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を素早くもたらす量の薬物(活性成分)を最初に放出し、このレベルの治療効果又は予防効果を長期間にわたって維持する他の量の薬物を徐々にかつ継続的に放出するように設計されている。この一定の薬物レベルを体内で維持するために、薬物は、代謝されて体から排泄される薬物の量を補う速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、限定されないが、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件もしくは化合物を含む、様々な条件によって刺激することができる。

【0181】

ある実施態様において、薬物は、静脈内注入、埋め込み可能な浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、又は他の投与様式を用いて投与してもよい。ある実施態様において、ポンプを使用してもよい(Seftonの文献、CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201(1987); Buchwaldらの文献、Surgery 88:507(1980); Saudekらの文献、N. Engl. J. Med. 321:574(1989)を参照されたい)。別の実施態様において、ポリマー材料を使用することができる。また別の実施態様において、制御放出系は、当業者によって決定される適切な部位で対象に配置することができ、すなわち、そのため、全身用量のごく一部しか必要としない(例えば、Goodsonの文献、「制御放出の医学的応用(Medical Applications of Controlled Release)」、第2巻、115~138頁(1984)を参照されたい)。他の制御放出系は、Langerによる総説(Science 249: 1527-1533(1990))で論じられている。活性成分は、固体内部マトリックス、例えば、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、親水性ポリマー、例えば、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール及び架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル中に分散させることができ、この内部マトリックスは、体液に不溶性である外側の高分子膜、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルと、塩化ビニリデンと、エチレンと、プロピレンとの塩化ビニルコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、並びにエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーによって囲まれている。その結果、活性成分は、

放出速度制御段階で、外側高分子膜を通して拡散する。そのような非経口組成物中の活性成分の割合は、その具体的な性質、及び対象の必要性に大きく左右される。

【0182】

(非経口剤形)

ある実施態様において、提供されるのは、非経口剤形である。非経口剤形は、限定されないが、皮下、静脈内(ボラス注射を含む)、筋肉内、及び動脈内を含む、様々な経路によって対象に投与することができる。その投与は、通常、汚染物質に対する対象の自然防御をすり抜けるので、非経口剤形は、通常、滅菌されているか、又は対象に投与する前に滅菌することができる。非経口剤形の例としては、注射にそのまま利用可能な液剤、注射用の医薬として許容し得るビヒクルにすぐに溶解又は懸濁させることができる乾燥製品、注射にそのまま利用可能な懸濁剤、及び乳剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0183】

非経口剤形を提供するために使用することができる好適なビヒクルは、当業者に周知である。例としては:注射用水USP;水性ビヒクル、例えば、限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液;水混和性ビヒクル、例えば、限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール;並びに非水性ビヒクル、例えば、限定されないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0184】

本明細書に開示される活性成分の1つ又は複数の溶解性を増大させる化合物を非経口剤形に組み込むこともできる。

【0185】

(経皮、局所、及び粘膜剤形)

また提供されるのは、経皮、局所、及び粘膜剤形である。経皮、局所、及び粘膜剤形としては、点眼液、スプレー剤、エアゾール剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、ゲル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、又は当業者に公知の他の形態が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第16版、第18版、及び第20版、Mack Publishing, Easton PA(1980, 1990 & 2000);及び医薬剤形入門(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)、第4版、Lea & Febiger, Philadelphia(1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織を治療するのに好適な剤形は、マウスウォッシュとしてか又はオーラルゲルとして製剤化することができる。さらに、経皮剤形としては、「リザーバタイプ」又は「マトリックスタイプ」のパッチが挙げられ、これらは、皮膚に貼布して特定の期間着用し、所望量の活性成分の浸透を可能にすることができる。

30

【0186】

好適な賦形剤(例えば、担体及び希釈剤)、並びに本明細書に包含される経皮、局所、及び粘膜剤形を提供するために使用することができる他の材料は、医薬分野の当業者に周知であり、所与の医薬組成物又は剤形が適用される特定の組織によって決まる。その事実を考慮した上で、典型的な賦形剤としては、ローション剤、チンキ剤、クリーム剤、乳剤、ゲル剤、又は軟膏剤を形成するための、無毒でかつ医薬として許容し得る、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン 1,3ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。望ましい場合、モイスチャライザー又は保湿剤を医薬組成物及び剤形に添加することもできる。そのような追加の成分の例は、当技術分野で周知である。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第16版、第18版、及び第20版、Mack Publishing, Easton PA(1980, 1990 & 2000)を参照されたい。

40

【0187】

50

治療すべき具体的な組織に応じて、追加の成分を、提供される活性成分による処置の前に、それと同時に、又はその後を使用することができる。例えば、浸透促進剤を用いて、活性成分を組織に送達するのを助けることができる。好適な浸透促進剤としては:アセトン;様々なアルコール、例えば、エタノール、オレイル、及びテトラヒドロフリル;アルキルスルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシド;ジメチルアセトアミド;ジメチルホルムアミド;ポリエチレングリコール;ピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドン;Kollidon 等級(ポビドン、ポリビドン);尿素;並びに様々な水溶性又は水不溶性糖エステル、例えば、Tween 80(ポリソルベート80)及びSpan 60(モノステアリン酸ソルビタン)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0188】

10

医薬組成物又は剤形の、又は医薬組成物又は剤形が適用される組織のpHを調整して、1以上の活性成分の送達を向上させることもできる。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は張性を調整して、送達を向上させることもできる。化合物、例えば、ステアリン酸塩を医薬組成物又は剤形に添加して、送達を向上させるように、1以上の活性成分の親水性又は親油性を有利に変化させることもできる。これに関して、ステアリン酸塩は、製剤の脂質ビヒクルとしての、乳化剤又は界面活性剤としての、及び送達増強剤又は浸透増強剤としての役割を果たすことができる。活性成分の様々な塩、水和物、又は溶媒和物を用いて、得られる組成物の特性をさらに調整することができる。

【0189】

(投与量及び単位剤形)

20

ヒト治療において、医師は、予防的又は治療的処置に従って、並びに年齢、体重、感染段階、及び治療すべき対象に特異的な他の因子に従って、最適であると考える薬量を決定する。ある実施態様において、用量は、成人で1日当たり約1~約1000mg、又は成人で1日当たり約5~約250mgもしくは1日当たり約10~50mgである。ある実施態様において、用量は、成人で1日当たり約5~約400mg又は1日当たり25~200mgである。ある実施態様において、1日当たり約50~約500mgの用量率も想定される。

【0190】

さらなる態様において、提供されるのは、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩を投与することによって、対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。障害又はその1以上の症状の予防又は治療に有効である化合物又は組成物の量は、疾患又は疾病の性質及び重症度、並びに活性成分が投与される経路によって異なる。頻度及び投与量も、投与される具体的な療法(例えば、治療剤又は予防剤)、障害、疾患、又は疾病の重症度、投与経路、並びに対象の年齢、身体、体重、応答、及び過去の病歴に応じて、各々の対象に特異的な因子によって異なる。有効用量は、インビトロ又は動物モデル試験系から得られる用量-応答曲線から推定してもよい。

30

【0191】

ある実施態様において、組成物の例示的な用量には、対象又は試料重量のキログラム当たりの活性化化合物のミリグラム又はマイクログラム量(例えば、1キログラム当たり約10マイクログラム~1キログラム当たり約50ミリグラム、1キログラム当たり約100マイクログラム~1キログラム当たり約25ミリグラム、又は1キログラム当たり約100マイクログラム~1キログラム当たり約10ミリグラム)が含まれる。本明細書に提供される組成物について、ある実施態様においては、対象に投与される投与量は、活性化化合物の重量に基づいて、対象のkg体重当たり0.140mg~3mgである。ある実施態様において、対象に投与される投与量は、対象のkg体重当たり0.20mg~2.00mg、又は0.30mg~1.50mgである。

40

【0192】

ある実施態様において、本明細書に記載の疾病についての本明細書に提供される組成物の推奨される日用量範囲は、1日当たり約0.1mg~約1000mgの範囲内にあり、単一の1日1回用量として、又は1日を通した分割用量として与えられる。ある実施態様において、日用量は、1日2回、均等に分割された用量で投与される。ある実施態様において、日用量範囲

50

は、1日当たり約10mg～約200mg、他の実施態様において、1日当たり約10mg～約150mg、さらなる実施態様において、1日当たり約25～約100mgであるべきである。当業者には明らかであるように、場合によっては、本明細書に開示される範囲外の活性成分の投与量を使用する必要がある場合がある。さらに、臨床医又は治療医は、対象の応答との関連において、どのようにして、いつ治療を中断し、調整し、又は終了するかを知っていることに留意されたい。

【0193】

当業者に容易に理解されるように、様々な治療の有効量が、様々な疾患及び疾病に適用され得る。同様に、そのような障害を予防、管理、治療、又は改善するのに十分であるが、本明細書に提供される組成物と関連する有害作用を引き起こすのに不十分であるか、又はそれを軽減するのに十分な量も、本明細書に記載される投与量及び投与頻度スケジュールに包含される。さらに、対象に、本明細書に提供される組成物の複数投与量を投与する場合、該投与量の全てが同じである必要はない。例えば、対象に投与される投与量を、組成物の予防効果もしくは治療効果を改善するために増加させてもよく、又はそれを、特定の対象が経験する1以上の副作用を軽減するために減少させてもよい。

【0194】

ある実施態様において、対象における障害、又はその1以上の症状を予防、治療、管理、又は改善するために投与される、活性化化合物の重量に基づく、本明細書に提供される組成物の投与量は、対象のkg体重当たり0.1mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、10mg、もしくは15mg、又はそれを上回る。別の実施態様において、対象における障害、又はその1以上の症状を予防、治療、管理、又は、改善するために投与される本明細書に提供される組成物の投与量は、0.1mg～200mg、0.1mg～100mg、0.1mg～50mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～7.5mg、0.1mg～5mg、0.1～2.5mg 0.25mg～20mg、0.25～15mg、0.25～12mg、0.25～10mg、0.25mg～7.5mg、0.25mg～5mg、0.5mg～2.5mg、1mg～20mg、1mg～15mg、1mg～12mg、1mg～10mg、1mg～7.5mg、1mg～5mg、又は1mg～2.5mgの単位用量である。

【0195】

ある実施態様において、治療又は予防を、本明細書に提供される化合物又は組成物の1以上の負荷用量で開始し、その後、1以上の維持用量とすることができる。そのような実施態様において、負荷用量は、例えば、1日～5週間で、1日当たり約60～約400mg、又は1日当たり約100～約200mgであることができる。負荷用量に続いて、1以上の維持用量とすることができる。ある実施態様において、各々の維持用量は、独立に、1日当たり約10mg～約200mg、1日当たり約25mg～約150mg、又は1日当たり約25～約80mgである。維持用量は、毎日投与することができ、単一用量として、又は分割用量として投与することができる。

【0196】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物又は組成物の用量は、対象の血液又は血清中の活性成分の定常状態濃度を達成するように投与することができる。定常状態濃度は、当業者に利用可能な技術による測定によって決定することができるか、又は身長、体重、及び年齢などの対象の身体的特徴に基づくことができる。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物又は組成物の十分な量は、約300～約4000ng/mL、約400～約1600ng/mL、又は約600～約1200ng/mLの対象の血液又は血清中の定常状態濃度を達成するように投与される。いくつかの実施態様において、負荷用量は、1～5日間で、約1200～約8000ng/mL、又は約2000～約4000ng/mLの定常状態の血液又は血清濃度を達成するように投与することができる。ある実施態様において、維持用量は、約300～約4000ng/mL、約400～約1600ng/mL、又は約600～約1200ng/mLの対象の血液又は血清中の定常状態濃度を達成するように投与することができる。

【0197】

ある実施態様において、同じ組成物の投与を繰り返してもよく、投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2カ月、75日、3カ月、又は6カ月の間隔を

空けてもよい。他の実施態様において、同じ予防剤又は治療剤の投与を繰り返してもよく、投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2カ月、75日、3カ月、又は6カ月の間隔を空けてもよい。

【0198】

ある態様において、本明細書に提供されるのは、投与に好適な形態の、化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含む、単位投与量である。そのような形態は、本明細書で詳細に記載されている。ある実施態様において、単位投与量は、1～1000mg、5～250mg、又は10～50mgの活性成分を含む。特定の実施態様において、単位投与量は、約1、5、10、25、50、100、125、250、500、又は1000mgの活性成分を含む。そのような単位投与量は、当業者が熟知する技術に従って調製することができる。

10

【0199】

第二の薬剤の投与量が、本明細書に提供される併用療法で使用されるべきである。ある実施態様において、HCV感染を予防もしくは治療するために使用されていたか、又は現在使用されているものよりも少ない投与量が、本明細書に提供される併用療法で使用される。第二の薬剤の推奨される投与量は、当業者の知識から得ることができる。臨床用途のために承認されているそれらの第二の薬剤について、推奨される投与量は、例えば、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれる、Hardmanら編、1996、Goodman及びGilmanの治療学の基礎の薬理学的基礎(Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics)、第9版、Mc-Graw-Hill, New York;医師用卓上参考書(Physician's Desk Reference)(PDR)、第57版、2003、Medical Economics社, Montvale, NJに記載されている。

20

【0200】

様々な実施態様において、治療薬(例えば、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤)は、5分未満の間隔で、30分未満の間隔で、1時間の間隔で、約1時間の間隔で、約1時間～約2時間の間隔で、約2時間～約3時間の間隔で、約3時間～約4時間の間隔で、約4時間～約5時間の間隔で、約5時間～約6時間の間隔で、約6時間～約7時間の間隔で、約7時間～約8時間の間隔で、約8時間～約9時間の間隔で、約9時間～約10時間の間隔で、約10時間～約11時間の間隔で、約11時間～約12時間の間隔で、約12時間～18時間の間隔で、18時間～24時間の間隔で、24時間～36時間の間隔で、36時間～48時間の間隔で、48時間～52時間の間隔で、52時間～60時間の間隔で、60時間～72時間の間隔で、72時間～84時間の間隔で、84時間～96時間の間隔で、又は96時間～120時間の間隔で投与される。様々な実施態様において、治療薬は、24時間以内の間隔又は48時間以内の間隔で投与される。ある実施態様において、2以上の治療薬が、同じ患者診察内に投与される。他の実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、同時に投与される。

30

【0201】

他の実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、約2～4日の間隔で、約4～6日の間隔で、約1週間の間隔で、約1～2週間の間隔で、又は2週間より長い間隔で投与される。

【0202】

ある実施態様において、同じ薬剤の投与を繰り返してもよく、投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2カ月、75日、3カ月、又は6カ月の間隔を空けてもよい。他の実施態様において、同じ薬剤の投与を繰り返してもよく、投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2カ月、75日、3カ月、又は6カ月の間隔を空けてもよい。

40

【0203】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、本明細書に提供される化合物が他の薬剤とともに作用して、それらが別の方法で投与された場合よりも増加した利益を提供することができるように、順に、及びある時間間隔で、患者、例えば、ヒトなどの哺乳動物に投与される。例えば、第二の活性剤は、同時に、又は様々な時点において任意の順序で連続的に投与することができる。しかしながら、同時に投与されな

50

い場合、それらは、所望の治療効果又は予防効果を提供するように、十分に近い時間に投与されるべきである。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の活性剤は、重複する場合に、その効果を発揮する。各々の第二の活性剤は、任意の適切な形態で、及び任意の好適な経路によって、別々に投与することができる。他の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、第二の活性剤の投与の前に、その投与と同時に、又はその投与の後に投与される。

【0204】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤は、患者に周期的に投与される。サイクリング療法は、一定期間の第一の薬剤(例えば、第一の予防剤又は治療剤)の投与後、一定期間の第二の薬剤及び/又は第三の薬剤(例えば、第二及び/又は第三の予防剤又は治療剤)の投与、並びにこの連続投与の繰り返しを含む。サイクリング療法は、該療法のうちの1つもしくは複数に対する抵抗性の発生を低下させ、該療法のうちの1つの副作用を回避し、もしくは低減させ、及び/又は治療の効力を改善することができる。

10

【0205】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び第二の活性剤は、約3週間未満、約2週間毎に1回、約10日毎に1回、又は約1週間毎に1回のサイクルで投与される。1サイクルは、サイクル毎に約90分、サイクル毎に約1時間、サイクル毎に約45分にわたる注入による本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤の投与を含むことができる。各々のサイクルは、少なくとも1週間の休養、少なくとも2週間の休養、少なくとも3週間の休養を含むことができる。投与されるサイクル数は、約1〜約12サイクル、より一般的には、約2〜約10サイクル、より一般的には、約2〜約8サイクルである。

20

【0206】

他の実施態様において、治療単位は、患者に同時に投与され、すなわち、第二の薬剤の個々の用量は、本明細書に提供される化合物が第二の活性剤とともに作用することができるような時間間隔内で、さらに別々に投与される。例えば、1つの成分を、2週間毎に1回又は3週間毎に1回投与することができる他の成分と組み合わせて、1週間に1回投与することができる。言い換えると、投与レジメンは、治療が同時又は同日中に施されない場合であっても、同時に実行される。

【0207】

第二の薬剤は、本明細書に提供される化合物と相加的又は相乗的に作用することができる。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、同じ医薬組成物中で1以上の第二の薬剤と同時に投与される。別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、別々の医薬組成物中で1以上の第二の薬剤と同時に投与される。さらに別の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、第二の薬剤の投与の前後に投与される。また想定されるのは、同じ又は異なる投与経路(例えば、経口及び非経口)による本明細書に提供される化合物及び第二の薬剤の投与である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物が、限定されないが、毒性を含む、有害な副作用を生じる可能性がある第二の薬剤と同時に投与される場合、第二の活性剤は、有害な副作用が誘発される閾値を下回る用量で好都合に投与することができる。

30

40

【0208】

(キット)

また提供されるのは、HCV感染などの肝障害の治療方法で使用するためのキットである。該キットは、本明細書に提供される化合物又は組成物、第二の薬剤又は組成物、及び該障害を治療するための使用方法に関する情報を医療提供者に提供する説明書を含むことができる。説明書は、印刷された形態で、又はフロッピーディスク、CD、もしくはDVDなどの電子媒体の形態で、又はそのような説明書を入手することができるウェブサイトアドレスの形態で提供されてもよい。本明細書に提供される化合物もしくは組成物、又は第二の薬剤もしくは組成物の単位用量としては、対象に投与したときに、該化合物又は組成物の治療的又は予防的有効血漿レベルを対象において少なくとも1日間維持することができるよ

50

うな投与量を挙げることができる。いくつかの実施態様において、化合物又は組成物は、滅菌水性医薬組成物又は乾燥粉末(例えば、凍結乾燥)組成物として含めることができる。

【0209】

いくつかの実施態様において、好適な包装が提供される。本明細書で使用されるように、「包装」には、系において習慣的に使用され、かつ対象への投与に好適な本明細書に提供される化合物及び/又は第二の薬剤を一定の範囲内に保持することができる固体マトリックス又は材料が含まれる。そのような材料としては、ガラス並びにプラスチック(例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、及びポリカーボネート)製のボトル、バイアル、紙、プラスチック、並びにプラスチック箔積層包装材などが挙げられる。e-ビーム滅菌技術を利用する場合、包装は、内容物の滅菌を可能にするよう、十分に低い密度を有するべきである。

10

【0210】

(使用方法)

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、フラビウイルス科に感染した宿主の治療及び/又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩の投与を含む、方法である。ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、対象におけるHCV感染を治療するための方法である。ある実施態様において、本方法は、それを必要とする対象に、HCV感染の治療又は予防に有効なある量の化合物を、該感染の治療又は予防に有効な第二の薬剤と組み合わせて投与する工程を包含する。該化合物は、本明細書に記載される任意の化合物であることができ、該第二の薬剤は、当技術分野において、又は本明細書に記載される任意の第二の薬剤であることができる。ある実施態様において、該化合物は、本明細書中の別所に記載されているような、医薬組成物又は剤形の形態である。

20

【0211】

治療することができるフラビウイルス科は、フィールズのウイルス学(Fields Virology)、編者: Fields, B. N., Knipe, D. M., 及びHowley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 第31章, 1996において全般的に論じられている。本発明の特定の実施態様において、該フラビウイルス科は、HCVである。本発明の代替の実施態様において、該フラビウイルス科は、フラビウイルス又はペスチウイルスである。具体的なフラビウイルスとしては: アブセタロフ、アルファイ、アポイ、アロア、バガザ、バンジ、ブブイ、ブスクアラ、カシパコア、カレイアイランド、ダカーコウモリ、デング1型、デング2型、デング3型、デング4型、エッジヒル、エンテベコウモリ、ガジェットガリー、ハンザロバ、ハイプル、イレウス、イスラエルシチメンチョウ髄膜脳炎、日本脳炎、ジューグラ、フティアパ、カダム、カルシ、ケドウゴウ、ココベラ、クウタンゴ、クムリング、クンジン、キャサヌール森林病、ランガット、跳躍病、ミーバン、モドック、モンタナホオヒゲコウモリ白質脳炎、マレー溪谷脳炎、ナランハル、ネギシ、ヌタヤ、オムスク出血熱、プノンペンコウモリ、ポワッサン、リオブラボー、ロチオ、ロイヤルファーム、ロシア春夏脳炎、サボヤ、セントルイス脳炎、サルビエジャ、サンペルリタ、ソーマレズリーフ、セピック、ソクルク(Sokuluk)、スポンドウェニ、ストラトフォード、テンブス、チュレニー、ウガンダS、ウストゥ、ウェッセルスブロン、西ナイル、ヤオウンデ、黄熱、及びジカが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0212】

治療することができるペスチウイルスは、フィールズのウイルス学(Fields Virology)、編者: Fields, B. N., Knipe, D. M., 及びHowley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 第33章, 1996において全般的に論じられている。具体的なペスチウイルスとしては: ウシ下痢症ウイルス(「BVDV」)、古典的ブタコレラウイルス(「CSFV」、ブタコレラウイルスとも呼ばれる)、及びボーダー病ウイルス(「BDV」)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0213】

ある実施態様において、対象は、HCVに感染しているか、又はその感染のリスクがある

50

対象であることができる。感染又は感染のリスクは、当業者によって好適であると考えられる任意の技術に従って決定することができる。ある実施態様において、対象は、HCVに感染したヒトである。

【0214】

ある実施態様において、対象は、HCV感染の療法又は予防をこれまで受けていない。さらなる実施態様において、対象は、HCV感染の療法又は予防を以前に受けている。例えば、ある実施態様において、対象は、HCV療法に応答していない。例えば、現在のインターフェロン療法下で、最大50%以上のHCV対象が療法に応答しない。ある実施態様において、対象は、療法を受けたが、ウイルス感染又はその1以上の症状に苦しみ続けた対象であることができる。ある実施態様において、対象は、療法を受けたが、持続的なウイルス応答を達成することができなかった対象であることができる。ある実施態様において、対象は、HCV感染の療法を受けているが、例えば、12週間の療法後にHCV RNAレベルの2 log₁₀減少を示していない。12週間の療法後に血清HCV RNAの2 log₁₀を超える減少を示していない対象は、応答しない確率が97~100%であると考えられる。

10

【0215】

ある実施態様において、対象は、HCV療法と関連する1以上の有害事象のために、該療法を中断した対象である。ある実施態様において、対象は、現在の療法が適応とされない対象である。例えば、あるHCV療法は、神経精神病学的事象と関連している。インターフェロン(IFN)-αプラスリバビリンは、高い鬱病率と関連している。抑鬱症状は、いくつかの医学的障害におけるより悪い転帰と関連付けられている。自殺、自殺及び殺人念慮、鬱病、薬物中毒/過剰摂取の再発、並びに攻撃行動を含む、死の危険性を伴う又は致死的な神経精神病学的事象が、精神障害の既往の有無に関わらず、HCV療法中の対象で生じている。インターフェロン誘発性鬱病は、特に、精神障害がある対象については、慢性C型肝炎の治療の制限となる。精神医学的副作用は、インターフェロン療法では一般的であり、HCV感染の現在の療法の約10%~20%の中断の原因である。

20

【0216】

したがって、提供されるのは、鬱病などの神経精神病学的事象のリスクが現在のHCV療法による治療に禁忌を示す場合の対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。ある実施態様において、提供されるのは、鬱病などの神経精神病学的事象、又はそのようなことのリスクが現在のHCV療法による治療の中断の適応となる場合の対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。さらに提供されるのは、鬱病などの神経精神病学的事象、又はそのようなことのリスクが現在のHCV療法の用量減少の適応となる場合の対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。

30

【0217】

現在の療法は、インターフェロンもしくはリバビリン、又はその両方、或いはインターフェロン又はリバビリンの投与のための医薬製品の任意の他の成分に高感受性である対象においても禁忌である。現在の療法は、異常血色素症(例えば、重症地中海貧血、鎌形赤血球貧血)の対象及び現在の療法の血液学的副作用のリスクがある他の対象において適応とされない。一般的な血液学的副作用としては、骨髄抑制、好中球減少症、及び血小板減少症が挙げられる。さらに、リバビリンは、赤血球に対して毒性があり、かつ溶血と関連している。したがって、ある実施態様において、提供されるのは、インターフェロンもしくはリバビリン、又はその両方に高感受性の対象、異常血色素症の対象、例えば、重症地中海貧血の対象及び鎌形赤血球貧血の対象、並びに現在の療法の血液学的副作用のリスクがある他の対象におけるHCV感染を治療又は予防する方法である。

40

【0218】

ある実施態様において、対象は、HCV療法を受け、かつ本明細書に提供される方法の投与前にその療法を中断している。さらなる実施態様において、対象は、療法を受け、かつ本明細書に提供される方法の投与とともにその療法を受け続けている。本方法は、当業者の判断に従って、HBC及び/又はHCVの他の療法と共投与することができる。ある実施態様において、本明細書に提供される方法又は組成物は、HBC及び/又はHCVの他の療法の用量

50

を低下させて共投与することができる。

【0219】

ある実施態様において、提供されるのは、インターフェロンによる治療に不応性である対象を治療する方法である。例えば、いくつかの実施態様において、対象は、インターフェロン、インターフェロン α 、ペグ化インターフェロン α 、インターフェロンプラスリバビリン、インターフェロン α プラスリバビリン、及びペグ化インターフェロン α プラスリバビリンからなる群から選択される1以上の薬剤による治療に応答しなかった対象であることができる。いくつかの実施態様において、対象は、インターフェロン、インターフェロン α 、ペグ化インターフェロン α 、インターフェロンプラスリバビリン、インターフェロン α プラスリバビリン、及びペグ化インターフェロン α プラスリバビリンからなる群から選択される1以上の薬剤による治療に十分に応答しなかった対象であることができる。タリバビリンなどのリバビリンのプロドラッグ形態を使用することもできる。

10

【0220】

ある実施態様において、対象は、HIVとHCVに同時感染しているか、又はそのリスクがある。例えば、米国では、HIV対象の30%がHCVに同時感染しており、証拠によれば、HIV感染者では、そのC型肝炎感染の経過がはるかに急速である。Maier及びWuの文献(2002)、World J Gastroenterol 8:577-57。本明細書に提供される方法を用いて、そのような対象におけるHCV感染を治療又は予防することができる。これらの対象におけるHCVの除去は、末期肝疾患による死亡率を低下させると考えられる。実際、進行性肝疾患のリスクは、重篤なAIDS指標免疫不全症を有する対象において、そうでない対象よりも高い。Lesensらの文献(1999)、J Infect Dis 179:1254-1258を参照されたい。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、HIV対象におけるHIVを抑制することが示されている。したがって、ある実施態様において、HIV感染及びHCV感染を、それを必要とする対象において治療又は予防する方法を提供する。

20

【0221】

ある実施態様において、化合物又は組成物は、肝移植後に対象に投与される。C型肝炎は、米国内の肝移植の主な原因であり、肝移植を受ける多くの対象は、移植後も依然としてHCV陽性である。ある実施態様において、提供されるのは、そのような再発性HCV対象を本明細書に提供される化合物又は組成物によって治療する方法である。ある実施態様において、提供されるのは、再発性HCV感染を予防するために、肝移植前に、肝移植時に、又は肝移植後に対象を治療する方法である。

30

【0222】

(アッセイ法)

化合物を、当業者に公知の任意のアッセイに従って、HCV活性についてアッセイすることができる。

【0223】

さらに、化合物を、当業者に公知の任意のアッセイに従って、対象の肝細胞における蓄積についてアッセイすることができる。ある実施態様において、化合物を、対象に投与することができ、対象の肝細胞を、該化合物又はその誘導体、例えば、そのヌクレオシド、ヌクレオシドリン酸、もしくはヌクレオシド三リン酸誘導体についてアッセイすることができる。

40

【0224】

ある実施態様において、2'-クロロヌクレオシド類似体化合物を、インビボ又はインビトロで、肝細胞などの細胞に投与し、細胞内に送達されるヌクレオシド三リン酸レベルを測定して、化合物の送達及び細胞内での三リン酸化を示す。細胞内ヌクレオシド三リン酸のレベルは、当技術分野で公知の解析技術を用いて測定することができる。ddATPを検出する方法が、一例として、以下、本明細書に記載されているが、他のヌクレオシド三リン酸を、適切な対照、校正試料、及びアッセイ技術を用いて容易に検出することができる。

【0225】

ある実施態様において、ddATP濃度は、対照試料から作製した校正標準との比較によっ

50

て、試料中で測定される。試料中のddATP濃度は、HPLC LC MSなどの分析法を用いて測定することができる。ある実施態様において、試験試料を、既知濃度のddATPで作製した校正曲線と比較することにより、その試料の濃度が得られる。

