

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-525905

(P2019-525905A)

(43) 公表日 令和1年9月12日 (2019.9.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	4 C 0 7 6
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-567034 (P2018-567034)	(71) 出願人	504391260
(86) (22) 出願日	平成29年6月23日 (2017.6.23)		エモリー ユニバーシティー
(85) 翻訳文提出日	平成31年2月13日 (2019.2.13)		アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 3 2 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/038963		, アトランタ, クリフトン ロード
(87) 国際公開番号	W02017/223421		1 5 9 9, エヌイー, 4 ティーエイ
(87) 国際公開日	平成29年12月28日 (2017.12.28)		チ フロア
(31) 優先権主張番号	62/354, 471	(74) 代理人	100092783
(32) 優先日	平成28年6月24日 (2016.6.24)		弁理士 小林 浩
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100139310
			弁理士 吉光 真紀
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 B型肝炎ウイルスの治療のためのホスホロアミデート

(57) 【要約】

開示されているのは、感染性疾患の治療のための化合物及び組成物、ならびにそのような疾患を治療する方法である。化合物及び組成物にはクレブジンの誘導体が含まれる。化合物及び組成物には別の抗ウイルス剤との併用でクレブジンの誘導体が含まれる。化合物及び組成物には、ラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジン、エンテカビルのホスホロアミデート、またはそれらの組み合わせとの併用でクレブジンの誘導体が含まれる。

【選択図】なし

Z は N または C R⁷ であり ;

U は O または S であり ;

W は C H₂ O、C D₂ O、C F₂ O、C H₂ C H₂ であり ;

Y は O または S であり ;

Y¹ は、O H、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり ;

Y² は、O H または B H₃⁻ M⁺ であり ;

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり ;

R² は、C l、B r、I、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、アルキル、アルケニル、プロパルギル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、アルコキシ、置換されたエテニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ホルミル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、アジド、チオール、ヒドロキシアミノ、または置換されたチオであり ;

10

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり ;

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり ;

20

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり ;

R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシであり ;

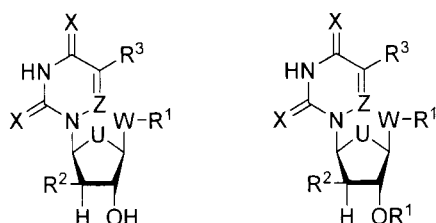
R⁷ は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである、前記組成物。

30

【請求項 2】

以下の式 :

【化 3】

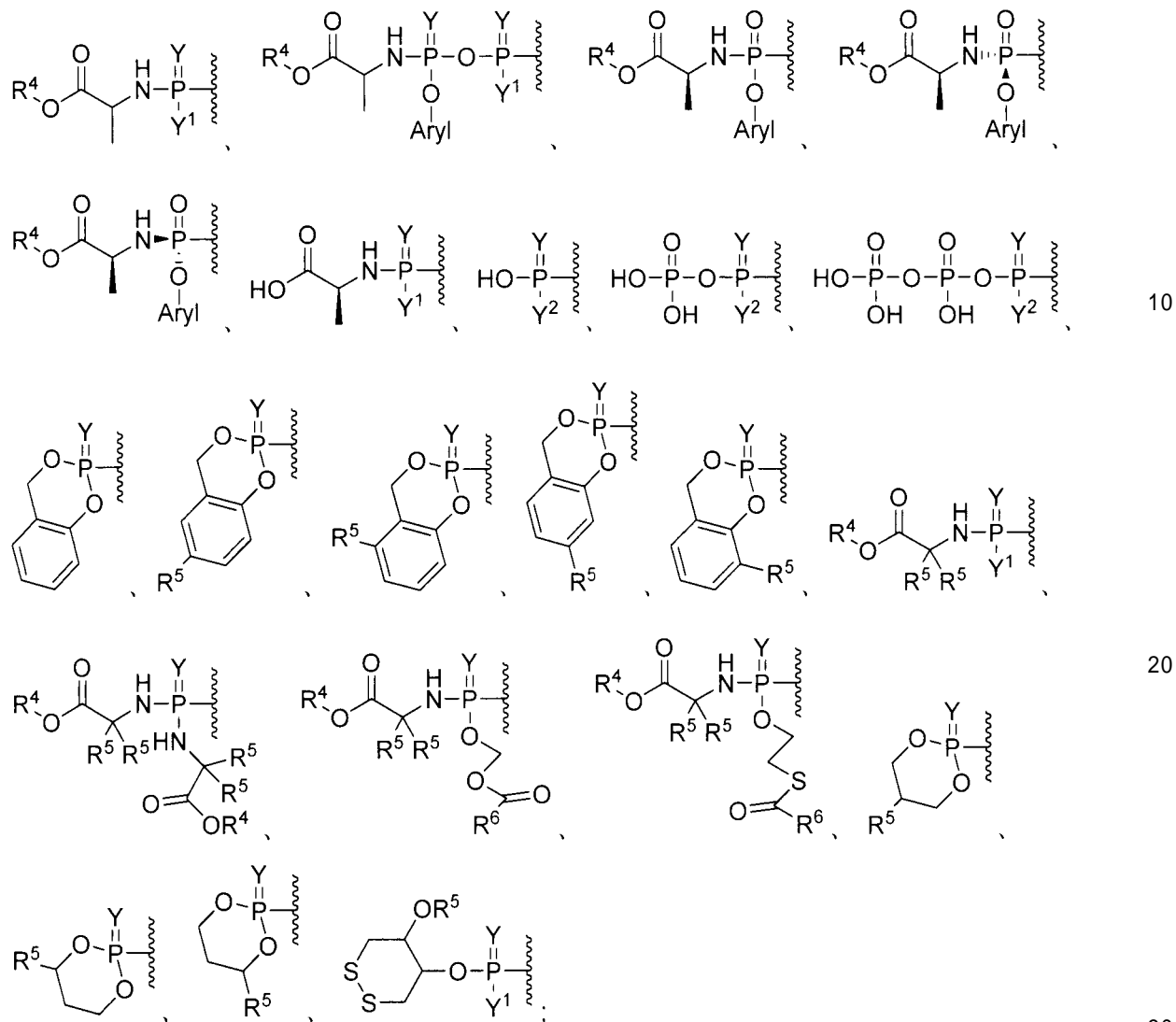


40

の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、式中、

各 R¹ は独立して水素であり、または式 :

【化 4】



の 1 つから選択され、

各 X は独立して、O または S であり；

Z は N または C R⁷ であり；

U は O または S であり；

W は、C D₂ O、C F₂ O、C H₂ C H₂ であり；

Y は O または S であり；

Y¹ は、O H、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

Y² は O H または B H₃⁻ M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R² は、F、O H、アルキニル、エチニルであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂

10

20

30

40

50

$_2$ アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロア
 リールであり；

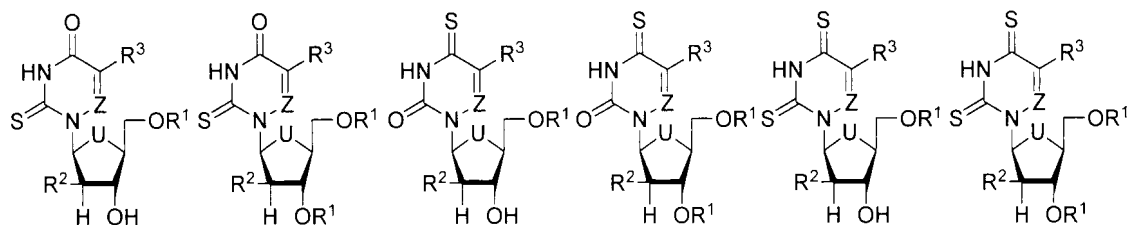
R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキ
 ル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオ
 キシであり；

R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル
 、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル
 、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、
 ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである、前記組成物。

【請求項 3】

以下の式：

【化 5】



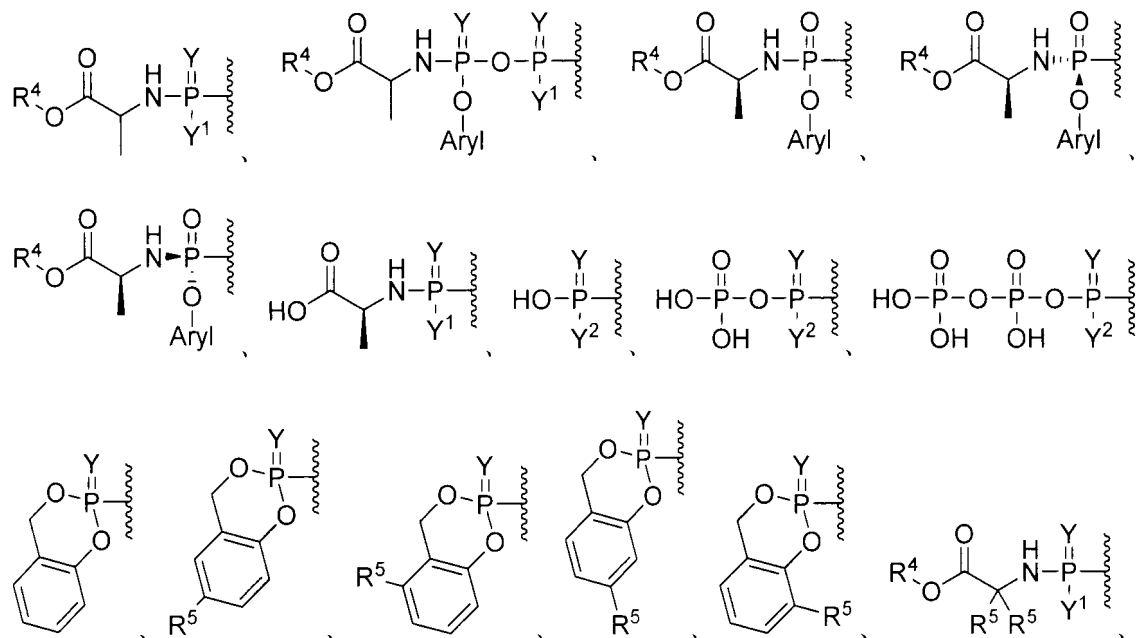
10

の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって
 、式中、

20

各 R^1 は独立して水素であり、または式：

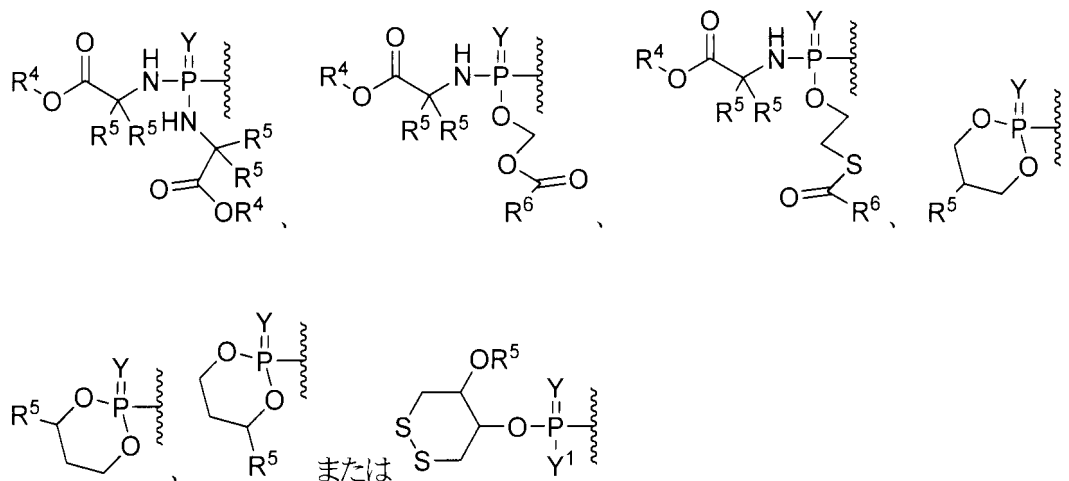
【化 6】



30

40

【化 7】



10

の 1 つから選択され、

Z は N または C R⁷ であり；

U は O または S であり；

Y は O または S であり；

Y¹ は、OH、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

20

Y² は OH または B H₃⁻ M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R² は、F、OH、アルキニル、エチニルであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

30

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルコキシであり；

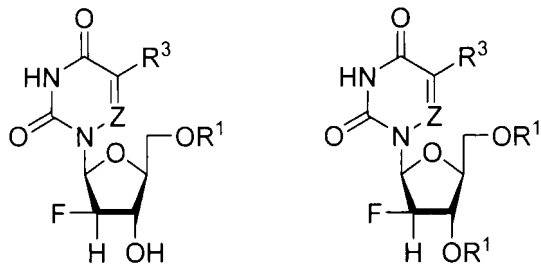
R⁷ は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである、前記組成物。

40

【請求項 4】

以下の式

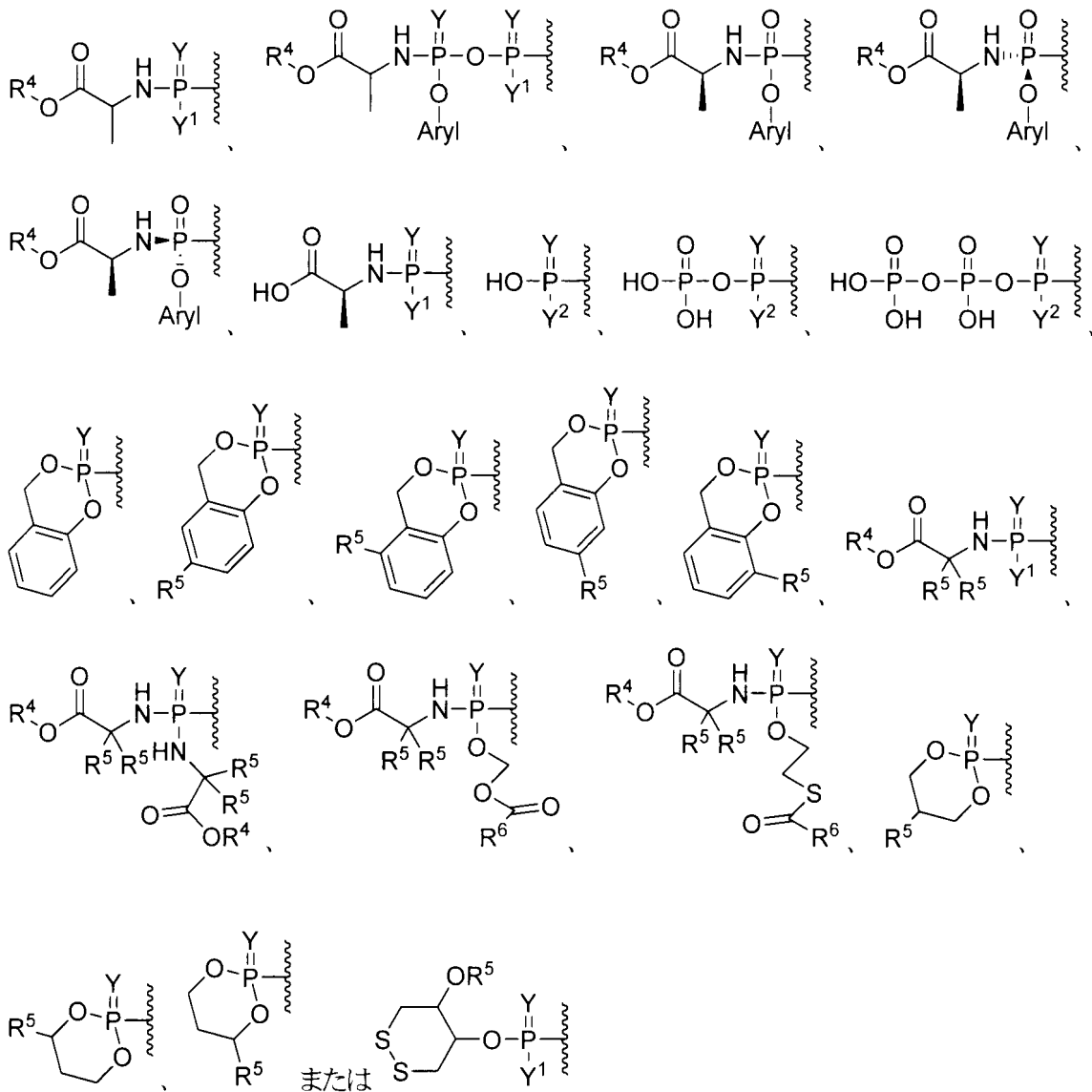
【化 8】



の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって 10
、式中、

各 R¹ は独立して水素であり、または式

【化 9】



の 1 つから選択され；

Z は N または C R⁷ であり；

Y は O または S であり；

Y¹ は、OH、O アリール、O アルキル、または B H₃ · M⁺ であり；

Y² は、OH または B H₃ · M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フ 50

エニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または4 - ブロモフェニルであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

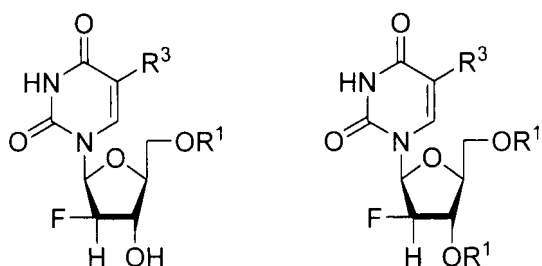
R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシであり；

R⁷ は、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである、前記組成物。

【請求項 5】

以下の式：

【化 10】



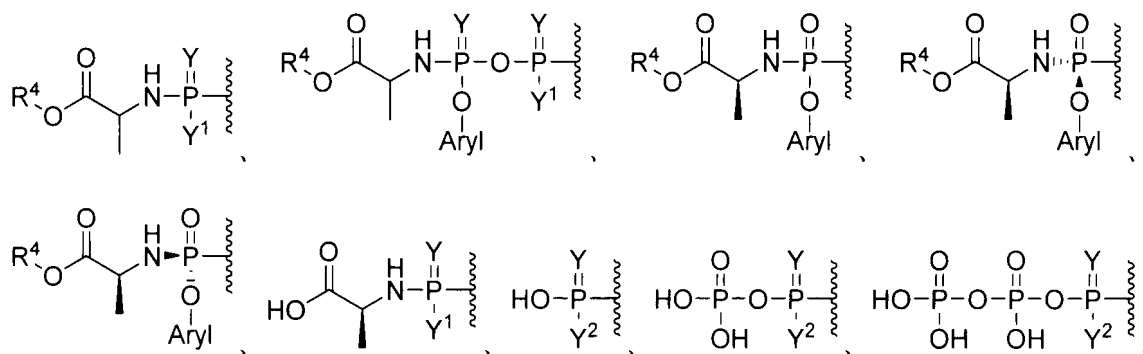
10

20

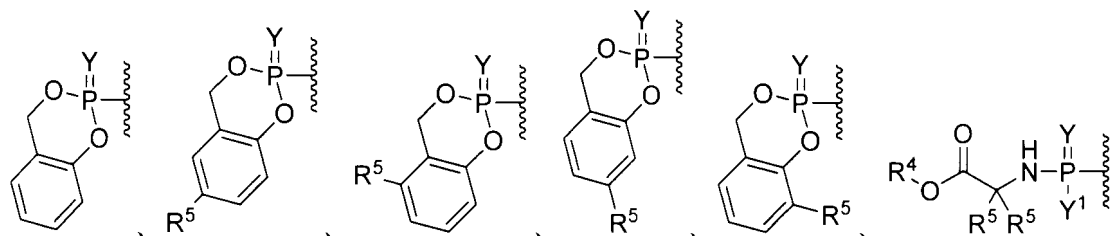
30

の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第2の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、式中、
各 R¹ は独立して、式：

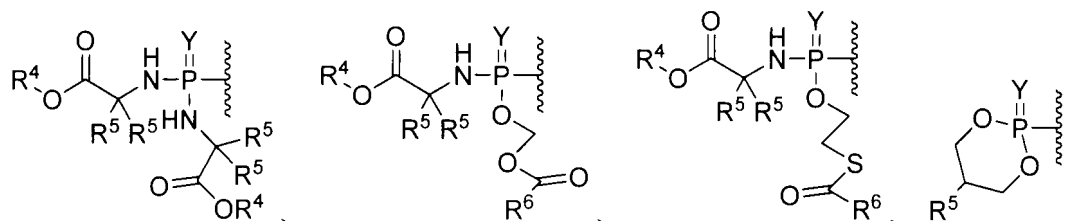
【化 1 1】



10



20



30

の 1 つから選択され；

Y は O または S であり；

Y¹ は、OH、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

Y² は、OH または B H₃⁻ M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R³ は、水素、重水素、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキ

40

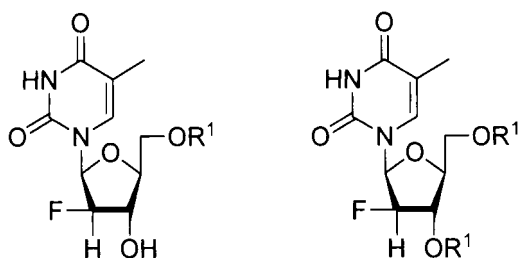
50

ル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシである、前記組成物。

【請求項 6】

以下の式：

【化 1 2】



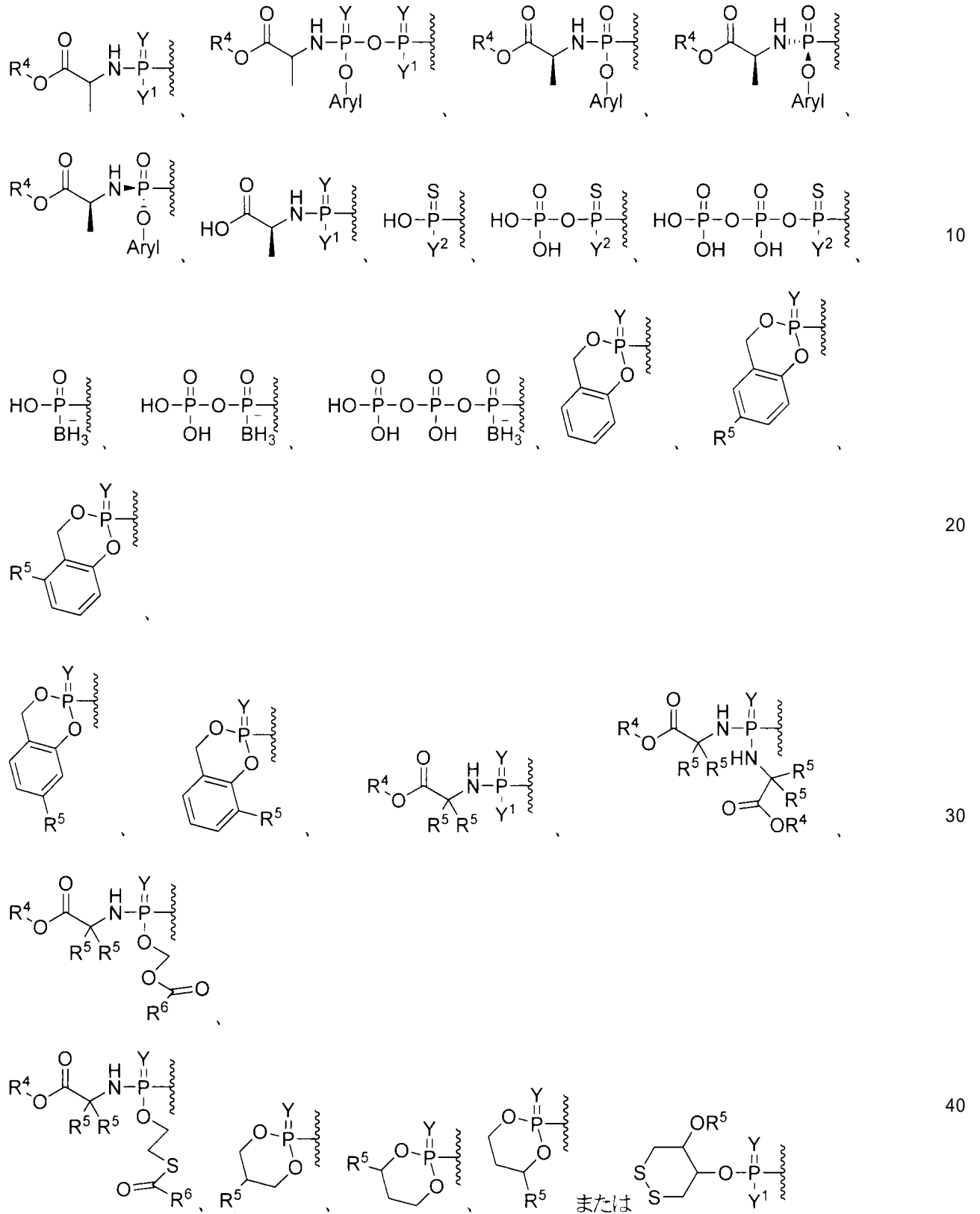
10

の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって

、
式中、

各 R¹ は独立して、式：

【化 1 3】



の 1 つから選択され；

Y は O または S であり；

Y¹ は、OH、O アリール、O アルキル、または BH₃・M⁺ であり；

Y² は、OH または BH₃・M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フ

ェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または4 - ブロモフェニルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

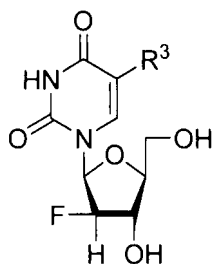
R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシである、前記組成物。