【0226】

ある実施態様において、試料を操作して、解析前に塩(Na^+ 、 K^+ など)などの不純物を除去する。ある実施態様において、定量の下限は、特に、還元された塩が存在する場合、肝細胞抽出物について、約 $\sim 0.2\text{pmol/mL}$ である。

【0227】

ある実施態様において、本方法は、例えば、培養肝細胞及びHepG2細胞において、100万細胞当たり $1\sim 10,000\text{pmol}$ のレベルで形成された三リン酸ヌクレオチドを良好に測定することができる。

10

【0228】

(第二の治療剤)

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物及び組成物は、肝障害の治療方法であって、それを必要とする対象におけるHCV感染などの障害の治療に有効な第二の薬剤のさらなる投与を含む、方法において有用である。該第二の薬剤は、FDAによって現在承認されているものを含む、該障害の治療に有効であることが当業者に公知の任意の薬剤であることができる。

【0229】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、1つの第二の薬剤と組み合わせて投与される。さらなる実施態様において、第二の薬剤は、2つの第二の薬剤と組み合わせて投与される。さらなる実施態様において、第二の薬剤は、2以上の第二の薬剤と組み合わせて投与される。

20

【0230】

本明細書で使用されるように、「組み合わせて」という用語には、複数の療法(例えば、1以上の予防剤及び/又は治療剤)の使用が含まれる。「組み合わせて」という用語の使用は、療法(例えば、予防剤及び/又は治療剤)が障害を有する対象に投与される順番を限定しない。第一の療法(例えば、本明細書に提供される化合物などの予防剤又は治療剤)は、第二の療法(例えば、予防剤又は治療剤)の投与の前に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前に)、その投与と同時に、又はその投与の後に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後に)、障害を有する対象に投与することができる。

30

【0231】

本明細書で使用されるように、「相乗的」という用語には、本明細書に提供される化合物と、障害を予防、管理、又は治療するために使用されていたか、又は現在使用されている別の療法(例えば、予防剤又は治療剤)との組合せであって、該療法の相加効果よりも有効であるものが含まれる。療法の組合せ(例えば、予防剤又は治療剤の組合せ)の相乗効果により、障害を有する対象への、該療法の1つもしくは複数のより少ない投与量の使用、及び/又は該療法のより少ない頻度の投与が可能になる。療法(例えば、予防剤又は治療剤)のより少ない投与量を利用し、及び/又は該療法をより少ない頻度で投与することができることにより、障害の予防又は治療における該療法の効力を低下させることなく、対象への該療法の投与と関連する毒性が低下する。さらに、相乗効果は、障害の予防又は治療における薬剤の効力の改善をもたらすことができる。最後に、療法の組合せ(例えば、予防剤又は治療剤の組合せ)の相乗効果は、いずれかの療法の単独での使用と関連する有害なもしくは望まれない副作用を回避し、又はそれを低減させることができる。

40

【0232】

本明細書に提供される活性化合物は、別の治療剤、特に、抗HCV剤と組み合わせて又は交互に投与することができる。併用療法では、2以上の薬剤の有効投与量が一緒に投与さ

50

れるのに対し、交互療法又は逐次段階療法では、各々の薬剤の有効投与量が連続的に又は逐次投与される。投与される投与量は、薬物の吸収、不活性化、及び排泄速度、並びに当業者に公知の他の因子によって決まる。投与量の値は、緩和されるべき疾病の重症度によっても異なることに留意すべきである。任意の特定の対象について、具体的な投与レジメン及びスケジュールは、個々の必要性及び該組成物の投与を管理又は監督する人の専門的判断に応じて、経時的に調整されることがさらに理解されるべきである。ある実施態様において、10～15 μM の EC_{50} を示す抗HCV(又は抗ペスチウイルス又は抗フラビウイルス)化合物。ある実施態様において、1～5 μM 未満が望ましい。

【0233】

抗ウイルス剤による長期治療の後に、フラビウイルス、ペスチウイルス、又はHCVの薬物抵抗性変異体が出現し得ることが認識されている。薬物抵抗性は、最も一般的には、ウイルスの複製で使用される酵素をコードする遺伝子の突然変異によって生じる。ウイルス感染に対する薬物の効力は、主薬(principle drug)によって生じるものとは異なる突然変異を誘発する第二の、及びおそらくは第三の抗ウイルス化合物と組み合わせて又は交互に化合物を投与することによって延長し、強化し、又は回復させることができる。或いは、薬物の薬物動態、生体内分布、又は他のパラメータを、そのような併用療法又は交互療法によって変化させることができる。概して、併用療法は、交互療法よりも一般に好ましいが、それは、併用療法が、ウイルスに対して複数の同時ストレスを誘導するからである。

【0234】

発明の背景に記載されているウイルス治療のいずれかを、本明細書に記載の化合物と組み合わせて又は交互に使用することができる。第二の薬剤の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる。

【0235】

HCVプロテアーゼ阻害剤:例としては、Medivir HCVプロテアーゼ阻害剤(HCV-PI又はTMC435)(Medivir/Tibotec); MK-7009(Merck)、RG7227(ITMN-191)(Roche/Pharmasset/InterMune)、ボセプレビル(SCH 503034)(Schering)、SCH 446211(Schering)、ナルラプレビルSCH900518(Schering/Merck)、ABT-450(Abbott/Enanta)、ACH-1625(Achillion)、BI 201335(Boehringer Ingelheim)、PHX1766(Phenomix)、VX-500(Vertex)、及びテラプレビル(VX-950)(Vertex)が挙げられる。プロテアーゼ阻害剤のさらなる例としては、アルファクトアミド及びヒドラジノ尿素を含む、基質ベースのNS3プロテアーゼ阻害剤(Attwoodらの文献、抗ウイルスペプチド誘導体(Antiviral peptide derivatives)、国際公開公報第98/22496号、1998; Attwoodらの文献、Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1999, 10, 259-273; Attwoodらの文献、抗ウイルス剤としてのアミノ酸誘導体の調製及び使用(Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents)、ドイツ特許第19914474号; Tungらの文献、セリンプロテアーゼ、特にC型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの阻害剤(Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease)、国際公開公報第98/17679号)、並びにボロン酸又はホスホネートなどの求電子物質を末端に有する阻害剤(Llinas-Brunetらの文献、C型肝炎阻害剤ペプチド類似体(Hepatitis C inhibitor peptide analogues)、国際公開公報第99/07734号); RD3-4082及びRD3-4078(前者は、アミド上、14炭素鎖で置換されており、後者は、パラ-フェノキシフェニル基をプロセシングする)を含む、2,4,6-トリヒドロキシ-3-ニトロ-ベンズアミド誘導体などの基質ベースでないNS3プロテアーゼ阻害剤(Sudo K.らの文献、Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K.らの文献、Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186);並びにHCVプロテアーゼ阻害剤であるフェナントレンキノンのSch 68631(Chu M.らの文献、Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996)が挙げられる。

【0236】

真菌ペニシリウム・グリセオフルブム(Penicillium griseofulvum)から単離されたSCH 351633は、プロテアーゼ阻害剤として同定された(Chu M.らの文献、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952)。ヒルから単離されたエグリンCは、ストレプト

10

20

30

40

50

ミセス・グリセウス(*S. griseus*)プロテアーゼA及びB、 α -キモトリプシン、キマーゼ、並びにサブチリシンなどの数種のセリンプロテアーゼの強力な阻害剤である。Qasim M.A.らの文献、*Biochemistry* 36:1598-1607, 1997。

【0237】

HCVの治療のためのプロテアーゼ阻害剤を開示している米国特許としては、例えば、HCVエンドペプチダーゼ2を阻害するためのシステインプロテアーゼ阻害剤のクラスを開示している、Spruceらの米国特許第6,004,933号；C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの合成阻害剤を開示している、Zhangらの米国特許第5,990,276号；Reyesらの米国特許第5,538,865号；Corvas International, Inc.の国際公開公報第02/008251、並びにSchering Corporationの米国特許第7,169,760号、米国特許出願公開第2005/176648号、国際公開公報第02/08187号、及び国際公開公報第02/008256号が挙げられる。HCV阻害剤トリペプチドは、Boehringer Ingelheimの米国特許第6,534,523号、第6,410,531号、及び第6,420,380号、並びにBristol Myers Squibbの国際公開公報第02/060926号に開示されている。HCVのNS3セリンプロテアーゼ阻害剤としてのジアリールペプチドは、Schering Corporationの国際公開公報第02/48172号及び米国特許第6,911,428号に開示されている。HCVのNS3セリンプロテアーゼ阻害剤としてのイミダゾレイジノン(imidazoleidinone)は、Schering Corporationの国際公開公報第02/08198号及び米国特許第6,838,475号、並びにBristol Myers Squibbの国際公開公報第02/48157号及び米国特許第6,727,366号に開示されている。Vertex Pharmaceuticalsの国際公開公報第98/17679号及び米国特許第6,265,380号、並びにBristol Myers Squibbの国際公開公報第02/48116号及び米国特許第6,653,295号も、HCVプロテアーゼ阻害剤を開示している。HCVセリンプロテアーゼ阻害剤のさらなる例は、米国特許第6,872,805号(Bristol-Myers Squibb)；国際公開公報第2006000085号(Boehringer Ingelheim)；米国特許第7,208,600号(Vertex)；米国特許出願公開第2006/0046956号(Schering-Plough)；国際公開公報第2007/001406号(Chiron)；米国特許出願公開第2005/0153877号；国際公開公報第2006/119061号(Merck)；国際公開公報第00/09543号(Boehringer Ingelheim)、米国特許第6,323,180号(Boehringer Ingelheim)、国際公開公報第03/064456号(Boehringer Ingelheim)、米国特許第6,642,204号(Boehringer Ingelheim)、国際公開公報第03/064416号(Boehringer Ingelheim)、米国特許第7,091,184号(Boehringer Ingelheim)、国際公開公報第03/053349号(Bristol-Myers Squibb)、米国特許第6,867,185号、国際公開公報第03/099316号(Bristol-Myers Squibb)、米国特許第6,869,964号、国際公開公報第03/099274号(Bristol-Myers Squibb)、米国特許第6,995,174号、国際公開公報第2004/032827号(Bristol-Myers Squibb)、米国特許第7,041,698号、国際公開公報第2004/043339号、及び米国特許第6,878,722号(Bristol-Myers Squibb)に提供されている。

【0238】

NS3/4A融合タンパク質及びNS5A/5B基質を用いる逆相HPLCアッセイで関連性のある阻害を示すチアゾリジン誘導体(Sudo K.らの文献、*Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18)、特に、長いアルキル鎖で置換された縮合シンナモイル部分を有する化合物RD-1-6250、RD4 6205、及びRD4 6193；

【0239】

Kakiuchi N.らの文献、*J. EBS Letters* 421, 217-220；Takeshita N.らの文献、*Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246において同定されたチアゾリジン及びベンズアニリド；

【0240】

ストレプトミセス属(*Streptomyces*)種の発酵培養液から単離された、SDS-PAGE及びオートラジオグラフィアッセイでプロテアーゼに対する活性を有するフェナントレンキノンである、SCH 68631(Chu M.らの文献、*Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232)、並びにシンチレーション近接アッセイで活性を示す、真菌ペニシリウム・グリセオフルブムから単離された、SCH 351633(Chu M.らの文献、*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952)；

【0241】

ヘリカーゼ阻害剤(C型肝炎の治療のための化合物、組成物、及び方法(Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C)、米国特許第5,633,358号; Diana G.D.らの文献、ピペリジン誘導体、その医薬組成物、及びC型肝炎の治療におけるその使用(Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C)、国際公開公報第97/36554号);

【0242】

リバビリン、ビラミジン、クレミゾール、フィリブビル(PF-00868554)、HCV POL、NM 283(パロピシタビン)、MK-0608、7-フルオロ-MK-0608、MK-3281、IDX-375、ABT-072、ABT-333、ANA598、BI 207127、GS 9190、PSI-6130、R1626、PSI-6206、PSI-938、PSI-7851、PSI-7977、RG1479、RG7128、HCV-796 VCH-759、又はVCH-916などのヌクレオシド及び非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤を含む、HCVポリメラーゼ阻害剤。

10

【0243】

グリオトキシン(Ferrari R.らの文献、Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654)、及び天然産物セルレニン(Lohmann V.らの文献、Virology, 1998, 249, 108-118);

【0244】

Sirna-034、並びに国際公開公報第03/070750号及び第2005/012525号、並びに米国特許出願公開第2004/0209831号に記載されているその他のものなどの、短鎖干渉RNA(siRNA)に基づく抗ウイルス薬を含む、干渉RNA(iRNA)に基づく抗ウイルス薬。

【0245】

ウイルスの5'非コード領域(NCR)の配列ストレッチに相補的なアンチセンスホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチド(S-ODN)(Alt M.らの文献、Hepatology, 1995, 22, 707-717)、又はNCRの3'末端を含むヌクレオチド326-348及びHCV RNAのコアコード領域に位置するヌクレオチド371-388(Alt M.らの文献、Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U.らの文献、Journal of Cellular Physiology, 1999, 181, 251-257);

20

【0246】

IRES依存的翻訳の阻害剤(Ikeda N.らの文献、C型肝炎の予防及び治療のための薬剤(Agent for the prevention and treatment of hepatitis C)、特開平8-268890号; Kai Y.らの文献、ウイルス疾患の予防及び治療(Prevention and treatment of viral diseases)、特開平10-101591);

【0247】

HCV NS5A阻害剤、例えば、BMS-790052(ダクラタスビル、Bristol-Myers Squibb)、PPI-461(Presidio Pharmaceuticals)、PPI-1301(Presidio Pharmaceuticals)、IDX-719(Idenix Pharmaceuticals)、AZD7295(Arrow Therapeutics、AstraZeneca)、EDP-239(Enanta)、ACH-2928(Achillion)、ACH-3102(Achillion)、ABT-267(Abbott)、又はGS-5885(Gilead);

30

【0248】

HCV侵入阻害剤、例えば、セルゴシビル(MK-3253)(MIGENIX Inc.)、SP-30(Samaritan Pharmaceuticals)、ITX4520(iTherX)、ITX5061(iTherX)、PRO-206(Progenics Pharmaceuticals)、及び例えば、米国特許出願公開第2006/0198855号に開示されているその他の侵入阻害剤。

【0249】

リボザイム、例えば、ヌクレアーゼ抵抗性リボザイム(Maccjak, D. J.らの文献、Hepatology 1999, 30, abstract 995)、並びにBarberらの米国特許第6,043,077号、並びにDrapperらの米国特許第5,869,253号及び第5,610,054号に開示されているもの;並びに

40

【0250】

ヌクレオシド類似体も、フラビウイルス科感染の治療のために開発されている。

【0251】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、Idenix Pharmaceuticalsにより、国際公開公報第01/90121号、第01/92282号、第2004/003000号、第2004/002422号、及び第2004/002999号に記載されている化合物のいずれかと組み合わせて投与することができる。

50

【0252】

C型肝炎ウイルスを治療するための第二の薬剤として使用することができる特定のヌクレオシド類似体の使用を開示している他の特許出願としては: BioChem Pharma, Inc. (現Shire Biochem, Inc.) によって出願されたPCT/CA00/01316(国際公開公報第01/32153号; 2000年11月3日出願)及びPCT/CA01/00197(国際公開公報第01/60315号; 2001年2月19日出願); Merck & Co., Inc. によるPCT/US02/01531(国際公開公報第02/057425号; 2002年1月18日出願); PCT/US02/03086(国際公開公報第02/057287号; 2002年1月18日出願); 米国特許第7,202,224号; 第7,125,855号; 第7,105,499号、及び第6,777,395号; RocheによるPCT/EP01/09633(国際公開公報第02/18404号; 2001年8月21日公開); 米国特許出願公開第2006/0040890号; 第2005/0038240号; 第2004/0121980号; 米国特許第6,846,810号; 第6,784,166号、及び第6,660,721号; Pharmasset, Ltd. による国際公開公報第01/79246号(2001年4月13日出願)、国際公開公報第02/32920号(2001年10月18日出願)、及び国際公開公報第02/48165号; 米国特許出願公開第2005/0009737号; 第2005/0009737号; 米国特許第7,094,770号、及び第6,927,291号が挙げられる。

10

【0253】

C型肝炎ウイルスを治療するための第二の薬剤として使用することができるさらなる化合物は、「2'-フルオロヌクレオシド」というタイトルのエモリー大学の国際公開公報第99/43691号に開示されている。HCVを治療するための特定の2'-フルオロヌクレオシドの使用が開示されている。

【0254】

20

第二の薬剤として使用することができる他の化合物としては、1-アミノ-アルキルシクロヘキサン(Goldらの米国特許第6,034,134号)、アルキル脂質(Chojkierらの米国特許第5,922,757号)、ビタミンE及び他の抗酸化剤(Chojkierらの米国特許第5,922,757号)、スクアレン、アマンタジン、胆汁酸(Ozekiらの米国特許第5,846,964号)、N-(ホスホノアセチル)-L-アスパラギン酸(Dianaらの米国特許第5,830,905号)、ベンゼンジカルボキサミド(Dianaらの米国特許第5,633,388号)、ポリアデニル酸誘導体(Wangらの米国特許第5,496,546号)、2',3'-ジデオキシイノシン(Yarchoanらの米国特許第5,026,687号)、ベンゾイミダゾール(Colacinoらの米国特許第5,891,874号)、植物抽出物(Tsaiらの米国特許第5,837,257号、Omerらの米国特許第5,725,859号、及び米国特許第6,056,961号)、並びにピペリジン(Dianaらの米国特許第5,830,905号)が挙げられる。

30

【0255】

ある実施態様において、本明細書に提供される式の化合物、又は本明細書に提供される式の化合物を含む組成物は、インターフェロン、ヌクレオチド類似体、ポリメラーゼ阻害剤、NS3プロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、侵入阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、シクロスポリン免疫阻害剤、NS4Aアンタゴニスト、NS4B-RNA結合阻害剤、ロクト核酸mRNA阻害剤、シクロフィリン阻害剤、及びこれらの組合せからなる群から選択される第二の抗ウイルス剤と組み合わせて又は交互に投与される。

【0256】

(HCVの治療のための例示的な第二の治療剤)

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、Intron A(登録商標)(インターフェロンアルファ-2b)並びに; Roferon A(登録商標)(組換えインターフェロンアルファ-2a)、Infergen(登録商標)(コンセンサスインターフェロン; インターフェロンアルファコン-1)、PEG-Intron(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-2b)、及びPegasy s(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-2a)などの抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リバビリンと組み合わせて又は交互に、及び抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リバビリンと組み合わせて又は交互に、抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせて又は交互に、及び抗C型肝炎ウイルスプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施

40

50

態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンなしで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、抗C型肝炎ウイルスインターフェロンと組み合わせて又は交互に、抗C型肝炎ウイルスプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンなしで投与することができる。

【0257】

ある実施態様において、抗C型肝炎ウイルスインターフェロンは、インフェルジェン(in fergen)、IL-29(PEG-インターフェロンラムダ)、R7025(Maxy-アルファ)、ベレロフォン(B elerofon)、経口インターフェロンアルファ、BLX-883(Locteron)、オメガインターフェロン、マルチフェロン(multiferon)、メドゥーサインターフェロン(medusa interferon)、アルブフェロン(Albuferon)、又はREBIF(登録商標)である。

10

【0258】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リバビリン、ピラミジン、HCV POL, NM 283(パロピシタピン)、MK-0608、7-フルオロ-MK-0608、PSI-6130、R1 626、PSI-6206、PSI-938、R1479、HCV-796、VX-950(テラプレビル、Vertex)、GS 9190 NN (Gilead)、GS 9256(Gilead)、PSI-7792(BMS)、BI 207127(BI)、R7128(Roche)、もしくはP SI-7977(Pharmasset)、PSI-938(Pharmasset)、VX-222(Vertex)、ALS-2200(Vertex)、ALS-2158(Vertex)、MK-0608(Merck)、TMC649128(Medivir)、PF-868554(Pfizer)、PF-4878691(20 Pfizer)、ANA598(Roche)、VCH-759(Vertex)、IDX184(Idenix)、IDX375(Idenix)、A-83709 3(Abbott)、GS 9190(Gilead)、GSK625433(GlaxoSmithKline)、ABT-072(Abbott)、ABT-333 (Abbott)、INX-189(Inhibitex)、又はEDP-239(Enanta)などの抗C型肝炎ウイルスポリメラーゼ阻害剤と組み合わせて又は交互に投与することができる。

20

【0259】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、リババリン(ribavari n)、並びにIntron A(登録商標)(インターフェロンアルファ-2b)及びPegasys(登録商標)(ペグインターフェロンアルファ-2a); Roferon A(登録商標)(組換えインターフェロンアル ファ-2a)、Infergen(登録商標)(コンセンサスインターフェロン;インターフェロンアルフ ァコン-1)、PEG-イントロン(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-2b)、Zalbin(a 30 lbインターフェロンアルファ-2b)、オメガインターフェロン、ペグ化インターフェロンラ ムダ、及びPegasys(登録商標)(ペグ化インターフェロンアルファ-2a)などの抗C型肝炎ウ イルスインターフェロンと組み合わせて投与することができる。

30

【0260】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ITMN-191、SCH 50303 4(ボセプレビル)、VX950(テラプレビル)、VX985、VX500、VX813、PHX1766、BMS-650032、 GS 9256、BI 201335、IDX320、R7227、MK-7009(パニプレビル)、TMC435、BMS-791325、AC H-1625、ACH-2684、ABT-450、又はAVL-181などの抗C型肝炎ウイルスプロテアーゼ阻害剤 と組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0261】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、BMS-790052(ダクラタ スビル、Bristol-Myers Squibb)、PPI-461(Presidio Pharmaceuticals)、PPI-1301(Presi dio Pharmaceuticals)、IDX-719(Idenix Pharmaceuticals)、AZD7295(Arrow Therapeutic s、AstraZeneca)、EDP-239(Enanta)、ACH-2928(Achillion)、ACH-3102(Achillion)、ABT- 267(Abbott)、又はGS-5885(Gilead)などのHCV NS5A阻害剤と組み合わせて又は交互に投与 することができる。

40

【0262】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、TG4040、PeviPROTM、 CGI-5005、HCV/MF59、GV1001、IC41、GNI-103、GenPhar HCVワクチン、C-Vaxin、CSL123 、Hepavaxx C、ChronVac-C(登録商標)、又はINN00101(E1)などの抗C型肝炎ウイルスワク

50

チンと組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0263】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、MBL-HCV1、AB68、もしくはXTL-6865(旧HepX-C)などの抗C型肝炎ウイルスモノクローナル抗体;又はシカビル(cicavir)などの抗C型肝炎ウイルスポリクローナル抗体と組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0264】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、Zadaxin(登録商標)(チマルファシン)、SCV-07、NOV-205、又はオグルファニドなどの抗C型肝炎ウイルス免疫調節物質と組み合わせて又は交互に投与することができる。

10

(0264.1)

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、Enantaシクロフィリン結合剤、SCY-635、又はDebio-025などのシクロフィリン阻害剤と組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0265】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、Nexavar、ドキソルビン、PI-88、アマンタジン、JBK-122、VGX-410C、MX-3253(Ceglosivir)、Suvus(BIVN-401又はピロスタット)、PF-03491390(旧IDN-6556)、G126270、UT-231B、DEBIO-025、EMZ702、ACH-0137171、MitoQ、ANA975、AVI-4065、バビツキシナブ(Bavituxinab)(Tarvacin)、A linia(ニトラゾキサニド(nitrazoxanide))、又はPYN 17と組み合わせて又は交互に投与することができる。

20

【0266】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、テラプレビル、ボセプレビル、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ-2b、ペグ化インターフェロンアルファ2a、ペグ化インターフェロンアルファ2b、リバビリン、又はそれらの組合せと組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0267】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、テラプレビルと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ボセプレビルと組み合わせて又は交互に投与することができる。

30

【0268】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、テラプレビルと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ボセプレビルと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。

40

【0269】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、テラプレビルと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ボセプレビルと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。

【0270】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンと

50

組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファコン-1と組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファ-2bと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2aと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2bと組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0271】

ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファコン-1と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファ-2bと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2aと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2bと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせて又は交互に投与することができる。

【0272】

ある実施態様において1以上の化合物は、本明細書に提供される第二の薬剤のうちの1つ又は複数と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファコン-1と組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、インターフェロンアルファ-2bと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2aと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。ある実施態様において、1以上の本明細書に提供される化合物は、ペグ化インターフェロンアルファ2bと組み合わせて又は交互に、及びリバビリンと組み合わせないで又は交互にしないで投与することができる。

【実施例】

【0273】

(実施例)

本明細書で使用されるように、これらのプロセス、スキーム、及び実施例で使用される記号及び慣習は、特定の略語が具体的に定義されているかどうかにかかわらず、最新の科学文献、例えば、Journal of the American Chemical Society又はJournal of Biological Chemistryで使用されるものと一致している。具体的には、限定するものではないが、以下の略語を、実施例中及び本明細書全体で 사용할ことができる：g(グラム); mg(ミリグラム); mL(ミリリットル); μ L(マイクロリットル); mM(ミリモラー); μ M(マイクロモラー); Hz(ヘルツ); MHz(メガヘルツ); mmol(ミリモル); hr又はhrs(時間); min(分); MS(質量分析法); ESI(エレクトロスプレーイオン化); TLC(薄層クロマトグラフィー); HPLC(高圧液体クロマトグラフィー); THF(テトラヒドロフラン); CDCl_3 (重水素化クロロホルム); AcOH(酢酸); DCM(ジクロロメタン); DMSO(ジメチルスルホキシド); DMSO-d_6 (重水素化ジメチルスルホキシド); EtOAc(酢酸エチル); MeOH(メタノール); 及びBOC(t-ブチルオキシカルボニル)。

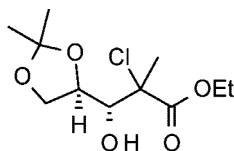
以下の実施例の全てについて、当業者に公知の標準的な後処理及び精製方法を利用することができる。別途示されない限り、温度は全て、℃(摂氏度)で表す。別途注記されない限り、反応は全て室温で実施する。本明細書に示される合成方法は、具体例の使用によって適用可能な化学反応を例示することを意図するものであり、本開示の範囲を示すものではない。

(2'-クロロ2'-メチルヌクレオシド類似体の調製)

10

[illegible]

【化 3 5】



5Lのフランジ型フラスコに、温度計、窒素注入口、均圧滴下漏斗、バブラー、及びスバシル(suba・seal)を装備した。メチルリチウム溶液(1.06L、ジエチルエーテル中1.6M、1.7当量)を添加し、該溶液を約-25℃に冷却した。ジイソプロピルアミン(238 ml、1.7当量)を、滴下漏斗を用いて、約40分間かけて添加した。反応液を攪拌しておき、周囲温度に一晩温めておいた。CO₂(s)/アセトン冷却を該LDA溶液に適用し、約-70℃に冷却した。

【0276】

R-グリセルアルデヒドジメチルアセタール溶液(DCM中50%)を35℃の浴温で～100mbarにまで下げて蒸発させて、DCMを除去し、その後、同じビューヒ条件下で無水ヘキサン(200ml)とともに共沸させた。¹H NMRを用いて、微量のDCMを除いて全て残存していることを確認した。

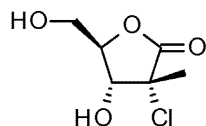
【0277】

新しいアルデヒド(130g、1mol)及びエチル 2-クロロプロピオニオネート(2-chloropropionionate)(191ml、1.5当量)を1Lの丸底フラスコに入れ、これに、トルエン(800ml)を充填した。この溶液をCO₂(s)/アセトン浴中で冷却し、反応混合物の内部温度を-60℃よりも低く維持しながら、カニューレを通して該LDA溶液に約50分間かけて添加した。混合物を、冷却しながら(内部温度はゆっくりと-72℃に下がった)、90分間攪拌し、その後、水浴を用いて30分間かけて室温に温めた。この溶液を、1.5Lの水/水中の360gのNaH₂PO₄に相当するリン酸二水素ナトリウム溶液に、水浴を冷却しながら約10分間かけて添加した。混合物を20分間攪拌し、その後、分液漏斗に移し、分配した。水層をEtOAc(2×1L)でさらに抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。揮発性物質を真空中で(20mbarまで下げて)除去した。得られた油状物は、加水分解された粗製物であった。

【0278】

((3R,4R,5R)-3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルオキサラン-2-オン(A4):)

【化36】

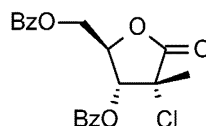


粗油状物A2を酢酸(1.5L、水中66%)に溶かし、1時間かけて90℃に加熱し、その後、その温度で1時間保持した。混合物が室温にまで冷めたら、揮発性物質を真空中で除去し、トルエン(500ml)とともに共沸させた。得られた油状物を前の合成からの少量の混合材料と合わせ、2回に分けてカラム処理した(各々～1.25Lのシリカ、DCM中38→75%EtOAc)。2つの主要スポットの下の方が所望の材料であり;この材料を主要成分として含む画分を合わせ、溶媒を真空中で除去すると、82gのオレンジ色の固体が得られ、その¹H NMRにより、該材料が約57%純度である(残りのうち29%が表示されたエピマーである)ことが示された。この材料を、ブタノン(「良」溶媒とする、トルエン/ブタノン(600ml/～185ml)から再結晶化させた。得られた固体を濾過し、トルエン及びヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させると、約92%純度(30g)の生成物が得られた。

【0279】

((2R,3R,4R)-2-[(ベンゾイルオキシ)メチル]-4-クロロ-4-メチル-5-オキサオキサラン-3-イルベンゾエート(A5):)