10

【請求項 7】

以下の式：

【化 1 4】



20

の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、式中、

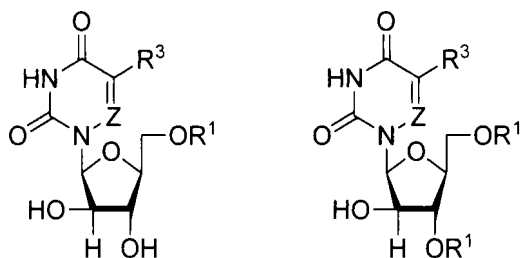
R³ は、重水素、フルオロメチル、ジフルオロメチル、C₃ - C₆ アルキル、プロパルギル、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、置換されたエチニルまたはヒドロキシメチルである、前記組成物。

【請求項 8】

以下の式：

30

【化 1 5】

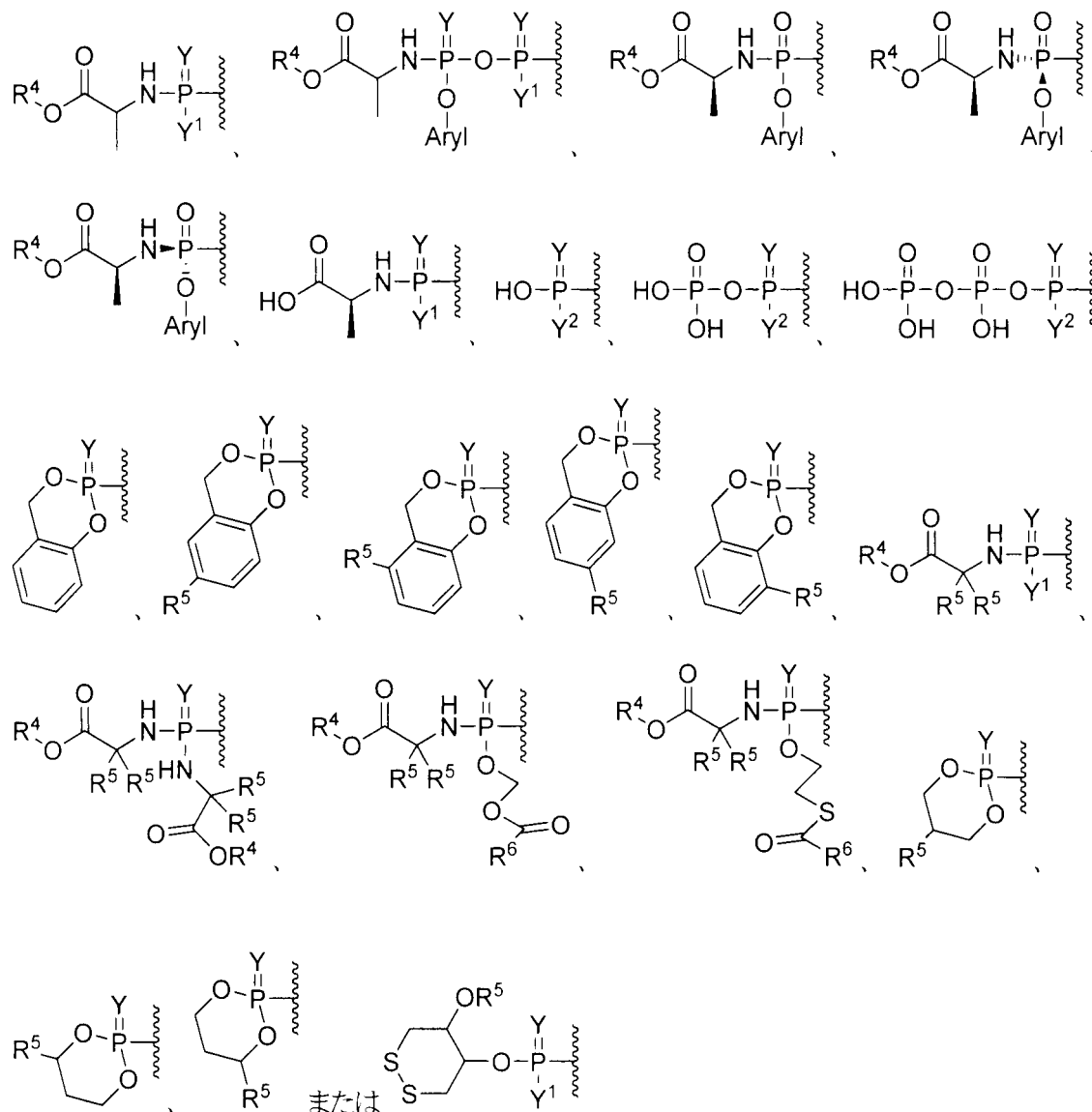


の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、式中、

各 R¹ は独立して、式：

40

【化 16】



10

20

30

の 1 つから選択され；

Z は N または C R⁷ であり；

Y は O または S であり；

Y¹ は、OH、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

Y² は、OH または B H₃⁻ M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

40

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、C₂ - C₆ アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロア

50

ルールであり；

R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシであり；

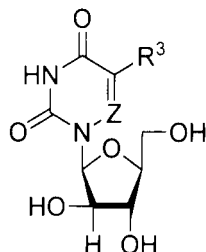
R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである、前記組成物。

【請求項 9】

以下の式：

10

【化 17】



の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、式中、

20

Z は N または CR^7 であり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、 $C_2 - C_6$ アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^7 は、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノであり；

30

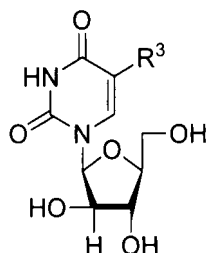
R^3 がメチルであり、 R^7 はメチルであることができない；且つ

R^3 が H であり、 R^7 はメチルであることができない、前記組成物。

【請求項 10】

以下の式：

【化 18】



40

の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、式中、

R^3 は、重水素、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、 $C_2 - C_6$ アルキル、アリル、置換されたアリル、プロパルギル、シアノ、ホル

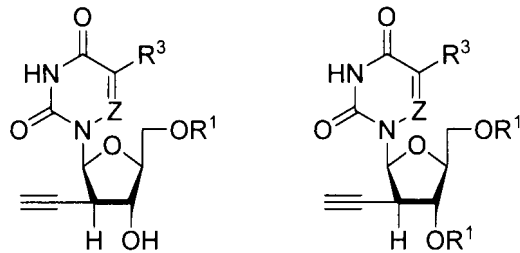
50

ミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルキニル、置換されたエチニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルである、前記組成物。

【請求項 11】

以下の式：

【化 19】



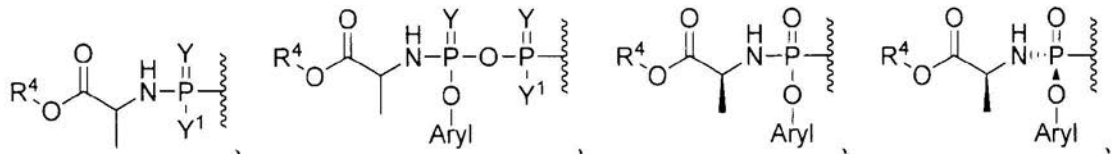
10

の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第2の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、

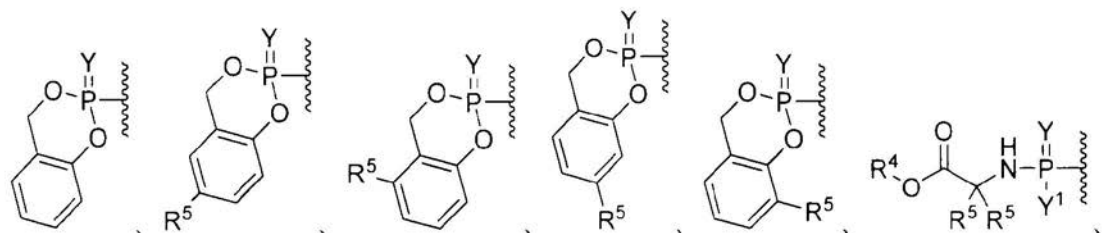
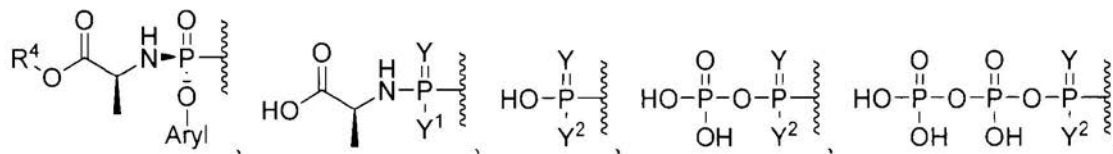
式中、

各 R¹ は独立して、式：

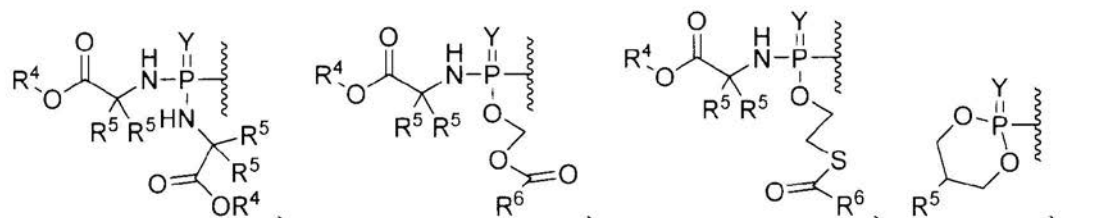
【化 20】



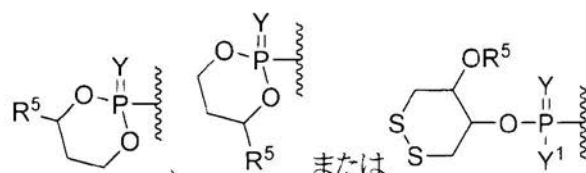
20



30



40



の1つから選択され；

ZはNまたはC R⁷であり；

50

Y は O または S であり；

Y¹ は OH、O アリール、O アルキル、または B H₃ - M⁺ であり；

Y² は OH または B H₃ - M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、C₂ - C₆ アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

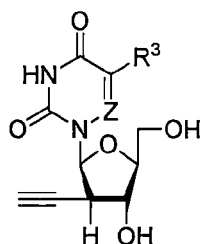
R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルコキシであり；

R⁷ は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである、前記組成物。

【請求項 12】

以下の式：

【化 21】



の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、
式中、

Z は N または C R⁷ であり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、C₂ - C₆ アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁷ は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノであり；

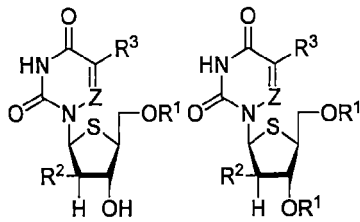
R⁷ が H であり、そのとき、R³ は H であることができない；且つ

R⁷ が H であり、そのとき、R³ はヒドロキシメチルであることができない、前記組成物

。【請求項 13】

以下の式

【化 22】



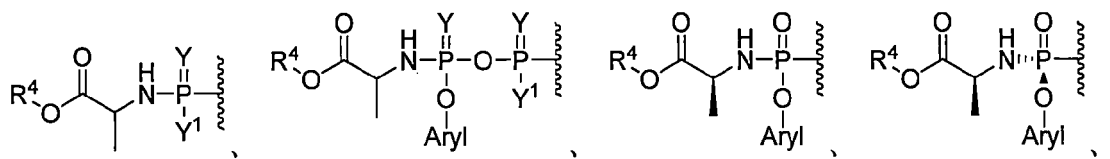
10

の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第2の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、

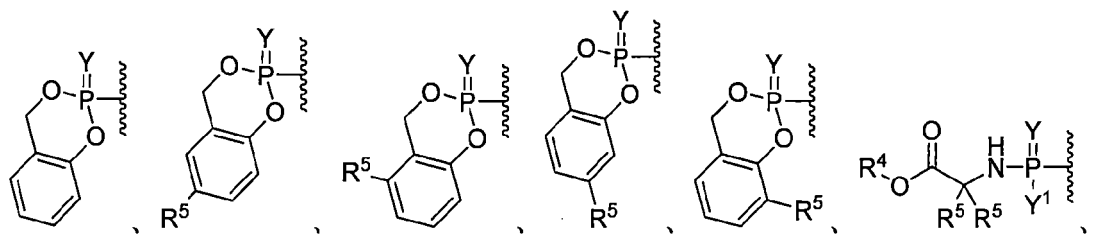
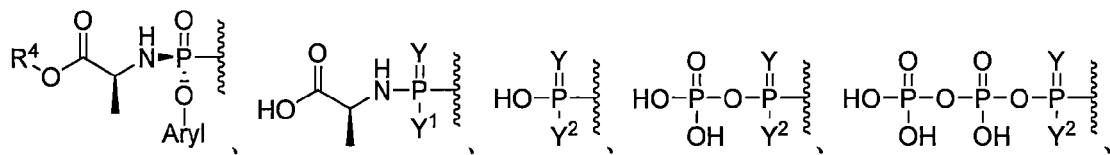
式中

各 R¹ は独立して、式：

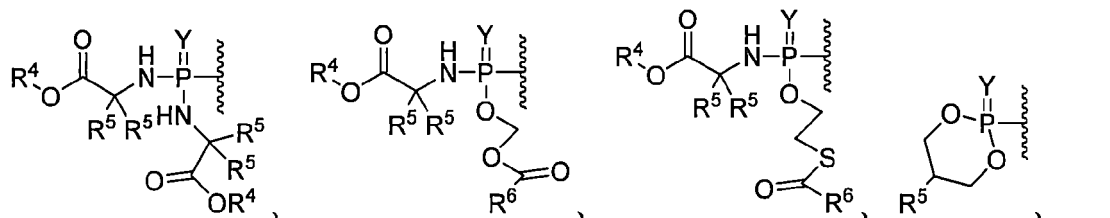
【化 23】



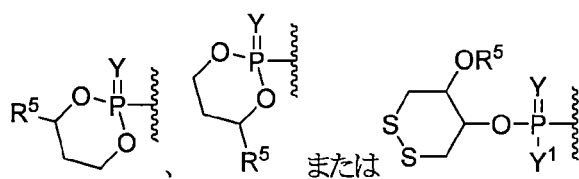
20



30



40



の1つから選択され；

Zは、NまたはC R⁷であり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OH、Oアリーール、Oアルキル、またはBH₃⁻M⁺であり；

50

Y^2 は、OH または $BH_3 \cdot M^+$ であり；

アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4-置換されたフェニル、4-クロロフェニル、または4-ブロモフェニルであり；

R^2 は、F、OH、アルキニル、エチニルであり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^4 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R^5 は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

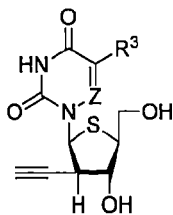
R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルコキシであり；

R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである、前記組成物。

【請求項 14】

以下の式：

【化 24】



の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第2の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、
式中、

Z は N または CR^7 であり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

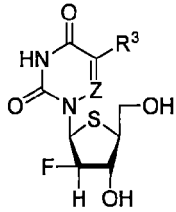
R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノであり、

R^3 が H であり、そのとき、 R^7 は H であることができない、前記組成物。

【請求項 15】

以下の式：

【化 2 5】



の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、
式中、

Z は N または C R⁷ であり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

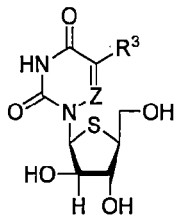
R⁷ は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノであり、

R³ がメチルであり、そのとき、R⁷ は H であることができない、前記組成物。

【請求項 1 6】

以下の式：

【化 2 6】



の化合物またはその薬学上許容できる塩と、第 2 の抗ウイルス剤とを含む組成物であって、
式中、

Z は N または C R⁷ であり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁷ は、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである、前記組成物。

【請求項 1 7】

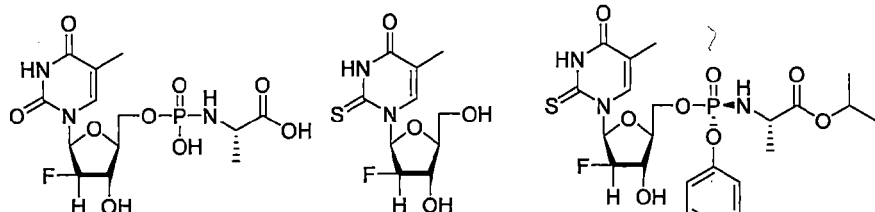
以下の式：

10

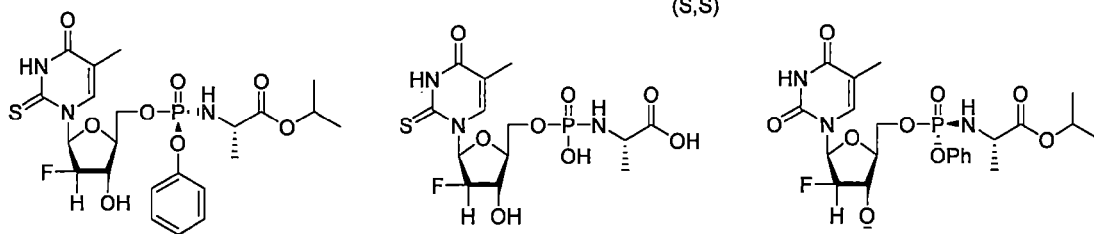
20

以下：

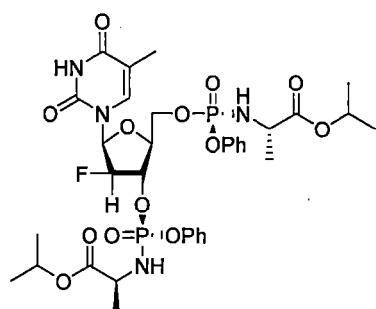
(S,R)



(S,S)



(S,R)



30

40

50

【化 2 9】



R¹ は水素である、または式：

【化 3 0】



40

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フ

フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または4 - ブロモフェニルであり；

R² は、D、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、アルコキシ、エテニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ホルミル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、アジド、チオール、ヒドロキシアミノ、または置換されたチオであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁₋₂₂ アルコキシ、C₁₋₂₂ アルキル、C₂₋₂₂ アルケニル、C₂₋₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁₋₂₂ アルコキシ、C₁₋₂₂ アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシである、前記組成物。

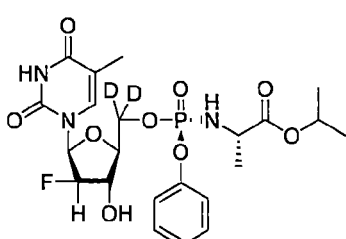
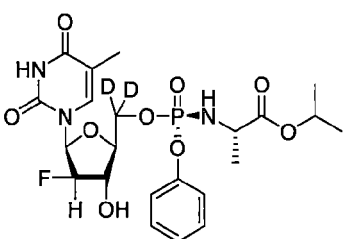
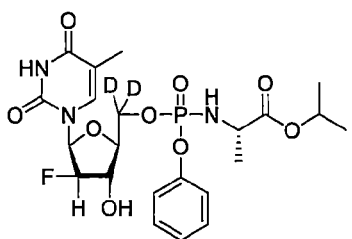
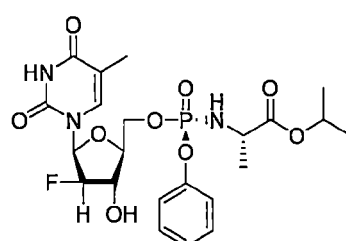
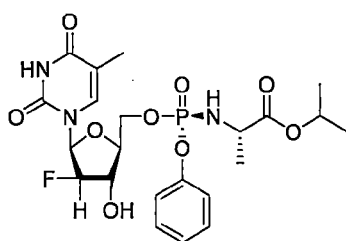
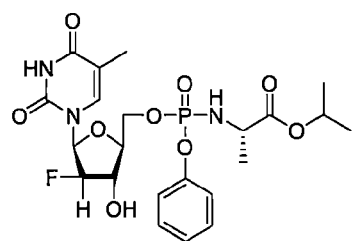
【請求項 20】

以下

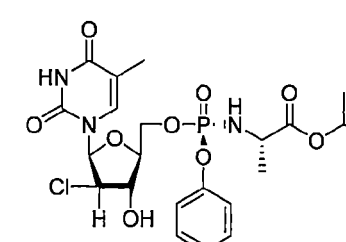
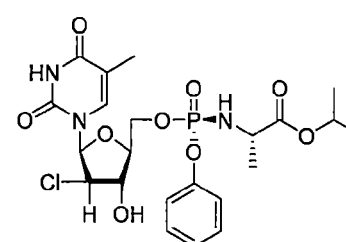
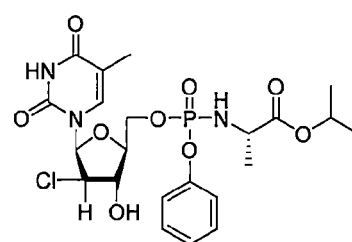
10

20

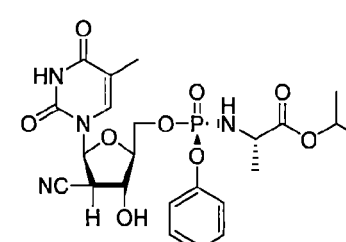
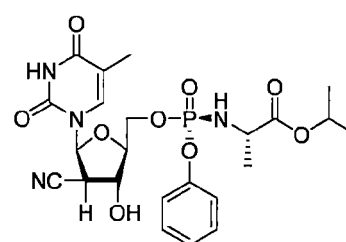
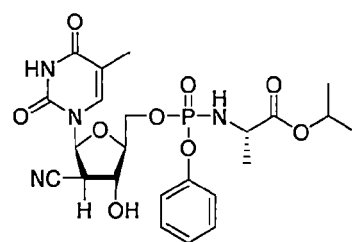
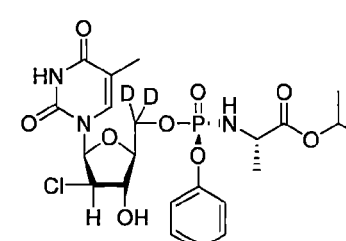
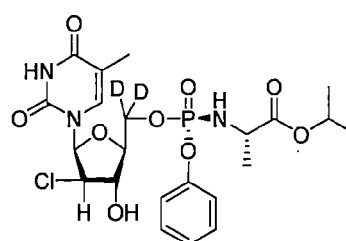
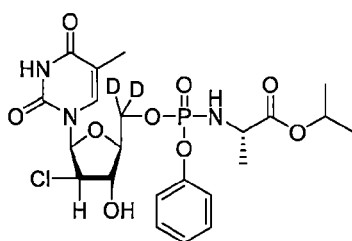
【化 3 1】



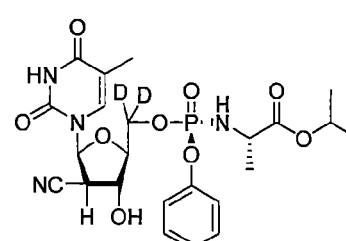
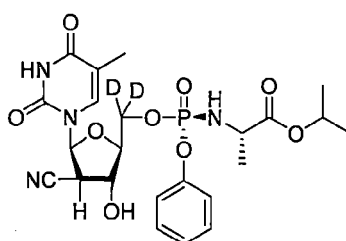
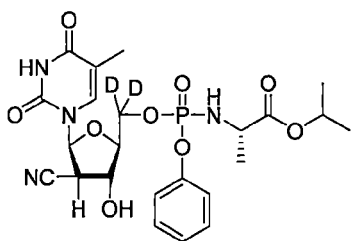
10