【化37】



2Lの3首丸底フラスコに、オーバーヘッドスターラー、温度計、及び均圧滴下漏斗(→N₂)を装備した。アセトニトリル(1L)中の中間体A4(160mmol)、次いで、4-ジメチルアミノピ

リジン(3.2mmol)及び塩化ベンゾイル(352mmol)を添加した。最後に、トリエチルアミン(384mmol)を、滴下漏斗を用いて、10分間かけて添加した。トリエチルアミンの添加は軽い発熱を伴い、これにより、内部温度を25℃未満に維持するための冷水浴の付加が必要なくなった。反応液を周囲温度で2.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(2L)及び半飽和ブライン(2L)とともに分液漏斗に移し、分配した。水層をEtOAc(1L)で再抽出した。合わせた有機層を50%重炭酸ナトリウム/25%ブライン(1.5L)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させると、62gの固体が得られた。これを1.8Lの1:1のトルエン/トリメチルペンタン(95℃)から再結晶化させると、52.4gの生成物が得られた。

【0280】

【化38】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.91 (s, 3H), 4.57 (dd, $J = 5.12\text{Hz}$ 及び $J = 12.57\text{Hz}$, 1H), 4.77 (dd, $J = 3.29\text{Hz}$ 及び $J = 12.68\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 5.60 (d, $J = 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.66 (m, 6H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 2H);

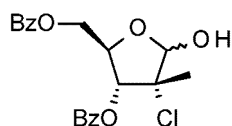
MS(ESI) $m/z = 411.1(\text{MNa}^+)$ 。

【0281】

(3,5-ジ-0-ベンゾイル-2-C-クロロ-2-C-メチル-D-リボフラノース(A6):)

【化39】

20



A5(14.48mmol)の無水テトラヒドロフラン(70ml)溶液に、不活性雰囲気下、-35℃で、 $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (テトラヒドロフラン中1M, 21.7mmol)を30分間かけて添加した。反応混合物を-20℃で1時間攪拌し、温度を0℃未満に維持しながら、飽和 NH_4Cl 溶液の添加によりクエンチした。酢酸エチルを添加し、白色の懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル/酢酸エチル0~20%)により精製した。生成物を真空中(50℃)で一晩乾燥させると、予想された中間体が無色の油状物として96%収率(混合物 α/β :45/55)で得られた。

30

【0282】

【化40】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.74 (s, 1.75 H_β), 1.76 (s, 1.25 H_α), 4.42-4.69 (m, 3H), 5.30 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.55 H_β), 5.43-5.47 (m, 0.45 H_α), 5.60 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.55 H_β), 5.78 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 0.45 H_α), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 2H);

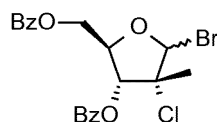
40

MS(ESI) $m/z = 413(\text{MNa}^+)$ 。

【0283】

(3,5-ジ-0-ベンゾイル-2-C-クロロ-2-C-メチル-D-アラビノフラノシルブロミド(A7):)

【化41】



A6(12.80mmol)の無水ジクロロメタン(80ml)溶液に、不活性雰囲気下、-20℃で、トリフ

50

エニルホスフィン(18.0mmol)を添加した。反応混合物を-20℃で15分間攪拌し、 CBr_4 (19.20mmol)を添加した。その後、反応混合物を-20℃で1時間攪拌した。粗製物を減圧下(浴温30℃未満)で部分濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル/酢酸エチル0~30%)により直接精製すると、 β 糖A7a(1.67g)と α 糖A7b(2.15g)の混合物が無色のゴム状物質として66%の全収率で得られた。

【0284】

【化42】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): β 糖 δ (ppm) 1.93 (s, 3H), 4.60-4.88 (m, 3H), 6.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.06-8.12 (m, 2H); α 糖 δ (ppm) 1.88 (s, 3H), 4.66-4.89 (m, 3H), 5.37 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.54-7.65 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.14-8.20 (m, 2H);

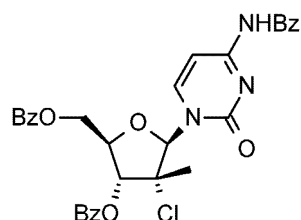
10

MS (ESI) $m/z = 476/478 (\text{MNa}^+)$ 。

【0285】

(3',5'-ジ-0-ベンゾイル-2'-C-クロロ-2'-C-メチル-4-ベンゾイル-シチジン(A8):)

【化43】



20

N-ベンゾイルシトシン(9.48mmol)及び触媒量の硫酸アンモニウムの4-クロロベンゼン(24ml)懸濁液に、HMDS(28.44mmol)を添加した。反応混合物を140℃で2時間加熱した。溶媒を不活性雰囲気下で除去し、残渣を4-クロロベンゼン(15ml)に溶かした。その後、クロロベンゼン(10ml)中のA7b(4.74mmol)を反応混合物に滴加し、次いで、 SnCl_4 (14.22mmol)を滴加した。該反応混合物を70℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、ジクロロメタン及び飽和 NaHCO_3 溶液で希釈した。白色の懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させると、予想された中間体が白色の固体として89%収率で得られた。

30

【0286】

【化44】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.58 (s, 3H), 4.68-4.81 (m, 3H), 5.68 (brs, 1H), 6.55 (brs, 1H), 7.36 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.39-7.76 (m, 9H), 7.88-8.07 (m, 6H), 8.30 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H);

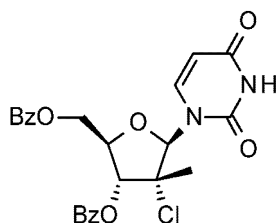
40

MS (ESI) $m/z = 588 (\text{MH}^+)$ 。

【0287】

(3',5'-ジ-0-ベンゾイル-2'-C-クロロ-2'-C-メチルウリジン(A9):)

【化45】



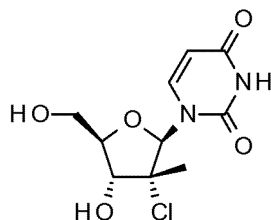
50

A8(4.19mmol)の酢酸/水混合物(67ml/17ml、v/v)中の懸濁液を110℃で3時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固させ、トルエンとともに共蒸発させる(3回)と、予想された中間体が定量的収率で油状物として得られ、これを次の工程に直接使用した；MS(ESI) $m/z=485$ (MH^+)。

【0288】

(2'-C-クロロ-2'-C-メチルウリジン(301):)

【化46】



10

7Nメタノールアンモニア(80ml)中の中間体A9(4.19mmol)を室温で24時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、水で希釈し、分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで抽出し、水を減圧下で除去した。残渣をフラッシュRP18ゲルクロマトグラフィー(溶離剤:水/アセトニトリル0~40%)により精製すると、純粋な予想された化合物が白色の泡状物質として79%収率で得られた。

【0289】

【化47】

20

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 1.44 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.80-3.94

(m, 3H), 5.39 (t, $J=4.45$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J=8.26$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=5.72$ Hz, 1H), 6.21

(s, 1H), 8.16 (d, $J=8.90$ Hz, 1H), 11.44 (m, 1H);

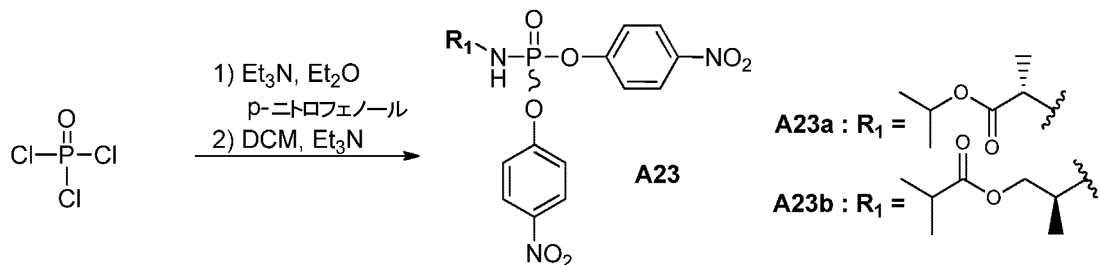
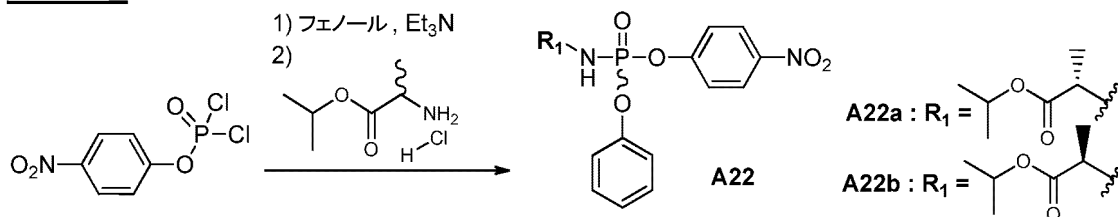
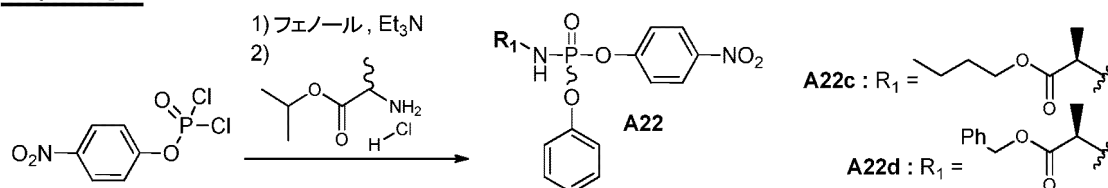
MS(ESI) $m/z=277$ (MH^+)。

【0290】

(一般的な方法D)

以下の手順を用いて、中間体A22a、A22b、A22c、及びA22dを得た。

【化 4 8】

スキーム3スキーム3A

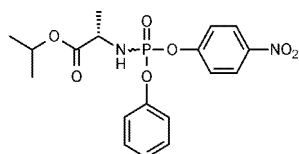
【0291】

4-ニトロフェニルジクロロホスフェート (Aldrich) (14.91mmol) のDCM (30mL) 攪拌溶液に、フェノール (Aldrich) (14.91mmol) 及びTEA (16.40mmol) のDCM (30mL) 溶液を、-78℃で20分間かけて添加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後、0℃のDCM (30mL) 中のL-又はD-アラニンイソプロピルエチルエステル塩酸塩 (14.91mmol) を含む別の丸底フラスコに移した。該混合物に、TEA (31.31mmol) を15分間かけて添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、その後、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル (45mL) で粉碎し、白色の固体を濾過除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル-石油エーテル/酢酸エチル20%) により精製すると、予想された中間体が得られた。

【0292】

(イソプロピル (2S)-2-[[(4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリル] アミノ] プロパノエート (A22a):)

【化 4 9】



60% 収率;

10

20

30

40

【化 5 0】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.15 (d, $J = 6.26\text{Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J = 6.26\text{Hz}$, 3H), 1.33 (m, 3H), 3.83 (dd, $J = 9.7$ 及び 11.76Hz , 1H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.94 (heptuplet, $J = 6.26\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 8.16 (dd, $J = 1.72$ 及び 9.07Hz , 2H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P);

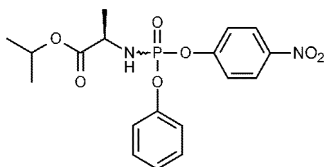
MS(ESI) $m/z = 409.14(\text{MH}^+)$ 。

【 0 2 9 3 】

10

(イソプロピル(2R)-2-[[(4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリル]アミノ]プロパノエート(A22b):)

【化 5 1】



80% 収率;

【化 5 2】

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.22 (d, $J = 6.28\text{ Hz}$, 3H), 1.23 (d, $J = 6.28\text{ Hz}$, 3H), 1.40 (m, 3H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 5.01 (heptuplet, $J = 6.30\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.22 (dd, $J = 1.74\text{Hz}$ 及び 8.95Hz , 2H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P);

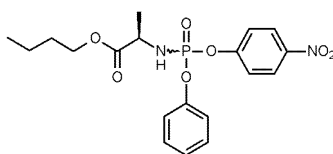
MS(ESI) $m/z = 409.14(\text{MH}^+)$ 。

【 0 2 9 4 】

(ブチル(2R)-2-[[(4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリル]アミノ]プロパノエート(A22c):)

30

【化 5 3】



72% 収率; 黄色の油状物;

【化 5 4】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 0.92 (t, $J = 7.35\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.40-1.43 (m, 3H), 1.56-1.63 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 3H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.23 (dd, $J = 1.77\text{Hz}$ 及び 9.01Hz , 2H);

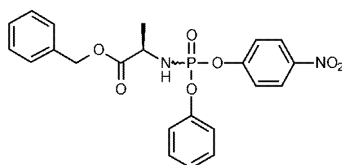
40

MS(ESI) $m/z = 423(\text{MH}^+)$ 。

【 0 2 9 5 】

(ベンジル(2R)-2-[[(4-ニトロフェノキシ)-フェノキシ-ホスホリル]アミノ]プロパノエート(A22d):)

【化 5 5】



89% 収率; 黄色の油状物;

【化 5 6】

 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.41-1.44 (m, 3H),

3.82-3.88 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 5.14-5.15 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.28-7.38 (m,

9H), 8.16-8.21 (m, 2H);

MS (ESI) $m/z = 457 (\text{MH}^+)$ 。

【0 2 9 6】

(一般的な方法F)

以下の手順を用いて、化合物40i及び40iiを得た。

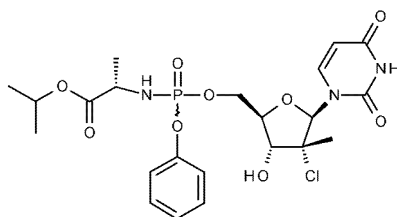
【0 2 9 7】

化合物301(15mmol)のTHF(5mL/mmol)溶液に、塩化tert-ブチルマグネシウム(THF中1M)(31mmol)を10分間かけて添加した。THF(20mL)中の適切な中間体A22(18mmol)を添加し、反応混合物を室温で3日間攪拌した。該反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチした。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、水で洗浄した。有機層を水性重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:DCM-DCM/MeOH 2%)により精製して、ジアステレオ異性体を分離した。

【0 2 9 8】

(化合物40ii(ジアステレオ異性体2):)

【化 5 7】



白色の固体; 13% 収率;

【化 5 8】

 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.24-1.26 (m, 6H),1.36 (d, $J = 7.04\text{Hz}$, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 4.17-4.19 (m,1H), 4.43-4.59 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.21-7.39(m, 5H), 7.60 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm)

3.47 (s, 1P);

MS (ESI) $m/z = 546.2 (\text{MH}^+)$ 。

【0 2 9 9】

(化合物40i(ジアステレオ異性体1):)

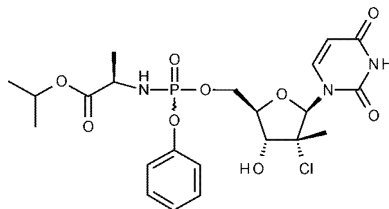
10

20

30

40

【化 5 9】



この場合、シリカゲル上でのクロマトグラフィーの後、ジアステレオ異性体の混合物を分取HPLCにより精製した。

【0300】

白色の固体; 3%収率;

【化 6 0】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.25 (d, $J = 6.25\text{Hz}$, 6H),

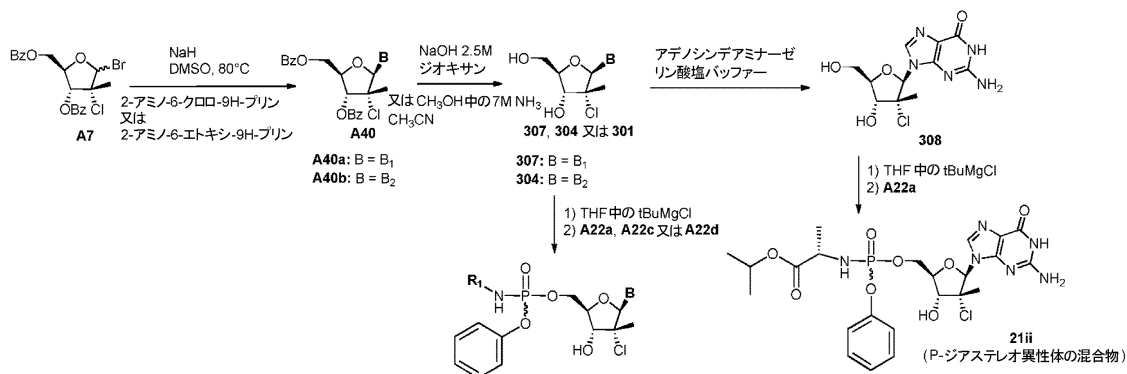
1.38 (d, $J = 7.04\text{Hz}$, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 1.62$ 及び 9.24Hz , 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 5.03 (heptuplet, $J = 6.26\text{Hz}$, 1H), 5.56 (dd, $J = 2.29$ 及び 8.18Hz , 1H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 3H), 8.06 (s, 1H); ^{31}P NMR

(CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.35 (s, 1P);

MS (ESI) $m/z = 546.20$ (MH^+)。

【化 6 1】

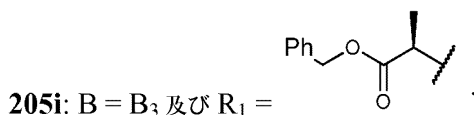
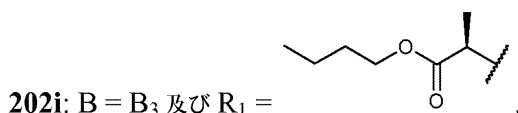
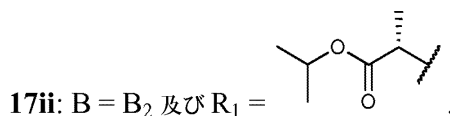
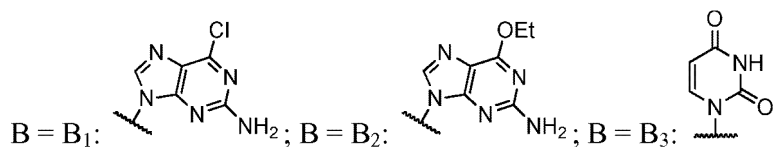
スキーム 8



【0301】

以下の略語をスキーム8で使用する:

【化 6 2】



【0302】

(一般的な方法K)

以下の手順を用いて、化合物202i及び205iを得た。

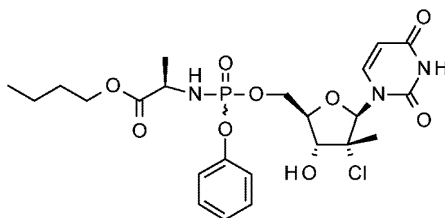
【0303】

窒素下、室温の化合物301(0.72mmol)の無水THF(7mL/mmol)溶液に、塩化tert-ブチルマグネシウム(THF中1M)(1.52mmol)を添加し、次いで、THF(4mL/mmol)に溶解させた化合物A22c又はA22d(0.795mmol)を添加した。DMSO(4mL/mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH 0~2%)により精製し、次いで、分取HPLCにより精製すると、予想された純粋なジアステレオ異性体を得られた。

【0304】

(化合物202i(ジアステレオ異性体の混合物):)

【化 6 3】



(202i P-ジアステレオ異性体1:)

15%収率;白色の固体;

【化 6 4】

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ

(ppm) 0.93 (t, $J = 7.37$ Hz, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 7.04$ Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 7.70$ Hz, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 3H), 4.39-4.52 (m, 2H), 5.56 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H); ³¹P NMR (CDCl₃,

161.98 MHz): δ (ppm) 4.27 (s, 1P);

MS(ESI, E1⁺) m/z = 560(MH⁺)。

【0305】

(202i P-ジアステレオ異性体2:)

18%収率;白色の固体;

【化65】

 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ

(ppm) 0.92 (t, $J = 7.35\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 7.13\text{Hz}$, 3H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 5H), 4.46-4.59 (m, 2H), 5.63 (d, $J = 8.26\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.18\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.84 (s, 1P);

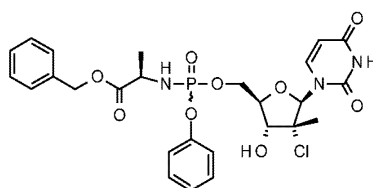
10

MS(ESI、 EI^+) $m/z = 560(\text{MH}^+)$ 。

【0306】

(化合物205i (ジアステレオ異性体の混合物):)

【化66】



20

(205i P-ジアステレオ異性体1:)

12%収率;白色の固体;

【化67】

 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ

(ppm) 1.40 (d, $J = 7.08\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.54 (d, $J = 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 8H), 7.99 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 4.07 (s, 1P);

30

MS(ESI、 EI^+) $m/z = 594(\text{MH}^+)$ 。

【0307】

(205i P-ジアステレオ異性体2:)

19%収率;白色の固体;

【化68】

 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ

(ppm) 1.38 (d, $J = 7.11\text{Hz}$, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 7.94\text{Hz}$, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.43-4.57 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.61 (d, $J = 8.27\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 7H), 7.63 (d, $J = 8.16\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) 3.69 (s, 1P);

40

MS(ESI、 EI^+) $m/z = 594(\text{MH}^+)$ 。

【0308】

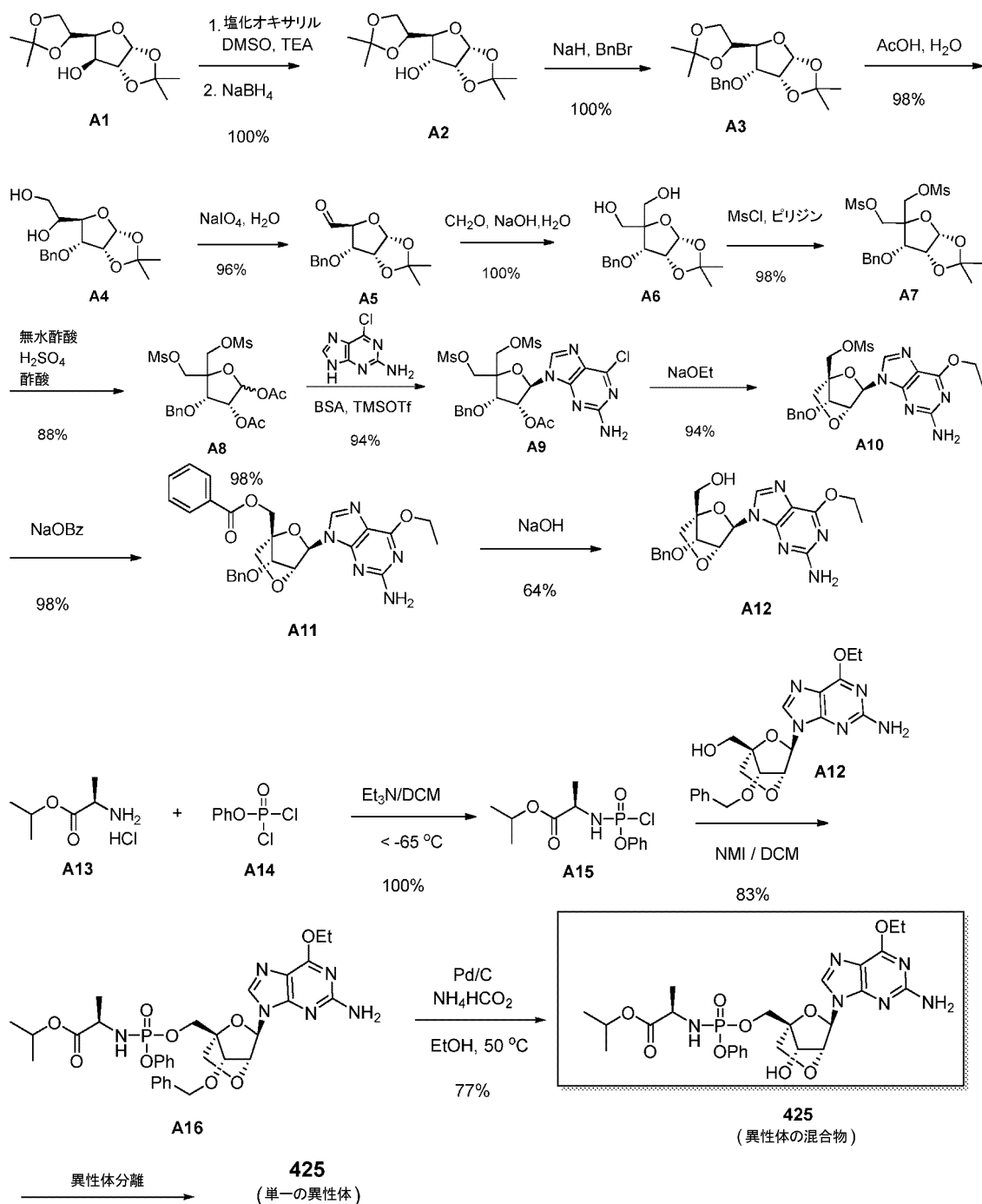
(実施例1B)

(架橋スクレオシドの調製)

50

【化 6 9】

スキーム 1

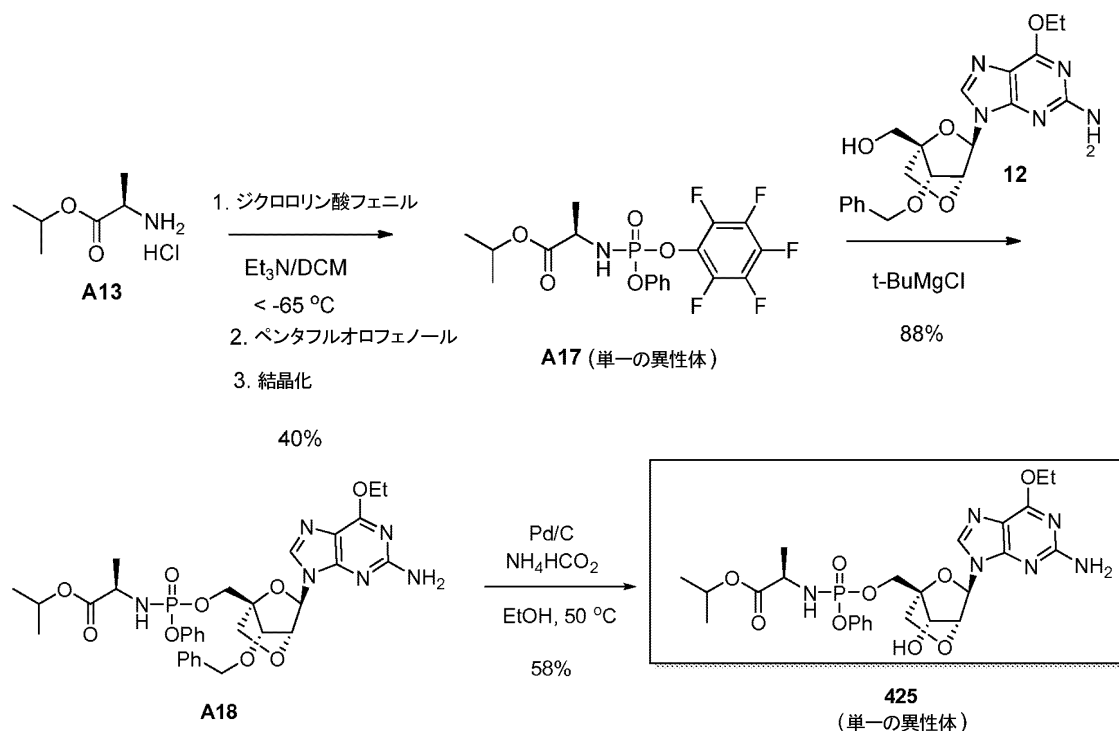


異性体分離は、AS-Hキラルカラムを装備し、メタノール/CO₂を移動相として使用する分取SFCシステムを用いて実施した。単一のジアステレオマーの合成は、スキーム2に示されている通りに実施した。

【0309】

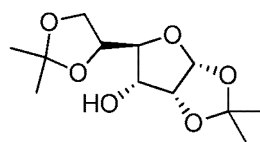
【化 7 0】

スキーム 2



(化合物A2の調製:)

【化 7 1】



A2

30

DMSO(163.7mL、2.31mol)を塩化オキサリル(97.5mL、1.15mol)のDCM(1.5L)溶液に-78℃で滴加した。この温度で15分後、A1(200g、0.77mol)のDCM(500mL)溶液を滴加した。-78℃でさらに15分後、トリエチルアミン(536mL、3.84mol、5当量)を滴加した。反応混合物を-20℃に温めておき、その後、エタノール(1L)及び水(0.5L)を添加し、次いで、NaBH₄(30.2g、0.8mol、1.04当量)を少しずつ添加した。反応混合物を室温に温めておき、18時間攪拌した。該反応混合物を1M HCl水溶液に注ぎ入れ、DCMで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させると、A2(200g、100%)がオフホワイト色の固体として得られた。

【化 7 2】

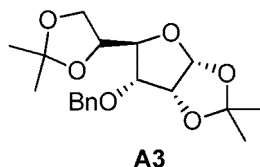
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (d,1H), 4.60 (dd,1H), 4.30 (dt,1H), 4.10-3.99 (m,3H), 3.80 (dd,1H), 2.57(d,1H), 1.56 (s,3H), 1.45 (s,3H), 1.39 (s,3H), 1.38 (s,3H).