20

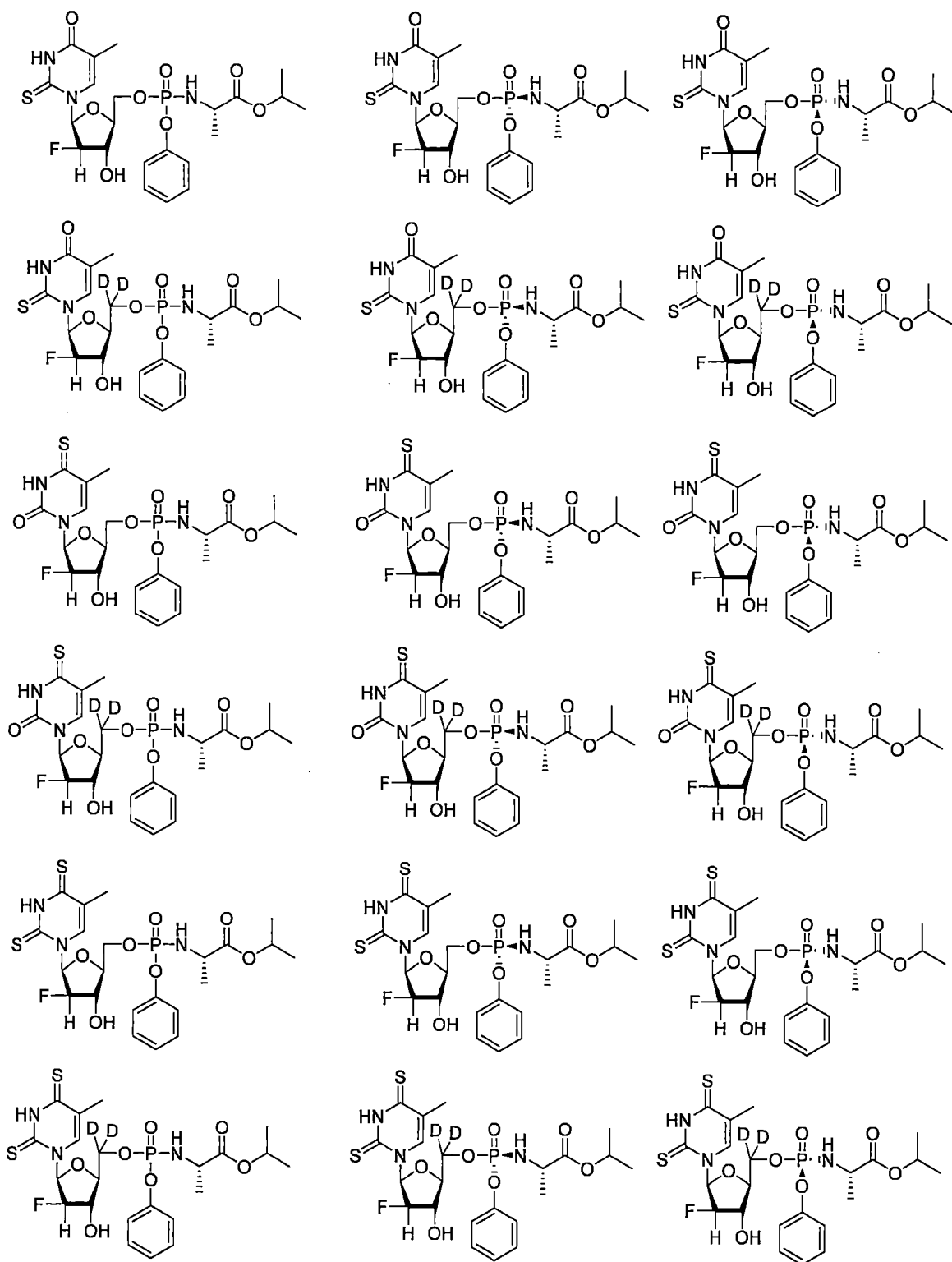


30

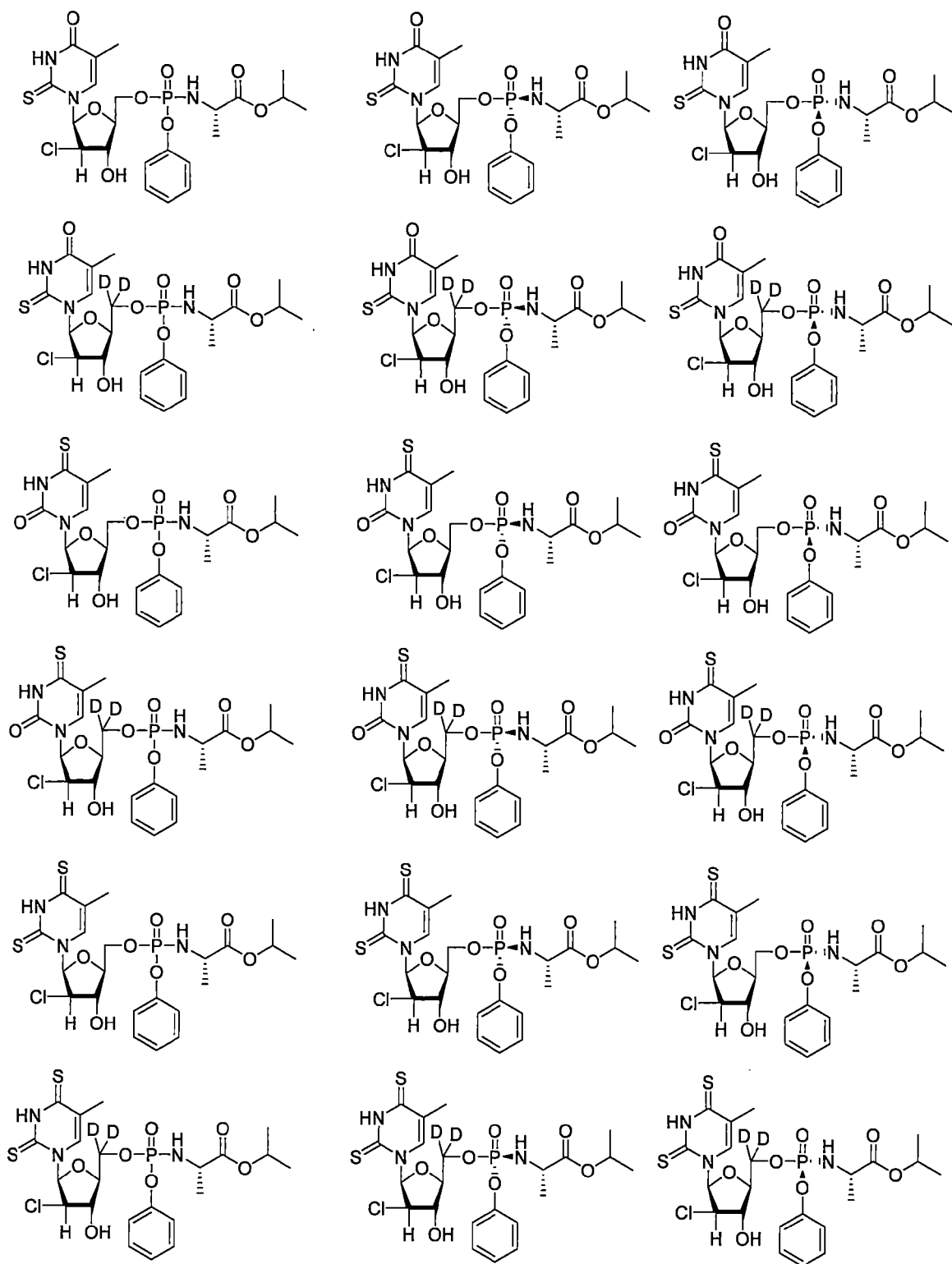


40

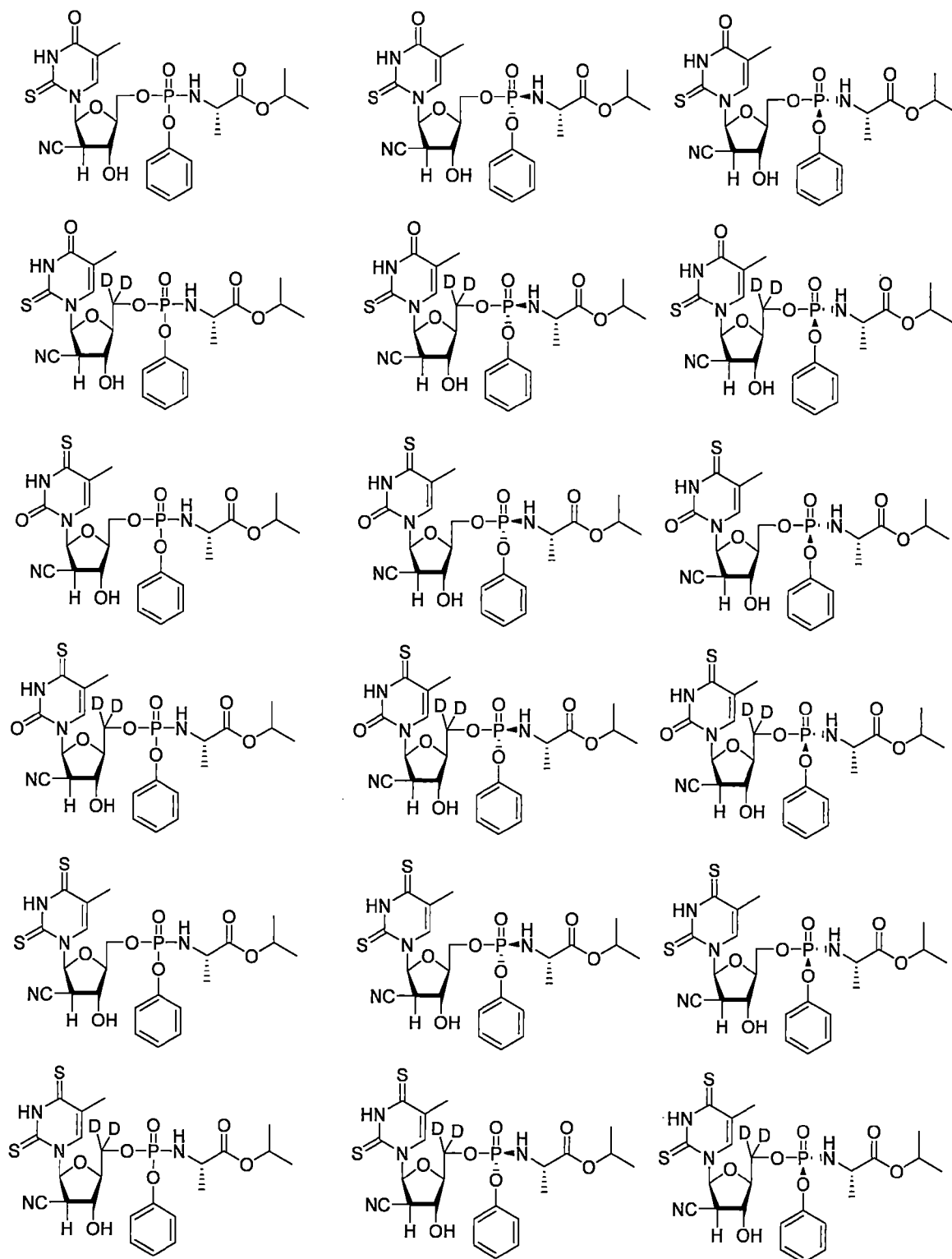
【化 3 2】



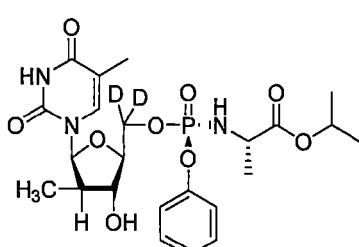
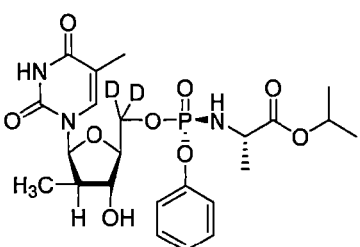
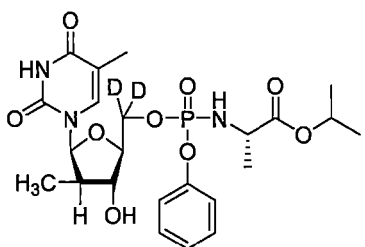
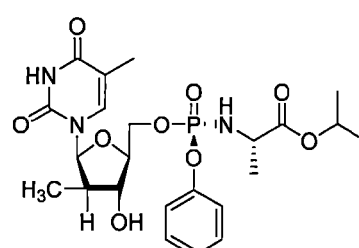
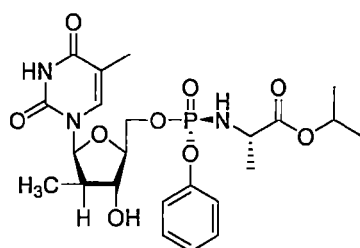
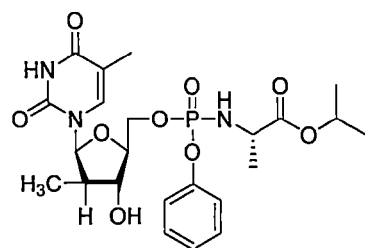
【化 3 3】



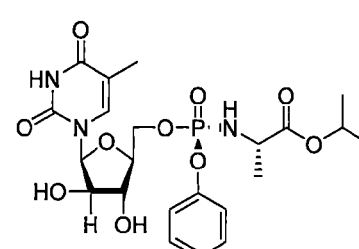
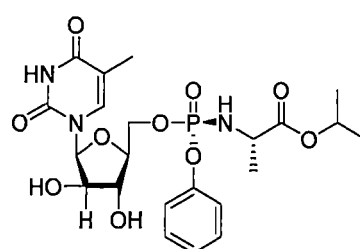
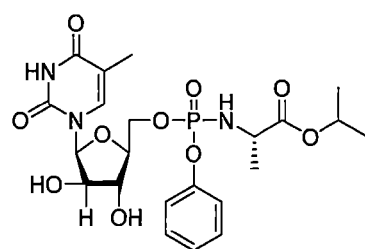
【化 3 4】



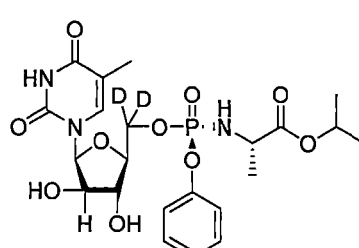
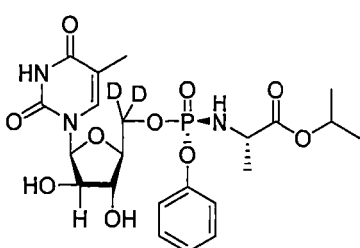
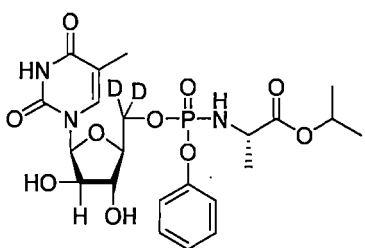
【化 3 5 - 1】



10

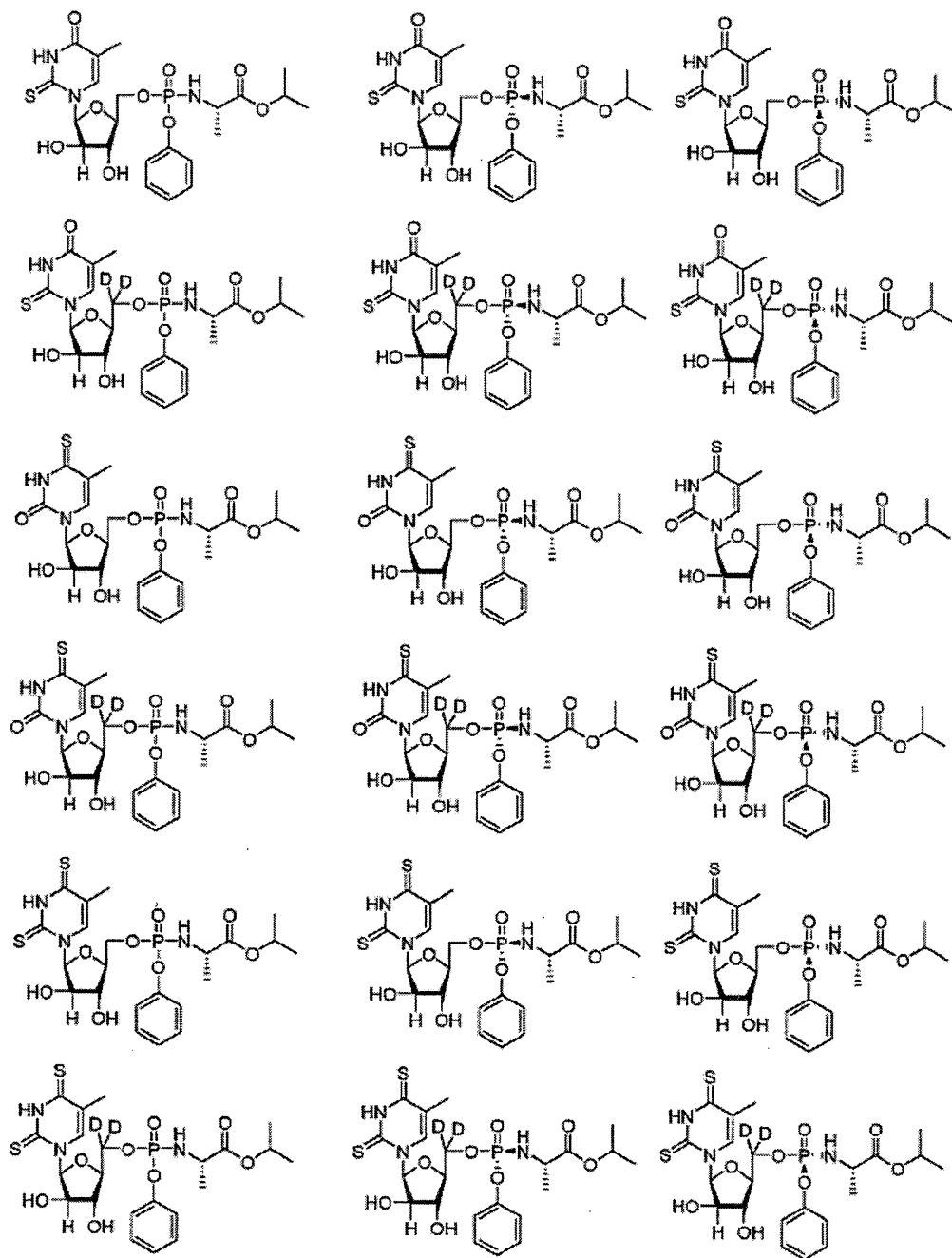


20



30

【化 3 5 - 2】

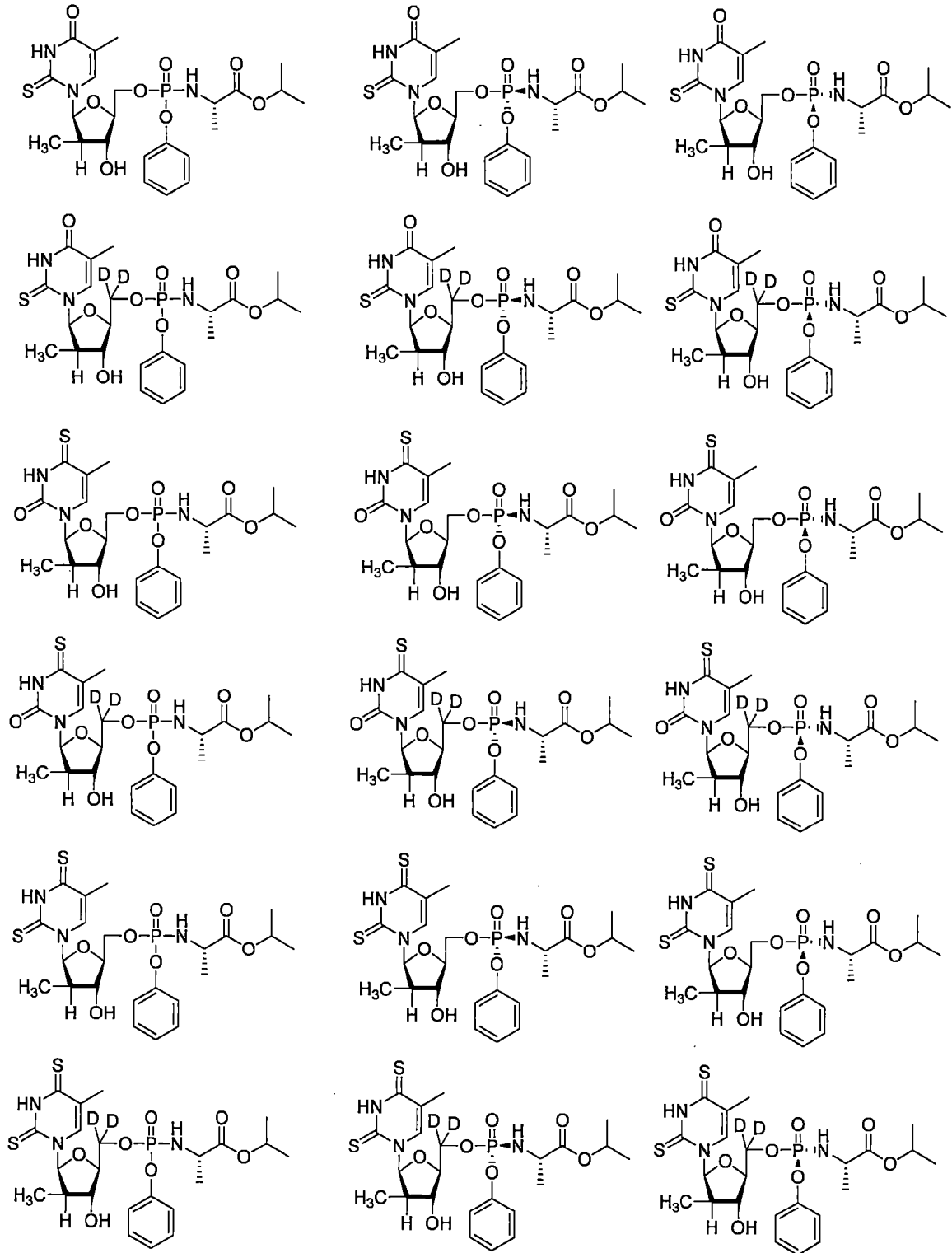


10

20

30

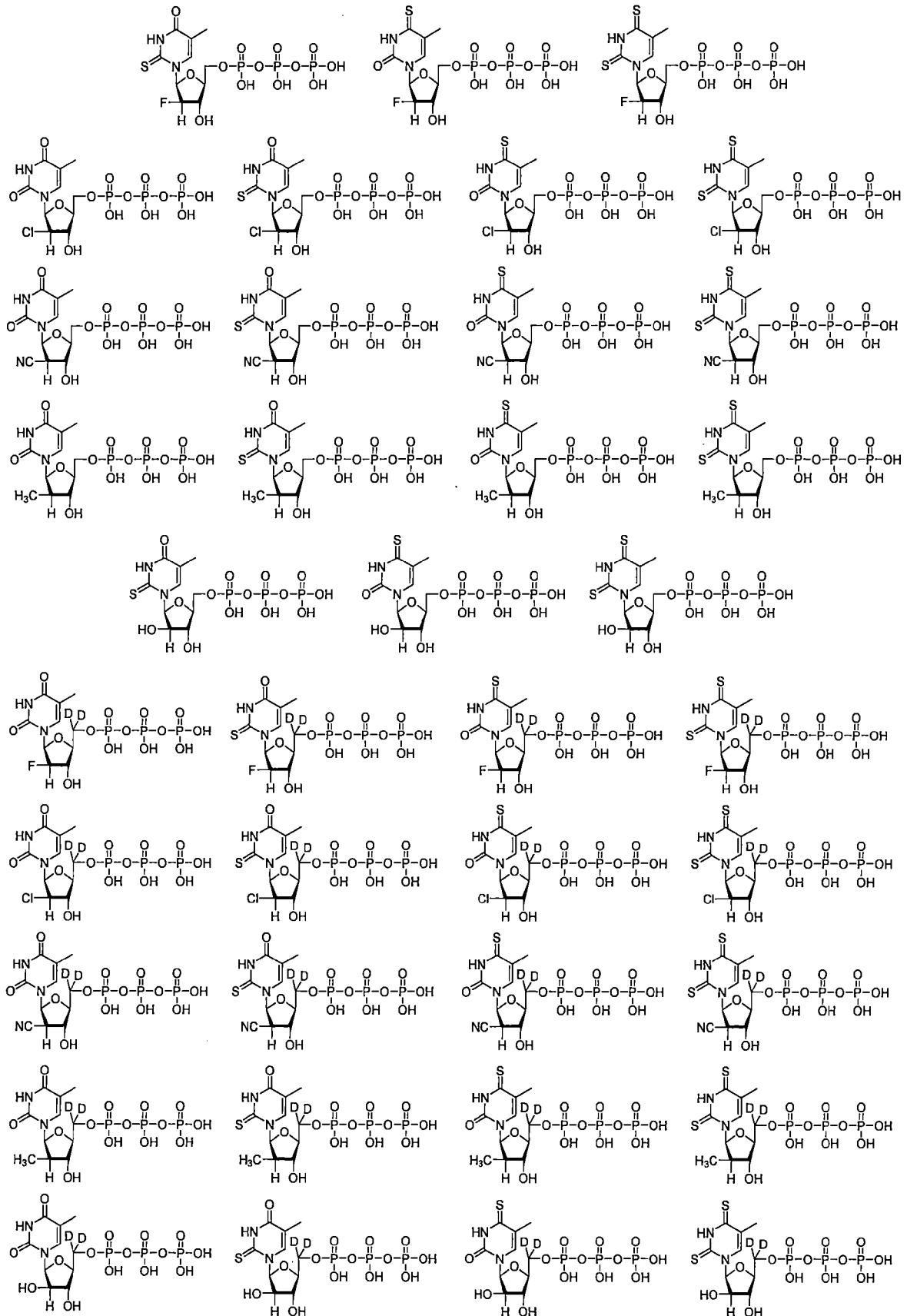
【化 3 6】



から選択される化合物またはその薬学上許容できる塩と、第2の抗ウイルス剤とを含む組成物。

【請求項 2 1】

【化 3 7】



から選択される化合物またはその薬学上許容できる塩と、第2の抗ウイルス剤とを含む組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容できる塩と、薬学上許容できるキャリアとを含む、ウイルス感染症の治療または予防のための医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記ウイルス感染症が DNA ウイルスを含む感染性因子によって引き起こされる請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記 DNA ウイルスがヘパドナウイルスを含む請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容できる塩と、薬学上許容できるキャリアとを含む、リボソーム組成物。

10

【請求項 2 6】

DNA ウイルスによって引き起こされる感染症を治療するまたは予防する方法であって、必要とする宿主に有効量の請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容できる塩を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 7】