40

【 0 3 1 0】

(化合物A3の調製:)

【化 7 3】



NaH(鋇油中60%、14.4g、0.36mol)をアセトニトリル(600mL)に懸濁させ、0℃に冷却した。A2(78.0g、0.3mol)のアセトニトリル(600mL)溶液、次いで、臭化ベンジル(42.8mL、0.36mol)のアセトニトリル(100mL)溶液を滴加した。反応混合物を4時間攪拌した後、メタノール(100mL)を慎重に添加した。該反応混合物をEtOAcと水に分配した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させると、A3(～115g、100%)が白色の固体として得られた。

【化 7 4】

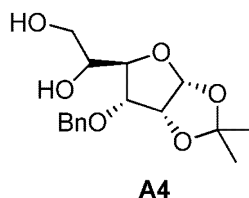
¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃) δ

7.41-7.28 (m, 5H), 5.74 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.37 (ddd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.88 (dd, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

【 0 3 1 1】

(化合物A4の調製:)

【化 7 5】



水(80%、1L)中の酢酸をA3(100g、0.29mol)に添加し、混合物を室温で42時間攪拌した。反応混合物を、激しく攪拌しながら、NaOH溶液(3Lの水に540g)の溶液に注ぎ入れ、その後、EtOAcで抽出した(3回)。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、その後、蒸発させると、A4(86.7g、98%)が黄色の油状物として得られた。

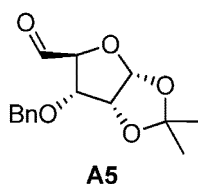
【化 7 6】

¹H NMR δ (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.28 (m, 5H), 5.77 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.75-3.61 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

【 0 3 1 2】

(化合物A5の調製:)

【化 7 7】



A4(23.66g、76.2mmol)の水(250mL)溶液を、過ヨウ素酸ナトリウム(19.08g、89.2mmol)の水(125mL)溶液に0℃でゆっくりと添加した。30分後、エチレングリコール(2.5mL)を添加し、反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させると

、A5(20.44g、96%)が黄色の油状物として得られた。

【化 7 8】

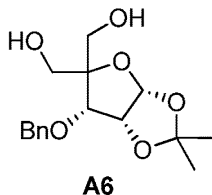
$^1\text{H NMR } \delta$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, 1H), 7.42-7.24 (m, 5H), 5.81 (d, 1H),

4.75 (d, 1H), 4.63(d, 1H), 4.60(t, 1H), 4.49(dd, 1H), 3.85(dd, 1H), 1.60(s, 3H), 1.36 (s, 3H).

【 0 3 1 3】

(化合物A6の調製:)

【化 7 9】



10

水性37%ホルムアルデヒド(40mL)、次いで、1N NaOH(200mL)を、A5(20.44g、73.45mmol)の水(150mL)及びジオキサン(50mL)溶液に0℃で添加した。反応混合物を室温で7日間攪拌し、その後、EtOAcとブラインに分配した。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO_4)、蒸発させると、A6(22.79g、100%)が淡黄色の油状物として得られた。

【化 8 0】

$^1\text{H NMR } \delta$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.28 (m, 5H),

20

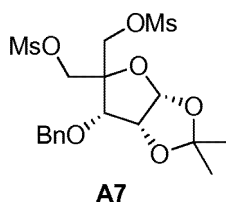
5.76(d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.90 (dd, 2H), 3.78 (dd,

1H), 3.55 (dd, 1H), 2.37 (t, 1H), 1.89 (dd, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

【 0 3 1 4】

(化合物A7の調製:)

【化 8 1】



30

A6(84.98g、273.83mmol)のピリジン(360mL)溶液を0℃に冷却し、 MsCl (63.89mL、825.47mmol)を少しずつ添加した。添加後、反応スラリーを室温で3時間攪拌し、その後、冷却して14℃にまで戻した。55mLの水を23分間かけて滴加し、温度を53℃にまで上昇させた。その後、ピリジンを、ロータリーエバポレーター(浴温<40℃)を用いて、ほとんど除去した。その後、混合物を550mLのEtOAcと500mLの水に分配した。有機層をブラインでさらに洗浄し、第一の水層もEtOAc(200mL)で逆抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させ、アセトニトリル(100mL×2)で追い出すと、黄色の固体A7(136.61g、91.83%)が得られた。

40

【化 8 2】

$^1\text{H NMR } \delta$ (400 MHz, CDCl_3) δ

7.42-7.28 (m, 5H), 5.80 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.33

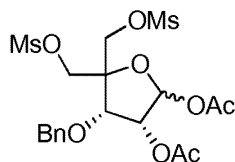
(2, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

LCMS[M] 485.2。

【 0 3 1 5】

(化合物A8の調製:)

【化 8 3】

**A8**

化合物A7(136.61g、268.9mmol)を酢酸(1.25L)中にゆっくりと溶解させ、該溶液を7℃に冷却した後、無水酢酸(190mL、2010mmol、7.5当量)及び濃H₂SO₄(1.72mL、33mmol、0.12当量)を添加した。該溶液をもう10分間攪拌した後、室温にまで温めた。該溶液を室温で18時間攪拌し、その後、9℃に冷却した。120mLの水を2分間かけて添加し、混合物を室温で1時間攪拌した後、それを水964mLとDCM 1140mLに分配した。有機層を単離し、酢酸を除去するために蒸発させると、黄色の油状物が得られた。該油状物をDCM(820mL)中に再溶解させ、飽和NaHCO₃溶液で2回洗浄した。該溶液をNa₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させると、黄色の油状物A8(127.3g、94.7%)が得られた。

【化 8 4】

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-

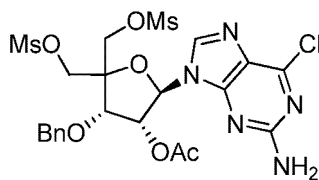
7.29 (m, 5H), 6.20 (s, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.21 (m, 1H).

LCMS[M+CH₃COO⁻] 569.0。

【 0 3 1 6】

(化合物A9の調製:)

【化 8 5】

**A9**

室温で、1,2-ジクロロエタン(1.36L)中のA8(113.04g、221.4mmol)及びクロロ-プリン(4.131g、243.6mmol)の混合物に、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(108.4mL、443.3mmol)を添加した。その後、スラリーを81℃に40分間加熱し、冷却して29℃にまで戻した。TMSOTf(81.34mL、444.9mmol)を一度に添加し、温度を36℃に上昇させた。その後、混合物を、再び81℃に2時間加熱し、その後、それを室温にまで冷却した。その後、1,2-ジクロロエタンを、ロータリーエバポレーターを用いて除去し、残りの混合物をDCM(1.15L)と飽和NaHCO₃溶液(0.64L)に分配した。固体が砕けると、スラリーを濾過し、固体を65mLのDCMですすいだ。濾液及びすすぎ液を合わせ、有機層を飽和NaHCO₃溶液、5%ブライン溶液で再度洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させると、泡状固体A9(136.79g、94.7%)が得られた。

【化 8 6】

¹H NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 5H), 5.92 (d,

1H), 5.57 (t, 1H), 5.32 (b, 2H), 5.13 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.60 (m, 3H), 4.33 (t, 2H), 2.97 (s,

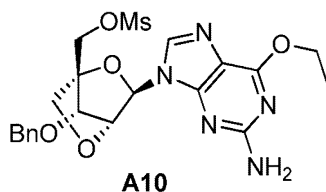
3H), 2.94 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)

LCMS[M] 620.15

【 0 3 1 7】

(化合物A10の調製:)

【化 8 7】



化合物A9(136.79g、207.4mmol)を1.3LのTHF及び1.3LのEtOHと混合した。該溶液を0℃に冷却した後、NaOEt(95%、81.71g、1140.6mmol)を何回かに分けて添加した。混合物を攪拌し、室温にまで18時間かけて温めた。その後、該混合物を0℃に冷却し、その後、HCl 2 N(650mL)を何回かに分けて添加した。有機溶媒を除去し、残りの粗油状物を1.0LのEtOAcと150mLの水に分配した。水層をEtOAc(200mL)で逆抽出し、全ての有機層を合わせ、5%ブライン溶液(400mL×4)で洗浄した。有機層を単離し、Na2SO4上で乾燥させ、蒸発させると、褐色の粉末A10(100.0g、93.9%)が得られた。

【化 8 8】

¹H NMR δ

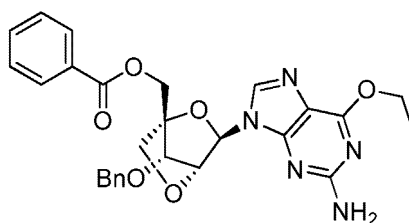
(400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 5.93 (d, 1H), 4.93 (b, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.73-4.54 (m, 6H), 4.40 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.49 (t, 3H).

LCMS[M+H] 492.19。

【 0 3 1 8】

(化合物A11の調製:)

【化 8 9】



化合物A10(113.5g、219.7mmol)をDMSO(114mL)中に溶解させた。その後、NaOBz粉末(99.41g、689.9mmol)を添加した。スラリーを97℃に2.5時間加熱した後、それを冷却し、水(1L)、その後、EtOAc(1L)と混合した。水層をEtOAc(0.7L)でさらに洗浄し、全てのEtOAc層を合わせ、飽和NaHCO₃溶液(0.72L)、及び5%ブライン溶液(0.75L×2)で洗浄した。EtOAc層をNa₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させると、粉末A11(118.6g、93.6%)が得られた。

【化 9 0】

¹H

NMR δ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (t, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 6.54 (b, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.76 (d, 2H), 4.71 (d, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 1.36 (t, 3H).

LCMS[M+H] 518.27。

【 0 3 1 9】

(化合物A12の調製:)

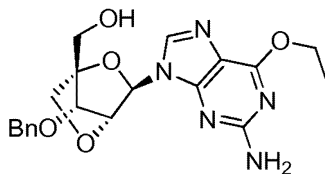
10

20

30

40

【化 9 1】

**A12**

化合物A11(118.6g、214.5mmol)をTHF(1.1L)中に溶解させた。その後、該溶液中に、NaOH水溶液(NaOH 30.89g、772.2mmol、3.6当量、水は0.5L)を室温で添加した。混合物を16時間 10
にわたって攪拌し、その後、35℃に6.5時間加熱した。反応混合物を1℃に冷却し、HCl(1N 550mL)を添加した。有機層と水層を分離した。水層をEtOAc(0.5L)で逆抽出し、両方の有機層を合わせ、飽和NaHCO₃(450mL)、その後、5%ブライン(450mL×2)で洗浄した。ブライン洗浄液を合わせ、EtOAc(200mL)で洗浄した。全ての有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させると、粗固体(103g)が得られた。該粗固体をカラム(1.5kg Gold combiflashカラム、溶媒はDCM及びEtOAc)で精製すると、純粋な固体化合物A12(56.49g、96%)が得られた。

【化 9 2】

¹H NMR δ

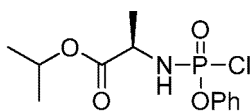
(400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 5H), 6.53 (br, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.15 (t, 1H), 4.65 (d, 3H), 4.46 (q, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.18 (d, 1H), 1.36 (t, 3H).

LCMS[M+H] 414.20。

【 0 3 2 0】

(化合物A15の調製:)

【化 9 3】

**A15**

D-アラニンイソプロピルエステルHCl A13(14.2g、84.66mmol)及びジクロロリン酸フェニル14(12.6mL、84.66mmol)の-70℃のDCM(142mL)攪拌溶液に、トリエチルアミン(24.7mL)のDCM(142mL)溶液を50分間かけて添加した。混合物をこの温度でさらに1.5時間攪拌した。該混合物を焼結ガラス漏斗に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をTBME(120mL)で粉砕し、濾過除去し、TBME(2×120mL)ですすいだ。合わせた濾液を減圧下で濃縮すると、A15(25.9g、100%)が得られ、これを、それ以上精製することなく、次のカップリング反応に使用した。

【 0 3 2 1】

(化合物A16の調製:)

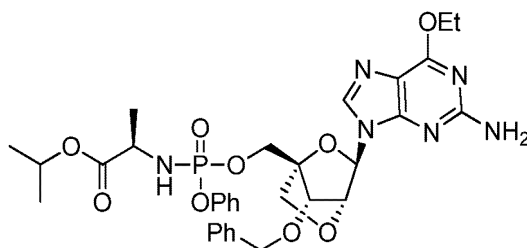
10

20

30

40

【化 9 4】

**A16**

10

ヌクレオシドA12(10g、24.19mmol)及びN-メチルイミダゾール(15.4mL、193.52mmol)の5℃のDCM(200mL)攪拌溶液に、化合物A15(25.9g、84.66mmol)のDCM(45mL)溶液を1時間かけて添加した。混合物を室温に一晩温めておき、その後、減圧下で濃縮すると、黄色の油状物が得られた。この油状物をEtOAc(200mL)及び水(200mL)で希釈した。有機層を分離し、5%水性塩化アンモニウム溶液(2×200mL)及び5%ブライン溶液(200mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物(29.9g)が得られた。該粗化合物を、3:2のEtOAc/ジクロロメタン勾配を用いてクロマトグラフィー処理すると、生成物A16(13.8g、83%)がオフホワイト色の固体として得られた。

【化 9 5】

¹H

20

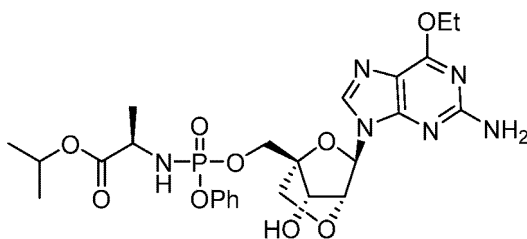
NMR (DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.17-7.34 (m, 10H), 6.54 (br s, 2H), 6.07 (q, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.47 (m, 5H), 4.03 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.19 (m, 4H), 1.13 (m, 6H); 31P NMR 3.70, 3.48;

HPLC(試験20) 5.42分; LCMS 16.35分(M⁺ + H) 683.33。

【 0 3 2 2】

(425異性体混合物の調製:)

【化 9 6】

**425**

(P異性体の混合物)

30

22℃のEtOH(140mL)中のPd/C(5.4g)の攪拌混合物に、ヌクレオシドA16(13.8g、20.21mmol)のEtOH(560mL)溶液を添加し、反応混合物を50℃に45分間加熱した。粗混合物をセライトパッドに通して濾過し、MeOH(4×250mL)ですすいだ。合わせた濾液を減圧下で濃縮すると、12.4gの粗生成物が得られた。該粗化合物を、0~5%MeOH/ジクロロメタン勾配を用いてクロマトグラフィー処理すると、425(異性体の混合物、9.3g、77%収率)がオフホワイト色の固体として得られた。

40

【化 9 7】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H), 6.54 (br s, 2H), 6.06 (q, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.32-4.47 (m, 6H), 3.97 (d, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.16 (m, 6H); 31P NMR 3.83, 3.63;

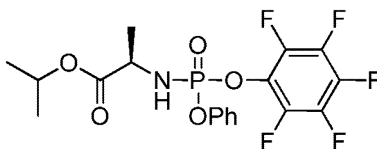
50

HPLC(試験20) 4.34分; LCMS 11.72分(M⁺ + H) 593.27。

【0323】

(化合物A17の調製:)

【化98】



A17 (単一の異性体)

10

D-アラニンイソプロピルエステル塩酸塩A13(20g、119.3mmol)及びジクロロリン酸フェニル(25.3g、17.9mL、118.8mmol)の無水ジクロロメタン(150mL)攪拌溶液に、トリエチルアミン(25.4g、35mL、251.3mmol)の無水ジクロロメタン(150mL)溶液を-70℃で45分間かけて滴加した。反応混合物をこの温度でさらに30分間攪拌し、その後、0℃に2時間かけて温めておき、1時間攪拌した。この混合物に、2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノール(22g、19.5mmol)及びトリエチルアミン(1.3g、17mL、122mmol)の無水ジクロロメタン(75mL)溶液を40分間かけて添加した。粗混合物を0℃で2時間攪拌し、その後、5℃で一晩保存した。白色の固体(塩酸トリエチルアミン)を濾過除去し、ジクロロメタン(1×25mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をTBME(300mL)で粉碎し、塩酸トリエチルアミン塩を濾過により除去した。該ケーキをジクロロメタン(2×25mL)で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮すると、均一なジアステレオマー混合物を含む粗固体が得られた。該混合物をヘキサン(200mL)中の20%EtOAcで粉碎すると、29.5gの化合物A17が白色の固体として得られた。これを、IPA(240mL)と水(290mL)の混合物を用いてさらに精製すると、所望の化合物A17(21.5g、40%)が得られた。

20

【化99】

³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ - 1.56; ¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ 7.40-7.36 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.10-5.01 (1H), 4.21-4.02 (m, 2H), 1.47 (d,

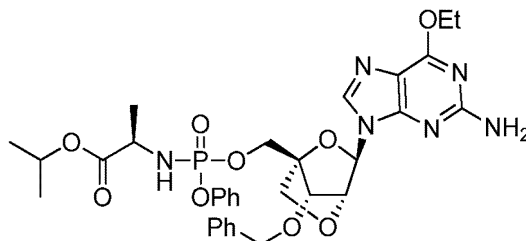
J=7.2 Hz, 3 H), 1.29-1.24 (m, 6H).

30

【0324】

(化合物A18の調製:)

【化100】



A18

40

化合物A17(1.5g、3.63mmol)の乾燥THF(35mL)攪拌溶液に、1.0M塩化tert-ブチルマグネシウムのTHF(4.5mL、5.4mmol)溶液を7分間かけて-9℃で添加した。反応混合物をその温度で10分間攪拌し、化合物A2(2g、4.4mmol)のTHF(10mL)溶液を10分間かけて-9℃で添加した。粗反応混合物をそこでさらに40分間攪拌し、室温に1時間かけて温め、その後、2N HCl(20mL)でクエンチした。トルエン(100mL)を添加し、層を分離し、水層をトルエン(50mL)で再抽出した。合わせたトルエン層をブライン(1×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物(4.2g)が得られた。該粗化合物を、0~5%MeOH/ジクロロメタン勾配を用いてクロマトグラフィー処理すると、生成物A18(2.2

50

g、収率-88%)が得られた。

【化 1 0 1】

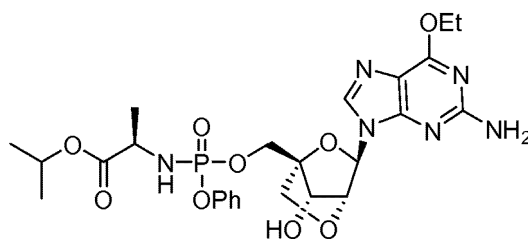
^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ 2.43; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.68 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 9H), 7.16-7.12 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.02-4.98 (m, 2H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.46-4.45 (m, 3H), 4.13-4.11 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 1H), 1.48 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.39-1.37 (m, 4H), 1.27-1.19 (m, 6H);

LCMS: 683.33(MH $^+$)。

【 0 3 2 5】

(425の調製:)

【化 1 0 2】



425

(単一の異性体)

化合物A18(2.0g、2.93mmol)のエタノール(40mL)攪拌溶液に、Pd/C(10%、1.1g)を添加した。粗混合物を50℃で加熱し、ギ酸アンモニウム(0.96g、15.24mmol)を添加した。反応混合物をさらに1.5時間加熱し、セライトのパッドで濾過した。セライト床をMeOH(30mL)で洗浄し、濾液を濃縮すると、3gの粗生成物が得られた。該粗生成物を、0~5%MeOH/ジクロロメタン勾配を用いてクロマトグラフィー処理すると、25(1.0g、収率58%)が得られた。

【化 1 0 3】

^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ 3.61; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.15 (bs, 2H), 6.09-6.04 (m, 1H), 5.95 (d, $J=4$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.51-4.29 (m, 6H), 3.99 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16-1.14 (m, 6H);

LCMS: 593.23(MH $^+$)。

【 0 3 2 6】

(401の調製:)

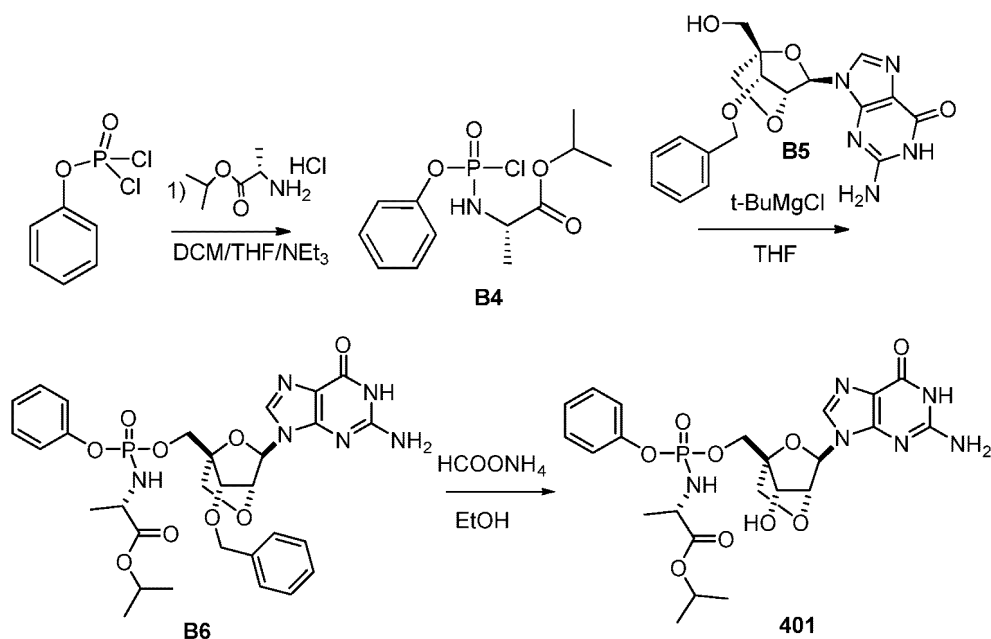
10

20

30

【化 104】

スキーム 3



10

20

((2S)-イソプロピル 2-((((1R,3R,4R,7S)-3-(2-アミノ-6-オキソ-1H-プリン-9(6H)-イル)-7-(ベンジルオキシ)-2,5-ジオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (B6):)

アルゴン下、 -55.6°C のジクロロリン酸フェニル(739 μL 、4.7mmol)のTHF(10mL)溶液に、L-アラニンイソプロピルエステル(827mg、4.93mmol、1.05当量)を添加し、8.3mLのDCMに5分間かけて溶解させ(-44.3°C)、トリエチルアミン(1.38mL、9.87mmol、2.1当量)を3分間かけて添加した($-48.6^{\circ}\text{C} \rightarrow -40^{\circ}\text{C}$)。該反応液を -30°C に維持し、反応後、LCMS、 ^1H NMR、及び ^{31}P NMRにかけ、これにより、25分後に反応の終了が示され、化合物B4が得られた。

30

【0327】

アルゴン下、 -40°C のB5(1g、2.35mmol、0.5当量)のTHF/DCM(10/5mL)懸濁液に、t-BuMgCl(5.17mL、5.17mmol、1.1当量)を4分間かけて添加した(-32.1°C)。反応混合物を 0°C で45分間攪拌し続けた(B5は完全に溶解した)。 -50°C で冷却したこの溶液に、先のクロロホスホロアミデート溶液(化合物4)を7分間かけて添加し(-36.8°C)、5mLのTHFを用いて、残りのホスホロアミデート化合物をすすいだ。反応液を 0°C で30分間攪拌し続け、反応後、LCMSにかけた。

【0328】

該反応混合物に、25mLの5%ブライン及び25mLの酢酸エチルを添加した。有機物を分離し、その後、20mLの5%ブラインで洗浄した。その後、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、2.47gの黄色の油状物が得られた。該粗生成物をCombiflash(80gの金カラム、DCM 100% $\rightarrow$ DCM/MeOH 90/10)により精製した。化合物B6を白色の固体(818.8mg、51%)として単離した。

40

【化 1 0 5】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.30 (m, 7H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.54 (br s, 2H), 6.08 (m, 1H), 5.88(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 5H), 4.02 (dd, $J = 8\text{Hz}$, 20 Hz, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1.23 (m, 9 H). ^{31}P NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.72, 3.65.($\text{M}+\text{H}^+$) 709.

【 0 3 2 9】

((2S)-イソプロピル 2-((((1R,3R,4R,7S)-3-(2-アミノ-6-オキソ-1H-プリン-9(6H)-イル)-7-ヒドロキシ-2,5-ジオキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロアプノエート(proapnoate)(401):)

B6(350mg、0.484mmol)のエタノール(17.5mL)溶液に、Pd/C(128.7mg、0.121mmol、0.25当量)を添加した。混合物を50℃で加熱し、ギ酸アンモニウム(152.6mg、2.42mmol、5当量)を添加した。反応混合物を50℃で30分間攪拌し続けた。室温にまで冷却した後、該混合物をセライトパッドに通して濾過し、固体を3×10mLのメタノールですすいだ。濾液を濃縮し、10mLのDCMに溶解させ、10mLの1/4飽和 NaHCO_3 溶液、10mLの水で洗浄した。第二の有機溶液を10mLのDCMで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、311mgの白色の固体が得られた。この粗生成物を、Combiflash(4gの金カラム、DCM 100%→DCM/MeOH 90/10)を用いて精製した。化合物7を白色の固体(237mg、79%)として単離した。

【化 1 0 6】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.54 (br s, 2H), 6.04 (m, 1H), 5.90-5.76(m, 2H), 4.87 (sept, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.4 (m, 5H), 4.30 (t, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J = 8\text{Hz}$, 24Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.16 (m, 6H). ^{31}P NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.85, 3.73.($\text{M}+\text{H}^+$).

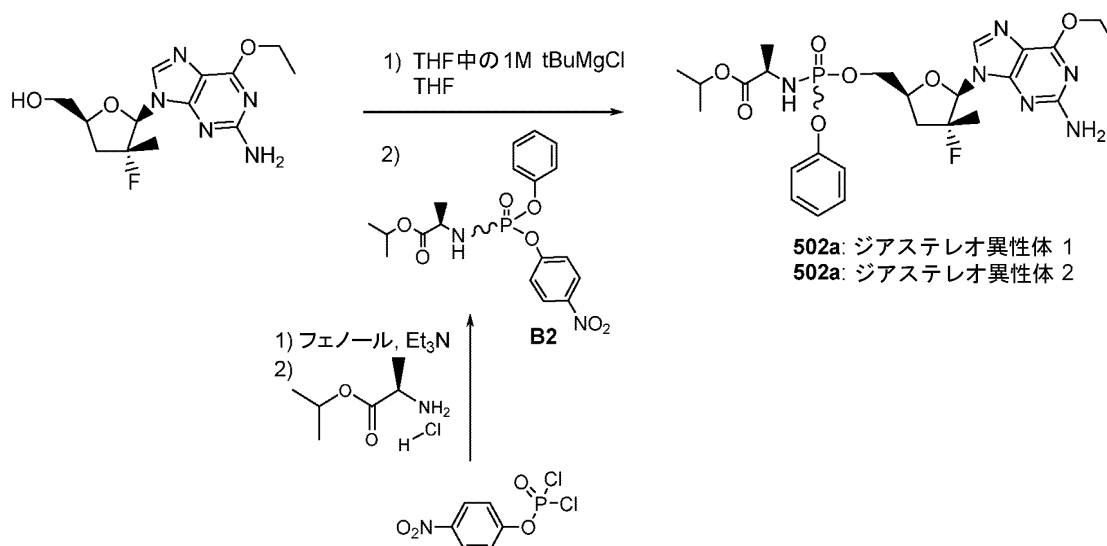
【 0 3 3 0】

(実施例1C)

(化合物502a)

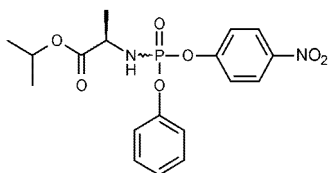
【化 1 0 7】

スキーム 2



(中間体B2:)

【化 1 0 8】



4-ニトロフェニルジクロロホスフェート (Aldrich) (35.97mmol) のDCM(2mL/mmol) 攪拌溶液に、フェノール(Aldrich) (35.97mmol) 及びTEA(39.57mmol) のDCM(2mL/mmol) 溶液を-78℃で20分間かけて添加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後、0℃のDCM(2mL/mol) 中のD-アラニンイソプロピルエステル塩酸塩(35.97mmol) を含む別の丸底フラスコに移した。該混合物に、TEA(31.31mmol) を15分間かけて添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、その後、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル(45mL) で粉砕し、白色の固体を濾過除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: 石油エーテル-石油エーテル/酢酸エチル20%) により精製すると、予想された化合物が80%収率で得られた;

【化 1 0 9】

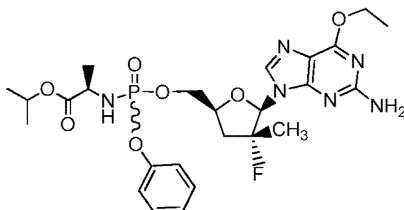
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.22 (d, J = 6.28 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.28 Hz, 3H), 1.40 (m, 3H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 5.01 (heptuplet, J = 6.30Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.22 (dd, J = 1.74 及び 8.95Hz, 2H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.98 MHz): δ (ppm) -3.21 (s, 0.45P), -3.18 (s, 0.55P);

MS(ESI) m/z = 409.14 (MH^+)。

【0 3 3 1】

(化合物502a:)

【化 1 1 0】



窒素下、室温の3'-デオキシヌクレオシド(0.803mmol) の無水THF(4mL) 溶液に、塩化tert-ブチルマグネシウム(THF中1M) (1.69mmol)、次いで、DMSO(0.6mL) を滴加した。不均一な反応混合物を室温で30分間攪拌した。THF(2.4mL) 中の化合物B2(0.964mmol) を滴加し、反応混合物を週末の間ずっと室温で放置した。該反応混合物を NH_4Cl の飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。該混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を H_2O 及び NaHCO_3 で洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 / CH_3OH) により、及び分取HPLCにより精製すると、2つの純粋なジアステレオ異性体得られた。

【0 3 3 2】

(化合物502a、ジアステレオ異性体1:)

白色の固体; 14%収率;

【化 1 1 1】

¹H NMR (DMSO-

*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.09 (d, *J* = 6.24Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.24Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 21.79Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 7.11Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.11Hz, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.11Hz, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.83 (heptuplet, *J* = 6.24Hz, 1H), 6.04-6.09 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 18.25Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.94 (s, 1H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆, 161.98 MHz) δ (ppm) 3.6 (s, 1P);

10

MS(ESI) *m/z* = 581.12 (MH⁺)。

【 0 3 3 3】

(化合物502a、ジアステレオ異性体2:)

白色の固体; 6%収率;

【化 1 1 2】

¹H NMR (DMSO-

*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 1.10 (d, *J* = 6.21Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.21Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.95Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 21.98Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.10Hz, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.12Hz, 2H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.81 (heptuplet, *J* = 6.23Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 9.96Hz 及び 12.72Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 18.27Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.99 (s, 1H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆, 161.98 MHz) δ (ppm) 3.97 (s, 1P);

20

MS(ESI) *m/z* = 581.08 (MH⁺)。

【 0 3 3 4】

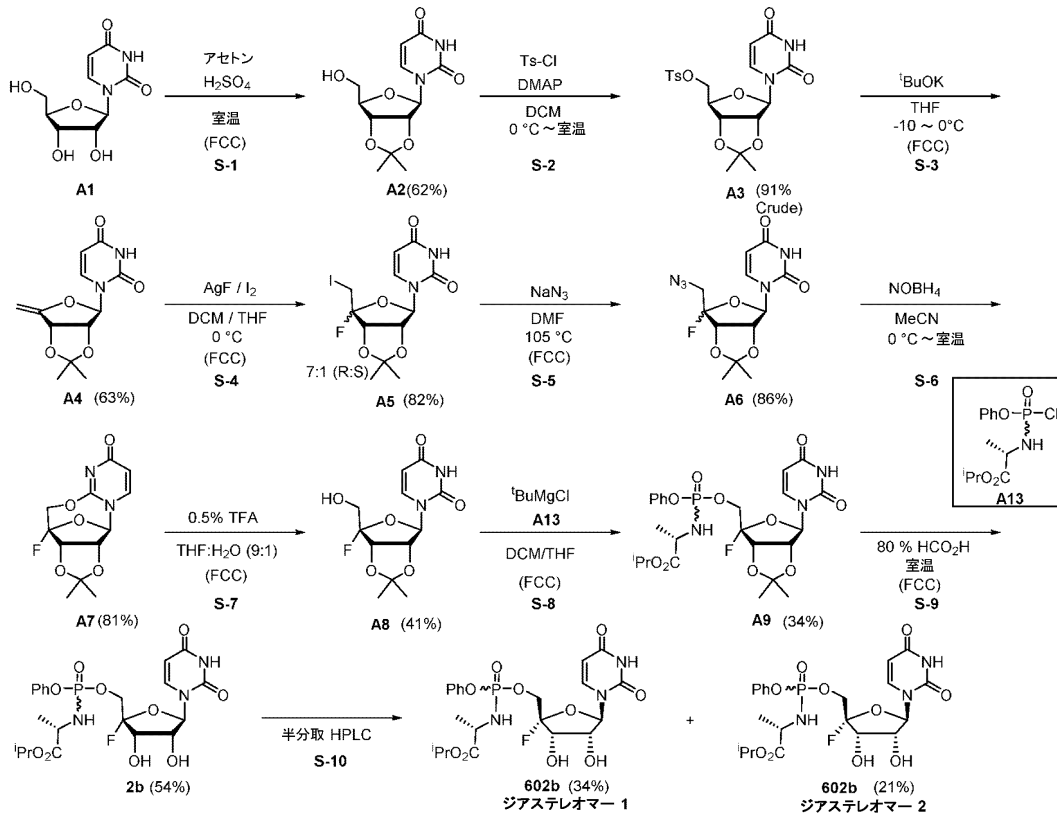
(実施例1D)

(4'-フルオロヌクレオシドの調製)

(化合物602b(2つのジアステレオマー))

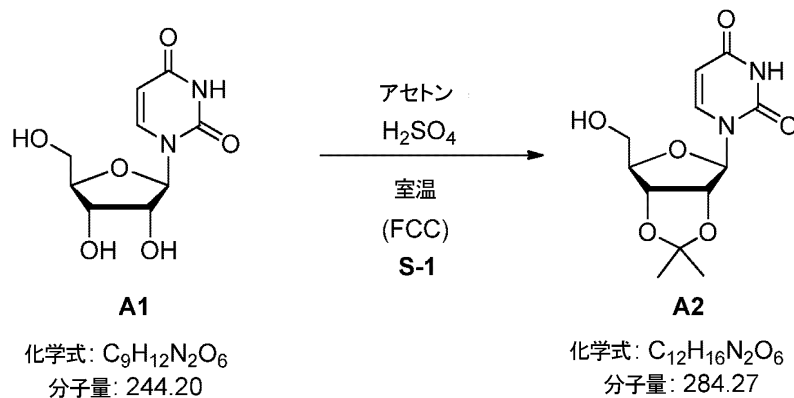
30

【化 1 1 3】



(工程1:)

【化 1 1 4】



【0 3 3 5】

ウリジン(10グラム、40.1mmol)を、硫酸(濃縮品、1.0mL)を含むアセトン(100mL)に溶解させた。室温で一晩攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%DCM~4%MeOH/DCM)により精製すると、11.0グラムのアセトニドA2(98%)が得られた。

【0 3 3 6】

HPLC(方法A、254nm) 2.3及び2.49における分裂ピーク、99.6A%;

【化 1 1 5】

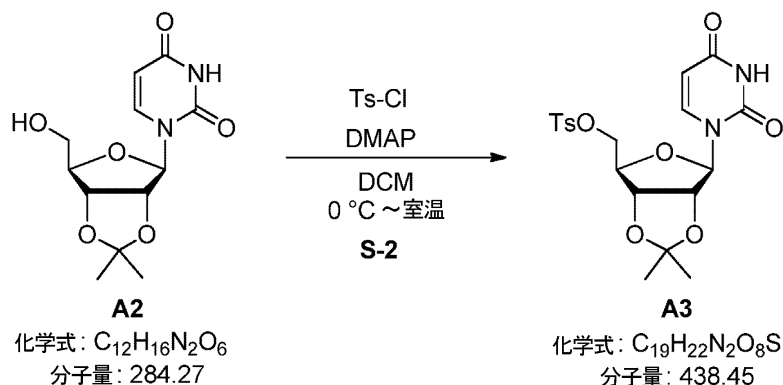
 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.50-2.60 (br-s, 1H), 3.79-3.90 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.71 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.03 (br s, 1H).

【0 3 3 7】

(工程2:)

【化 1 1 6】



10

【0 3 3 8】

アセトニドA2(11.0g、38.7mmol)をジクロロメタン(110mL)に懸濁させた。ジメチルアミノピリジン(DMAP、11.8g、96.8mmol、2.5当量)を添加し、該アセトニドが完全に溶解してしまうまで、混合物を室温で攪拌した。該混合物を約0°C(氷浴)に冷却し、塩化トシル(8.85g、46.4mmol、1.2当量)を5回に分けて添加した。添加が終了した後、氷浴を取り外し、混合物を1時間攪拌した。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。該混合物を分液漏斗に移し、水性HCl(1N、2×100mL)、水性重炭酸ナトリウム(飽和、100mL)、及びブライン(100mL)で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗トシレート(15.47g、91%)が得られた。該粗生成物A3(純度; NMRにより約86%)を精製しないで工程-3に使用した。

20

【0 3 3 9】

HPLC(方法A、254nm)、4.86分; LCMS(m/e 327.05、 M^+ -ウラシル);

【化 1 1 7】

 ^1H NMR

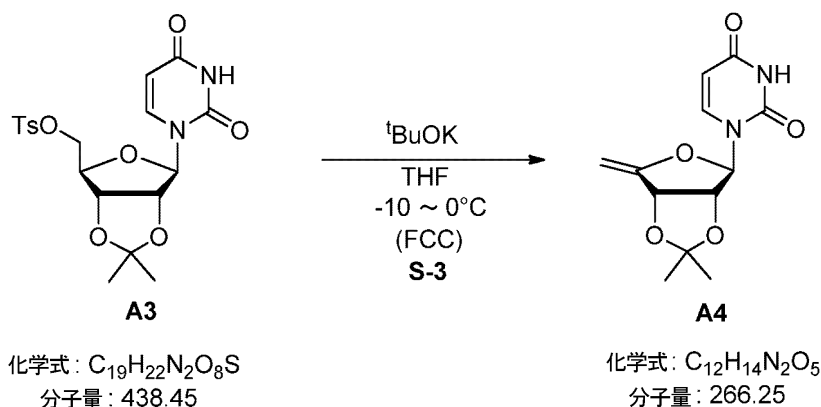
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.90 (dd, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 9.39 (br s, 1H).

30

【0 3 4 0】

(工程3:)

【化 1 1 8】



40

【0 3 4 1】

粗トシレートA3(39.5g、78.7mmol)をTHF(100mL)に溶解させ、-10°Cに冷却した。カリウ

50

ム *t*-ブトキシド (26.5g、236mmol、3当量) を添加すると、固体塊が形成した。十分な攪拌を保証するために、さらに250mLのTHFを添加した。混合物を30分間攪拌し、HPLC分析により、反応が終了していることが示された。シリカゲル(60g)を添加し、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%DCM~4% MeOH/DCM)により精製すると、13.2g(62%)のエノールエーテルA4が得られた。

【0342】

HPLC(方法A、272nm)、3.24分、98%A; LCMS($M^+ + 1$ m/e 267.09);

【化119】

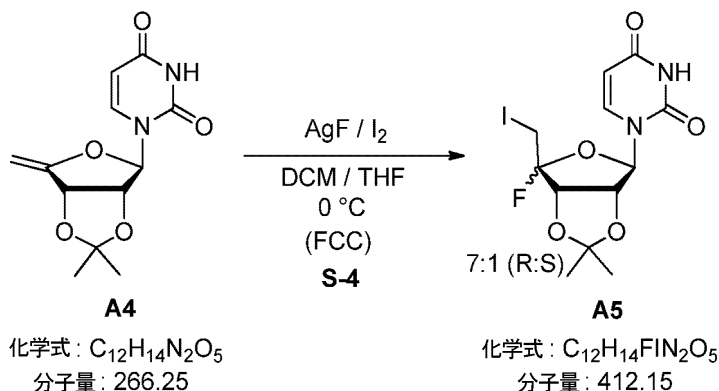
^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 3H); 1.53 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.75 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 9.60 (br s, 1H).

【0343】

(工程4:)

【化120】



【0344】

ヌクレオシドのエノール-エーテルA4(7.34g、27.6mmol、1当量)及び細かく砕いたフッ化銀(17.5g、138mmol、5当量)を、ジクロロメタン(520mL、不均一な混合物の十分な攪拌を保証するためにDCMを必要とした)を含むフラスコに添加した。懸濁液を素早く攪拌し、0°Cに冷却した。別のフラスコ中で、ヨウ素(14.0g、55.2mmol、2当量)をTHF(40mL)に溶解させた。(DCMをヨウ素溶液の調製に使用した場合、ヨウ素のDCMに対する溶解度が限られているために、不完全な反応が生じた。) 該ヨウ素溶液を低速添加漏斗に移し、反応混合物に70分間かけて添加した。この添加速度により、所望の異性体(R)対非所望の異性体(S)の7:1の比が得られた。該混合物を10分間攪拌し、その時点で、HPLC分析により、反応が終了していることが示された。反応混合物を NaS_2O_3 及び NaHCO_3 (各々5wt%、300mL総容量)の水溶液の添加によりクエンチした。該混合物をCelite(商標)に通して濾過し、フィルターパッドをDCMで洗浄した。二相系混合物を分液漏斗に移し、相を分離した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、混合物を減圧下で濃縮すると、約11gの粗生成物が得られた。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~60%EtOAc/ヘプタン)により精製すると、A5がベージュ色の固体として得られた。該粗固体をDCM(20mL)に溶解させ、これを、その後、ヘプタン(200mL)に添加すると、A5が白色の固体として得られた。(A5、10.4g、82%)。

【0345】

HPLC(方法A、254nm); A5(4.18及び4.38分) 97%A、7:1 R:S;

【化 1 2 1】

¹H NMR

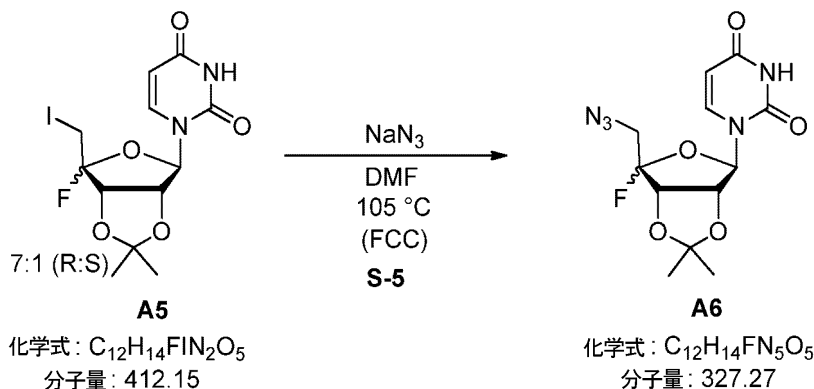
(400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -101.91 (1F, **A5-R**, 主要), -94.16 (0.165 F, 微量, **A5-S**).

【 0 3 4 6】

(工程5:)

10

【化 1 2 2】



20

【 0 3 4 7】

ヨードフッ素化ヌクレオシドA5(2.4g、5.8mmol、1当量)をDMF(24mL)に溶解させた。アジ化ナトリウム(1.9g、29mmol、5当量)を添加し、混合物を攪拌し、100℃で一晩加熱した。HPLC分析により、反応が不完全であることが示された。追加のアジ化ナトリウム(378mg、5.8mmol、1当量)を添加し、反応をもう105分間継続させた。HPLC分析により、反応がほぼ終了していることが示された。混合物を室温に冷却しておき、酢酸エチル(75mL)及び水(50mL)を添加した。その後、混合物を分液漏斗に移し、相を分離した。水相を酢酸エチル(25mL)で抽出した。合わせた有機層を水(4×50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~60%EtOAc/ヘプタン)により精製すると、1.63gの所望のアジドA6(86%)が得られた。

30

【 0 3 4 8】

HPLC(方法A、254nm); A6、3.96分、4.09分;

【化 1 2 3】

¹H NMR (400 MHz,

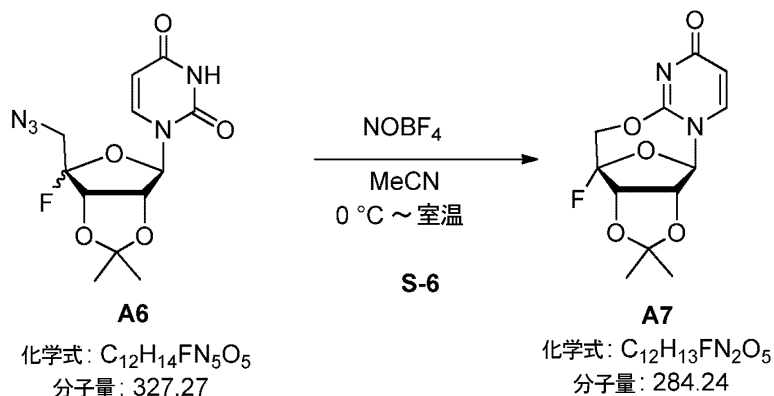
CDCl₃) δ 8.90 (br s, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.70 (1F, **A6-R**, 主要), -102.10 (0.280 F, **A6-S**, 微量).

40

【 0 3 4 9】

(工程6:)

【化 1 2 4】



10

【0 3 5 0】

アジドヌクレオシドA6(0.988g、3.2mmol、1当量)をアセトニトリル(10mL)に溶解させた。混合物を0℃(氷浴)に冷却し、ニトロシルテトラフルオロボレート(1.06g、9.06mmol、3当量)を一度に添加した。混合物を0℃で30分間攪拌した。氷浴を取り外し、混合物を室温で1時間攪拌した。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。反応液を、50%ブライン/50% Na_2HPO_4 (20mL)の添加によりクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮すると、0.699g(81%)の粗製物A7が得られた。該粗材料を、それ以上精製することなく、工程7で使用した。

20

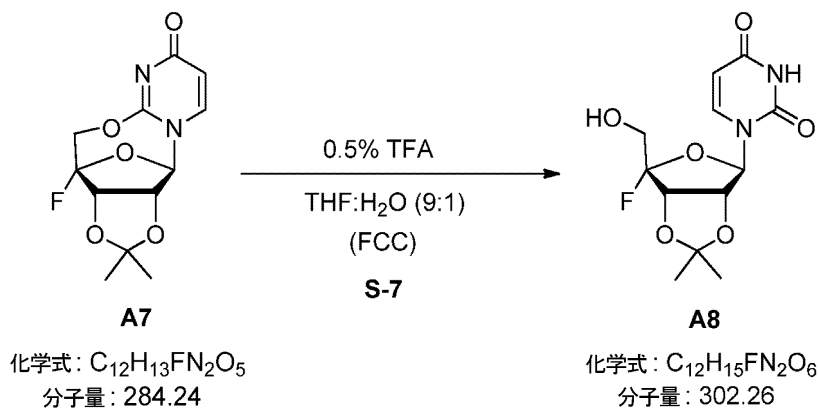
【0 3 5 1】

HPLC(方法A、254nm); A7、2.77分; LCMS($M^+ + 1$, $m/e = 285$)。

【0 3 5 2】

(工程7:)

【化 1 2 5】



30

【0 3 5 3】

ヌクレオシドA7(699mg、2.5mmol、1当量)をTHF(6.3mL)及び水(0.7mL)に溶解させた。TFA(35μL)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。該混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%DCM～4%MeOH/DCM)により精製すると、308mg(41%)のヒドロキシメチルヌクレオシドA8が得られた。

40

【0 3 5 4】

HPLC(方法A、254nm); A8、2.74分; LCMS($M^- - 1$, $m/e = 301$);

【化 1 2 6】

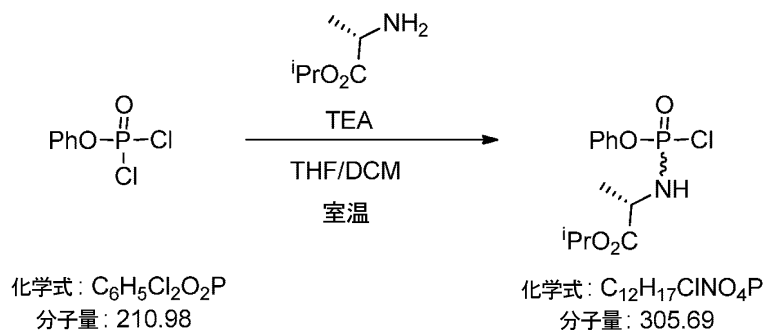
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.41 (br s, 1H), 3.82 (d, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.06 (br s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.65.

【0 3 5 5】

(工程8a:)

【化 1 2 7】

**A13**

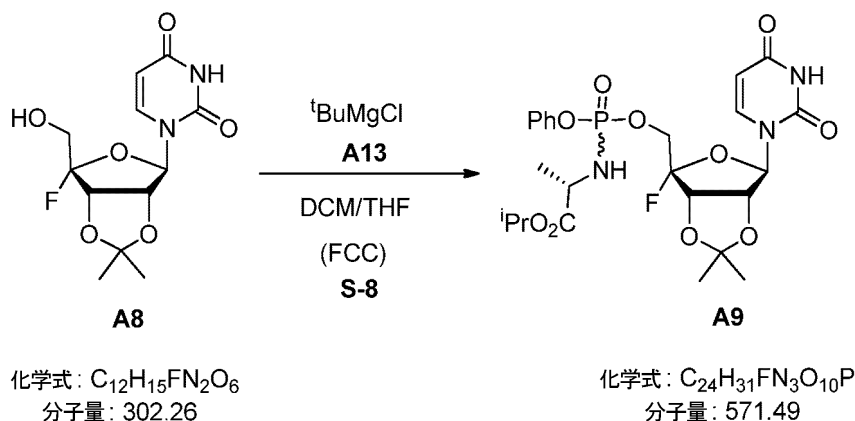
【0 3 5 6】

フェニルジクロロホスフェート(495 μL、3.31mmol、1当量)をTHFに溶解させた。混合物を-66℃に冷却した。別のフラスコ中で、イソプロピルアラニン(583mg、3.48mmol、1.05当量)のDCM(6mL)溶液を調製した。この溶液を該ジクロロホスフェートの溶液に5分間かけて添加した。その後、温度を-66℃で維持しながら、トリエチルアミン(966 μL、6.95mmol、2.1当量)を3分間かけて添加した。混合物を25分間攪拌し、この溶液を、それ以上精製することなく、工程8に使用した。

【0 3 5 7】

(工程8:)

【化 1 2 8】



【0 3 5 8】

ヌクレオシドA8(500mg、1.65mmol、0.5当量)をTHF(5mL)に溶解させると、透明な溶液が形成した。混合物を攪拌し、-43℃に冷却した。塩化t-ブチルマグネシウム(THF中1M、3.64mL、3.64mmol、1.1当量)を5分間かけて滴加した。混合物を50℃に冷却し、クロロホスホアミデート(chlorophosphamidate)A13(3.31mmol、1当量)の溶液をシリンジで7分間かけて滴加した。(該溶液は、褐色になり、混濁した。) 混合物を30分間攪拌し、HPLCにより分析した。該混合物を0℃に温め、30分間攪拌した。LCMS分析により、反応が終了していることが示された。ブライン(5%、10mL)を添加し、混合物を分液漏斗に移し、酢酸エチル(

10

20

30

40

50

3×15mL)で抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%DCM～4%MeOH/DCM)により精製すると、324mg(34%)のホスホロアミデートジアステレオマーA9の混合物が得られた。

【0359】

HPLC(方法A、254nm); A9、4.87分、4.95分 1.8:1の比のジアステレオマー; LCMS($M^+ - 1$, $m/e = 570$);

【化129】

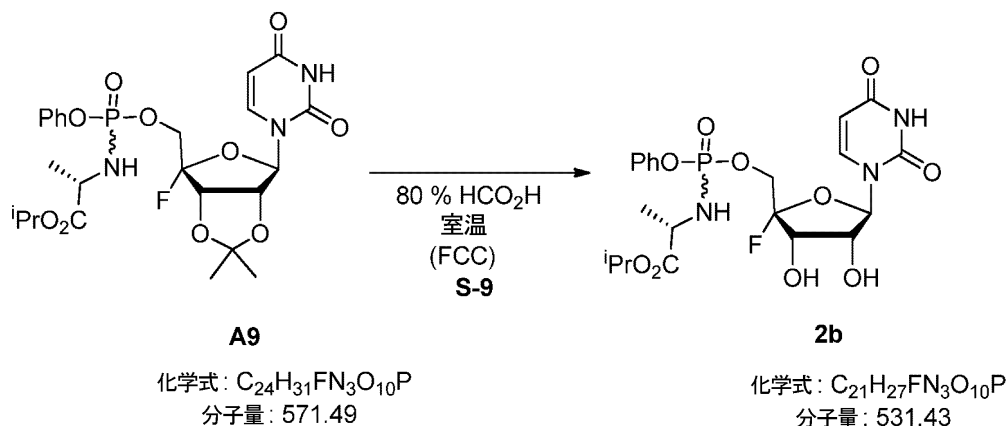
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (m, 6H), 1.31 (m, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.20, 7.28 (m, 6H), 9.22, 9.41 (2s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.99 (m, 1F), -113.53 (m, 0.6F); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$), 2.33, 2.32 (2s, 1P).

10

【0360】

(工程9:)

【化130】



20

【0361】

スクレオシドA9(548mg、0.959mmol、1当量)をギ酸(80%、35mL)に溶解させた。混合物を室温で3時間45分攪拌した。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。反応混合物を分液漏斗に移し、ブライン(35mL)で希釈し、酢酸エチル(3×40mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100%DCM～10%MeOH/DCM)により精製すると、296mg(58%)のホスホロアミデートジアステレオマー602bの混合物が得られた。

【0362】

HPLC(方法A、254nm); 2b、3.80分; LCMS($m/e = 532(M^+ + 1)$ 、 $512(M^+ - F)$);

【化131】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.18 (m, 6H), 1.28 (m, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.28 (m, 3H), 4.47 (dd, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.60 (d, 0.3H), 5.65 (d, 0.67H), 5.96 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.51 (d, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -123.73 (m, 2.2 F), -123.96 (m, 1F); ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD), 3.43 (m, 2.2P), 3.59 (m, 1P).

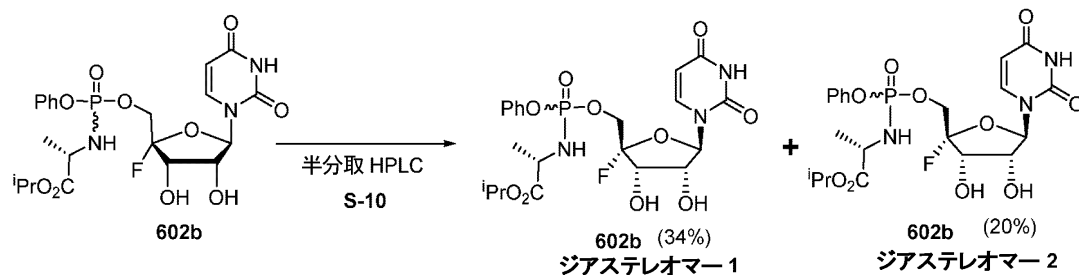
【0363】

(工程10: 602bのジアステレオマーの半分取HPLC分離)

30

40

【化 1 3 2】



【 0 3 6 4】

10

ジアステレオマー-602bの混合物を、Phenomenex Luna C18(2)及び調製方法Aを用いて分離した。約290mgの602bを2mLのメタノール/ヘプタン(80:20)に溶解させると、145mg/mLの溶液が得られた。4つの500 μ L注入液を作製した。分離からの画分を分析HPLC(方法B)により分析した。好適な画分を合わせ、濃縮すると、50mg(34%)の602bジアステレオマー-1(13.99分、97.6 A%、>99.9%de)及び30mg(20%)の602bジアステレオマー-2(19.50分、96.8 A%、94.2%de)が得られた。

【 0 3 6 5】

(調製方法A:)

GX-281液体処理装置及び322ポンプを備えたGilson分取HPLCシステム。Phenomenex Luna C18(2)カラム、150 $\times$ 21.20mm、5 μ m。移動相40/60のMeOH/水。流量=22ml/分。

20

【 0 3 6 6】

(HPLC方法B:)

Luna C18(2)、5 μ m、3.0 $\times$ 150 mm。移動相：45%メタノール:水(定組成)。流量=0.6mL分⁻¹、実行時間25分。DAD検出器により、214及び260nmでモニタリングした。

【 0 3 6 7】

(HPLC方法A:)

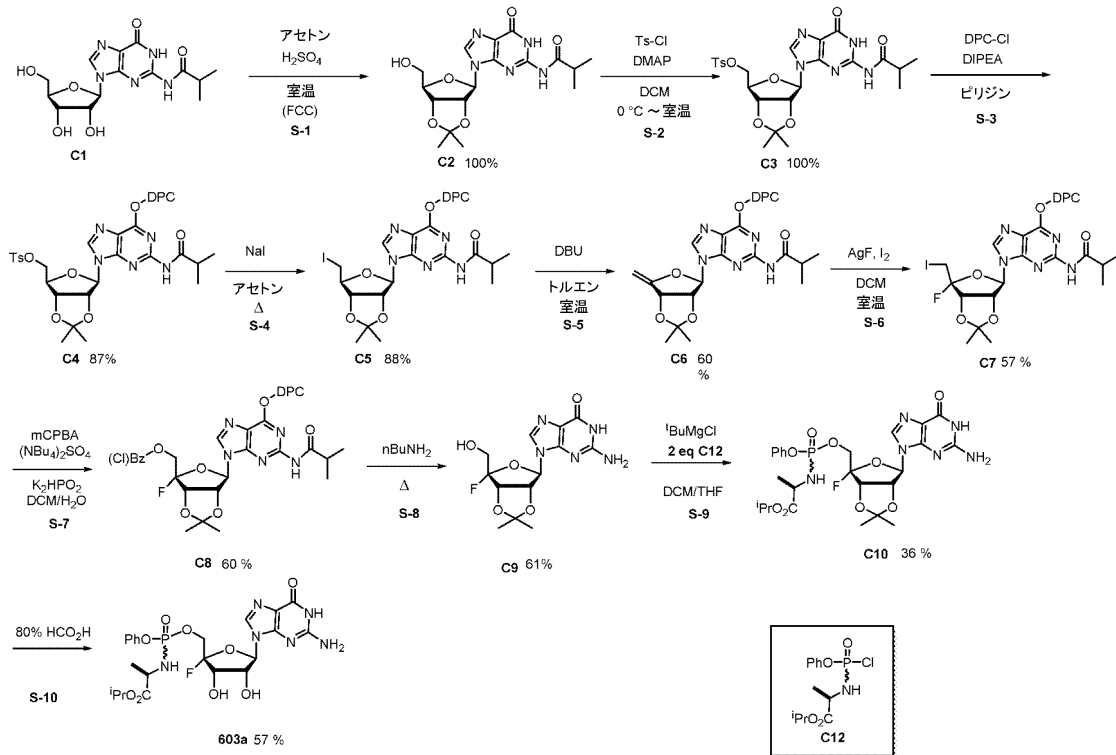
ダイオードアレイ検出器を備えたAgilent Technologies 1100 Series HPLC。移動相：A CN/NH₄OAc pH 4.4バッファー(10分間かけて5%~80%);流量=1.4ml分⁻¹。DAD検出器により、254及び272nmでモニタリングした。

【 0 3 6 8】

30

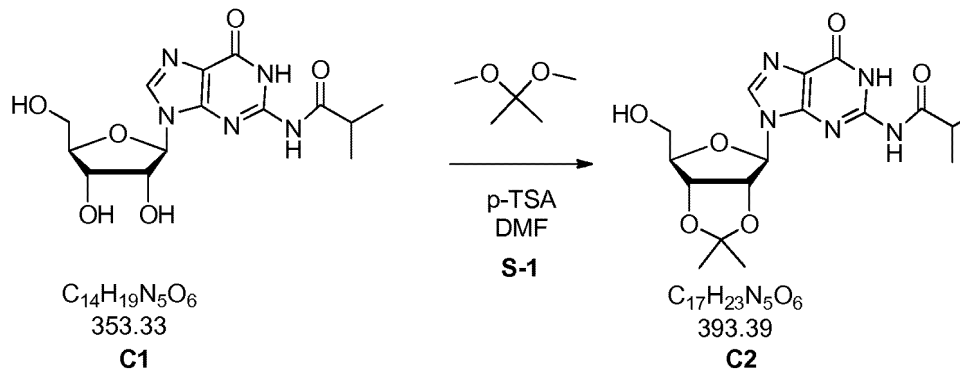
(化合物603a(単一のジアステレオマー))

【化 1 3 3】



(工程1:)

【化 1 3 4】



【0 3 6 9】

ヌクレオシドC1(10g、28.3mmol)を、ジメトキシプロパン(50mL、408mmol、14.4当量)とジメチルホルムアミド(DMF、50mL)の1:1混合物に溶解させた。p-トルエンスルホン酸一水和物(p-TSA、2.05g、10.77mmol、0.380当量)を添加し、混合物を室温で48時間攪拌した。最初に、0.1当量のp-TSAを添加した; 24時間後、反応は50%しか終了していなかった。反応を終了させるためには、さらに一定分量のp-TSA(合計0.28当量)が必要であった。反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣をジクロロメタン(DCM、300mL)に溶解させた。混合物を分液漏斗に移し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(300mL)で洗浄した。水相を2×100mLのDCMで逆抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗生成物C2(1.2g、108%)が得られた。¹H NMR分析により、該粗生成物がDMFを含むことが示された。

40

【0 3 7 0】

HPLC(方法A、254nm)、RT 3.4分; LCMS(M⁻ 1 m/e=392)

【化 1 3 5】

¹H NMR

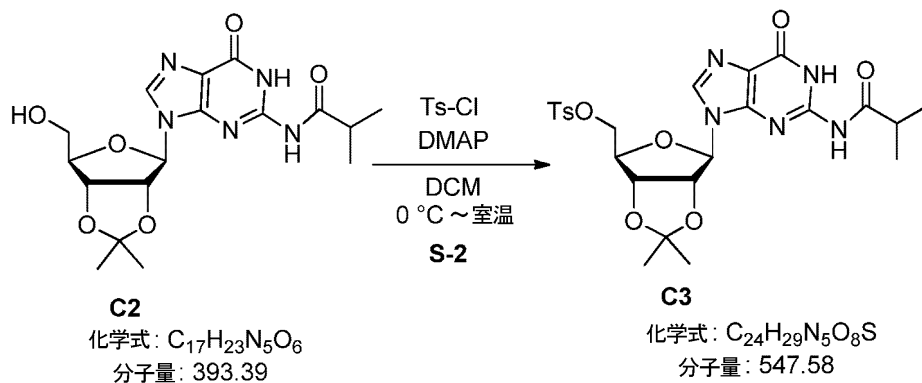
(400 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.65 (sept, 1H), 2.37 (br s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.18 (a-t, 6H).