前記 DNA ウイルスがヘパドナウイルスを含む請求項 2 6 に記載の方法。

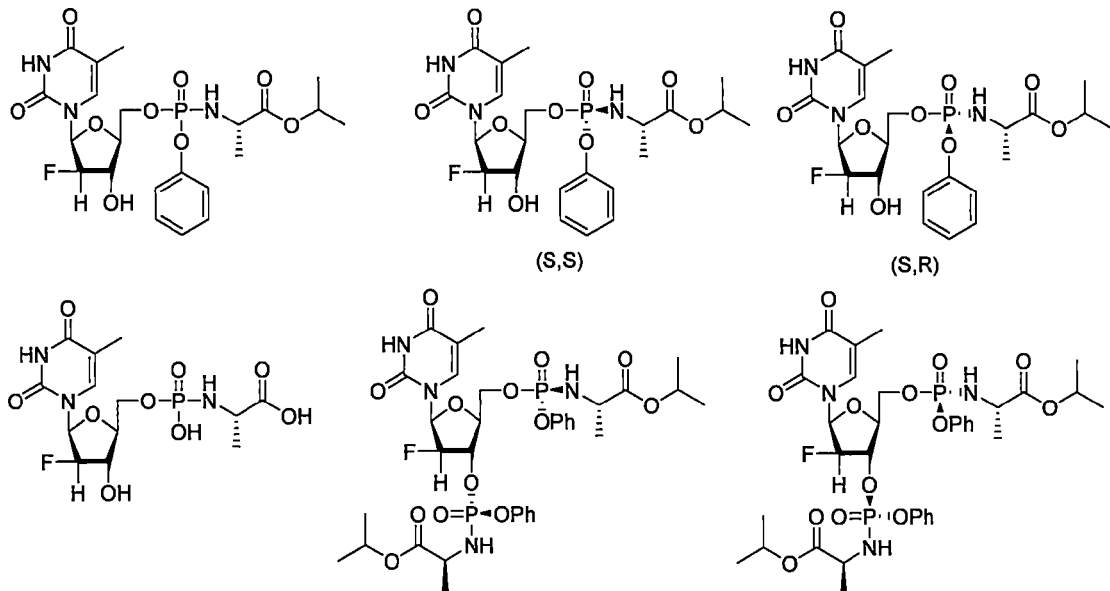
【請求項 2 8】

前記少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤が、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンブリジェン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビル、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、フォサムブレナビル、フォスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロン III 型、インターフェロン II 型、インターフェロン I 型、ラミブジン、ロビナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラビン、ネキサビル、オセルタミビル、ペグインターフェロンアルファ - 2 a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、テラプレビル、テルビブジン、テノフォビル、テノフォビルジソプロキシル、チブラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ピクリビロク、ビダラビン、ピラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、及びそれらの組み合わせから成る群から選択され、以下の化合物：

20

30

【化 3 8】



10

の 1 以上と共に投与される請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 29】

ウイルス感染症の治療または予防のための医薬組成物であって、
肝臓を標的とするように修飾されているラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テル
ビブジン、及びエンテカビルから成る群から選択される少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイル
ス剤との併用で請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の組成物またはその薬学上許容できる塩
と、薬学上許容できるキャリアとを含む、前記医薬組成物。

【請求項 30】

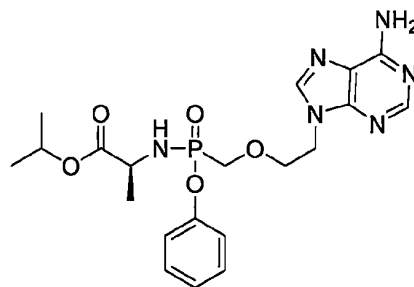
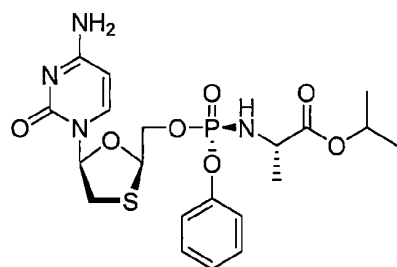
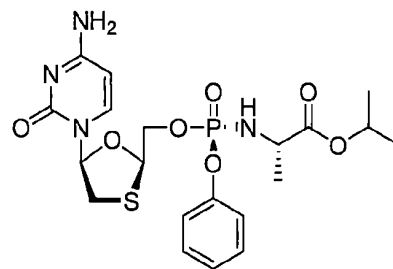
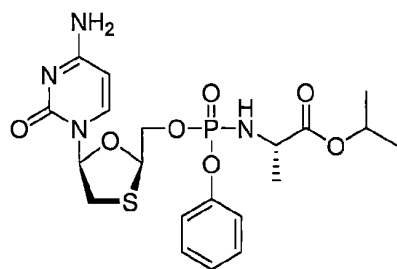
ラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジン、及びエンテカビルのホスホ
ロアミデートから選択される少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤またはそれらの組み合
わせと共に請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の組成物またはその薬学上許容できる塩と、
薬学上許容できるキャリアとを含む医薬組成物。

【請求項 31】

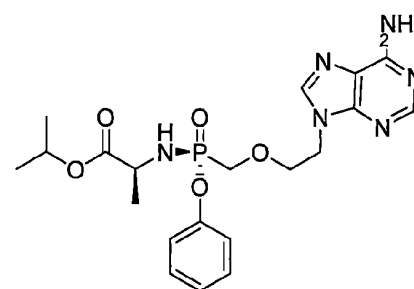
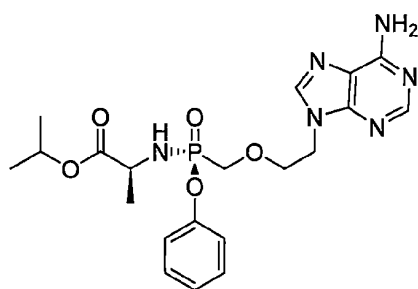
ウイルス感染症の治療または予防のための医薬組成物であって、
以下：

30

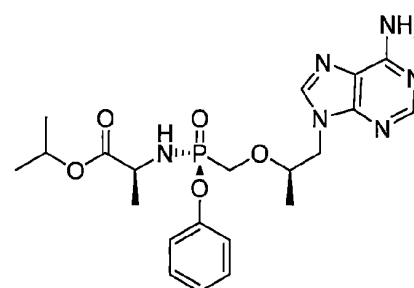
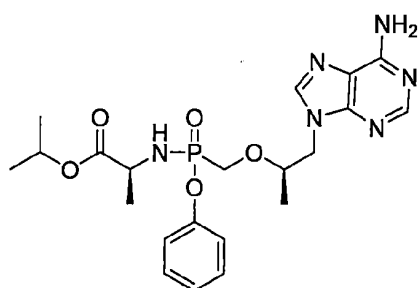
【化 3 9】



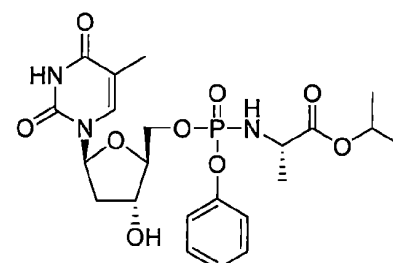
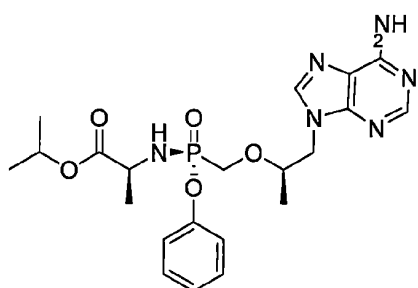
10



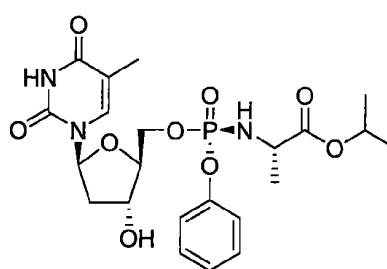
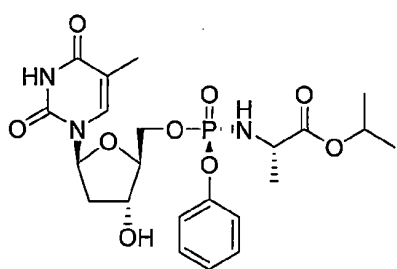
20



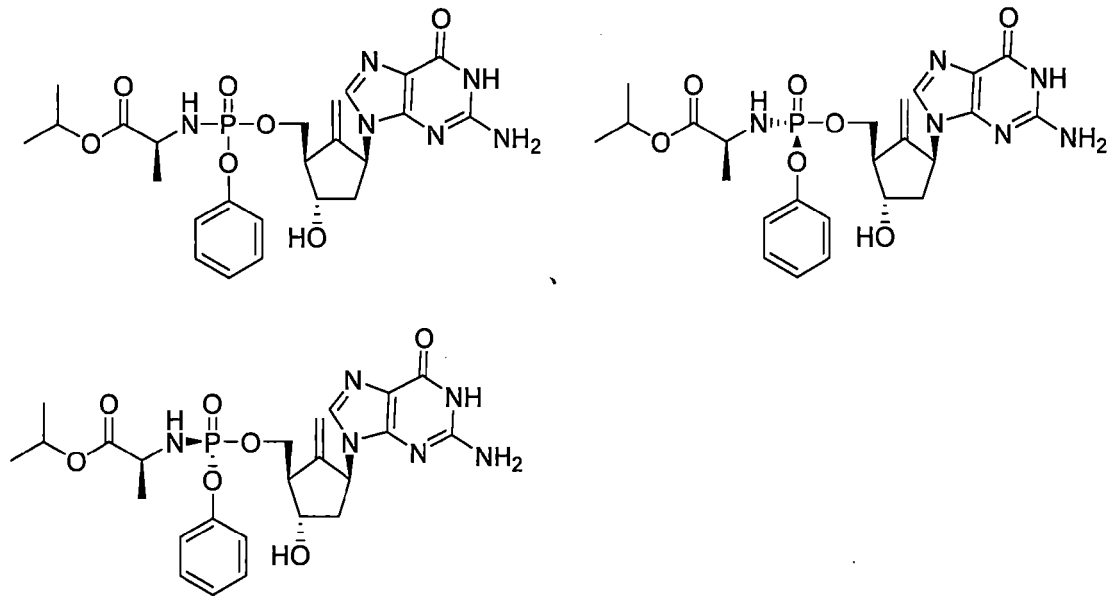
30



40



【化 4 0】



10

から選択される 1 以上の化合物から選択される少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤と共に請求項 1～21 のいずれかに記載の組成物またはその薬学上許容できる塩と、薬学上許容できるキャリアとを含む、前記医薬組成物。

20

【請求項 32】

請求項 29～31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含むリボソーム組成物。

【請求項 33】

ウイルス感染症を治療するまたは予防する方法であって、必要とする宿主に有効量の請求項 29～31 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 34】

前記ウイルス感染症が DNA ウイルスを含む感染性因子によって引き起こされる請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 DNA ウイルスがヘパドナウイルスを含む請求項 34 に記載の方法。

30

【請求項 36】

DNA ウイルスによって引き起こされる感染症を治療するまたは予防する方法であって、必要とする宿主に有効量の請求項 29～31 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 37】

前記 DNA ウイルスがヘパドナウイルスを含む請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

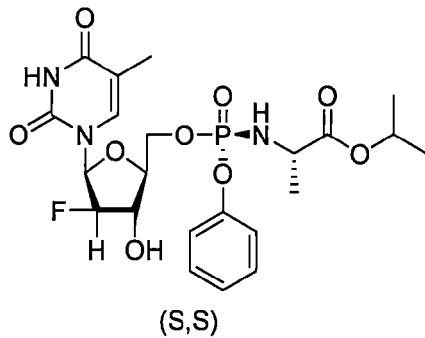
請求項 1～21 のいずれかに記載の化合物と、少なくとも 1 つの追加の抗ウイルス剤とを含む組成物。

40

【請求項 39】

前記化合物が、

【化 4 1】



10

である請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記少なくとも 1 つの追加の抗ウイルス剤が、侵入阻害剤、cccDNA 形成阻害剤、cccDNA の TALENS 遺伝子編集、cccDNA の CRISPR / Cas9 遺伝子編集、RNAi / アンチセンス、コア調節剤、カプシド集合阻害剤、CpAM、HBx 阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド / ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、肝臓を標的とするヌクレオシド / ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、RNA 分解酵素 H 阻害剤、表面抗原遊離阻害剤、TLR7 アゴニスト、TLR9 アゴニスト、RIG-I / Nod2 活性化因子、STING アゴニスト、サイクロフィリン阻害剤、抗 PD-1、治療用ワクチン、または操作された T 細胞である請求項 38 に記載の組成物。

20

【請求項 41】

前記少なくとも 1 つの追加の抗ウイルス剤が、アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンプリジェン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビル、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、フォサムプレナビル、フォスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロン III 型、インターフェロン II 型、インターフェロン I 型、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラビン、ネキサビル、オセルタミビル、ペグインターフェロンアルファ - 2a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ボドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、テラプレビル、テルビブジン、テノフォビル、テノフォビルジソプロキシル、チブラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ピラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、Myrccludex B、ARC-520、ARC-521、ARB-1467、ARB-1740、ALN-HBV、ASMB-102、ASMB-103、ASMB CpAM、IONIS-HBVRx (GSK3228836)、IONIS-HBV-LRx (GSK3389404)、NVR3-778 / 1221、ABI-H101、AB-423、Morphothiadine、テノフォビルアラフェナミド、CMX157、REP2139、REP2165、GS-9620、RO6864018、RG-7834ARB-1598、SB9200、CRV431、NVPO18、Keytruda、Opdivio、GS-4774、INO-1800、HepTcell、及び TG1050 から選択される請求項 38 に記載の組成物。

30

40

【請求項 42】

請求項 38 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含むリボソーム組成物。

【請求項 43】

ウイルス感染症を治療するまたは予防する方法であって、必要とする宿主に有効量の請求項 38 ~ 42 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

50

【請求項 4 4】

前記宿主がヒトである請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記ウイルス感染症が、DNA ウイルスを含む感染性因子によって引き起こされる請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記 DNA ウイルスがヘパドナウイルスを含む請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 7】

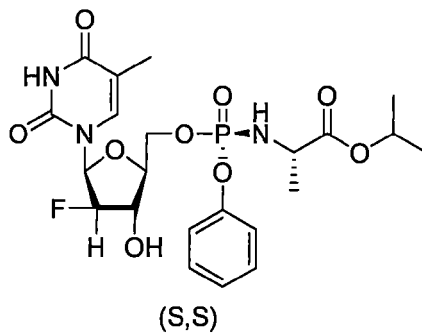
請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物と、ヌクレオシド / ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤または肝臓を標的とするヌクレオシド / ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤と、少なくとも 1 つの追加の抗ウイルス剤とを含む組成物。

10

【請求項 4 8】

前記化合物が、

【化 4 2】



20

である請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記ヌクレオシド / ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤または肝臓を標的とするヌクレオシド / ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤が、アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アトリブラ、シドフォビル、コンビル、ジダノシン、エドクスジン、エムトリシタビン、エンテカビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イノシン、ラミブジン、ペンシクロビル、リバビリン、ソホスブビル、スタブジン、テルビブジン、テノフォビル、テノフォビルジソプロキシル、トリフルリジン、トリジビル、ツルバダ、パラシクロビル、パルガンシクロビル、ビダラビン、ピラミジン、ザルシタビン、ジドブジン及びその肝臓を標的とする誘導体から成る群から選択される請求項 4 7 に記載の組成物。

30

【請求項 5 0】

前記少なくとも 1 つの追加の抗ウイルス剤が、侵入阻害剤、cccDNA 形成阻害剤、cccDNA の TALENS 遺伝子編集、cccDNA の CRISPR / Cas9 遺伝子編集、RNAi / アンチセンス、コア調節剤、カプシド集合阻害剤、CpAM、HBx 阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド / ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、肝臓を標的とするヌクレオシド / ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、RNA 分解酵素 H 阻害剤、表面抗原遊離阻害剤、TLR7 アゴニスト、TLR9 アゴニスト、RIG-I / Nod2 活性化因子、STING アゴニスト、サイクロフィリン阻害剤、抗 PD-1、治療用ワクチン、または操作された T 細胞から成る群から選択される請求項 4 7 に記載の組成物。

40

【請求項 5 1】

前記少なくとも 1 つの追加の抗ウイルス剤が、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンブリジェン、アルビドール、アタザナビル、アトリブラ、ボセプレビル、シドフォビル、コンビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビ

50

ン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、フォサムブレナビル、フォスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタピン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンⅡⅡⅡ型、インターフェロンⅡⅡ型、インターフェロンⅡ型、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、オセルタミビル、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、テラプレビル、テルビブジン、テノフォビル、テノフォビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ピラミジン、ザルシタピン、ザナミビル、ジドブジン、Myrclex B、ARC-520、ARC-521、ARB-1467、ARB-1740、ALN-HBV、ASMB-102、ASMB-103、ASMB CpAM、IONIS-HBVRx (GSK3228836)、IONIS-HBV-LRx (GSK3389404)、NVR3-778/1221、ABI-H101、AB-423、Morphothiadine、テノフォビルアラフェナミド、CMX157、REP2139、REP2165、GS-9620、RO6864018、RG-7834ARB-1598、SB9200、CRV431、NVPO18、Keytruda、Opdivio、GS-4774、INO-1800、HepTcell、及びTG1050から選択される請求項47に記載の組成物。

10

20

【請求項52】

請求項47～51のいずれか1項に記載の医薬組成物を含むリボソーム組成物。

【請求項53】

ウイルス感染症を治療するまたは予防する方法であって、必要とする宿主に有効量の請求項47～52のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項54】

前記宿主がヒトである請求項52に記載の方法。

【請求項55】

前記ウイルス感染症がDNAウイルスを含む感染性因子によって引き起こされる請求項52に記載の方法。

30

【請求項56】

前記DNAウイルスがヘパドナウイルスを含む請求項52に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

B型肝炎ウイルス(HBV)は、45～160日で現れる症状を伴う急性感染症または慢性感染症を生じる、世界中で3億5000万人が冒されている肝臓を標的とする感染性疾患である。HBV感染に関連する予後の結果として、毎年600,000人の死亡が発生していると推定される。HBVは、宿主細胞にて共有結合閉環状DNA(cccDNA)を形成するのに使用される3.2kbの不完全環状DNA(rcDNA)ゲノムを持つ。次いでcccDNAが宿主DNA依存性のRNAポリメラーゼであるRNAポリメラーゼⅡによって転写され、プレゲノムRNA(pgRNA)を作り出す。次いでPgRNAはウイルスにコードされた逆転写酵素によって使用されてrcRNAを形成する。慢性HBV感染症の現在の治療の目標はHBVの複製を低減し、肝臓の損傷を軽減することである。

40

【0002】

慢性HBV感染症の現在の治療には、ペグ化したインターフェロン及びヌクレオシド/ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NRTI)が挙げられる。NRTIはホスホネート含有のNRTIの場合その相当する5'-三リン酸または二リン酸に変換され、HBVにコードされたポリメラーゼを阻害することによってウイルスの複製を減らす。クレブジンは

50

、患者におけるミトコンドリアの機能障害の結果であった薬剤関連の骨格筋ミオパシーのために慢性HBVの治療にはもはや開発されないNRTIである。興味深いことに、クレブジン三リン酸はHBVにコードされたポリメラーゼの競合的非基質阻害剤であることが示されており、その細胞内での長い半減期のために薬剤離脱の後、長期にわたってHBVの複製を抑えることができる。

【0003】

従って必要とされるのはHBVの治療のための新しい化合物である。本明細書で開示されている組成物及び方法はこれらの及び他のニーズに対処する。

【発明の概要】

【0004】

本明細書で具体化され、広く記載されているように、開示されている物質及び方法の目的によれば、開示されている主題は、態様の1つでは、化合物、組成物及び化合物や組成物を作製し、使用する方法に関する。具体的な態様では、開示されている主題には、クレブジンの誘導体及びそのような誘導体を作製し、使用する方法が含まれる。開示されているのはまた、開示されている化合物によってHBV感染症を治療する方法である。開示されているのはまた、抗ウイルス剤との併用で開示されている化合物によってHBV感染症を治療する方法である。さらなる利点は後に続く説明にて一部記述されているであろうし、説明から一部明白であろうし、または以下に記載されている態様の実践によって習得されてもよい。以下に記載されている利点は特に添付のクレームで指摘されている要素及び組み合わせによって実現され、達成されるであろう。前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は双方とも例示であり、且つ説明的であるにすぎず、制約ではないことが理解されるべきである。

10

20

【0005】

本明細書に組み込まれ、その一部を構成する添付の図面は以下に記載されている幾つかの態様を説明している。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】EIDD-2173をP.O.で投与したラットのクレブジン5'-三リン酸の平均組織レベルを示すグラフである。

【図2】EIDD-02173(20µM)のHuH-7細胞の取り込み及び代謝を示すグラフである。

30

【図3】EIDD-2173(5'-ホスホロアミデート)をP.O.投与したラットのクレブジンヌクレオシドの組織レベルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本明細書に記載されている物質、化合物、組成物及び方法は、開示されている主題の具体的な態様の以下の詳細な説明、その中に含まれる図面及び実施例を参照してさらに容易に理解されてもよい。

【0008】

本文の物質、化合物、組成物及び方法が開示され、記載される前に、以下に記載されている態様は、そのようなものは当然変化してもよいので、特定の合成方法または特定の試薬に限定されないことが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は特定の態様を記載する目的のためであって、限定を意図するものではないことも理解されるべきである。

40

【0009】

また、本明細書の全体を通して、種々の刊行物が参照される。これらの刊行物の開示は全体として、開示されている事柄が関係する技術の最先端をさらに完全に記載するために参照によって本明細書に組み入れられる。開示されている参考文献も、参考文献が頼りにする文章にて議論されるそれらの中に含有される物質について参照によって個々に且つ具体的に本明細書に組み入れられる。

50

【0010】

一般的な定義

本明細書及び後に続くクレームにて、以下の意味を有すると定義されるべきである多数の用語が言及されるであろう。

【0011】

本明細書及びクレームの全体を通して、単語「含む (comprise)」及び、たとえば、「含む (comprising)」及び「含む (comprises)」のようなその単語の他の形態は、たとえば、他の添加剤、成分、整数またはステップを含むことを意味するが、これに限定されず、且つ、それらを排除するようには意図されない。

【0012】

説明及び添付のクレームで使用されるとき、単数形態「1つ (a)」、「1つ (an)」及び「その (the)」は文脈が明らかに指示しない限り、複数の指示対象を含む。従って、たとえば、「1つの組成物」への言及は2以上のそのような組成物の混合物を含み、「an 抗生剤」への言及は2以上のそのような抗生剤の混合物を含み、「その化合物」への言及は2以上のそのような化合物の混合物を含む、等である。

【0013】

「任意の」または「任意で」は、それに続いて記載される事象または状況が発生し得るまたは発生し得ないこと、及び記載は事象または状況が発生する場合及びそれが発生しない場合を含むことを意味する。

【0014】

本開示の広い範囲を記述している数値的な範囲及びパラメータが近似値であるにもかかわらず、具体的な例で記述される数値はできるだけ正確に記録される。しかしながら、数値は、それぞれの試験測定で見いだされる標準偏差から必然的に生じる特定の誤差を本質的に含有する。さらに、変化する範囲の数値的な範囲が本明細書で記述される場合、引用される値を含むこれらの値の組合せを使用してもよいことが熟考される。さらに、範囲は、「約」一方の特定の値から及び/または「約」別の特定の値までとして本明細書で表現することができる。そのような範囲が表現される場合、別の態様には、一方の特定の値から及び/または他の特定の値までが含まれる。同様に、値が、前例の「ほぼ」の使用によって近似値として表現される場合、特定の値は別の態様を形成することが理解されるであろう。範囲それぞれの端点が他の端点に関して重要な両点であり、他の端点に無関係であることがさらに理解されるであろう。言及されない限り、用語「約」は用語「約」によって修飾された特定の値の5%の範囲内（たとえば、2%または1%の範囲内）を意味する。

【0015】

「低減する」または、たとえば、「低減している」もしくは「低減」のようなその単語の他の形態によって事象または特徴（たとえば、ウイルス感染）の低下を意味する。これは通常、ある標準値または期待値に関連し、言い換えれば、それは相対的であるが、それは言及される標準値または相対値にとって常に必要であるとは限らないことが理解される。たとえば、「ウイルス感染を低減する」は標準または対照に比べて細菌の量を減らすことを意味する。

【0016】

「予防する」または、たとえば、「予防している」もしくは「予防」のようなその単語の他の形態によって特定の事象または特徴を停止させること、特定の事象または特徴の発生または進行を安定化するまたは遅延させること、または特定の事象または特徴が発生する機会を出来るだけ抑えることを意味する。予防するは、通常、たとえば、低減するよりも絶対的なので対照との比較を必要としない。本明細書で使用されるとき、あるものは低減され得るが、予防され得ない、しかし、低減されるあるものは予防されてもよい。同様にあるものは予防され得るが、低減され得ず、しかし、予防されるあるものは低減されてもよい。低減するまたは予防するが使用される場合、具体的に指示されない限り、他の単語の使用も明白に開示されることが理解される。