【 0 3 7 1】

(工程2:)

【化 1 3 6】

10



20

【 0 3 7 2】

粗ヌクレオシドC2(12.1g、28.3mmol)をジクロロメタン(DCM、125mL)にアルゴン下で溶解させた。ジメチルアミノピリジン(DMAP、8.6g、70.8mmol、2.5当量)を添加し、混合物を氷浴中で冷却した。塩化トシル(TsCl、7.0g、36.8mmol、1.3当量)を添加し、混合物を0 °Cで30分間攪拌した。氷浴を取り外し、混合物を室温でさらに30分間攪拌しておいた。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。該混合物を分液漏斗に移し、DCM(125mL)で希釈した。該DCM溶液を1M HCl(2×100mL)、飽和重炭酸塩溶液(100mL)、及びブライン(100mL)で洗浄した。混合物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、15.73gの所望の生成物C3(101%、DMFを含む)が得られた。

【 0 3 7 3】

30

HPLC(方法A、254nm)、RT 4.78分; LCMS(M⁺+1、m/e=548);

【化 1 3 7】

¹H NMR

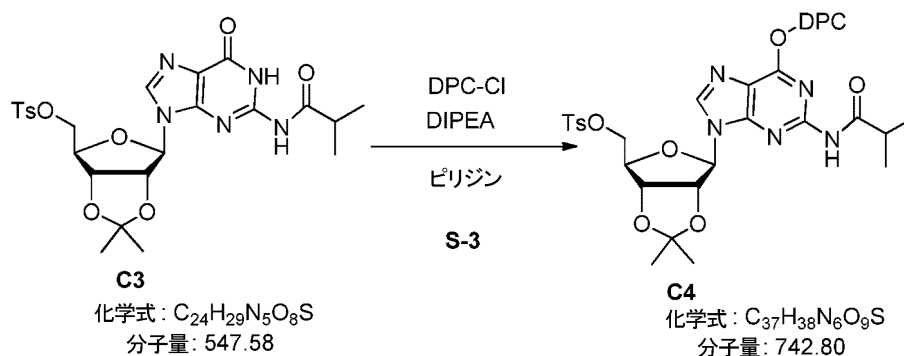
(400 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (br s, 1H) 9.20 (br s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.22 (dd, 1H), 5.12 (dd, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 2.61 (sept, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).

【 0 3 7 4】

(工程3:)

40

【化 1 3 8】



10

【 0 3 7 5】

ヌクレオシドC3(8.0g、14.6mmol)をピリジン(80mL)にアルゴン雰囲気下で溶解させた。ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、5.08mL、29.2mmol、2当量)、次いで、塩化ジフェニルカルバモイル(DPC-Cl、3.72g、1.1当量)を添加した。混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。該混合物を水(15mL)の添加によりクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣をDCM(150mL)とともに分液漏斗に移した。該DCM溶液を水性HCl(1M、100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%EtOAc/ヘプタン)により精製すると、9.5gのC4(87%)が得られた。

20

【 0 3 7 6】

HPLC(方法A、254nm)、RT 6.53分; LCMS($M^+ + 1$, $m/e = 743$);

【化 1 3 9】

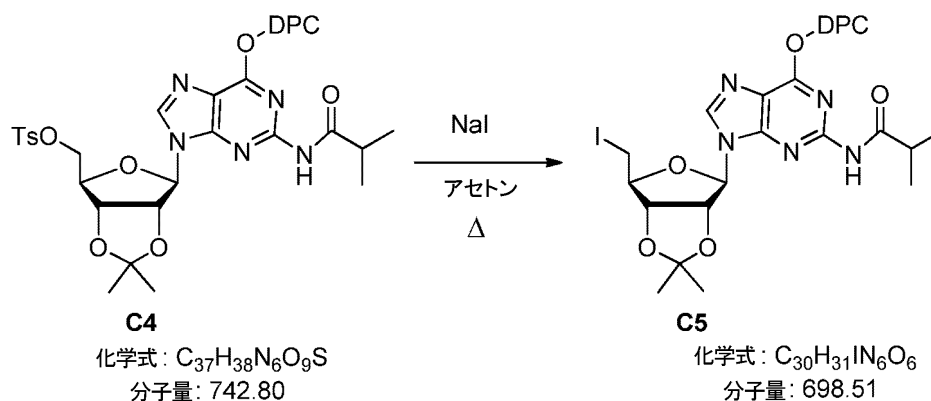
 ^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (m, 12H), 6.92 (d, 2H), 5.91 (d, 1H), 5.42 (dd, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 2.61 (sept, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.18 (2d, 6H).

【 0 3 7 7】

(工程4:)

【化 1 4 0】



40

【 0 3 7 8】

ヌクレオシドC4(9.5g、12.8mmol)をアセトン(100mL)にアルゴン雰囲気下で溶解させた。ヨウ化ナトリウム(13.4g、89.6mmol、7当量)を添加し、混合物を一晩還流させた。LCMS分析により、反応が終了していることが示された。該混合物を冷却しておき、減圧下で濃縮した。該混合物をDCM(100mL)とともに分液漏斗に移し、5%重炭酸ナトリウム及び5%チオ硫酸ナトリウムの混合物(合計75mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、9グラムの色の濃い泡状物質が得られた。該粗材料をフラッシュ

50

ュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%EtOAc/ヘプタン)により精製すると、7.82gのC5(88%)が得られた。

【0379】

HPLC(方法A、254nm)、RT 6.39分; LCMS($M^+ + 1$ 、 $m/e = 699$);

【化141】

^1H NMR

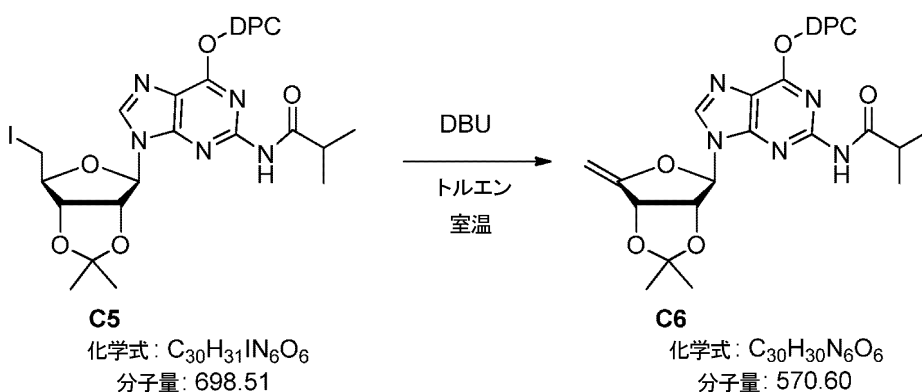
(400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.30 (m, 10H), 6.00 (d, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (m, 6H).

10

【0380】

(工程5:)

【化142】



20

【0381】

ヌクレオシドC5(7.82g、11.2mmol)をトルエンに溶解させた。1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU、5.0mL、33.6mmol、3当量)を3分間かけて滴加した。混合物を室温で約64時間攪拌した。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。反応混合物をDCM(50mL)及び飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)で希釈した。この混合物を、さらなる部のDCM(100mL)及び飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)とともに、分液漏斗に移した。層を分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0→4%MeOH/DCM)により精製すると、3.83gの所望の生成物C6(60%)が得られた。

30

【0382】

HPLC(方法A、254nm)、RT 6.04分; LCMS($M^+ + 1$ 、 $m/e = 571$);

【化143】

^1H NMR

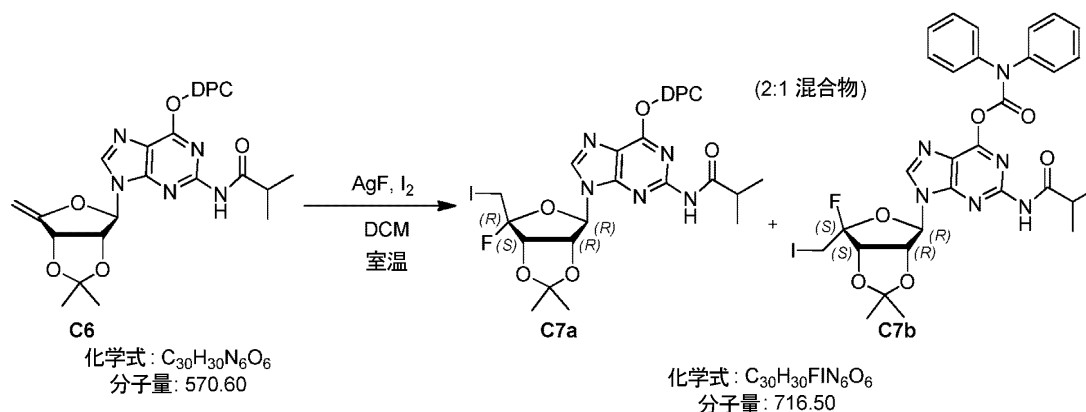
(400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.27 (m, 10H), 6.11 (s, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.19 (m, 6H).

40

【0383】

(工程6:)

【化 1 4 4】



10

【0 3 8 4】

ヌクレオシドC6(1.1g、1.9mmol)をDCM(10mL)に溶解させた。新たに砕いたフッ化銀(1.2g、9.6mmol、5当量)を添加した。別のフラスコ中で、ヨウ素(627mg、2.5mmol、1.3当量)をDCM(10mL)に溶解させた、該ヨウ素溶液を該ヌクレオシド溶液に30分間かけて滴加した。5分間攪拌した後、HPLC分析により、反応が不完全であることが示された。さらに5当量の砕いたフッ化銀(1.22g、9.6mmol)を添加し、次いで、固体ヨウ素(0.5当量、125mg)を5分間かけて少しずつ添加した。室温で5分間攪拌した後、HPLC分析により、反応が終了していることが示された。混合物を20mLの5%重炭酸ナトリウムと5%チオ硫酸ナトリウムの混合物の添加によりクエンチした。該混合物をCelite(商標)に通して濾過し、分液漏斗に移した。(一部の微粉固体は、Celite(商標)濾過により除去されず、有機相に存在した。)

20

該有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗生成物(1.45g)が得られた。該粗生成物は、C7aとC7bの2:1混合物であった。該粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%EtOAc)により精製すると、396mgの所望のジアステレオマーC7a(29%)が得られた。別の反応では、所望のジアステレオマーC7aが、クロマトグラフィー後、21%単離収率の「Sジアステレオマー」を伴って、57%収率で得られた。

【0 3 8 5】

HPLC(方法A、254nm)、RT 6.47分; LCMS($M^+ + 1$ 、 $m/e = 717$);

30

【化 1 4 5】

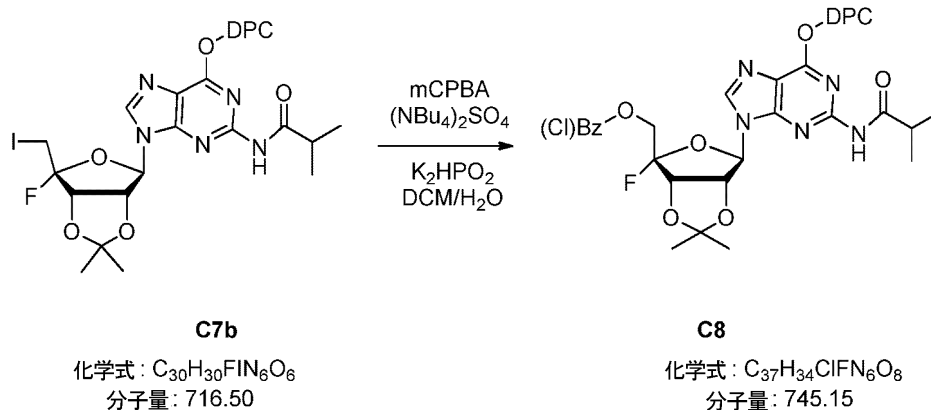
 ^1H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) 8.01 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (m, 10H), 6.27 (s, 1H), 6.10 (dd, 1H), 5.10 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.61 (sept, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$); δ -101.14 (m, 1F).

【0 3 8 6】

(工程7:)

【化 1 4 6】



10

【0 3 8 7】

ヌクレオシドC5(837mg、1.17mmol)をDCM(17mL)に溶解させた。別のフラスコ中で、リン酸水素カリウム(306mg、1.76mmol、1.5当量)の水(1mL)溶液を調製した。この溶液を、ビス(テトラブチルアンモニウム)スルフェート(水中50%、2.34mL、1.17mmol、1.31)とともに、該ヌクレオシドの溶液に添加した。m-クロロ過安息香酸(mCPBA、1.21g、7.02mmol、6当量)を添加し、混合物を、室温で一晩、素早く攪拌した。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。該混合物を分液漏斗に移し、5%重炭酸ナトリウムと5%チオ硫酸ナトリウムの混合物(総容量20mL)で洗浄した。層を分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0→50%EtOAc/ヘプタン)により精製すると、所望の生成物C8(525mg、60%)が得られた。

20

【0 3 8 8】

HPLC(方法A、254nm)、RT 6.93分; LCMS($M^+ + 1$, $m/e = 745$);

【化 1 4 7】

¹H NMR

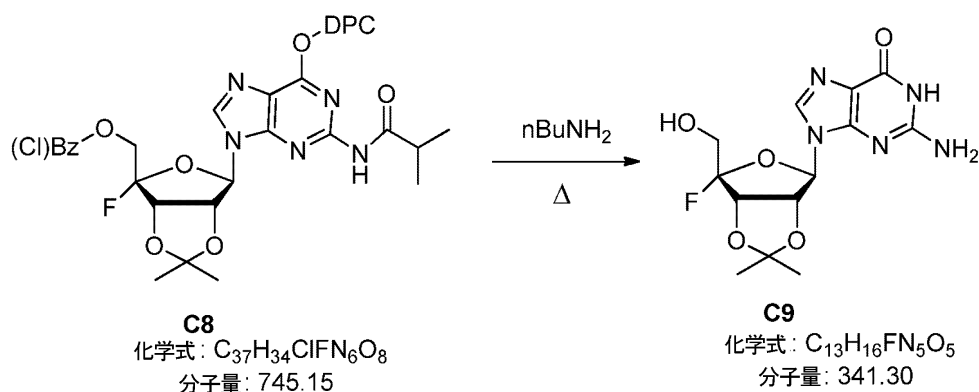
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (br s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 12H), 6.25 (s, 1H), 6.11 (dd, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.49 (a-t, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (m, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, $CDCl_3$); δ -110.89 (m, 1F).

30

【0 3 8 9】

(工程8:)

【化 1 4 8】



40

【0 3 9 0】

ヌクレオシドC8(1.92g、2.58mmol)をn-ブチルアミン(19mL)に溶解させると、緑色の溶液が形成した。混合物を攪拌し、80℃に30分間加熱した。(該溶液の色は、赤色に変わっ

50

た)。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。該混合物を減圧下で濃縮した。DCM(20mL)を該赤色の油状物に添加すると、粘度の高い沈殿物が形成された。該沈殿物を濾過により除去し、大量の冷DCMで洗浄すると、白色の固体が得られた。この固体を真空オーブン中で一晩乾燥させると、538mgの所望の生成物C9(61%)が得られた。

【0391】

HPLC(方法A、254nm)、RT 2.66分; LCMS($M^+ - 1$ 、 $m/e = 340$);

【化149】

^1H NMR

(400 MHz, MeOD) δ 7.87 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.44 (dd, 1H), 5.17 (dd, 1H), 3.75 (s, 1H),

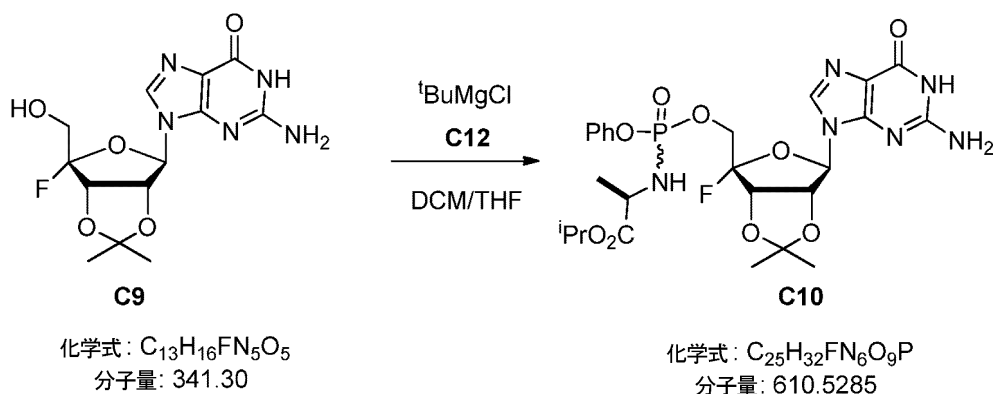
10

3.73 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$); δ -116.90 (m, 1F).

【0392】

(工程9:)

【化150】



20

【0393】

(2R)-イソプロピル 2-((クロロ(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート、C12の調製。フェニルジクロロホスフェート(437 μ L、2.93mmol)をTHF(4mL)に溶解させ、ドライアイス/アセトンで-66°Cに冷却した。別のフラスコ中で、D-Alaイソプロピルエステル(516mg、3.08mmol、1.05当量)をDCM(5mL)に溶解させた。この溶液を該ジクロロホスフェートの溶液に5分間かけて滴加した。トリエチルアミン(855 μ L、6.15mmol、2.1当量)を5分間かけて滴加し、混合物を-66°Cで30分間攪拌した。 ^1H NMR、 ^{31}P NMR、及びLCMSにより、クロロホスホロアミデート試薬C12の形成が終了していることが示された。

30

【0394】

LCMS($M^+ - Cl + OH - 1$ 、 $m/e = 286$);

【化151】

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$), δ 8.08 (1P), 7.72 (1P).

【0395】

ヌクレオシドC9(500mg、1.46mmol、0.5当量)をTHF(5mL)に懸濁させ、-66°Cに冷却した。塩化t-ブチルマグネシウム(THF中1M、3.22mL、3.22mmol、1.1当量)を5分間かけてゆっくりと添加した。混合物を5分間攪拌し、次いで、クロロホスフェートC12(上で調製されたもの)を8分間かけて添加した。ドライアイス浴を氷浴と交換し、反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。該混合物を20%塩化ナトリウム(NaCl、25mL)の添加によりクエンチし、DCM(2 $\times$ 10mL)で抽出した。有機溶液をブライン(25mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0 $\rightarrow$ 10%MeOH/DCM)により精製すると、317mgのC10(36%)が単一のジアステレオマーとして得られた。後のカラムカットにより、さらに365mg(41%)の85%純粋な生成物が得られた。

40

50

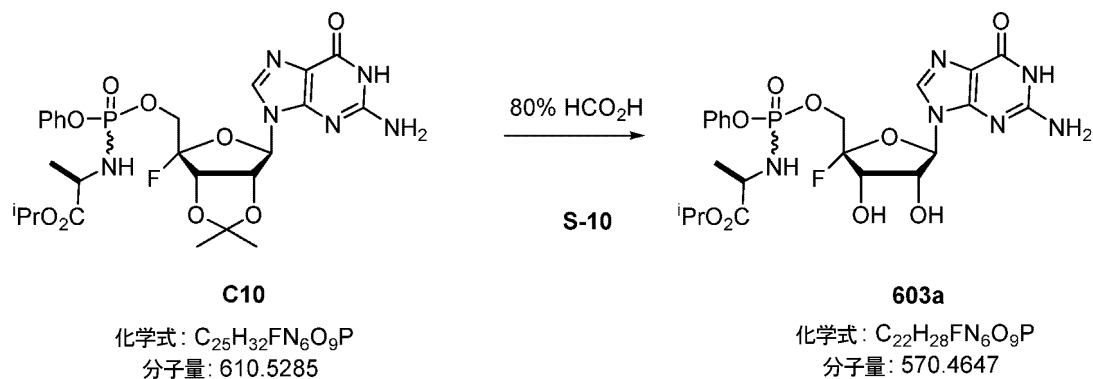
【0396】

HPLC(方法A、254nm)、RT 6.26分; LCMS($M^+ + 1$ 、 $m/e = 611$)。

【0397】

(工程10:)

【化152】



10

【0398】

ヌクレオシドC10(315mg、0.52mmol)を80%ギ酸(15mL)に溶解させ、室温で15時間攪拌しておいた。HPLC分析により、反応が終了していることが示された。混合物を減圧下で濃縮し、粗材料をフラッシュカラム-クロマトグラフィー(シリカゲル、0→10%MeOH/DCM)により精製すると、168mgの3a(57%)が単一のジアステレオマーとして得られた。

20

【0399】

HPLC(方法A、254nm)、RT 3.52分; LCMS($M^+ + 1$ 、 $m/e = 571$);

【化153】

 ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.56 (br s, 2H), 6.03 (m, 2H), 5.92 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.14 (m, 6H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz); δ - 120.7 (m, 1F); ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6), δ 3.53 (1P).

30

【0400】

(HPLC方法A:)

ダイオードアレイ検出器を備えたAgilent Technologies 1100 Series HPLC。移動相: A CN/ NH_4OAc pH 4.4バッファー(10分間かけて5%~80%)。流量=1.4ml分 $^{-1}$ 。DAD検出器により、254及び272nmでモニタリングした。

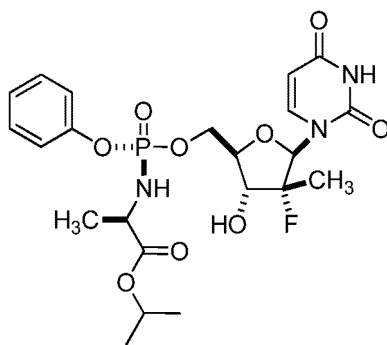
【0401】

(実施例1E)

(ジアステレオマー的に純粋なD-アラニン、N-((R_p , 2'R)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-メチル-P-フェニル-5'-ウリジリル)-, 1-メチルエチルエステル化合物(804ai)の調製)

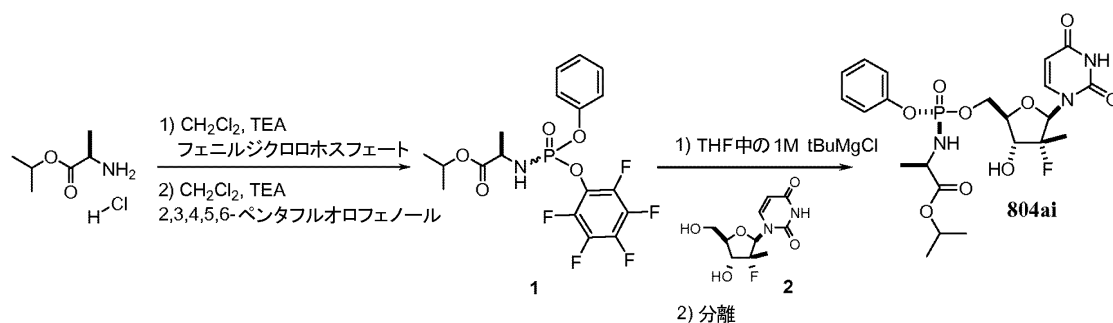
40

【化 1 5 4】

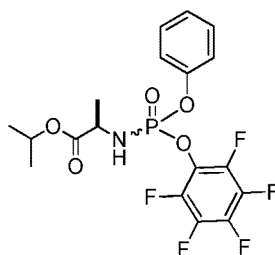


(804ai)

スキーム 1



化合物 1



D-アラニンイソプロピルエステル塩酸塩(47.7mmol)の無水 CH_2Cl_2 (1.05mL/mmol)攪拌溶液に、TEA(98.30mmol)を -70°C で15分間かけて滴加した。この混合物に、ジクロロリン酸フェニル(47.7mmol)の無水 CH_2Cl_2 (1.05mL/mmol)溶液を1時間かけて添加した。反応混合物をこの温度でさらに30分間攪拌し、その後、 0°C に2時間かけて温めておいた。この混合物に、ペンタフルオロフェノール(47.7mmol)及びTEA(52mmol)の CH_2Cl_2 (50mL)溶液を添加した。反応混合物を 0°C で1時間攪拌した。トリエチルアミン塩を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をTBME(150mL)で粉碎した。不均一な混合物を濾過し、固体をTBMEですすいだ。濾液を濃縮し、残渣をヘキサン/酢酸エチル20%(100mL)の混合物で粉碎した。懸濁液を濾過し、固体をヘキサン/酢酸エチル20%の混合物ですすぎ、乾燥させると、予想された化合物1が11%収率で単一の異性体として得られた。

【0 4 0 2】

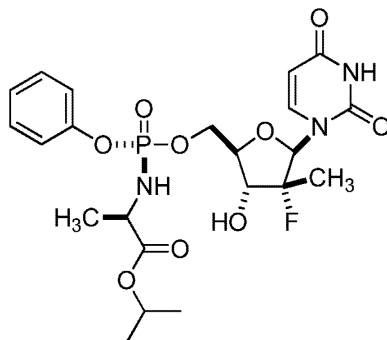
【化 1 5 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.23-1.26 (m, 6H), 1.46 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H), 3.94 (dd, $J = 9.47$ Hz 及び 12. Hz, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H).