【0017】

本明細書で使用されるとき、「治療」は、有益なまたは所望の臨床成績を得ることを指す。有益なまたは所望の臨床成績には、1以上の症状（たとえば、感染）の緩和、感染の程度の低下、感染の安定した（たとえば、悪化しない）状態、感染の広がりやの予防または遅延、感染の発生または再発の予防または遅延、及び感染の進行の遅延または減速の任意の1以上が挙げられるが、これらに限定されない。

【0018】

用語「患者」は好ましくは、抗生剤による治療または任意の目的での治療を必要とするヒト、さらに好ましくはウイルス感染症を治療するためにそのような治療を必要とするヒトを指す。しかしながら、用語「患者」は、抗生剤による治療を必要とする非ヒト動物、好ましくはとりわけ、たとえば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ及び非ヒト霊長類のような哺乳類を指すこともできる。

10

【0019】

本明細書の全体を通して、識別子、「第1」及び「第2」は開示されている主題の種々の成分及びステップを区別するのに役立つように単に使用される。識別子、「第1」及び「第2」は、これらの用語によって修飾される成分またはステップに対して特定の順序、量、優先性または重要性を暗示するように意図されるものではない。

【0020】

化学的な定義

本明細書で使用されるとき、用語「組成物」は、特定された量で特定された成分を含む生成物、と同様に特定された量での特定された成分の組み合わせから直接または間接的に生じる生成物を包含するように意図される。

20

【0021】

本明細書及び結びのクレームでの組成物における特定の要素または成分の重量部に対する参照は、重量部が表現される組成物または物品における要素または成分と他の要素または成分との間の重量関係を意味する。従って、2重量部の成分Xと5重量部の成分Yを含む混合物では、X及びYは2:5の重量比で存在し、追加の成分が混合物に含有されようとされまいとにかかわらず、そのような比で存在する。

【0022】

成分の重量パーセント(wt.%)は、具体的に反対に言及されない限り、成分が含まれる製剤または組成物の総重量に基づく。

30

【0023】

本明細書で使用されるとき、用語「置換された」は有機化合物の許容される置換基すべてを含むように熟考される。広い態様では、許容される置換基には、有機化合物の非環状及び環状の、分枝鎖及び非分枝鎖の、炭素環及び複素環の、及び芳香族及び非芳香族の置換基が挙げられる。説明に役立つ置換基には、たとえば、以下に記載されているものが挙げられる。許容される置換基は適当な有機化合物について1以上であることができ、同一であることができ、または異なることができる。本開示の目的では、窒素のようなヘテロ原子は、水素置換基を有することができ、及び/またはヘテロ原子の価数を満たす本明細書に記載されている有機化合物の許容される置換基を有することができる。本開示は、有機化合物の許容される置換基による方法で限定されるようには意図されない。また、用語「置換」または「で置換される」には、そのような置換は置換される原子及び置換基の許容される価数に従う、且つ置換は安定な化合物、たとえば、再構成、環化、除去等によるような変換を自然発生的に受けない化合物を生じるという暗黙の条件が含まれる。

40

【0024】

用語「脂肪族の」は本明細書で使用されるとき、非芳香族の炭化水素基を指し、分枝鎖及び非分枝鎖のアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基が挙げられる。

【0025】

用語「アルキル」は本明細書で使用されるとき、1~24の炭素原子の分枝鎖または非分枝鎖の飽和炭化水素基、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル

50

、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシル等である。アルキル基は置換することができ、または非置換であることができる。アルキル基は、以下に記載されているようなアルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化合物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールを含むが、これらに限定されない 1 以上の基で置換することができる。

【 0 0 2 6 】

記号 A^n は、以下の定義における単に一般的な置換基として本明細書で使用される。

【 0 0 2 7 】

用語「アルコキシ」は本明細書で使用されるとき、単一の末端エーテル結合を介して結合したアルキル基であり；すなわち、「アルコキシ」基は A^1 が上記で定義されたようなアルキルである - OA^1 として定義することができる。

【 0 0 2 8 】

用語「アルケニル」は本明細書で使用されるとき、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含有する構造式を持つ 2 ~ 2 4 の炭素原子の炭化水素基である。 $(A^1 A^2)C=C(A^3 A^4)$ のような不斉構造は E 異性体及び Z 異性体の双方を含むように意図される。これは、不斉アルケンが存在する本明細書の構造式で推測されてもよいし、またはそれは、結合記号 $C=C$ によって明白に示されてもよい。アルケニル基は、以下に記載されているようなアルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化合物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールを含むが、これらに限定されない 1 以上の基で置換することができる。

【 0 0 2 9 】

用語「アルキニル」は本明細書で使用されるとき、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を含有する構造式を持つ 2 ~ 2 4 の炭素原子の炭化水素基である。アルキニル基は、以下に記載されているようなアルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化合物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールを含むが、これらに限定されない 1 以上の基で置換することができる。

【 0 0 3 0 】

用語「アリール」は本明細書で使用されるとき、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ビフェニル、フェノキシベンゼン、等を含むが、これらに限定されない炭素に基づく芳香族基を含有する基である。用語「ヘテロアリール」は、芳香族基の環の中に組み込まれた少なくとも 1 つのヘテロ原子を有する芳香族基を含有する基として定義される。ヘテロ原子の例には、窒素、酸素、イオウ及びリンが挙げられるが、これらに限定されない。用語「アリール」に含まれる用語「非ヘテロアリール」はヘテロ原子を含有しない芳香族基を含有する基を定義する。アリール基及びヘテロアリール基は置換することができ、または非置換であることができる。アリール基及びヘテロアリール基は、本明細書に記載されているようなアルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化合物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールを含むが、これらに限定されない 1 以上の基で置換することができる。用語「ビアリール」はアリール基の特有の型であり、アリールの定義に含まれる。ビアリールは、ナフタレンのような縮合環構造を介して一緒に結合する、またはビフェニルのような 1 以上の炭素 - 炭素結合を介して連結される 2 つのアリール基を指す。

【 0 0 3 1 】

用語「シクロアルキル」は本明細書で使用されるとき、少なくとも3つの炭素原子で構成される非芳香族の炭素に基づく環である。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。用語「ヘテロシクロヘキシル」は、環の炭素原子の少なくとも1つが、窒素、酸素、イオウまたはリンのような、しかし、これらに限定されないヘテロ原子で置換されている上記で定義されたようなシクロアルキル基である。シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は置換することができ、または非置換であることができる。シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、本明細書に記載されているようなアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化合物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシドまたはチオールを含むが、これらに限定されない1以上の基で置換することができる。

10

【0032】

用語「シクロアルケニル」は本明細書で使用されるとき、少なくとも3つの炭素原子で構成され、少なくとも1つの二重結合、すなわち、 $C=C$ を含有する非芳香族の炭素に基づく環である。シクロアルケニル基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、等が挙げられるが、これらに限定されない。用語「ヘテロシクロアルケニル」は、環の炭素原子の少なくとも1つが、窒素、酸素、イオウまたはリンのような、しかし、これらに限定されないヘテロ原子で置換されている上記で定義されたようなシクロアルケニル基の1種である。シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は置換することができ、または非置換であることができる。シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は、本明細書に記載されているようなアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化合物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールを含むが、これらに限定されない1以上の基で置換することができる。

20

【0033】

用語「環状基」はアリール基、非アリール基（すなわち、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基）、またはその双方のいずれかを指すのに本明細書で使用される。環状基は、置換することができる、または非置換であることができる1以上の環系を有する。環状基は、1以上のアリール基、1以上の非アリール基、または1以上のアリール基及び1以上の非アリール基を含有することができる。

30

【0034】

用語「アルデヒド」は本明細書で使用されるとき、式 - $C(O)H$ によって表される。本明細書の全体を通して、「 $C(O)$ 」は、 $C=O$ の略語である。

【0035】

用語「アミン」または「アミノ」は本明細書で使用されるとき、式 $NA^1A^2A^3$ によって表され、式中、 A^1 、 A^2 、及び A^3 は独立して、上記に記載されている水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルの基であることができる。

40

【0036】

用語「カルボン酸」は本明細書で使用されるとき、式 - $C(O)OH$ によって表される。「カルボン酸塩」は本明細書で使用されるとき、式 - $C(O)O^-$ によって表される。

【0037】

用語「エステル」は本明細書で使用されるとき、式 - $OC(O)A^1$ または - $C(O)OA^1$ によって表され、式中、 A^1 は上記に記載されているアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアル

50

ケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルの基であることができる。

【 0 0 3 8 】

用語「エーテル」は本明細書で使用されるとき、式 $A^1 O A^2$ によって表され、式中、 A^1 及び A^2 は独立して上記に記載されているアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルの基であることができる。

【 0 0 3 9 】

用語「ケトン」は本明細書で使用されるとき、式 $A^1 C (O) A^2$ によって表され、式中、 A^1 及び A^2 は独立して上記に記載されているアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルの基であることができる。

10

【 0 0 4 0 】

用語「ハロゲン化合物」は本明細書で使用されるとき、ハロゲンであるフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。

【 0 0 4 1 】

用語「ヒドロキシル」は本明細書で使用されるとき、式 $-OH$ によって表される。

【 0 0 4 2 】

用語「ニトロ」は本明細書で使用されるとき、式 $-NO_2$ によって表される。

20

【 0 0 4 3 】

用語「シアノ」は本明細書で使用されるとき、式 $-CN$ によって表される。

【 0 0 4 4 】

用語「アジド」は本明細書で使用されるとき、式 $-N_3$ によって表される。

【 0 0 4 5 】

用語「スルホニル」は、式 $-S(O)_2 A^1$ によって表されるスルホ - オキシ基を指すのに本明細書で使用され、式中、 A^1 は上記に記載されている水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルの基であることができる。

30

【 0 0 4 6 】

用語「スルホニルアミノ」または「スルホンアミド」は本明細書で使用されるとき、式 $-S(O)_2 NH_2$ によって表される。

【 0 0 4 7 】

用語「チオール」は本明細書で使用されるとき、式 $-SH$ によって表される。

【 0 0 4 8 】

本明細書で提供される化合物はキラル中心を含有してもよいことが理解されるべきである。そのようなキラル中心は、 $(R-)$ または $(S-)$ の立体配置のいずれかであってもよい。本明細書で提供される化合物は、エナンチオマーとして純粋であってもよいし、またはジアステレオマーもしくはエナンチオマーの混合物であってもよい。本明細書で提供される化合物のキラル中心は生体内でエピマー化を受けてもよいことが理解されるべきである。そのようなものとして、当業者は、 $(R-)$ 型の化合物の投与が、生体内でエピマー化を受ける化合物について、 $(S-)$ 型の化合物の投与と同等であることを認識するであろう。

40

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用されるとき、実質的に純粋は、そのような純度を評価するために当業者によって使用される、たとえば、薄層クロマトグラフィ (TLC)、核磁気共鳴 (NMR)、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 及び質量分光法 (MS)、ガスクロマトグラフィ質量分光法 (GC-MS) 及びそれに類するもののような分析の常法によって判定されるような容易に検出できる不純物がないように見えるのに十分に均質、またはさらなる精製が物質の酵素活性及び生物活性のような物性及び化学的特性を検出可

50

能に変えないように十分に純粋を意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を製造するための化合物の精製についての従来の方法及び最新の方法は双方とも当業者に既知である。しかしながら、実質的に化学的に純粋な化合物は立体異性体の混合物であってもよい。

【0050】

反対に言及されない限り、くさびまたは点線としてではなく実線でのみ示される化学結合を持つ式は、それぞれ考えられる異性体、たとえば、それぞれ、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びメソ化合物、及び異性体の混合物、たとえば、ラセミ混合物またはスケルミックな混合物を熟考する。

【0051】

「薬学上許容できる」成分は、理に適った利益／リスクの比に見合っている過度に有害な副作用（たとえば、毒性、刺激及びアレルギー反応）がない、ヒト及び／または動物が使用するのに好適であるものである。

10

【0052】

「薬学上許容できる塩」は、薬学上許容でき、所望の薬理学的特性を有する塩を指す。そのような塩には、化合物に存在する酸性プロトンが無機または有機の塩基と反応することができる場合に形成されてもよいものが挙げられる。好適な無機塩には、アルカリ金属、たとえば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、及びアルミニウムと共に形成されるものが挙げられる。好適な有機塩には、たとえば、アミン塩基、たとえば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン等のような有機塩基と共に形成されるものが挙げられる。そのような塩にはまた、無機酸（たとえば、塩酸及び臭化水素酸）と共に形成される及び有機酸（たとえば、酢酸、クエン酸、マレイン酸、及びたとえば、メタンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸のようなアルカン-及びアレニ-スルホン酸）と共に形成される酸付加塩が挙げられる。2つの酸性基が存在する場合、薬学上許容できる塩は一酸一塩または二塩であってもよく；同様に、2を超える酸性基が存在する場合、そのような基の一部または全部を塩に変換することができる。

20

【0053】

「薬学上許容できる賦形剤」は、一般に安全で、非毒性であり、望ましい医薬組成物を調製するのに従来有用である賦形剤を指し、それにはヒトの医薬用途と同様に獣医用途に許容できる賦形剤が挙げられる。そのような賦形剤は、固体、液体、半固体であることができ、または噴霧組成物の場合、気体であることができる。

30

【0054】

「薬学上許容できるキャリア」は、開示されている化合物を患者に送達するための溶媒、懸濁剤またはビヒクルのようなキャリアである。キャリアは液体または固体であることができ、投与の計画された方法を考慮して選択される。リポソームも医薬キャリアである。本明細書で使用されるとき、「キャリア」には、任意の及びすべての溶媒、分散媒、ビヒクル、コーティング、希釈剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、緩衝液、キャリア溶液、懸濁液、コロイド、等が含まれる。薬学上活性がある物質についてのそのような媒体及び作用物質の使用は当該技術で周知である。従来の媒体及び作用物質が有効成分と非相溶性である限りを除いて、治療用組成物におけるその使用は熟考される。

40

【0055】

用語「治療上有効な量」は本明細書で使用されるとき、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって求められている組織、系、動物またはヒトにおいて生物反応または医学反応を引き出す活性がある化合物または医薬品の量を意味する。

【0056】

哺乳類対象を治療するための本明細書に記載されている化合物または組成物の有効量には、約0.1～約1000mg/対象の体重のkg/日、たとえば、約1～約1000mg/kg/日、特に約10～約1000mg/kg/日を挙げることができる。用量は急性または慢性であることができる。広い範囲の開示されている組成物の投与量が安全で且つ有効であると考えられている。

50

【 0 0 5 7 】

開示されている物質、化合物、組成物、物品及び方法の具体的な態様が今や詳細に参照され、その例は添付の実施例及び図面にて説明されている。

【 0 0 5 8 】

組成物

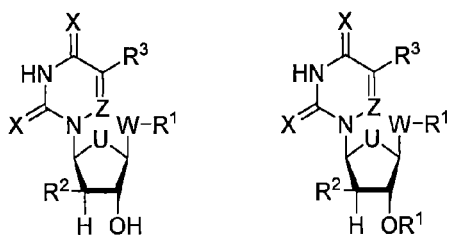
クレブジンに関連するミオパシーの懸念に対処するために、クレブジンホスホロアミデートの (S, S) 及び (S, R) ジアステレオマーの合成を行った。ホスホロアミデート部分を利用して、その 5' - モノリン酸塩としてクレブジンを肝臓に送達し、(1) クレブジンへの全身性の曝露及び(2) 骨格筋ミオパシーの可能性を低減した。双方のホスホロアミデートはクレブジンに類似する抗HBV活性を示し、(S, S) ジアステレオマーの方がやや強力だった。

10

【 0 0 5 9 】

具体例では、開示されているのは、式

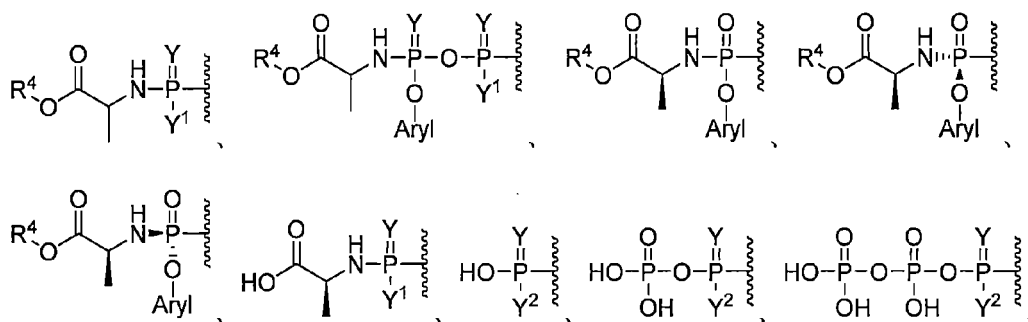
【 化 1 】



20

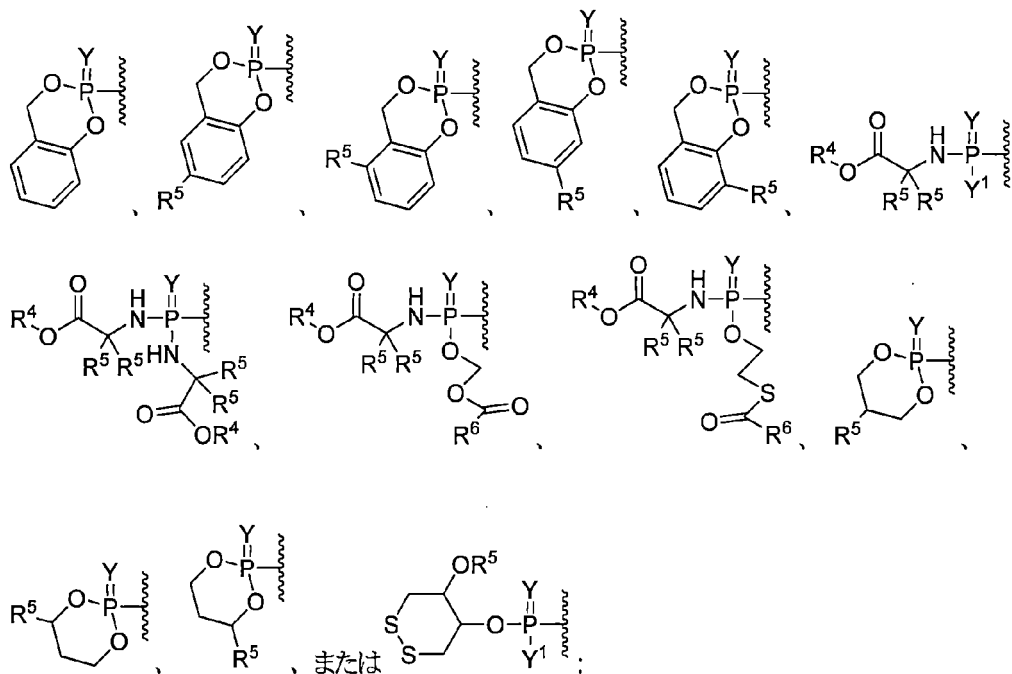
を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、各 R¹ は独立して水素であり、または式：

【 化 2 】



30

【化 3】



10

20

の 1 つから選択され、

各 X は独立して、O または S であり；

Z は N または C R⁷ であり；

U は O または S であり；

W は C H₂ O、C D₂ O、C F₂ O、C H₂ C H₂ であり；

Y は O または S であり；

Y¹ は O H、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

Y² は O H または B H₃⁻ M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R² は、C l、B r、I、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、アルキル、アルケニル、プロパルギル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、アルコキシ、置換されたエテニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ホルミル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、アジド、チオール、ヒドロキシアミノ、または置換されたチオであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシであり；

R⁷ は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル

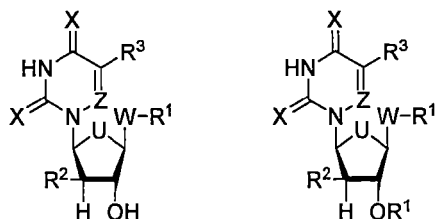
30

40

50

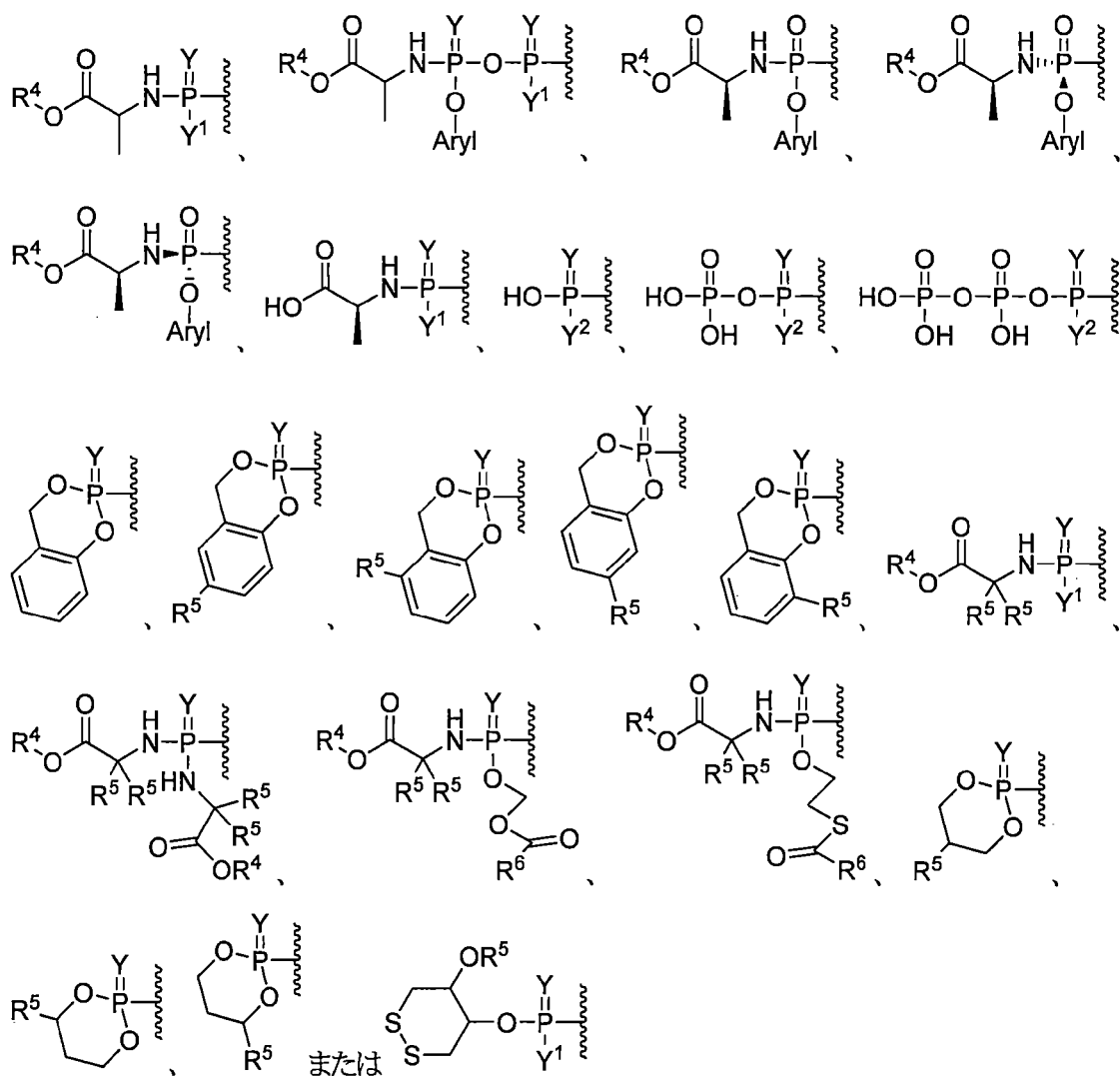
【 0 0 6 0 】

【化 4】



10

【化 5】



20

30

40

50

Wは CD_2O 、 CF_2O 、 CH_2CH_2 であり；

YはOまたはSであり；

Y^1 はOH、Oアリール、Oアルキル、または $BH_3^-M^+$ であり；

Y^2 はOHまたは $BH_3^-M^+$ であり；

アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4-置換されたフェニル、4-クロロフェニル、または4-ブロモフェニルであり；

R^2 は、F、OH、アルキニル、エチニルであり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^4 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R^5 は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

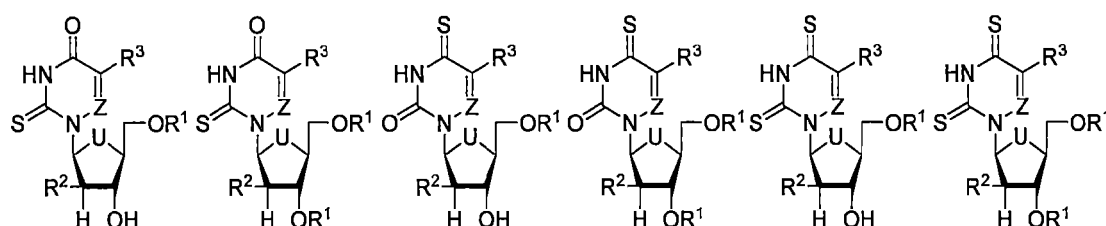
R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルコキシ；

R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである。

【0061】

具体例では、開示されているのは、式：

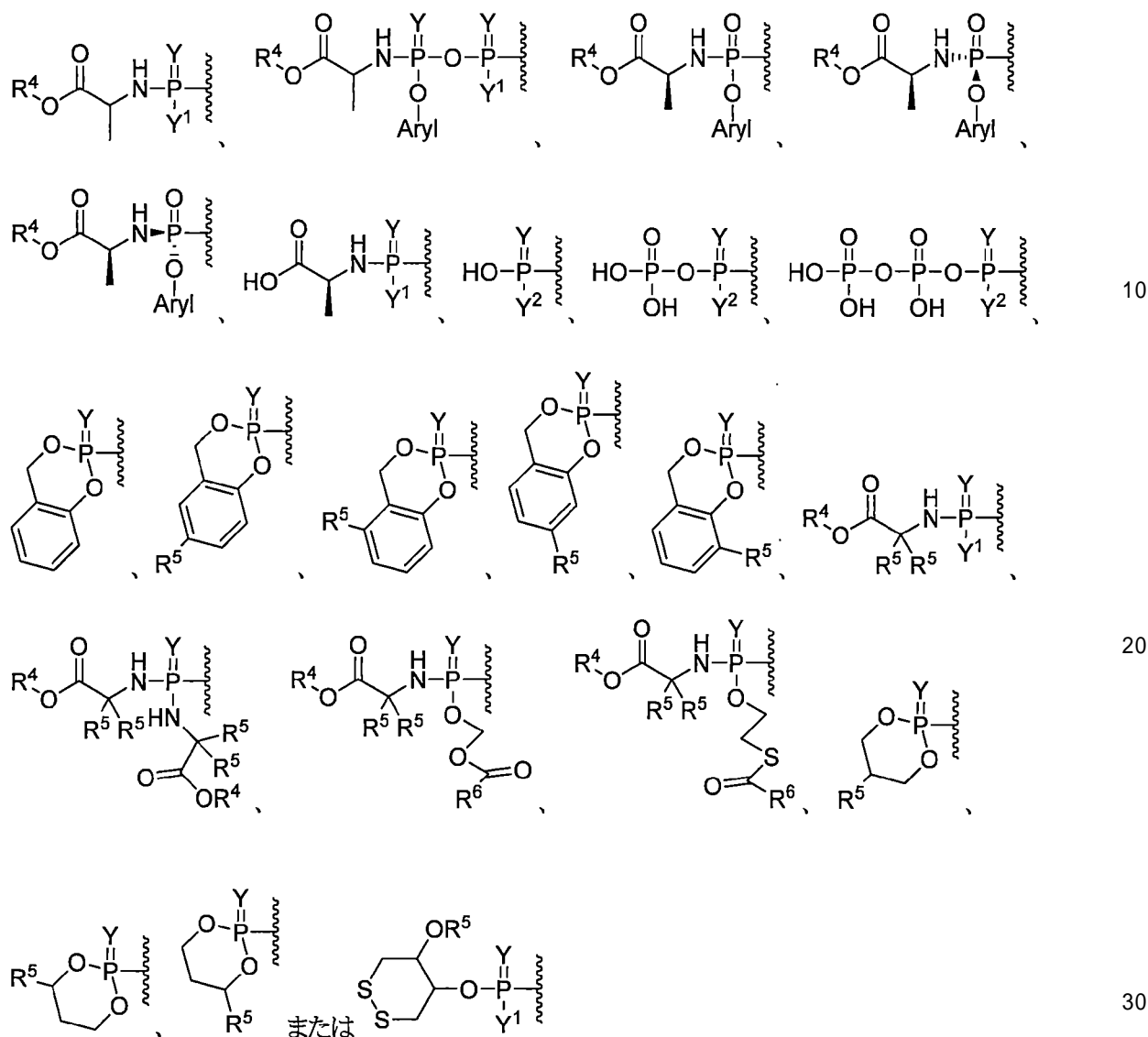
【化6】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

各 R^1 は独立して水素であり、または式：

【化 7】



の 1 つから選択され；

Z は N または C R^7 であり；

U は O または S であり；

Y は O または S であり；

Y^1 は OH、O アリール、O アルキル、または $BH_3^- M^+$ であり；

Y^2 は OH または $BH_3^- M^+$ であり；

アリールはフェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - プロモフェニルであり；

R^2 は、F、OH、アルキニル、エチニルであり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^4 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R^5 は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-2}

10

20

30

40

50

$_2$ アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルコキシであり；

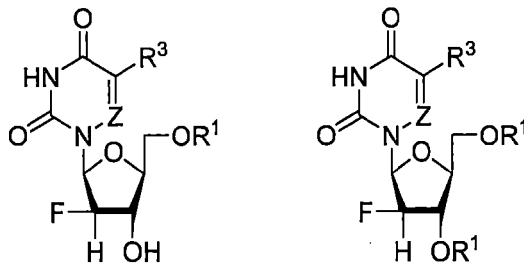
R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである。

【0062】

10

具体例では、開示されているのは、式：

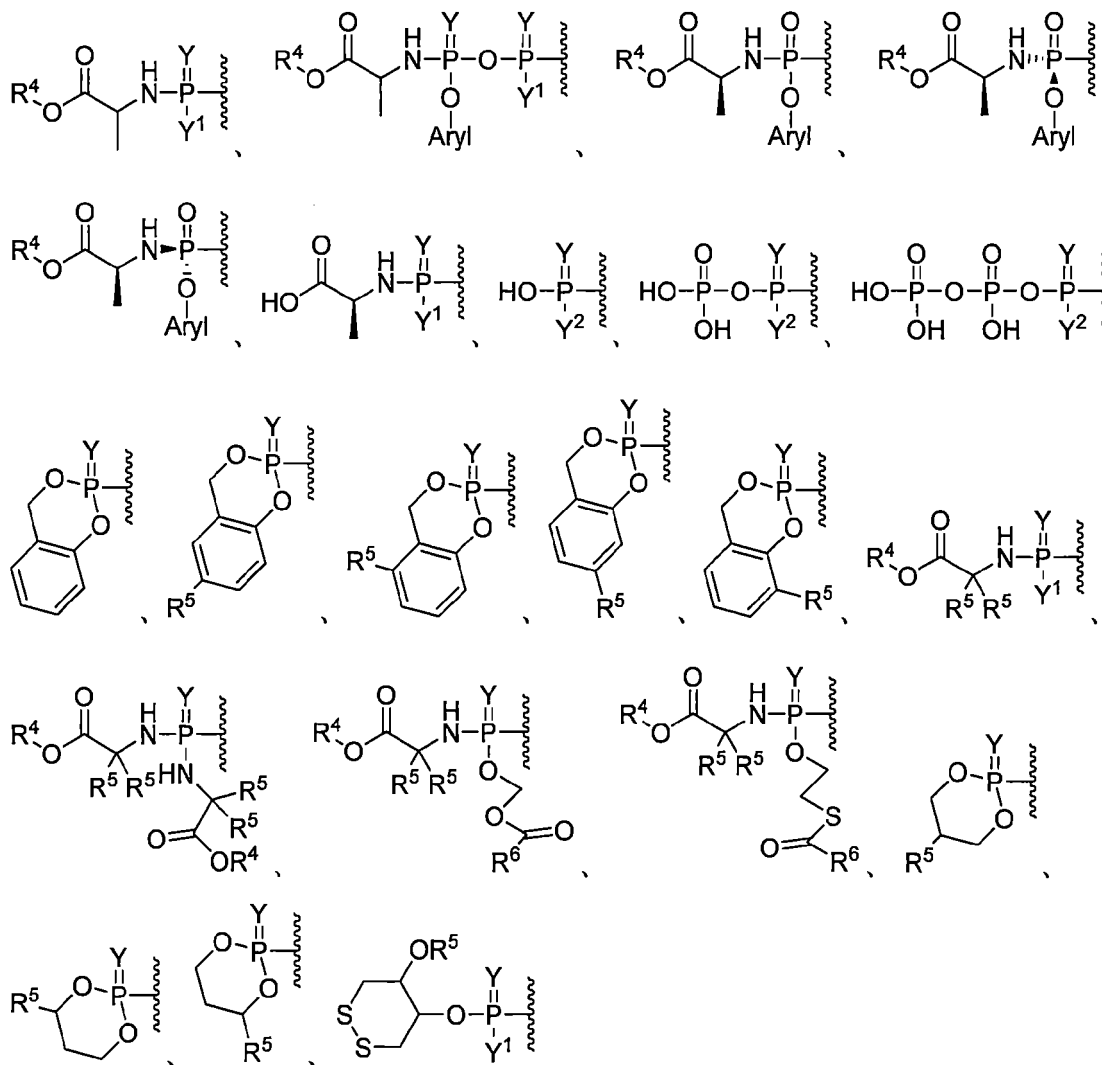
【化8】



20

を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、各 R^1 は独立して水素であり、または式：

【化 9】



10

20

30

の 1 つから選択され；

Z は N または C R⁷ であり；

Y は O または S であり；

Y¹ は OH、O アリール、O アルキル、または B H₃・M⁺ であり；

Y² は OH または B H₃・M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - プロモフェニルであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

40

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

R⁶ は、メチル、エチル、tert - ブチル、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオ

50

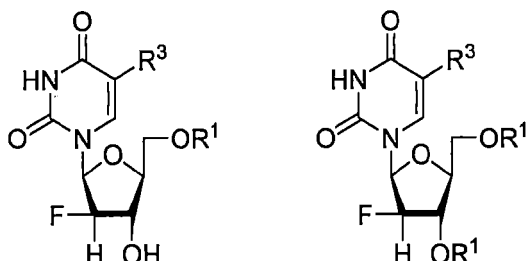
キシであり；

R⁷ は、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである。

【 0 0 6 3 】

具体例では、開示されているのは、式：

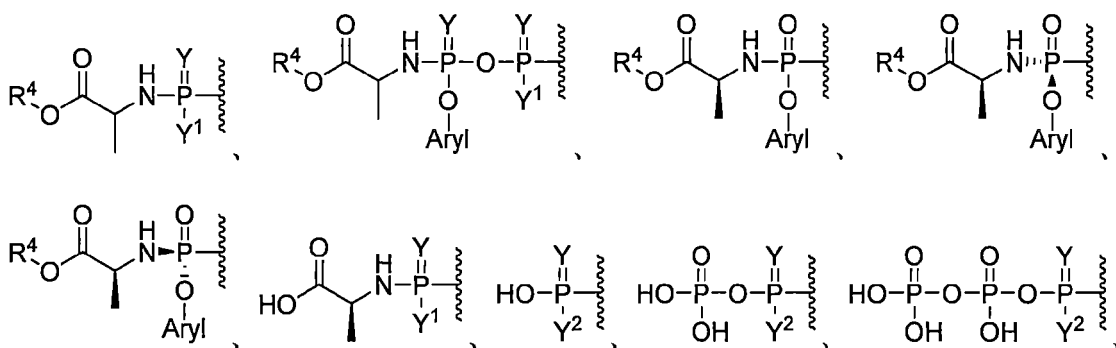
【化 1 0】



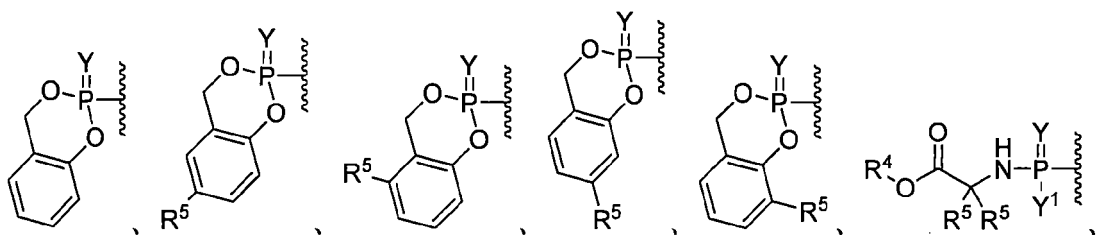
10

を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、各 R¹ は独立して、式：

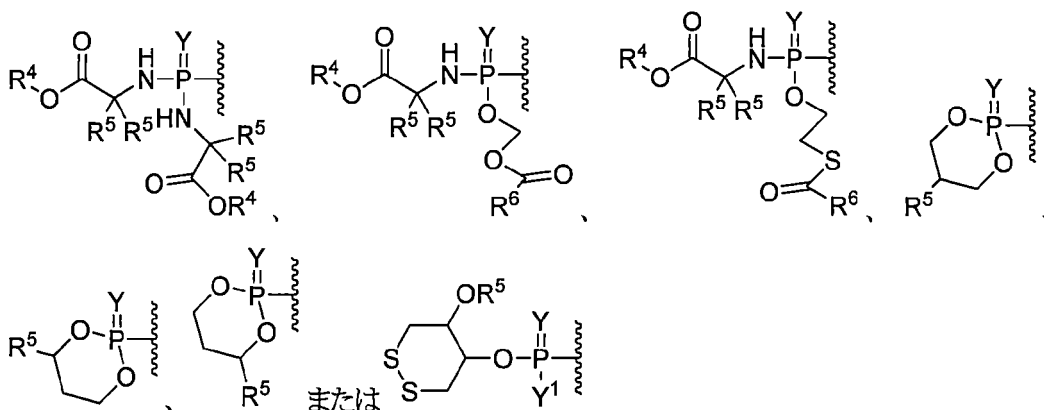
【化 1 1】



20



30



40

の 1 つから選択され；

Y は 0 または S であり ;

50

Y^1 は OH、O アリール、O アルキル、または $BH_3^- M^+$ であり；

Y^2 は OH または $BH_3^- M^+$ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R^3 は、水素、重水素、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^4 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

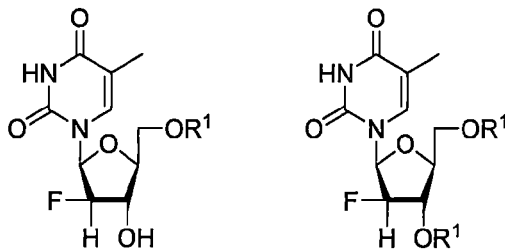
R^5 は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

R^6 は、メチル、エチル、tert - ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシである。

【0064】

具体例では、開示されているのは、式：

【化12】



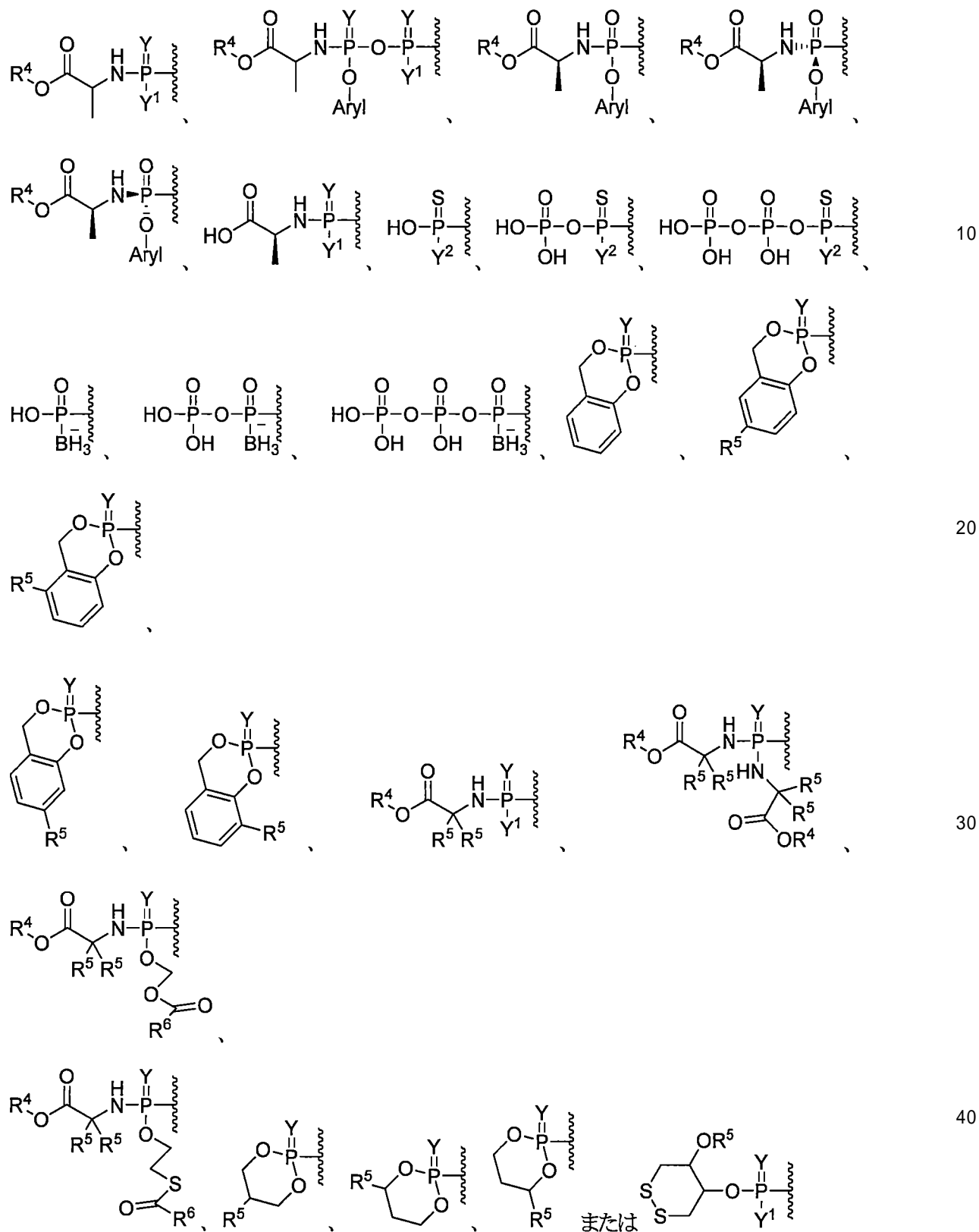
を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、各 R^1 は独立して、式：

10

20

30

【化 1 3】



の 1 つから選択され；

Y は O または S であり；

Y¹ は OH、O アリール、O アルキル、または B H₃・M⁺ であり；

Y² は OH または B H₃・M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであ

り；

R^4 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R^5 は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

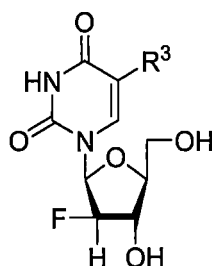
R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシである。

10

【0065】

具体例では、開示されているのは、式：

【化14】



20

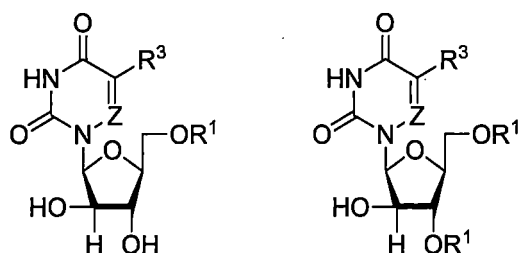
を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

R^3 は、重水素、フルオロメチル、ジフルオロメチル、 C_3-C_6 アルキル、プロパルギル、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、置換されたエチニルまたはヒドロキシメチルである。

【0066】

具体例では、開示されているのは、式：

【化15】

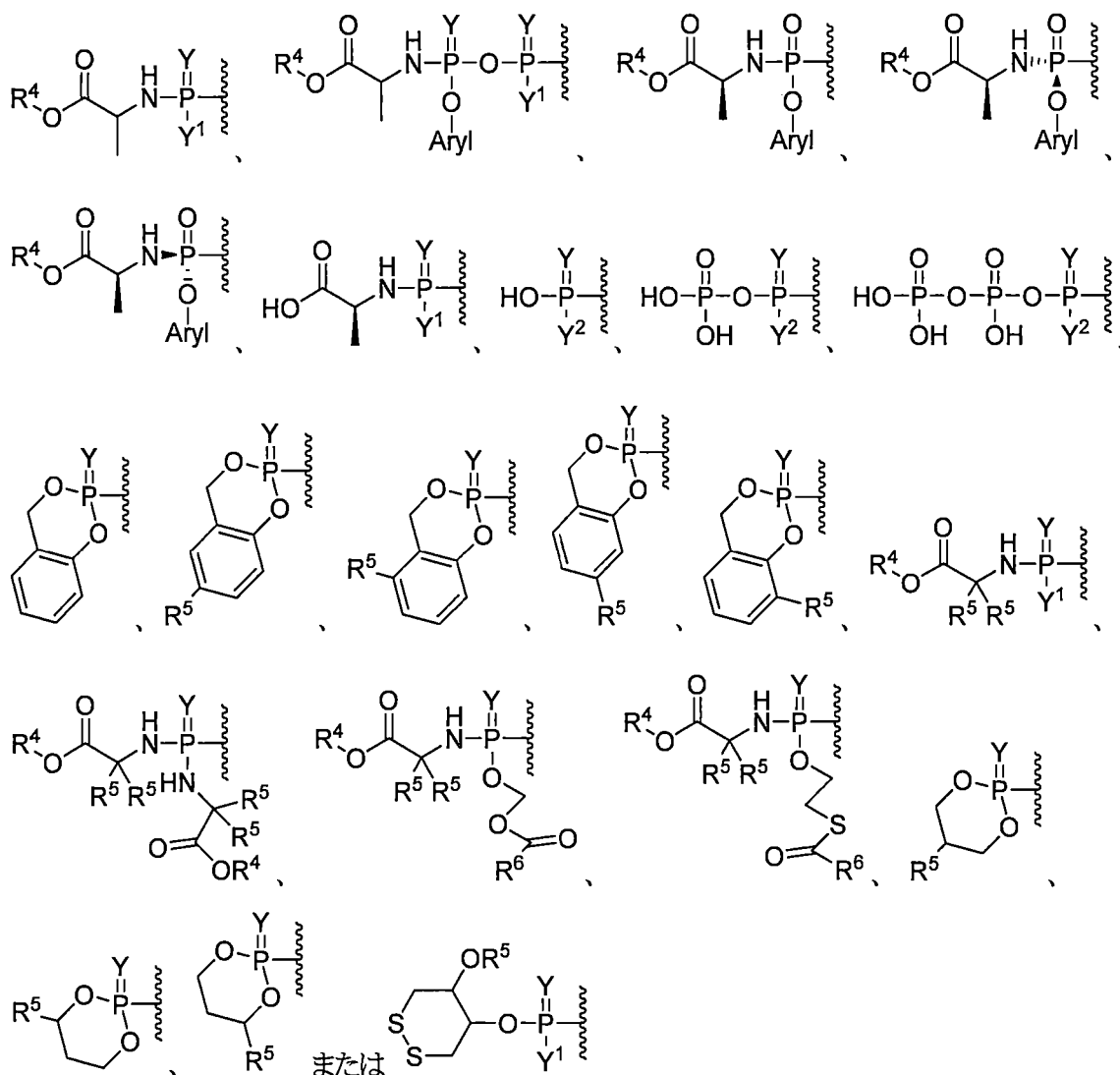


30

を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

各 R^1 は独立して、式：

【化 16】



の 1 つから選択され；

Z は N または C R⁷ であり；

Y は O または S であり；

Y¹ は OH、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

Y² は OH または B H₃⁻ M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - プロモフェニルであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、C₂ - C₆ アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁ - C₂₂ アルコキシ、C₁ - C₂₂ アルキル、C₂ - C₂₂ アルケニル、C₂ - C₂₂ アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

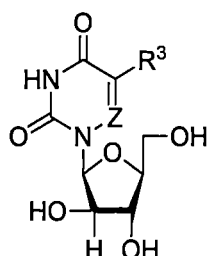
R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシであり；

R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである。

【0067】

具体例では、開示されているのは、式：

【化17】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

Z は N または CR^7 であり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、 C_2-C_6 アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^7 は、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノであり；

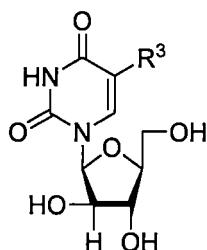
R^3 がメチルであり、 R^7 はメチルであることができず；且つ

R^3 が H であり、 R^7 はメチルであることができない。

【0068】

具体例では、開示されているのは、式：

【化18】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

R^3 は、重水素、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、 C_2-C_6 アルキル、アリル、置換されたアリル、プロパルギル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルキニル、置換されたエチニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルである。