【0 4 0 3】

(D-アラニン、N-((R_p,2'R)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-メチル-P-フェニル-5'-ウリジリル)-,1-メチルエチルエステル(804ai))

【化156】



(804ai)

化合物2を公表されている手順に従って調製した。窒素下、-5℃の化合物2(4.23mmol)のTHF(3.92mL/mmol)溶液に、塩化tert-ブチルマグネシウム(THF中1M)(8.92mmol)を滴加した。不均一な反応混合物を-5℃で30分間及び室温で30分間攪拌した。該反応混合物を窒素下で-5℃に冷却し、THF(18mL)中の化合物1(5.07mmol)を滴加した。反応混合物を-5℃～0℃で一晩攪拌した。該反応混合物を1N HCl(20mL)の水溶液で-5℃でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を、H₂O、5%Na₂CO₃水溶液、H₂O、及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤:100%CH₂Cl₂～CH₂Cl₂:CH₃OH 95:5)により精製すると、所望の純粋な異性体が白色の粉末として77%収率で得られた。

【0404】

純粋な異性体の結晶構造が得られた。該結晶構造により、該純粋な異性体が式804aiのR_p異性体に対応することが示された。

【0405】

【化157】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.25 (d, *J* = 6.26 Hz, 6H), 1.33 (d, *J* = 22.32Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.97Hz, 3H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.72-3.98 (m, 3H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 2H), 5.03 (sept, *J* = 6.22Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 2.29Hz及び8.19Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 19.05Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.34-7.38 (m, 2H), 8.43 (brs, 1H); ³¹P NMR (161.98 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.29 (s, 1P).

LCMS(ESI+) *m/z* 530.2[M+H]⁺ 100%。LCMS(ESI-) *m/z* 528.2[M-H]⁻ 100%。

【0406】

(実施例1F)

(2'-シアノ、アジド、及びアミノヌクレオシドの調製)

スキーム 1

スキーム 1

1) BzCl , DMAP
 CH_3CN
2) Et_3N

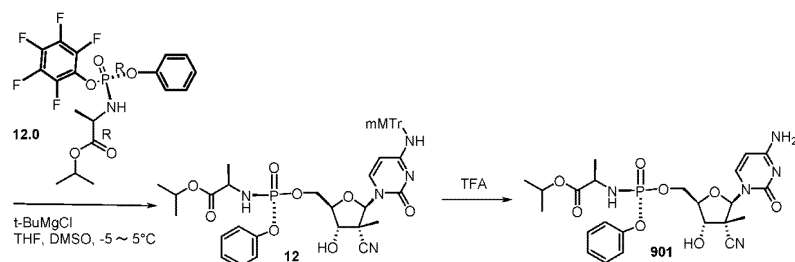
LiAlH(*i*Bu)₃
THF, -20°C

1) TIPSCl₂, ピリジン
0°C ~ 室温
2) mMTTrCl, DMAP
50°C
3) NH_4F , MeOH, 60°C

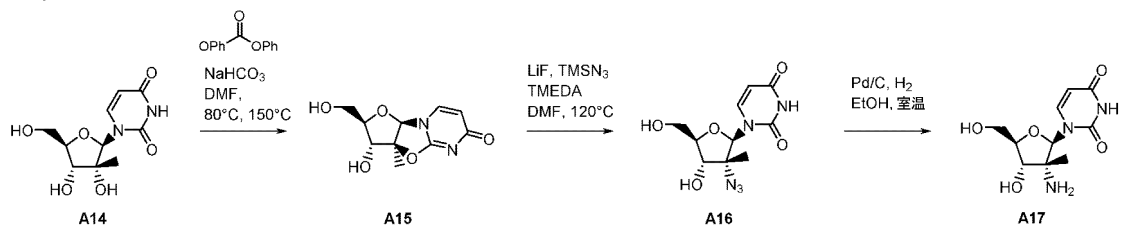
9a: α-アノマー
9b: β-アノマー

11

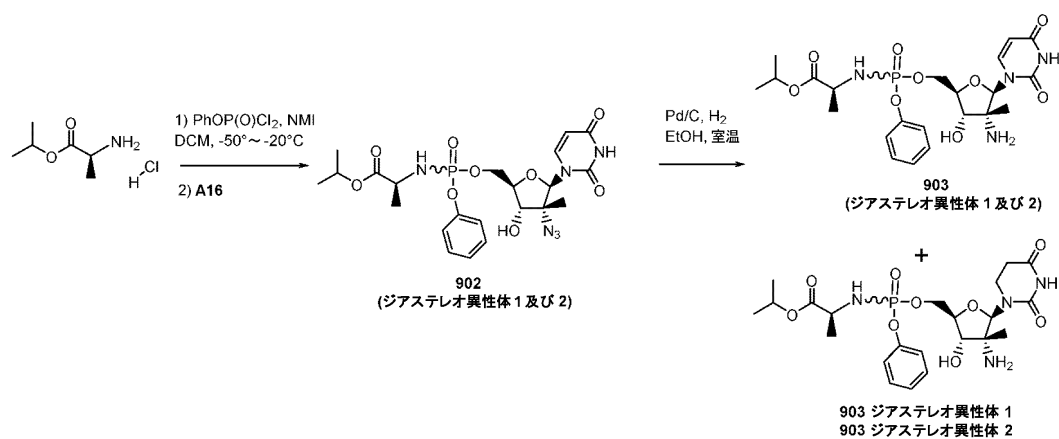
20



スキーム 2

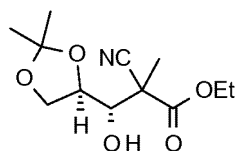


30



40

【化 1 6 0】

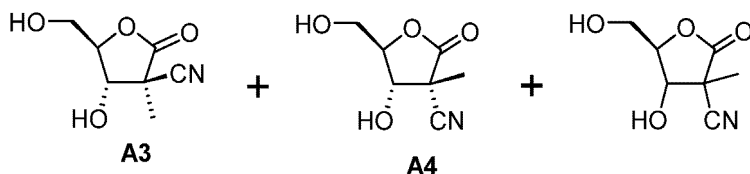


5Lのフランジ型フラスコに、温度計、窒素注入口、均圧滴下漏斗、バブラー、及びスバシール(subaseal)を装備した。メチルリチウム溶液(956mL、ジエチルエーテル中1.6M、1.7当量)を添加し、該溶液を約-25℃に冷却した。ジイソプロピルアミン(214mL、1.7当量)を、滴下漏斗を用いて約40分間かけて添加した。反応液を攪拌しておき、周囲温度に一晩温めておいた。CO₂(s)/アセトン冷却を該LDA溶液に適用し、約-70℃に冷却した。R-グリセルアルデヒドジメチルアセタール溶液(DCM中50%)を35℃の浴温で〜100mbarにまで下げて蒸発させて、DCMを除去し、その後、真空下で無水ヘキサン(2×100mL)とともに共沸させた。新しいアルデヒド(120g、0.9mol)及びエチル 2-シアノプロピオニオネート(2-cyanopropionate)(170mL、1.5当量)を1Lの丸底フラスコに入れ、これに、トルエン(800mL)を充填した。この溶液をCO₂(s)/アセトン浴中で冷却し、反応混合物の内部温度を-55℃より10

【0407】

(3-シアノ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルオキシラン-2-オン)

【化161】

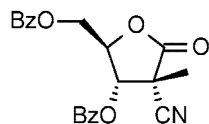


粗油状物を酢酸(1.5L、水中66%)に溶かし、1時間かけて90℃に加熱し、その後、その温度で1時間保持した。混合物が室温にまで冷めたら、揮発性物質を真空中で除去し、トルエン(2×500mL)とともに共沸させた。得られた油状物を前の合成からの少量の混合材料と合わせ、2回に分けてカラム処理した(各々〜1.25Lのシリカ、DCM中0→12.5%→25→50%EtOAc)。2つの主要スポットの下の方が所望の材料であり;この材料を主要成分として含む画分を合わせ、溶媒を真空中で除去すると、85.4gの褐色の油状物が3つのジアステレオマー(15:8:2)の混合物として得られた。

【0408】

((2R,3S,4R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-シアノ-4-メチル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)メチルベンゾエート(A5):)

【化162】



2Lの3首丸底フラスコに、窒素下で、オーバーヘッドスターラー、温度計、及び均圧滴下漏斗を装備した。アセトニトリル(1.5L)中の3-シアノ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルオキシラン-2-オン(85.4g、0.50mol)、次いで、4-ジメチルアミノピリジン(700mg)及び塩化ベンゾイル(128mL、2.2当量)を添加した。最後に、トリエチルアミン(167mL、2.4当量)を、滴下漏斗を用いて、10分間かけて添加した。トリエチルアミンの添加は軽い発熱を伴い、これにより、内部温度を25℃未満に維持するための冷水浴の付加が必要なくなった。反応液を周囲温度で2.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(2.5L)及び半飽和ブライン(2.5L)とともに分液漏斗に移し、分配した。水層をEtOAc(1.5L)で再抽出した。合わせた有機層を50%重炭酸ナトリウム/25%ブライン(1.5L)で洗浄し、硫酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウム上で乾燥させた。得られた褐色の固体をヘキサン/クロロホルムから2回再結晶化させると、～15gの所望の純度の生成物が得られた。再結晶化からの母液をクロロホルム/ヘキサンから数回さらに再結晶化させると、さらに15gの生成物が得られた。

【0409】

【化163】

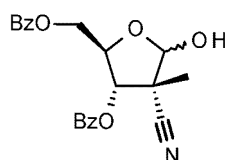
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 8.11 (dm, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.98 (dm, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.66 (tm, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (tm, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 (tm, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.43 (tm, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 5.54 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.02 (m, 1H), 4.77 (dd, $J = 12.7$, 3.5Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 12.7$, 4.7Hz, 1H), 1.88 (s, 3H).

10

【0410】

(3,5-ジ-0-ベンゾイル-2-C-シアノ-2-C-メチル-D-リボフラノース(A6):)

【化164】



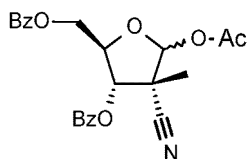
A5(81.08mmol)の無水テトラヒドロフラン(650mL)溶液に、不活性雰囲気下、 -35°C で、 $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (テトラヒドロフラン中1.0M、21.7mmol)を20分間かけて添加した。反応混合物を -20°C で1時間攪拌し、温度を 0°C 未満に維持しながら、飽和 NH_4Cl 溶液の添加によりクエンチした。酢酸エチルを添加し、白色の懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。予想された中間体を、それ以上精製することなく、次の工程に使用した。MS(ESI) $m/z = 404(\text{MNa}^+)$ 。

20

【0411】

(1-0-アセチル-3,5-ジ-0-ベンゾイル-2-C-シアノ-2-C-メチル-D-アラビノフラノース(A7):)

【化165】



30

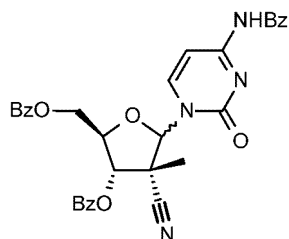
A6(81.0mmol)の無水テトラヒドロフラン(420mL)溶液に、不活性雰囲気(窒素)下、 0°C で、無水酢酸(405.0mmol)、次いで、4-ジメチルアミノピリジン(8.1mmol)を滴加した。反応混合物を室温にまで温めておき、1時間攪拌した。粗製物を減圧下で部分濃縮し、ジクロロメタン及び飽和 NaHCO_3 溶液で分配し、その後、分液漏斗に移した。有機層を抽出し、乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー[溶離剤:石油エーテル/酢酸エチル: 0～100%]により精製すると、 α , β 糖混合物A7が96%全収率(2工程)で得られた。MS(ESI) $m/z = 869.2(2\text{MNa}^+)$ 。

40

【0412】

(3',5'-ジ-0-ベンゾイル-2'-C-シアノ-2'-C-メチル-4-ベンゾイル- α , β -シチジン(A8):)

【化 1 6 6】

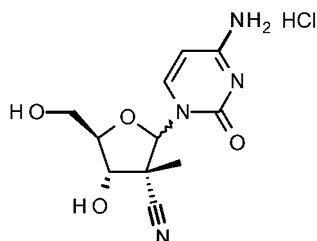


N-ベンゾイルシトシン(23.62mmol)及び触媒量の硫酸アンモニウムの4-クロロベンゼン(60mL)懸濁液に、HMDS(70.85mmol)を添加した。反応混合物を140℃で一晩加熱した。溶媒を不活性雰囲気下で除去し、残渣を4-クロロベンゼン(20ml)に溶かした。その後、クロロベンゼン(40mL)中の7(11.81mmol)を反応混合物に滴加し、次いで、 SnCl_4 (23.62mmol)を滴加した。反応混合物を70℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、ジクロロメタン及び飽和 NaHCO_3 溶液で希釈した。白色の懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させると、予想されたヌクレオシドが α , β 混合物として得られた。粗材料を、それ以上精製することなく、次の工程に使用した。MS(ESI) m/z = 598.2 (MH^+)。 10

【0 4 1 3】

(2'-C-シアノ-2'-C-メチル- α , β -シチジン塩酸塩形態(A9):) 20

【化 1 6 7】



A8(11.8mmol)の7Nメタノールアンモニア(150mL)懸濁液を、ステンレス製の圧力容器中、室温で3日間攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、水で希釈し、分液漏斗に移した。水層をジクロロメタンで抽出し、水を減圧下で除去した。粗残渣をエタノール(50mL)で希釈し、ジオキサン中の10mLの1.25N HClを添加した。減圧下での反応混合物の濃縮と、その後の無水エタノールによる3回の共蒸発により、沈殿物が得られ、これを濾過除去し、無水エタノールで洗浄すると、純粋な予想された化合物が白色の固体として41%全収率(2工程)(57/43の α , β 混合物)で得られた。 30

【0 4 1 4】

【化 1 6 8】

^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ (ppm) 1.15 (s, 3H β), 1.51 (s, 3H α), 3.45-3.95 (m, 3H α,β), 4.00-4.10 (m, 1H α,β), 4.98 (brs, 1H α), 5.29 (brs, 1H β), 5.80 (d, J = 7.40Hz, 1H β), 5.89 (d, J = 7.40Hz, 1H α), 5.95 (s, 1H α), 6.22 (s, 1H β), 6.42 (brd, 1H α,β), 7.53 (brs, 1H α,β), 7.76 (d, J = 7.40Hz, 1H α), 7.89 (brs, 1H α,β), 7.96 (d, J = 7.40Hz, 1H β); 40

MS(ESI) m/z = 267 (MH^+)。 50

【0 4 1 5】

(化合物A9b:)

白色の固体A9をメタノール/トリエチルアミン/水の混合物で粉碎し;濾過すると、 α -アノマーとしてのオフホワイト色の固体A9a、及び濾液が得られた。該濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー[溶離剤:DCM/メタノール: 80/20、1%のEt3Nを含む]により精製すると、予想された β -アノマーA9bが得られた。オフホワイ 50

ト色の固体、
【化 1 6 9】

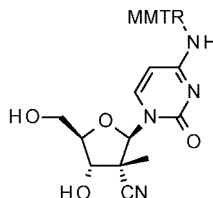
^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ (ppm) 1.13 (s, 3H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 3H), 5.26 (brt, 1H), 5.73 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.38 (brd, 1H), 7.29 (brd, 2H), 7.88 (d, $J = 7.42\text{Hz}$, 1H);

MS (ESI) $m/z = 267 (\text{MH}^+)$ 。

【0 4 1 6】

(化合物A10:)

【化 1 7 0】



化合物A9(2.31mmol)の乾燥ピリジン(16mL)及びDMF溶液に、 TIPSCl_2 (2.54mmol)を窒素雰囲気下で滴加した。反応液を室温で5時間攪拌した。その後、DMAP(2.31mmol)及びmMTrCl(2.77mmol)を室温で添加し、反応混合物を55℃で一晩攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 の飽和溶液にゆっくりと添加した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をMeOH(16mL)に希釈し、 NH_4F (11.55mmol)を添加した。反応混合物を60℃で1.5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー[溶離剤:DCM~DCM/MeOH 95/5]により精製すると、予想された β ヌクレオシド10(270mg、ベージュ色の泡状物質、22%全収率)と α ヌクレオシドA11(416mg)の混合物が得られた。

【0 4 1 7】

(化合物A10:)

【化 1 7 1】

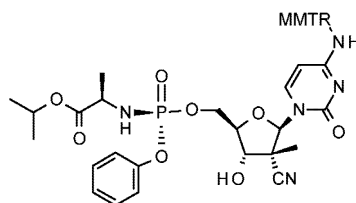
δ (ppm) 0.97 (s, 3H), 3.51-3.87 (m, 4H), 3.71(s, 3H), 5.23 (brt, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 7.50\text{Hz}$, 1H), 6.35 (brd, $J = 4.50\text{Hz}$, 1H), 5.80 (d, $J = 7.40\text{Hz}$, 1H), 6.80-7.40 (m, 14H), 7.80 (d, $J = 7.50\text{Hz}$, 1H), 8.51 (brs, 1H);

MS (ESI) $m/z = 537.2 (\text{MH}^+)$ 。

【0 4 1 8】

(化合物A12:)

【化 1 7 2】



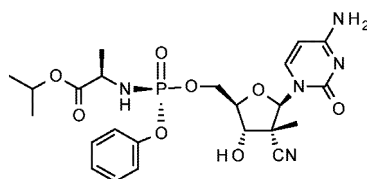
窒素下、-5℃の化合物A10(0.39mmol)の無水THF(2mL)溶液に、塩化tert-ブチルマグネシウム(THF中の1.0M)(0.82mmol)を滴加した。白色の懸濁液をこの温度で15分間攪拌し、その後、周囲温度に温め、さらに20分間攪拌した。反応混合物を0℃にまで冷却し、THF(2mL)に溶解させた化合物A12.0(0.47mmol)を滴加した。DMSO(0.4mL)を添加し、混合物を7℃で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、 H_2O で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー

[溶離剤:DCM/MeOH 0~4%]により精製すると、予想された化合物が68%収率で得られた。
MS(ESI) $m/z = 806.2$ (MH^+)。

【0419】

(化合物901:)

【化173】



10

化合物A12(0.27mmol)のDCM(10mL)溶液に、TFA(2.67mmol)を窒素下で滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。該反応混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、及び分取HPLCにより直接精製すると、予想された化合物が白色の粉末として得られた。

【0420】

【化174】

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 1.15 (d, $J = 3.06$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 3.06$ Hz, 3H), 1.25 (brd, 6H), 3.65 (brd, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.77-3.91 (m, 2H), 4.00 (brd, $J = 7.22$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 8.30$ Hz, 1H), 4.88 (heptuplet, $J = 6.30$ Hz, 1H), 5.28 (brs, 1H), 5.76 (d, $J = 7.52$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.34 (q, $J = 10.30$ Hz, $J = 10.36$ Hz), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.83 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H); ^{31}P NMR (DMSO, 161.98 MHz): δ (ppm) 3.48 (s, 1P);

20

MS(ESI) $m/z = 536.2$ (MH^+)。

【0421】

(実施例2)

(HCVレプリコンアッセイ)

30

HCV遺伝子型1bレプリコン及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を有するHuh-7派生細胞株(Zluc)を、10%胎仔ウシ血清、2mM GlutaMAX、1%MEM非必須アミノ酸、100IU/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシン、及び0.5mg/mL Geneticin(登録商標)(G418)を補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中で成長させた。用量応答試験のために、細胞を、50 μ Lの容量中、1ウェル当たり 7.5×10^3 細胞で96ウェルプレートに播種し、37°C/5%CO₂でインキュベートした。薬物溶液を2×ストックとしてHuh-7培地中に新たに作製した。10種のさらなる5倍希釈液を、これらのストックから、G418を含まないDMEM中に調製した。Zluc細胞を播種してから少なくとも3時間で、50 μ Lの薬物希釈液をプレートに2連で添加することにより、薬物処理を開始した。薬物の最終濃度は、100 μ M~0.0000512 μ Mの範囲であった。その後、細胞を37°C/5%CO₂でインキュベートした。或いは、化合物を2つの濃度(1 μ M及び10 μ M)で試験した。どの場合も、Huh-7(これは、HCVレプリコンを有さない)が陰性対照としての役割を果たした。インキュベーションから72時間後、HCV複製の阻害を、ホタルルシフェラーゼによる5'-フルオロルシフェリンからオキシフルオロルシフェリンへの一酸素添加後に放出される光子の定量によって測定した。このために、培地を、穏やかなタッピングにより、プレートから除去した。50マイクロリットルのONE-gloルシフェラーゼアッセイ試薬を各ウェルに添加した。プレートを室温で3分間穏やかに振盪させ、発光を、700nmカットオフフィルターを用いて、読取り時間を1秒にして、Victor³ V1420マルチラベルカウンタ(Perkin Elmer)で測定した。EC₅₀値を、Microsoft Excel及びXLfit 4.1ソフトウェアにより決定された得られた最良適合方程式からの用量応答曲線から計算した。2つの固定濃度でスクリーニングする場合、結果を、1 μ M及び10 μ Mでの%

40

50

阻害として表した。

【0422】

細胞毒性評価のために、Zluc細胞を本明細書に記載の化合物で処理し、20 μ Lのアッセイ溶液を各ウェルに添加することにより、CellTiter-Blue Cell Viability Assay(Promega)を用いて、細胞の生存をモニタリングした。その後、プレートを37°C/5%CO₂で少なくとも3時間インキュベートした。蛍光を、Victor³ V 1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer)で、それぞれ、560及び590nmの励起波長及び放出波長を用いて、プレート中で検出し、Microsoft Excel及びXLfit 4.1ソフトウェアを用いて、CC₅₀値を決定した。

【0423】

下の表2に示す化合物を本明細書に記載のレプリコンアッセイに従ってアッセイした。

【表1】

表2 – HCVレプリコン活性

化合物参照番号	HCVレプリコン		化合物参照番号	HCVレプリコン	
	EC ₅₀	CC ₅₀		EC ₅₀	CC ₅₀
化合物 40ii ジアステレオマー 1	++++	+	化合物 40ii ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 40i ジアステレオマー 1	+	+	化合物 202i ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 202i ジアステレオマー 1	++	+	化合物 205i ジアステレオマー 2	+++	+
化合物 205i ジアステレオマー 1	++	+	化合物 603a 単一ジアステレオマー	+++	++
化合物 401 ジアステレオマー 1	++	++	化合物 401 ジアステレオマー 2	+++	++
化合物 425 ジアステレオマー 1	+	++	化合物 425 ジアステレオマー 2	+	++
化合物 502a ジアステレオマー 1	++	++	化合物 502a ジアステレオマー 2	+	++
化合物 602b ジアステレオマー 1	+	++	化合物 602b ジアステレオマー 2	++	++

EC₅₀は、以下のように規定される：

++++ $\leq$ 250nM、250nM < +++ $\leq$ 1 μ M、1 μ M < ++ $\leq$ 10 μ M、及び+ > 10 μ M

CC₅₀は、以下のように規定される：

++ $\leq$ 50 μ M、+ > 50 μ M

【0424】

(実施例3)

(代謝アッセイ)

(Huh-7細胞における活性代謝物の放出に関するアッセイ)

Huh-7細胞を、1mLの培養培地(グルコース、L-グルタミン及びピルビン酸ナトリウム、10%FBS、100IU/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシン、2mM GlutaMAX、1%MEM非必須アミノ酸を含むDMEM)中、それぞれ、800,000、400,000、及び200,000細胞/ウェルの濃度で、6ウェルプレートに、24、48、及び72時間の処理の間、プレーティングした。プ

レーティングした細胞を、37℃で一晩、インキュベーター内でインキュベートした。

【0425】

翌朝、試験化合物を、DMSO中のストック溶液から20 μ Mになるまで、37℃に予め温めておいた新鮮な培養培地に希釈し、1ウェル当たり1mLの溶液を細胞に添加した。1ウェル当たりの最終培地容量は2.0mLであり、ウェル中の試験化合物濃度は10 μ Mであり、最終DMSO濃度は0.1%であった。

【0426】

24、48、又は72時間後、培地を慎重に除去し、細胞単層を1ウェル当たり2mLの氷冷PBSで2回洗浄した。最後の洗浄の後、全てのPBSを慎重に除去し、1.0mLの抽出溶液(氷冷70%メタノール)を添加した。プレートを、パラフィルム、プラスチックプレートカバー、及び再度パラフィルムでしっかりと覆い、細胞内含有物を-20℃で24時間抽出した。

10

【0427】

24時間後、抽出物をポリプロピレン微量遠心分離チューブに移し、冷蔵式centrивap濃縮器で乾燥させた。乾燥残渣を250 μ LのHPLC等級水で再構成し、16,000 $\times$ gで10分間遠心分離した。上清のアリコート(各々100 μ L)を96ウェルプレートに移し、内部標準(4ng/mLの最終濃度)をLC-MS/MS分析用の内部標準(IS)として添加した。

【0428】

(略語:)

FHH=新鮮なヒト肝細胞; Ms=マウス; MsH=新鮮なマウス肝細胞。

【0429】

20

(初代肝細胞における活性代謝物の放出に関するアッセイ:)

新鮮なヒト及びマウス肝細胞のプレートを氷上で得た。培地を除去し、肝細胞培養培地(ペニシリン-ストレプトマイシン、1%L-グルタミン、1%インスリン-トランスフェリン-セレン、及び0.1 μ Mデキサメタゾン(Invitrogen)を補充した、又はTorpedo抗生物質(Celsis)を補充したInvitro GRO HI培地を補充した、ウィリアムE)と交換した。細胞を37℃のインキュベーター内で一晩放置して、培養物及び培地を順化させた。

【0430】

肝細胞インキュベーションを0.5mL肝細胞培養培地/ウェルの最終容量で実施した(ヒトの場合、800,000細胞/ウェル、及びマウスの場合、500,000細胞/ウェル; オーバーレイなしの、コラーゲンコートした12ウェルプレート)。細胞の終夜インキュベーションからの培養培地を除去し、37℃に予め温めておいた、DMSO中のストック溶液からの10 μ Mの試験化合物を含む、新鮮な培地と交換した(最終DMSO濃度は0.1%であった)。各々の特定の時点で、インキュベーション培地を除去し、細胞単層を氷冷PBSで慎重に2回洗浄した。最後の洗浄の後、全てのPBSを慎重に除去し、1.0mLの抽出溶液(氷冷70%メタノール/30%水)を添加した。細胞を擦り落とし、抽出溶液に懸濁させ、2mLポリプロピレン微量遠心分離チューブに移し、細胞内含有物を-20℃で一晩抽出した。

30

【0431】

一晩処理した後、細胞抽出物を16,000 $\times$ gで10分間の遠心分離により調製して、細胞残屑を除去した。その後、残りの試料を、冷蔵式centrивap濃縮器を用いて乾燥させた。乾燥した抽出物を1000 μ LのHPLC等級水で再構成し、16,000 $\times$ gで10分間遠心分離した。上清のアリコート(各々100 μ L)を96ウェルプレートに移し、内部標準(4ng/mLの最終濃度)をLC-MS/MS分析用の内部標準(IS)として添加した。

40

【0432】

インキュベーション時点は、ヒト肝細胞の場合、6、24、及び48時間、マウス肝細胞の場合、1、4、8、12、及び24時間であった。結果を下の表4に示す。

【表 2】

表 4 – Huh-7 細胞及び肝細胞における活性代謝物の形成

細胞	化合物 40ii ジアステレオマー 2	化合物 40ii ジアステレオマー 1	化合物 40i ジアステレオマー 1	化合物 40i ジアステレオマー 2
Huh-7 TP C _{max} (pmol/100万細胞)	294	123	ND	ND
Huh-7 TP (24 hr)	240	25	ND	ND
Huh-7 TP (48 hr)	294	96	ND	ND
Huh-7 TP (72 hr)	144	123	ND	ND
Huh-7 TP AUC (pmol.hr/100万細胞)	14544	4380	ND	ND
FHH TP AUC (pmol.hr/100万細胞)	4934	ND	ND	ND
FHH TP C _{max} (pmol/100万細胞)	197	ND	ND	ND
FHH TP (6 hr)	197	ND	ND	ND
FHH TP (24 hr)	89	ND	ND	ND
FHH TP (48 hr)	59	ND	ND	ND
MsH AUC (pmol.hr/100万細胞)	1794	ND	4052	1073
MsH C _{max} (pmol/100万細胞)	87		198	89
	^a ND = 未決定 ^b BLD = 検出限界未満			

【0433】

(実施例4)

(CD-1マウスにおける単一経口用量後の血漿ヌクレオシド及び肝臓三リン酸の薬物動態)

(略語:)

Ms = マウス; TP = 三リン酸。

【0434】

PEG 200中10mg/kg(用量容積5mL/kg)の単一経口用量の化合物1を9匹のCD-1雄マウスに投与した。5匹の未処置の動物を対照血漿及び肝臓の回収用に使用した。末期の血漿及び肝臓試料を、投与後4、12、及び24時間の時点毎に、3匹の動物から回収した。肝臓標本を切開後すぐに全ての動物から回収した。液体窒素中で保存した凍結鉗子を用いて肝臓を凍結させた後に、切除した。

【0435】

血漿試料をヌクレオシドについてLC-MS/MSにより分析した。内部標準(IS)は、2'-MeG-D3又はチアブリドのいずれかであった。タンパク質沈殿及び抽出のために、各々の血漿試料(50 µL)をアセトニトリル中の500 µLの0.2%ギ酸と、20 µLの内部標準ワーキング溶液とで処理した。ボルテックス処理及び遠心分離後、500 µLの試料抽出物を新しいプレート

に移し、N₂下、～28℃で乾燥させ、水中の75 μLの0.2%FAで再構成した。該抽出物を、Aq uasil C18カラムで、水及びアセトニトリル中の0.2%ギ酸の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたMDS Sciex API5000で検出及び定量した。較正範囲は、マウス血漿で0.500(LLQ)～200ng/mLであった。

【0436】

肝臓試料を活性種ヌクレオシド三リン酸についてLC-MS/MSにより分析した。三リン酸レベルを、(氷上で)既知の重量のマウス肝臓を4×容量の0.95Mトリクロロ酢酸(TCA)とともにホモジナイズすることにより検定した。内部標準溶液をホモジネートに添加し、次いで、20%水酸化アンモニウム溶液で中和し、500 μLの1%ギ酸を添加した。組織試料を弱陰イオン交換固相抽出(SPE)により抽出した。抽出後、溶出液を窒素下で蒸発させ、次いで、再構成した後、LC-MS/MSシステムに注入した。試料を、Luna NH₂カラムで、水及びアセトニトリル(70:30)中の酢酸アンモニウム(1mM～20mM及びpH 8.0～pH 10.0)の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたAPI4000で検出及び定量した。

【0437】

結果を下の表5に示す。

【表3】

表4-マウス血漿及び肝臓薬物動態パラメータ

化合物	マウス血漿 ヌクレオシド C _{max} (1μmol/kgでの pmol/mL)	マウス血漿 ヌクレオシド AUC (1μmol/kgでの pmol.hr/mL)	マウス肝臓 TP C _{max} (1μmol/kgでの pmol/g)	マウス肝臓 TP AUC (1μmol/kgでの pmol.hr/g)
化合物 40ii ジアステレオマー 1	86	970	71	840
化合物 40ii ジアステレオマー 2	99	1300	34	560
化合物 40i ジアステレオマー 1	94	1400	520	6200
化合物 40i ジアステレオマー 2	64	1000	430	4400
化合物 202i ジアステレオマー 1	--	1700	--	8400
化合物 202i ジアステレオマー 2	--	1700	--	7200
化合物 202ii ジアステレオマー 1	--	--	160	1200
化合物 202ii ジアステレオマー 2	--	--	84	850
化合物 205i ジアステレオマー 1	--	1400	--	5600
化合物 205i ジアステレオマー 2	--	1700	--	6900

ND＝未決定；BLQ＝定量化限界未満。

【0438】

(実施例4A)

(CD-1マウスにおける単一経口用量後の血漿ヌクレオシド及び肝臓三リン酸の薬物動態)
(略語:)

Ms＝マウス；TP＝三リン酸。

【0439】

PEG 200中2mg/kg及び10mg/kg(用量容積1mL/kg及び5mL/kg)の単一経口用量の試験化合物2を9匹のCD-1雄マウスに投与した。5匹の未処置の動物を対照血漿及び肝臓の回収用に使用した。末期の血漿及び肝臓試料を、投与後4、12、及び24時間の時点毎に、3匹の動物か

ら回収した。肝臓標本を切開後すぐに全ての動物から回収した。液体窒素中で保存した凍結鉗子を用いて肝臓を凍結させた後に、切除した。

【0440】

血漿試料をヌクレオシドについてLC-MS/MSにより分析した。内部標準(IS)は、2'-MeG-D3又はチアブリドのいずれかであった。タンパク質沈殿及び抽出のために、各々の血漿試料(50 µL)をアセトニトリル中の500 µLの0.2%ギ酸と、20 µLの内部標準ワーキング溶液とで処理した。ボルテックス処理及び遠心分離後、500 µLの試料抽出物を新しいプレートに移し、N₂下、~28℃で乾燥させ、水中の75 µLの0.2%FAで再構成した。該抽出物を、Aq uasil C18カラムで、水及びアセトニトリル中の0.2%ギ酸の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたMDS Sciex API5000で検出及び定量した。校正範囲は、マウス血漿で0.500(LLQ)~200ng/mLであった。

【0441】

肝臓試料を活性種ヌクレオシド三リン酸についてLC-MS/MSにより分析した。三リン酸レベルを、(氷上で)既知の重量のマウス肝臓を4×容量の0.95Mトリクロロ酢酸(TCA)とともにホモジナイズすることにより検定した。内部標準溶液をホモジネートに添加し、次いで、20%水酸化アンモニウム溶液で中和し、500 µLの1%ギ酸を添加した。組織試料を弱陰イオン交換固相抽出(SPE)により抽出した。抽出後、溶出液を窒素下で蒸発させ、次いで、再構成した後、LC-MS/MSシステムに注入した。試料を、Luna NH₂カラムで、水及びアセトニトリル(70:30)中の酢酸アンモニウム(1mM~20mM及びpH 8.0~pH 10.0)の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたAPI4000で検出及び定量した。

【0442】

結果を下の表3に示す。

【表4】

表4A – マウス血漿及び肝臓薬物動態パラメータ

細胞	化合物 425 ジアステレオマー1	化合物 425 ジアステレオマー2
マウス血漿ヌクレオシド AUC (2mg/kg 用量後のpmol.hr/mL)	46	26
マウス肝臓 TP AUC (2mg/kg 用量後のpmol.hr/g)	3900	1900
マウス血漿ヌクレオシド AUC (10mg/kg 用量後のpmol.hr/mL)	130	75
マウス肝臓 TP AUC (10mg/kg 用量後のpmol.hr/g)	7500	2500

【0443】

(実施例4B)

(CD-1マウスにおける単一経口用量後の血漿ヌクレオシド及び肝臓三リン酸の薬物動態)
(略語:)

Ms = マウス; TP = 三リン酸;

【0444】

PEG 200中10mg/kg及び/又は2mg/kg(用量容積5mL/kg)の単一経口用量の試験化合物を9匹のCD-1雄マウスに投与した。5匹の未処置の動物を対照血漿及び肝臓の回収用に使用した。末期の血漿及び肝臓試料を、投与後4、12、及び24時間の時点毎に、3匹の動物から回収

した。肝臓標本を切開後すぐに全ての動物から回収した。液体窒素中で保存した凍結鉗子を用いて肝臓を凍結させた後に、切除した。肝臓試料のみを三リン酸レベルについて分析した。

【0445】

肝臓試料を活性種ヌクレオシド三リン酸についてLC-MS/MSにより分析した。三リン酸レベルを、(氷上で)既知の重量のマウス肝臓を4×容量の水中の0.95Mトリクロロ酢酸(TCA)とともにホモジナイズすることにより検定した。内部標準溶液をホモジネートに添加し、混合した。試料ホモジネートを16.1krpmで5分間遠心分離した。上清を96ウェルプレートに移し、LC-MS/MSシステムに注入した。試料を、Luna NH₂カラムで、水及びアセトニトリル(70:30)中の酢酸アンモニウム(1mM~20mM及びpH 8.0~pH 10.0)の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、被分析物に特異的なMRM転移を用いるタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたAPI4000で検出及び定量した。

【0446】

結果を下の表3に示す。

【表5】

表4B-マウス肝臓薬物動態パラメータ

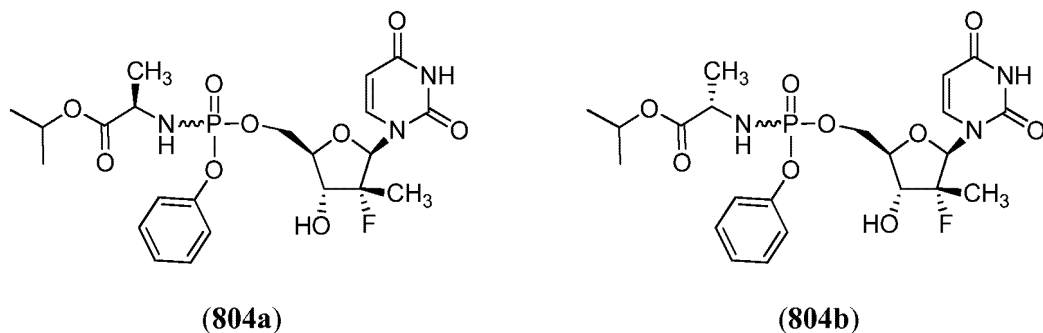
細胞	化合物 602b ジアステレオマー-1	化合物 602b ジアステレオマー-2	化合物 603a 単一ジアステレオマー	化合物 603b ジアステレオマー-1	化合物 603b ジアステレオマー-2
マウス肝臓 TP AUC (単一10mg/kg 用量後の 1μmol/kgでのpmol.hr/g)	5500	3600	120	110	---
単一2mg/kg 用量後の マウス肝臓 TP AUC (1μmol/kgでのpmol.hr/g)	4100	3200	---	---	---

【0447】

(実施例4C)

(CD-1マウスにおける単一経口用量後の血漿及び肝臓薬物動態)

【化175】



(略語:)

Ms = マウス; 2'-Me-2'-F-U = 2'-メチル-2'-フルオロウリジン; 2'-Me-2'-F-U TP = 2'-メチル-2'-フルオロウリジン三リン酸; 2'-F-2'-Me-G = 2'-フルオロ-2'-メチル-グアノシン。

【0448】

PEG 200中の804aの場合10mg/kg又は804bの場合25mg/kg(用量容積5mL/kg)の単一経口用

量の試験化合物を9匹のCD-1雄マウスに投与した。5匹の未処置の動物を対照血漿及び肝臓の回収用に使用した。末期の血漿及び肝臓試料を、投与後4、12、及び24時間の時点毎に、3匹の動物から回収した。肝臓標本を切開後すぐに全ての動物から回収した。液体窒素中で保存した凍結鉗子を用いて肝臓を凍結させた後に、切除した。

【0449】

血漿試料を2'-メチル-2'-フルオロウリジン(2'-Me-2'-F-U)についてLC-MS/MSにより分析した。内部標準(IS)は、D₃-2'-F-2'-Me-Gであった。タンパク質沈殿及び抽出のために、各々の血漿試料(50 µL)をアセトニトリル中の500 µLの0.2%ギ酸と、20 µLの内部標準ワーキング溶液とで処理した。ボルテックス処理及び遠心分離後、500 µLの試料抽出物を新しいプレートに移し、N₂下、~28℃で乾燥させ、水中の75 µLの0.2%FAで再構成した。該抽出物を、Aquasil C18カラムで、水及びアセトニトリル中の0.2%ギ酸の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたMDS Sciex API5000で検出及び定量した。較正範囲は、マウス血漿で0.500(LL0Q)~200ng/mLであった。モル濃度単位

10

【0450】

肝臓試料を活性種の2'-メチル-2'-フルオロウリジン三リン酸(2'-Me-2'-F-U TP)についてLC-MS/MSにより分析した。2'-Me-2'-F-U TPレベルを、(氷上で)既知の重量のマウス肝臓を4×容量の0.95Mトリクロロ酢酸(TCA)とともにホモジナイズすることにより検定した。内部標準溶液をホモジネートに添加し、次いで、20%水酸化アンモニウム溶液で中和し、500 µLの1%ギ酸を添加した。組織試料を弱陰イオン交換固相抽出(SPE)により抽出した。抽出後、溶出液を窒素下で蒸発させ、次いで、再構成した後、LC-MS/MSシステムに注入した。試料を、Luna NH₂カラムで、水及びアセトニトリル(70:30)中の酢酸アンモニウム(1mM~20mM及びpH 8.0~pH 10.0)の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ionspray(登録商標)インターフェースを備えたAPI4000で検出及び定量した。較正範囲は、マウス肝臓ホモジネートで10~10000pmol/mL(50~50000pmol/マウス肝臓1g)であった。

20

【0451】

結果を下の表5に示す。

【表6】

30

表4C – マウス血漿及び肝臓薬物動態パラメータ

細胞	化合物 (804a)		化合物 (804b)	
	Ia (R _P 異性体)	Ib (S _P 異性体)	ジアステレオマー 1 (S _P 異性体)	ジアステレオマー 2 (R _P 異性体)
マウス血漿 2'-Me-2'-F-U AUC (1µmol/kgでの pmol.hr/mL)	480	260	320	320
マウス肝臓 2'-Me-2'-F-U TP AUC (1µmol/kgでの pmol.hr/g)	3200	430	250	310

40

【0452】

(実施例5)

(カニクイザルにおける単一経口用量後の肝臓三リン酸及び血漿プロドラッグ及びヌクレオシドの薬物動態)

(略語:)

Mo = サル; TP = 三リン酸; AUC = 濃度曲線下面積。

【0453】

各々の化合物について、PEG 200中10mg/kgの単一経口用量(用量容積3mL/kg)をカニクイザルに投与した。未処置の動物を対照肝臓の回収用に使用した。血漿試料を、0.5、1、2、4、6、8、12、及び24時間で、化合物37のジアステレオマー2用に回収した。末期の肝臓

50

試料を、3匹の動物から、化合物37のジアステレオマー2については、投与後6、12、及び24時間の時点毎に、また、化合物44のジアステレオマー2については、投与後6時間で回収した。肝臓標本を切開後すぐに全ての動物から回収した。液体窒素中で保存した凍結鉗子を用いて肝臓を凍結させた後に、切除した。

【0454】

血漿試料をプロドラッグ及びヌクレオシドについてLC-MS/MSにより分析した。タンパク質沈殿及び抽出のために、各々の血漿試料(50 µL)を、アセトニトリル中の500 µLの0.2%ギ酸と、20 µLの適当な内部標準ワーキング溶液とで処理した。ボルテックス処理及び遠心分離後、500 µLの試料抽出物を新しいプレートに移し、N₂下、~28℃で乾燥させ、水中の75 µLの0.2%FAで再構成した。該抽出物を、Aquasil C18カラムで、水及びアセトニトリル中の0.2%ギ酸の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ion Spray(登録商標)インターフェースを備えたMDS Sciex API4000で検出及び定量した。

【0455】

肝臓試料に関連のあるヌクレオシド三リン酸についてLC-MS/MSにより分析した。三リン酸レベルを、(氷上で)既知の重量の肝臓を4×容量の0.95Mトリクロロ酢酸(TCA)とともにホモジナイズすることにより検定した。適当な内部標準溶液をホモジネートに添加し、次いで、20%水酸化アンモニウム溶液で中和し、500 µLの1%ギ酸を添加した。組織試料を弱陰イオン交換固相抽出(SPE)により抽出した。抽出後、溶出液を窒素下で蒸発させ、次いで、再構成した後、LC-MS/MSシステムに注入した。試料を、Luna NH₂カラムで、水及びアセトニトリル(70:30)中の酢酸アンモニウム(1mM~20mM及びpH 8.0~pH 10.0)の勾配系を用いて、クロマトグラフィー処理した。被分析物を、陽イオンモードのタンデム質量分析法により、Turbo Ion Spray(登録商標)インターフェースを備えたAPI4000で検出及び定量した。結果を下の表5に示す。

【表7】

表5- 血漿中のプロドラッグ及びヌクレオシド並びにカニクイザルの肝臓内のトリホスフェートの薬物動態

化合物	化合物 37 ジアステレオマー 2	化合物 40ii ジアステレオマー 2	化合物 40i ジアステレオマー 1
用量 (mg/kg)	10	10	10
用量正規化パラメータ ^a			
血漿プロドラッグ			
C _{max} (pmol/mL)	840	ND ^b	
T _{max} (hr)	4	ND	
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/mL)	4000	ND	
血漿ヌクレオシド			
C _{max} (pmol/mL)	51	ND	
T _{max} (hr)	4	ND	
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/mL)	650	ND	
肝臓内のヌクレオシドトリホスフェート			
C ₆ (pmol/g)	1500	120	270
C _{max} (pmol/g)	1700	ND	
T _{max} (hr)	12	ND	
AUC ₀₋₂₄ (pmol·hr/g)	29000	ND	

^a C_{max}, C₆ 及び AUC₀₋₂₄ データは、1 µmol/kg 用量に対して正規化されている

^b ND = 未決定

【0456】

(実施例6)

(カテプシンA(CatA)及び/又はカルボキシエステラーゼ1(CES1)によるD-アラニンプロドラッグの加水分解)

(序論)

HCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼは、ウイルスの生活環に必須であり、したがって、抗ウイルス療法の標的である。NS5Bの活性部位は、HCVの6つの遺伝子型間でよく保存されており、それゆえ、ヌクレオシド(ヌクレオチド)類似体は、遺伝子型全体に作用することができる。さらに、ヌクレオチド阻害剤は、通常、直接作用型抗ウイルス薬の他のクラスに交差抵抗性ではなく、HCVの非ヌクレオシド、プロテアーゼ、及び非構造タンパク質5A(NS5A)阻害剤と比べて、抵抗性へのより高い障害を有することでき、そのため、このクラスのHCV抗ウイルス薬は、HCV抗ウイルス療法の組合せにおいて有用なものとなっている。

10

【0457】

ヌクレオシド類似体は、通常、内在性ヌクレオシドの競合的阻害剤であり、複製中、新生HCV RNA鎖に取り込まれる時に、連鎖停止を介して作用し得る(Eldrupらの文献(2004)、C型肝炎ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼの阻害のためのプリンリボヌクレオシドの構造-活性関係性(Structure-Activity Relationship of Purine Ribonucleosides for Inhibition of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase.)), J. Med. Chem. 47: 2283-2295)。しかしながら、細胞に入った時に、ヌクレオシド類似体は、まず、活性型三リン酸種にリン酸化されなければならない(Gardelliらの文献(2009)、C型肝炎ウイルス感染の治療のための2'-C-メチルシチジンのホスホロアミデートプロドラッグ(Phosphoramidate prodrugs of 2'-C-methylcytidine for therapy of hepatitis C virus infection.)), J. Med. Chem. 52:5394-5407; Stein及びMooreの文献(2001)、ヌクレオシド類似体抗レトロウイルス薬のリン酸化:臨床医のための総説(Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians.)), Pharmacotherapy 21:11-34; Tomassiniらの文献(2005)、C型肝炎ウイルス複製に対する2'-置換ヌクレオシドの阻害効果はレプリコン細胞における代謝特性と相関する(Inhibitory effect of 2'-substituted nucleosides on hepatitis C virus replication correlates with metabolic properties in replicon cells.)), Antimicrob. Agents Chemother. 49:2050-2058; Murakamiらの文献(2007)、 β -D-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルシチジンの活性化及びC型肝炎ウイルスNS5B RNAポリメラーゼの阻害の機構(Mechanism of activation of β -D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase.)), Antimicrob. Agents Chemother. 51:503-509)。第一世代のヌクレオシド阻害剤の障害となったのは、細胞キナーゼによるヌクレオシドからヌクレオチド-リン酸(NMP)へのしばしば非効率的な変換であった(Gardelliらの文献(2009)、C型肝炎ウイルス感染の治療のための2'-C-メチルシチジンのホスホロアミデートプロドラッグ(Phosphoramidate prodrugs of 2'-C-methylcytidine for therapy of hepatitis C virus infection.)), J. Med. Chem. 52:5394-5407; Stein及びMooreの文献(2001)、ヌクレオシド類似体抗レトロウイルス薬のリン酸化:臨床医のための総説(Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians.)), Pharmacotherapy 21:11-34; Murakamiらの文献(2007)、 β -D-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルシチジンの活性化及びC型肝炎ウイルスNS5B RNAポリメラーゼの阻害の機構(Mechanism of activation of β -D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and inhibition of hepatitis C virus NS5B RNA polymerase.)), Antimicrob. Agents Chemother. 51:503-509)。

20

30

40

【0458】

第二世代のヌクレオシド類似体は、肝臓標的化ヌクレオチドプロドラッグとして設計されたものであり、これは、ヌクレオシドを一リン酸プロドラッグとして送達することによって、活性種への律速的NMP変換を迂回する。GS-7977と同様、Z4及びZ2は、2'修飾UTP代謝物によるHCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼの阻害によって作用するピリミジンヌクレオチドプロドラッグである。

【0459】

50

ヌクレオチド類似体の細胞内代謝(同化)は、その抗ウイルス活性にとって極めて重要である。ヌクレオチドプロドラッグの代謝の第一段階は、細胞酵素によるプロドラッグ部分の除去と、それに続く、親ヌクレオシド(ヌクレオチド)類似体から生体活性代謝物である5'-三リン酸形態への連続的リン酸化のための、宿主細胞キナーゼによるヌクレオシド-リン酸類似体の活性化である。プロドラッグ部分の除去は、多くの場合、様々な細胞酵素の連続的な又は独立した作用を伴う。

【0460】

インビボにおいて、Z4及びZ2は、薬物代謝物の肝臓:血漿比が高く、効率的に肝臓に標的化されるように思われる。両プロドラッグは、マウス及びサルの肝臓ですぐに三リン酸(TP)代謝物に変換され、GS-7977よりも多くのTPを産生する。Z4及びZ2のTP誘導体は、野生型HCV NS5B酵素を、インビトロで、マイクロモル以下の IC_{50} 値で選択的に阻害する。しかしながら、遺伝子型1b HCVレプリコンを保有するヒト肝癌細胞株(Huh-7)で試験したとき、Z4及びZ2は、ほとんどが不活性であり、レプリコン複製を阻害しなかった($EC_{50} > 50 \mu M$)。Z4及びZ2のインビトロでの抗ウイルス不活性は、Huh-7レプリコン細胞がプロドラッグ部分を代謝することができないことを反映するものと考えられる。

10

【0461】

GS-7977活性化の第一段階は、カテプシンA(CatA)及び/又はカルボキシルエステラーゼ1(CES1)によるカルボキシルエステルの加水分解を含む(Saboulardらの文献(2009)、スタブジン及びジドブジンのホスホロアミデートトリエステルプロドラッグの活性化経路の特徴付け(Characterization of the Activation Pathway of Phosphoramidate Triester Prodrugs of Stavudine and Zidovudine.)、Molecular Pharmacology. 56:693-704; Murakamiらの文献(2010)、PSI-7851及びそのジアステレオ異性体PSI-7977の活性化の機構(Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977)、JBC, 285(45):34337-34347; Sofiaらの文献(2010)、C型肝炎ウイルスの治療のための新規プリンヌクレオチドプロドラッグ、PSI-35366の発見(Discovery of PSI-35366, a novel purine nucleotide prodrug for the treatment of hepatitis C virus.)、J Med Chem. 53:7202-7218)。CES1は、Huh-7レプリコン細胞で低発現していると報告されているので、CatAが、これらの細胞でGS-7977を加水分解する主要な酵素であると思われる(Murakamiらの文献(2010)、PSI-7851及びそのジアステレオ異性体PSI-7977の活性化の機構(Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977)、JBC, 285(45):34337-34347)。

20

30

【0462】

(方法)

この実施例では、CatA及びCES1を用いた、2種のD-ala-McGuiganプロドラッグであるZ2(2'-Cl、2'-MeUMP、ジアステレオ異性体 R_p)及びZ4(2'-F、2'-MeUTP、ジアステレオ異性体 R_p)の加水分解を、L-ala-McGuiganプロドラッグであるY1(2'-MeUTP、 S_p 立体異性体)、GS-7977(X_1 、ジアステレオ異性体 S_p)、及びPSI-7976(X_2 、ジアステレオ異性体 R_p)の活性化と比較した。

【0463】

CatA、カテプシンL(CatL)、及びCES1は、R & D Systems(Minneapolis, MN)から購入した。酵素的加水分解反応の前に、CatAを製造元の説明書に従って活性化した。簡潔に述べると、CatA($0.05 \mu g/\mu L$)を、CatL($0.005 \mu g/\mu L$)とともに、 $37^\circ C$ で30分間、5mM DTTを含む25mM MES pH 6.0中でインキュベートした。CatL特異的阻害剤E64($10 \mu M$)を添加することにより、反応を停止させた。

40

【0464】

CatAアッセイを $37^\circ C$ で実施した。反応混合物は、25mM MESバッファーpH 6.0、100mM NaCl、4mM DTT、及び $100 \mu M$ の化合物を含んでいた。活性化したCatA酵素を $0.005 \mu g/\mu L$ の最終濃度まで添加することにより、反応を開始させた。インキュベーションから0.5分、3時間、及び18時間後に、 $100 \mu L$ のアリコートを採取した。試料を等容量の氷冷メタノールと混合することにより、反応を停止させ、分析のためにHPLCにかけた。

【0465】

50

CES1アッセイを、37℃で、50mM Tris/HClバッファーpH 7.5及び100 μ Mの化合物を含む反応混合物中で実施した。CES1を0.01 μ g/mLの最終濃度まで添加することにより、反応を開始させた。インキュベーションから0.5分、3時間、及び21時間後に、100 μ Lのアリコートを採取し、100 μ lの氷冷メタノールと混合することにより、反応を停止させた後、HPLC分析した。

【0466】

試料を、5 μ C-18、4.6×250mm Phenomenex(登録商標) Columbusカラム(Phenomenex US A, CA)を用いるHPLCにより分析した。移動相は、バッファーA(5mMリン酸二水素テトラブチルアンモニウムpH 6.3を含む、25mMリン酸カリウム)及びバッファーB(100%メタノール)からなっていた。HPLC勾配条件を表6に示す。

【表8】

表6

時間(分)	% A	% B	流速(mL/分)
0	100	0	1
15	70	30	1
30	50	50	1
65	50	50	1
70	95	5	1

【0467】

(結果)

表7に示すように、CatAとCES1はどちらもGS-7977及びそのジアステレオ異性体PSI-7076を加水分解した。しかしながら、CatAは、GS-7977(S_p 立体配置)をその R_p ジアステレオ異性体よりも10倍効率的に切断し、一方、CES1は、 R_p ジアステレオ異性体PSI-7976を優先的に加水分解した。これらの結果は、文献とよく一致している(Murakamiらの文献(2010)、PSI-7851及びそのジアステレオ異性体PSI-7977の活性化の機構(Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977)、JBC, 285(45):34337-34347)。

10

20

30

【表 9】

表 7

化合物	参照番号	S_P / R_P	EC_{50} , (μM)	Huh-7 pmol*hr/ 10^6 細胞AUC ₀₋₇₂	肝臓 TP pmol*hr/g	CatA	CES1
GS-7977 L-Ala- 2'F,2'MeUTP	X1	S_P	0.25	63555	250	18hで 100%	12%/3h; 15%/21h
PSI-7976 L-Ala- 2'F,2'MeUTP	X2	R_P	2.08	6527	310	18hで 10%	56%/3h; 94%/21h
L-Ala- 2'MeUTP	Y1	S_P	0.17	63740	420	3hで100	試験せず
D-Ala- 2'Cl,2'MeUTP	Z1	S_P	7		4400	0%	21hで 4.5%
	Z2	R_P	5.9;14;47	436.9	6200	0%	3hで23% ;21hで 49%
D-Ala- 2'F,2'MeUTP	Z3	S_P	17		430	0%	0%
	Z4	R_P	>50	720.4	3200	0%	3hで10% ;21hで 26%

【0468】

対照的に、CatAは、試験したD-Ala-プロドラッグのいずれも加水分解することができなかった。しかしながら、Z2とZ4はどちらもCES1によってプロセッシングされた。

【0469】

Huh-7レプリコン保有細胞は、CES1をほとんど又は全く発現しないことが分かっているので、CatAが、これらの細胞でGS-7977を加水分解する主要な酵素である(Murakamiらの文献(2010)、PSI-7851及びそのジアステレオ異性体PSI-7977の活性化の機構(Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977)、JBC, 285(45):34337-34347)。CatAがD-Ala-プロドラッグのZ2及びZ4を活性化することができないことは、これらの化合物のHuh-7レプリコン保有細胞における不活性を説明し得るが、それは、インビトロ活性の欠如が、Huh-7レプリコン細胞における活性TP部分の低産生を反映していると考えられるからである。

【0470】

インビボにおいて、肝臓でのCES1の高発現は、高い触媒効率及び他の肝臓酵素の関与の可能性とともに、Z2及びZ4からそれらの対応する三リン酸代謝物への効率的な変換をもたらすように思われる。

【0471】

本明細書に引用した全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あたかも各々の個々の刊行物、特許、又は特許出願が、引用により組み込まれることが具体的かつ個別的に示されるかのように、引用により本明細書中に組み込まれる。特許請求された主題は、様々な実施態様に関して記載されているが、当業者であれば、その精神から逸脱することなく、様々な修正、置換、省略、及び変更を行い得ることを理解するであろう。したがって、特許請

求された主題の範囲は、その等価物を含む、以下の特許請求の範囲の範囲によってのみ限定されることが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 H	19/14	(2006.01)	C 0 7 H 19/14
A 6 1 K	31/706	(2006.01)	A 6 1 K 31/706
A 6 1 K	31/708	(2006.01)	A 6 1 K 31/708
A 6 1 K	31/7072	(2006.01)	A 6 1 K 31/7072
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)	A 6 1 K 31/7076
A 6 1 K	31/7064	(2006.01)	A 6 1 K 31/7064

(31)優先権主張番号 61/711,131
 (32)優先日 平成24年10月8日(2012.10.8)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/716,874
 (32)優先日 平成24年10月22日(2012.10.22)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/726,521
 (32)優先日 平成24年11月14日(2012.11.14)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/726,522
 (32)優先日 平成24年11月14日(2012.11.14)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/739,509
 (32)優先日 平成24年12月19日(2012.12.19)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/772,325
 (32)優先日 平成25年3月4日(2013.3.4)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/792,131
 (32)優先日 平成25年3月15日(2013.3.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/807,249
 (32)優先日 平成25年4月1日(2013.4.1)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/807,268
 (32)優先日 平成25年4月1日(2013.4.1)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/807,266
 (32)優先日 平成25年4月1日(2013.4.1)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 アリステア ジェームス スチュアート
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 7 3 リンコルン オールド スドブリ ロード
 2 8
 (72)発明者 アデル エム. ムーサ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 0 3 バーリントン ニューブリッジ アベニュー
 3 4

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2006/0241064 (US, A1)
国際公開第2012/040126 (WO, A1)
特表2010-532747 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY (STN)