【0069】

具体例では、開示されているのは、式：

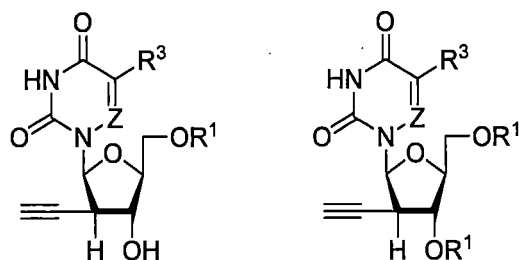
10

20

30

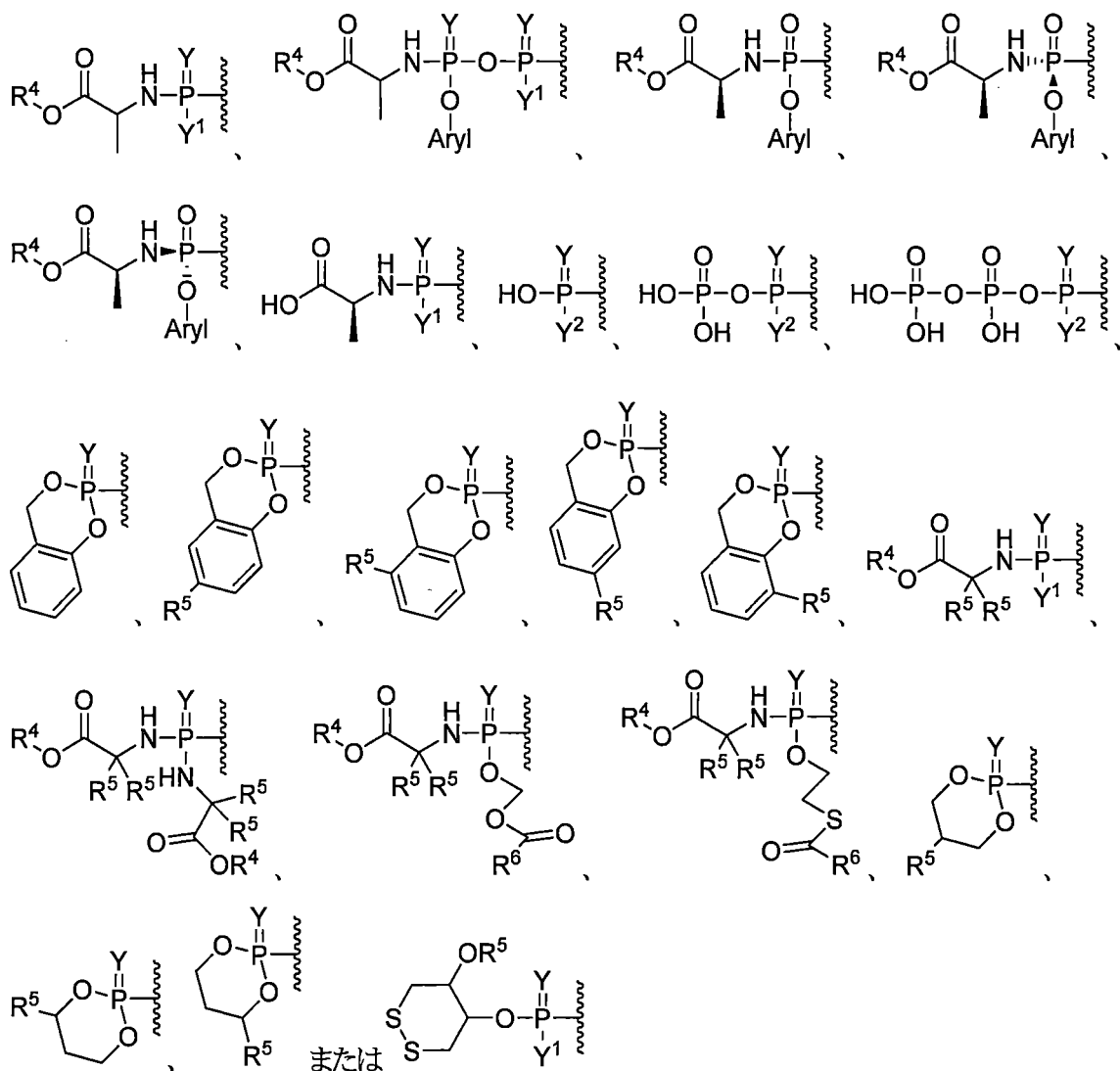
40

【化 19】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、
各 R¹ は独立して、式：

【化 20】



の 1 つから選択され；

Z は N または C R⁷ であり；

Y は O または S であり；

Y¹ は、OH、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

Y² は、OH または B H₃⁻ M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

10

20

30

40

50

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、 $C_2 - C_6$ アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^4 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R^5 は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

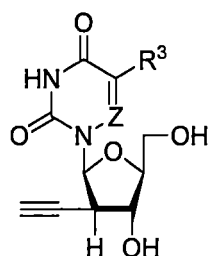
R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルコキシであり；

R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステリル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである。

【0070】

具体例では、開示されているのは、式：

【化21】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

Z は N または C R^7 であり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、置換されたメチル、 $C_2 - C_6$ アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステリル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノであり；

R^7 が H であり、そのとき R^3 は H であることができず；且つ

R^7 が H であり、そのとき R^3 はヒドロキシメチルであることができない。

【0071】

具体例では、開示されているのは、式：

10

20

30

40

10

[illegible]

20

30

40

50

ル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R⁵ は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、C₁-22 アルコキシ、C₁-22 アルキル、C₂-22 アルケニル、C₂-22 アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

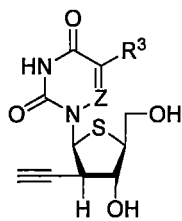
R⁶ は、メチル、エチル、tert-ブチル、C₁-22 アルコキシ、C₁-22 アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルコキシであり；

R⁷ は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステリル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである。

【0072】

具体例では、開示されているのは、式：

【化24】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

Z は N または C R⁷ であり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

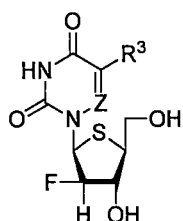
R⁷ は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステリル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノであり、

R³ が H であり、そのとき、R⁷ は H であることができない。

【0073】

具体例では、開示されているのは、式：

【化25】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

Z は N または C R⁷ であり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^7 は、H、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノであり、

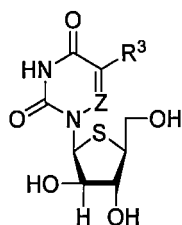
R^3 がメチルであり、そのときの R^7 はHであることができない。

【0074】

10

具体例では、開示されているのは、式：

【化26】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

20

ZはNまたはC R^7 であり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

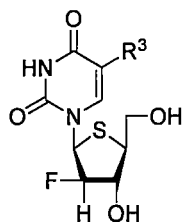
R^7 は、D、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルキル、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、アルケニル、アルキニル、エチニル、アジド、ハロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アシル、エステル、ホルミル、アルコキシ、置換されたアミノ、またはシアノである。

【0075】

30

具体例では、開示されているのは、式：

【化27】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中

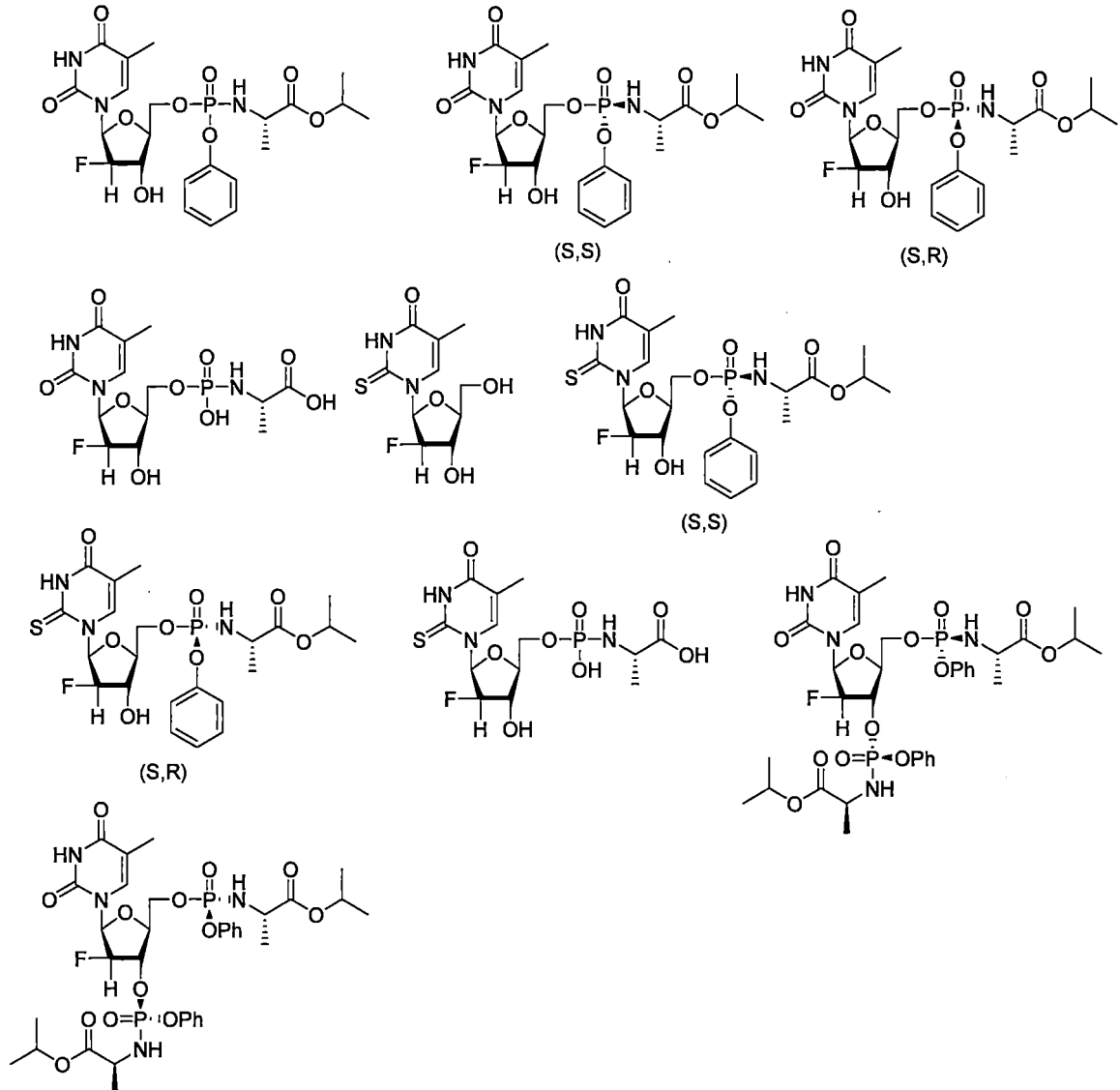
40

R^3 は、重水素、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルである。

【0076】

開示されている化合物：

【化 2 8】

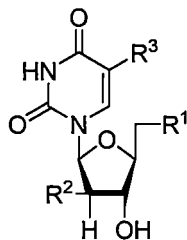


またはその薬学上許容できる塩。

【0077】

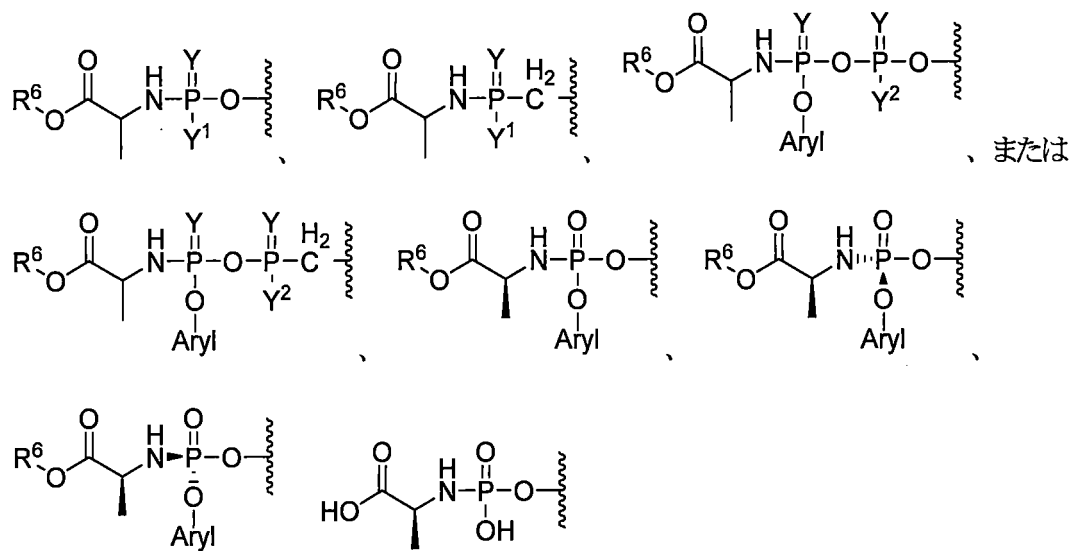
具体例では、開示されているのは、式：

【化 2 9】



を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、 R^1 は式：

【化 3 0】



10

の 1 つであり；

Y は O または S であり；

Y¹ は、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

Y² は、O H、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R⁶ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、分枝状アルキル、フェニル、ベンジル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルであり；

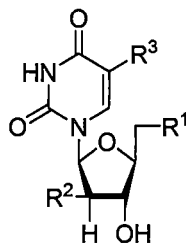
R² は F または O H であり；

R³ は、水素、重水素、メチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、またはヒドロキシメチルである。

【 0 0 7 8】

別の具体例では、開示されているのは、式：

【化 3 1】



40

を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、

R¹ は、ヒドロキシルであり、または式：

The figure displays six chemical structures labeled 1 through 6, representing different phosphonate derivatives. Structure 1 shows a chiral center bonded to an R⁶ group, a carboxylate group, an amino group, and a phosphonate group with substituents Y and Y¹. Structure 2 is similar to 1 but includes a methylene group (H₂) attached to the phosphorus atom. Structure 3 features a second phosphonate group linked via an oxygen atom, with substituents Y, Y², and an aryl group (Aryl). Structure 4 has a different stereochemistry at the chiral center compared to 1. Structure 5 shows a phosphonate group with a hydroxyl group (OH) instead of an amino group. Structure 6 depicts a linear chain of three phosphate groups.

20

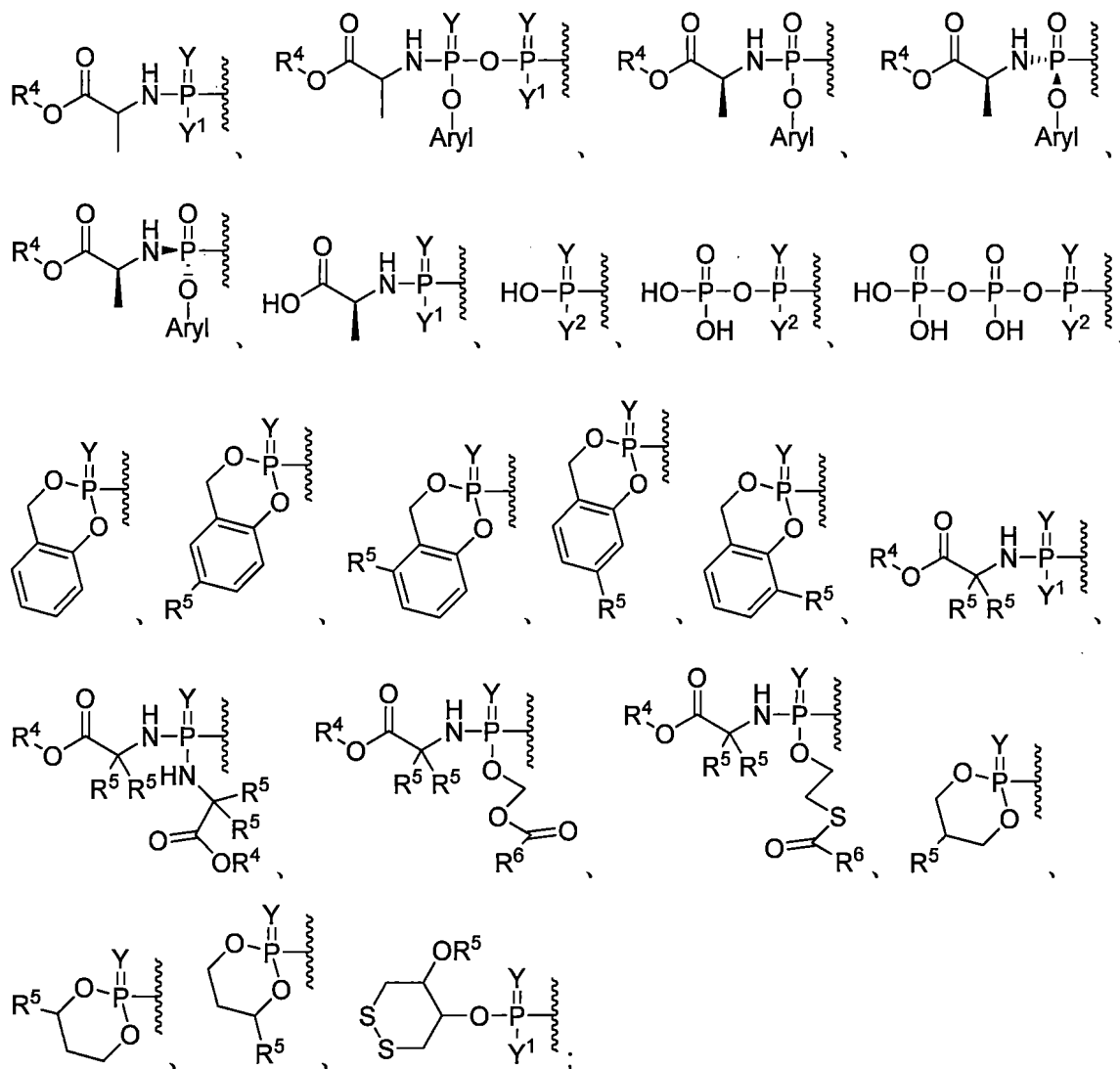
The image displays three chemical structures of nucleoside derivatives, labeled 1, 2, and 3, arranged horizontally. Each structure consists of a pyrimidine ring substituted with a thio group (S) and a sugar moiety (R²) at the 2' position, and an OR¹ group at the 3' position.

- Structure 1:** The pyrimidine ring has a carbonyl group (C=O) at position 4 and a thio group (S) at position 6. The sugar moiety (R²) is attached to the 2' position, and the OR¹ group is attached to the 3' position.
- Structure 2:** The pyrimidine ring has a carbonyl group (C=O) at position 4 and a thio group (S) at position 2. The sugar moiety (R²) is attached to the 2' position, and the OR¹ group is attached to the 3' position.
- Structure 3:** The pyrimidine ring has a thio group (S) at position 4 and a thio group (S) at position 6. The sugar moiety (R²) is attached to the 2' position, and the OR¹ group is attached to the 3' position.

40

を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、
R¹ は水素であり、または式：

【化 3 4】



10

20

30

40

50

の 1 つから選択され；

Y は O または S であり；

Y¹ は、OH、O アリール、O アルキル、または B H₃⁻ M⁺ であり；

Y² は OH または B H₃⁻ M⁺ であり、

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R² は、D、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、アルコキシ、エテニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ホルミル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、アジド、チオール、ヒドロキシアミノ、または置換されたチオであり；

R³ は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R⁴ は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオ

ペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；
 R^5 は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、ア
 リール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22}
 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロア
 リールであり；

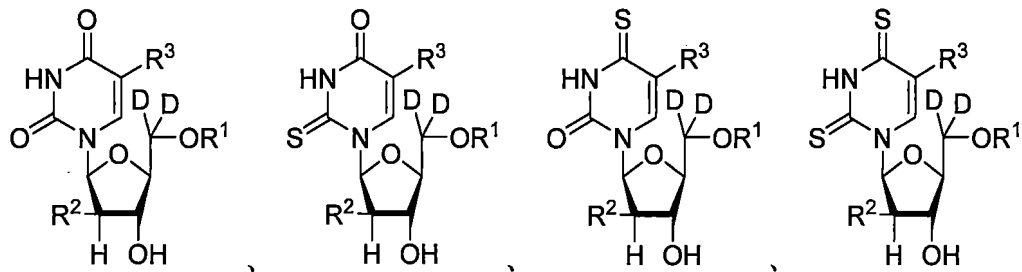
R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキ
 ル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオ
 キシである。

【0080】

さらなる具体例では、開示されているのは、式：

10

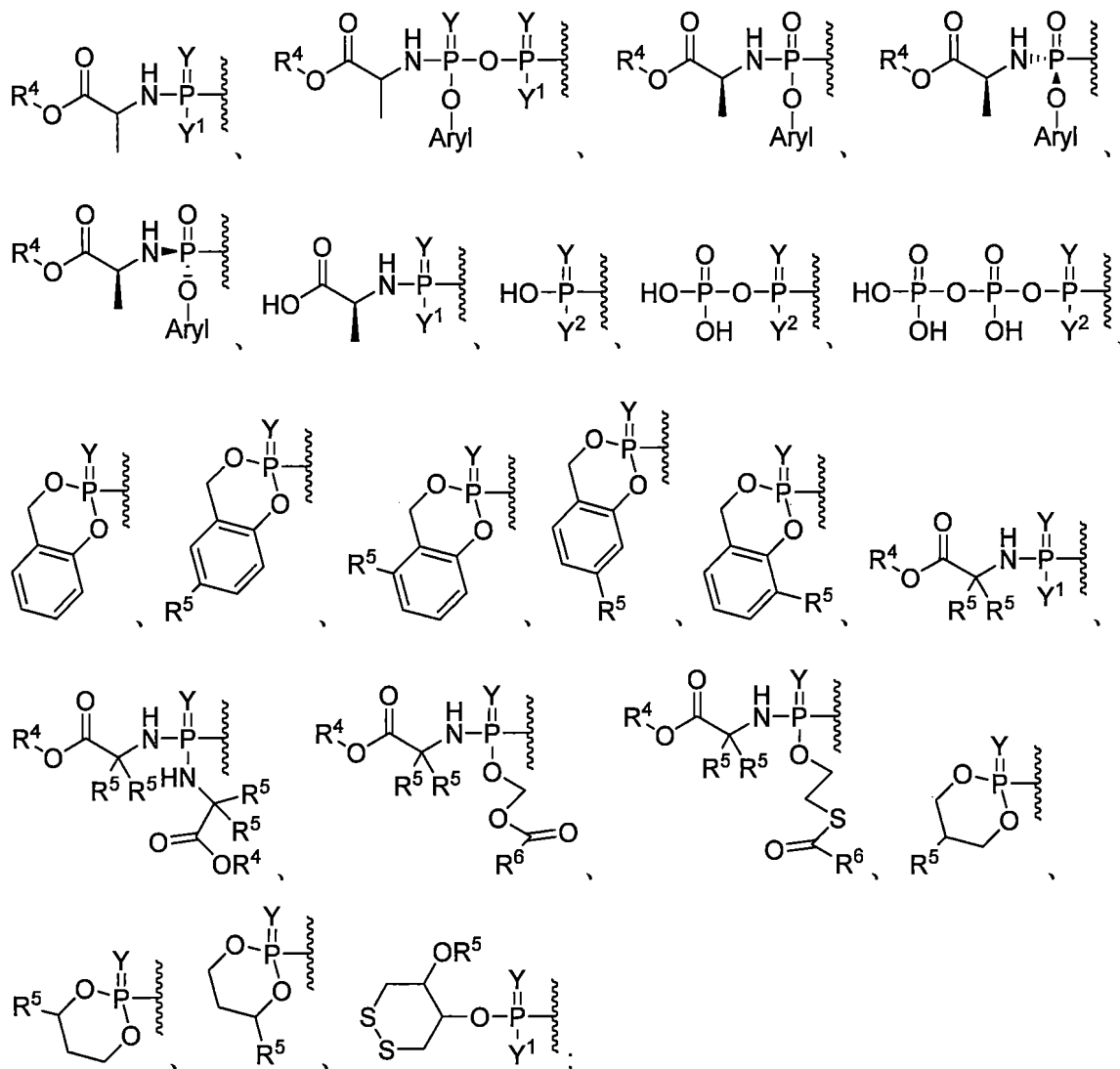
【化35】



20

を有する化合物またはその薬学上許容できる塩であり、式中、
 R^1 は水素であり、または式：

【化 3 6】



10

20

30

の 1 つから選択され；

Y は O または S であり；

Y^1 は、 OH 、 O アリール、 O アルキル、または $BH_3 \cdot M^+$ であり；

Y^2 は、 OH または $BH_3 \cdot M^+$ であり；

アリールは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、芳香族フェニル、ヘテロ芳香族フェニル、4 - 置換されたフェニル、4 - クロロフェニル、または 4 - ブロモフェニルであり；

R^2 は、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、アルコキシ、エテニル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフル

40

フルオロメチル、ホルミル、アシル、アミノ、置換されたアミノ、アジド、チオール、ヒドロキシアミノ、または置換されたチオであり；

R^3 は、水素、重水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、ホルミル、アシル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたアミノ、またはヒドロキシメチルであり；

R^4 は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ネオペンチル、ベンジル、アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、または脂質であり；

R^5 は、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、アジド、アミノ、置換されたアミノ、アリール、ヘテロアリール、置換されたアリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22}

50

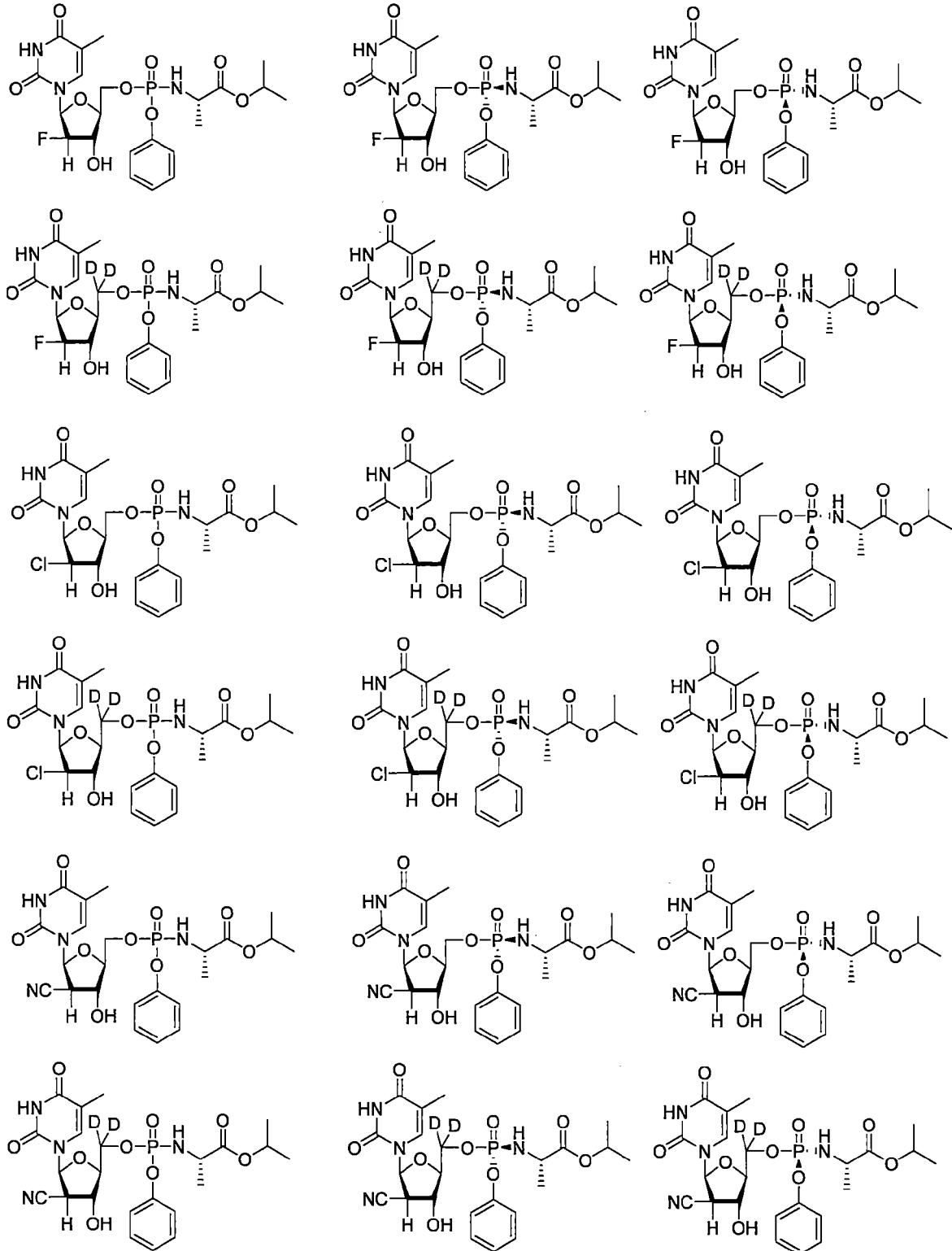
$_2$ アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、または置換されたヘテロアリールであり；

R^6 は、メチル、エチル、tert-ブチル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル、アリール、置換されたアリール、またはアルキオキシである。

【0081】

例となる実施形態では、化合物は、

【化37】

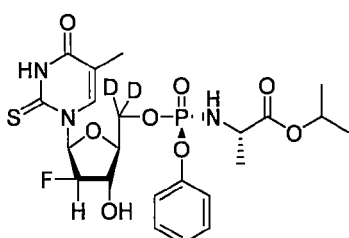
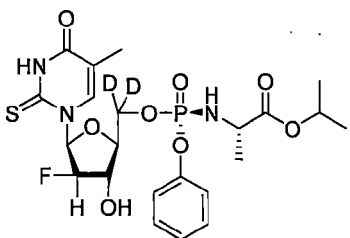
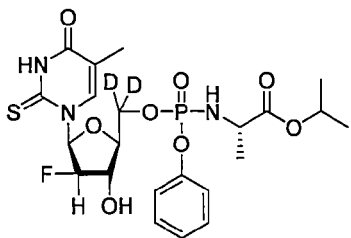
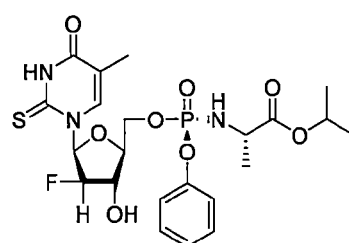
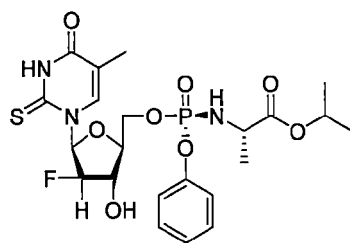
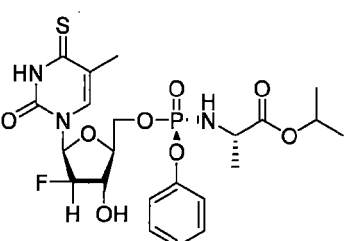
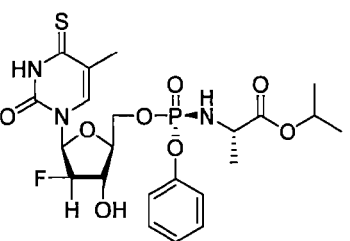
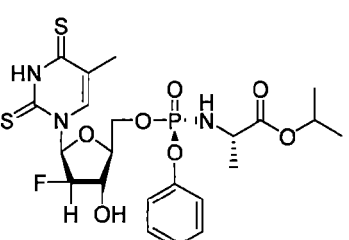
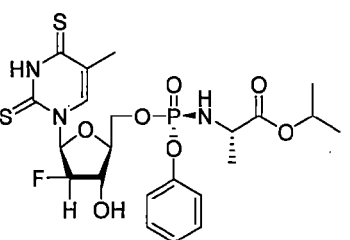
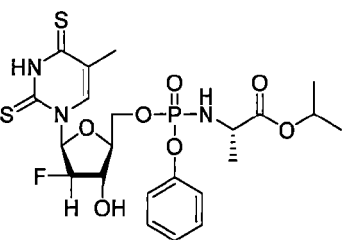
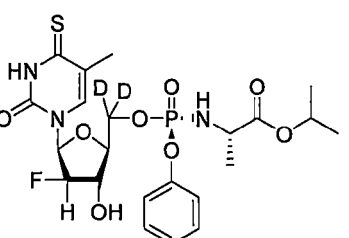
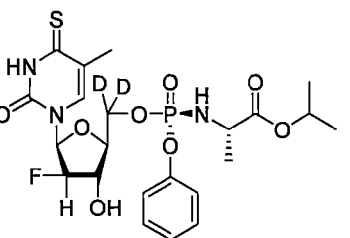
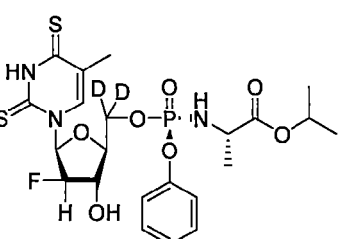
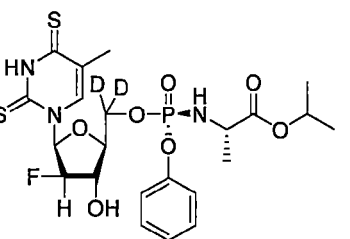


10

20

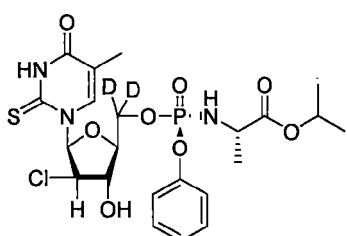
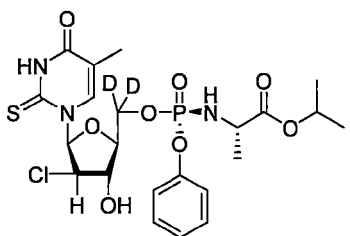
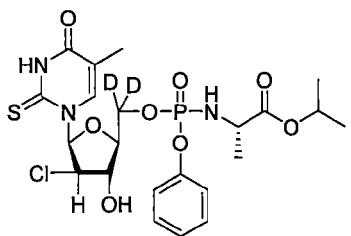
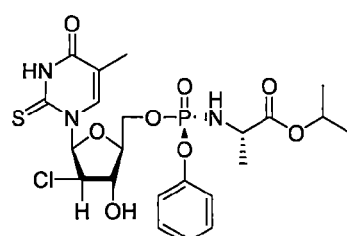
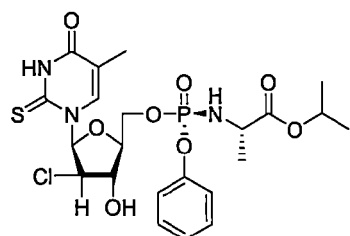
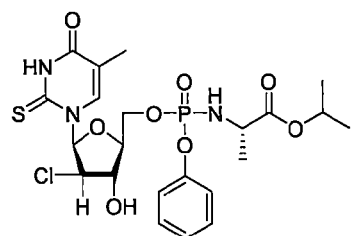
30

40

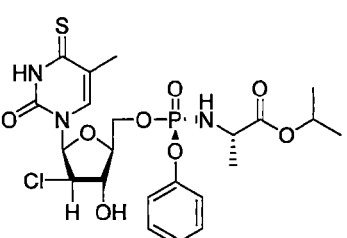
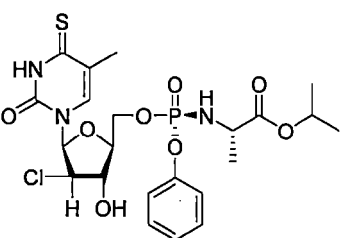
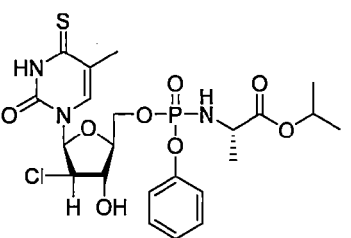
CC(C)OC(=O)N[C@@H](C)COP(=O)(OC1=CC=CC=C1)OC2C(F)C(=NC(=O)C=C2N)OCC(C)C(=O)N[C@@H](COP(=O)(OC1=CC=CC=C1)OC2C(F)C(C)N(C(=O)N2)C3=CC(=S)NC3=O)CCC(C)OC(=O)N[C@@H](C)COP(=O)(OC1=CC=CC=C1)OC2C(C)C(F)C(O)N2C3=C(C)NC(=S)C3=OCC(C)OC(=O)N[C@@H](C1=CC=CC=C1)OP(=O)(OC2=CC=CC=C2)OC3C(C)N(C(=S)NC(=S)N3C)C(F)O

40

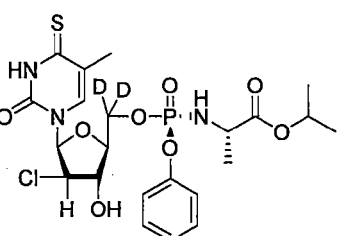
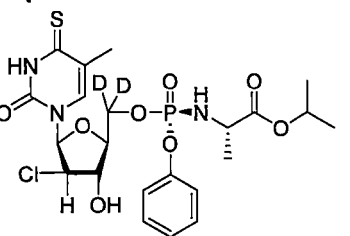
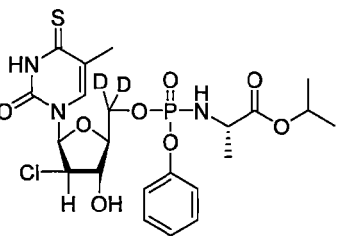
【化 3 9】



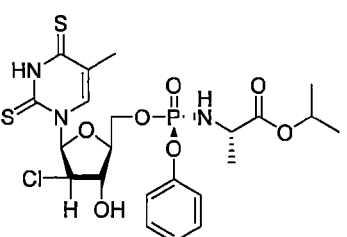
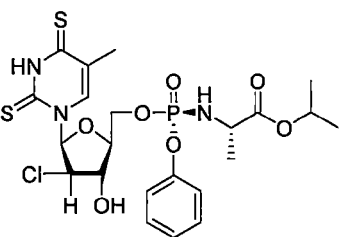
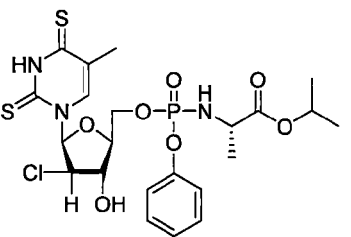
10



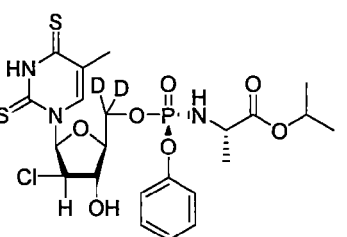
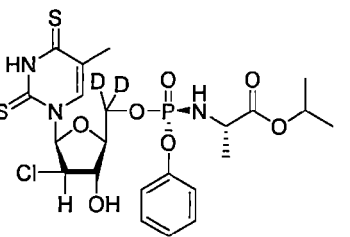
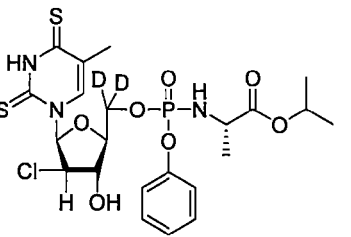
20



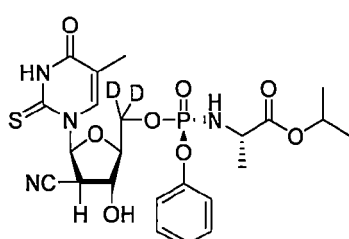
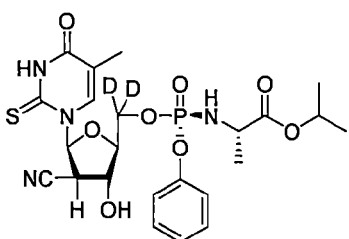
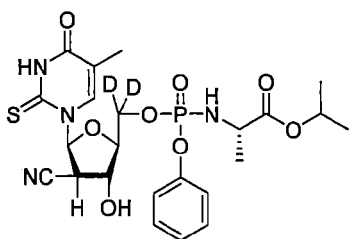
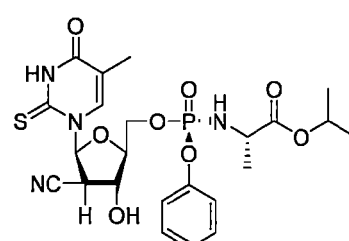
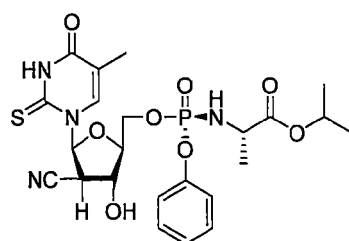
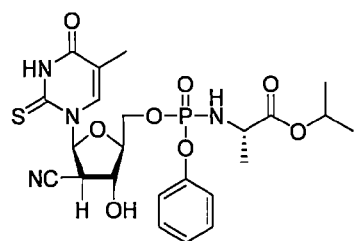
30



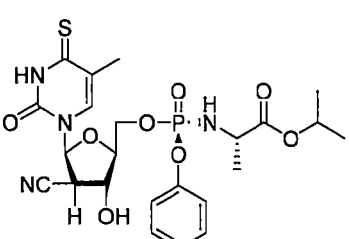
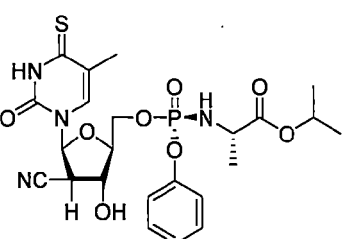
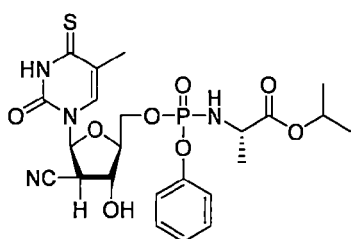
40



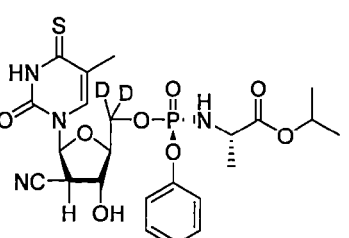
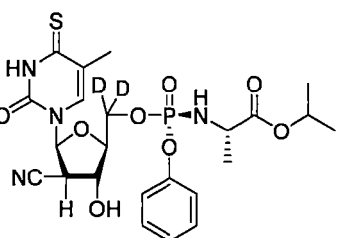
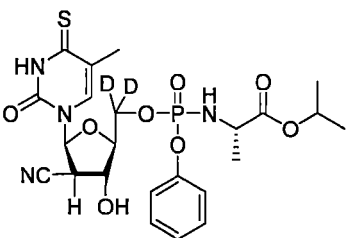
【化 40】



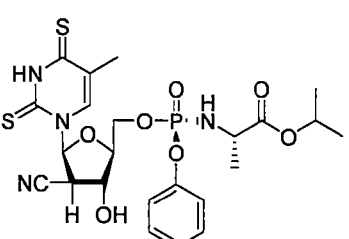
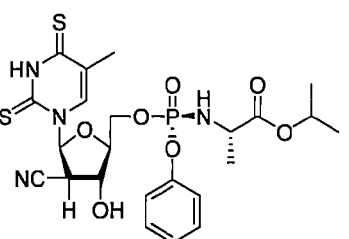
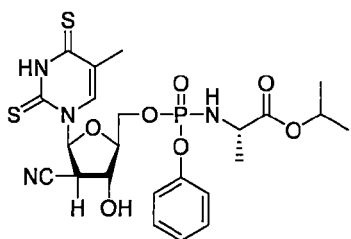
10



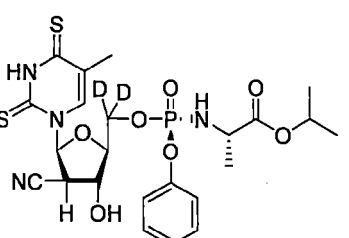
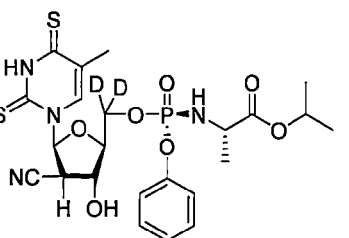
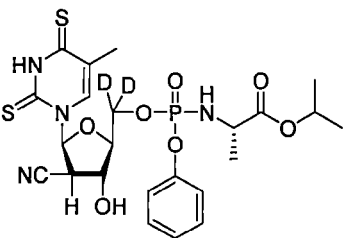
20



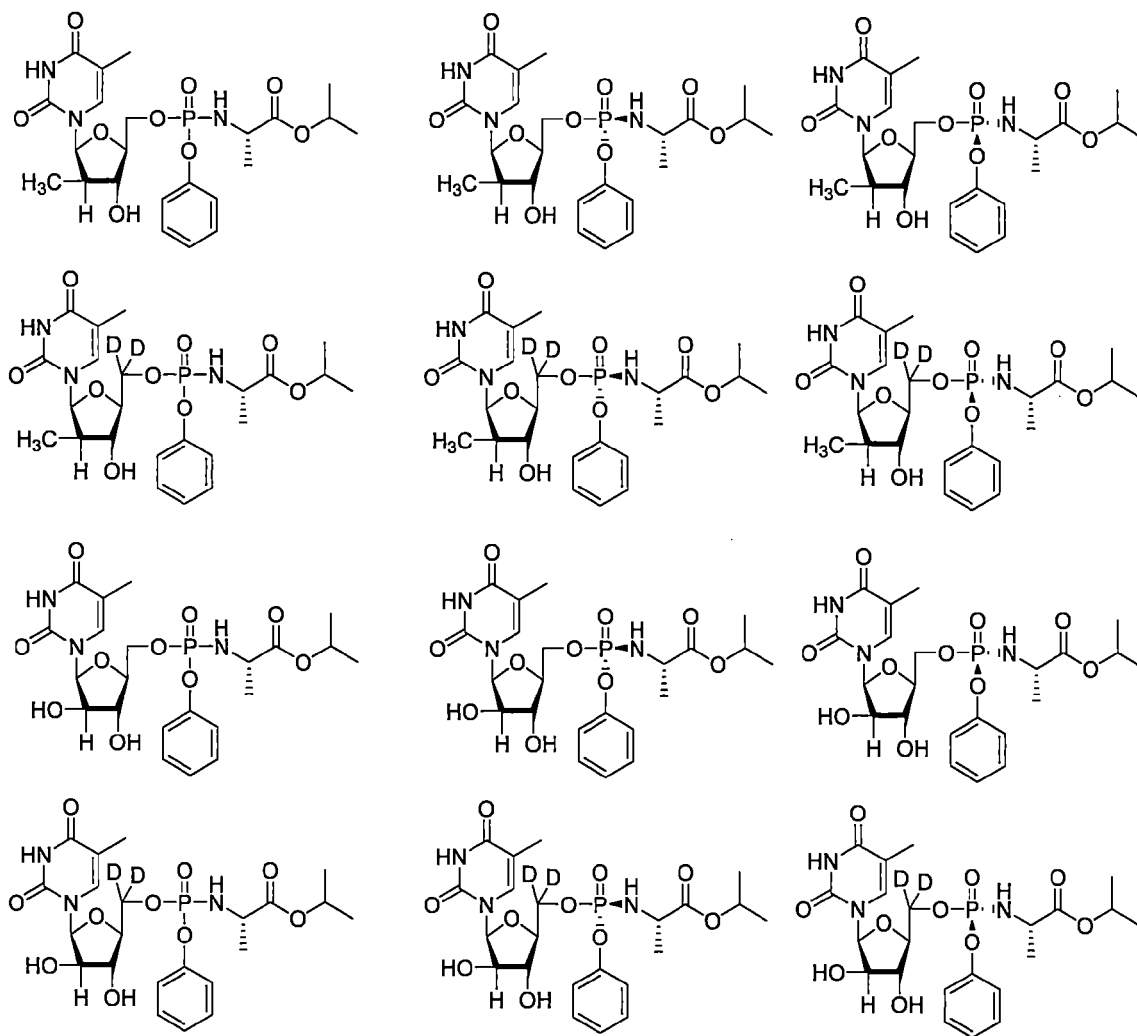
30



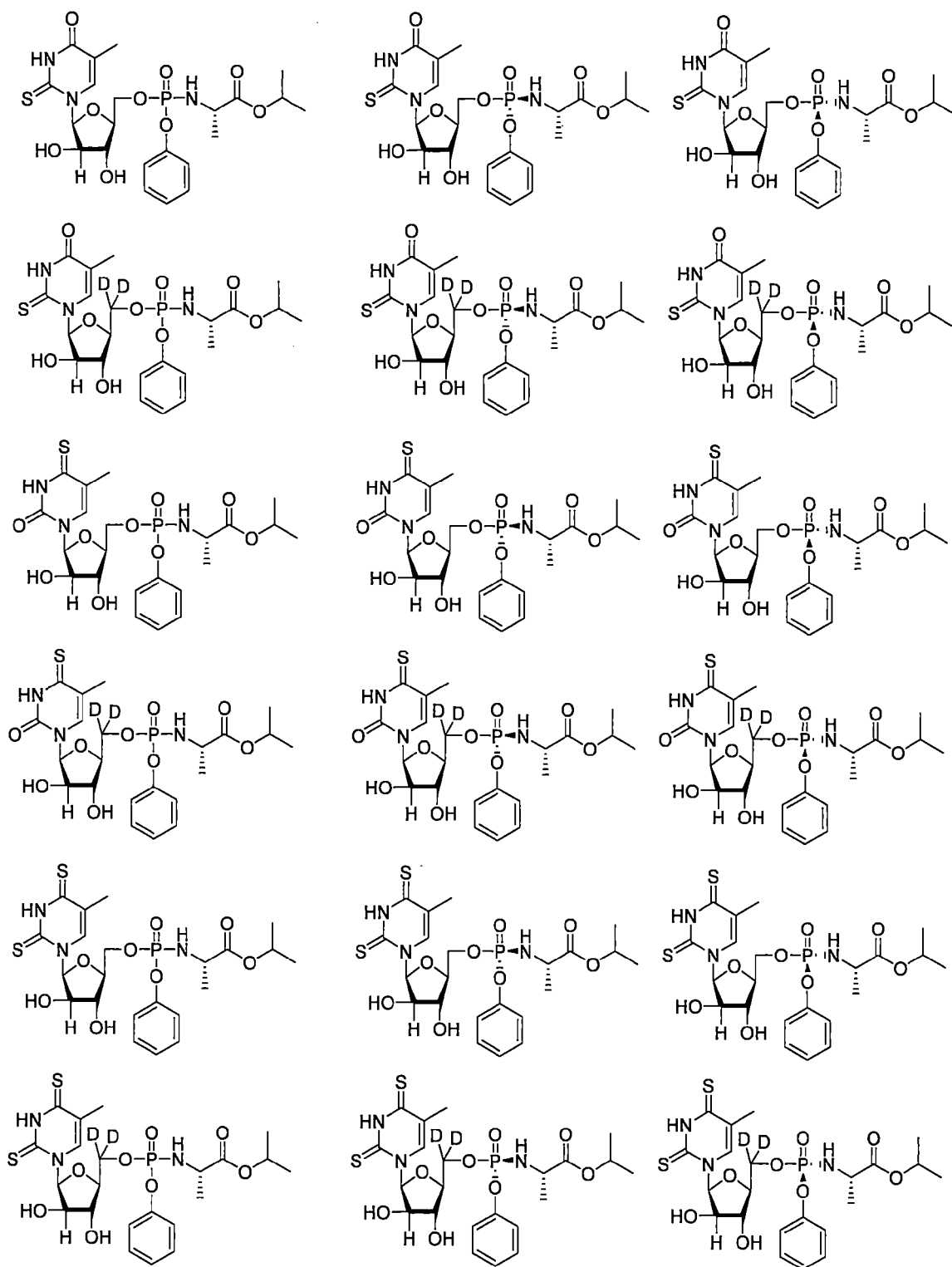
40



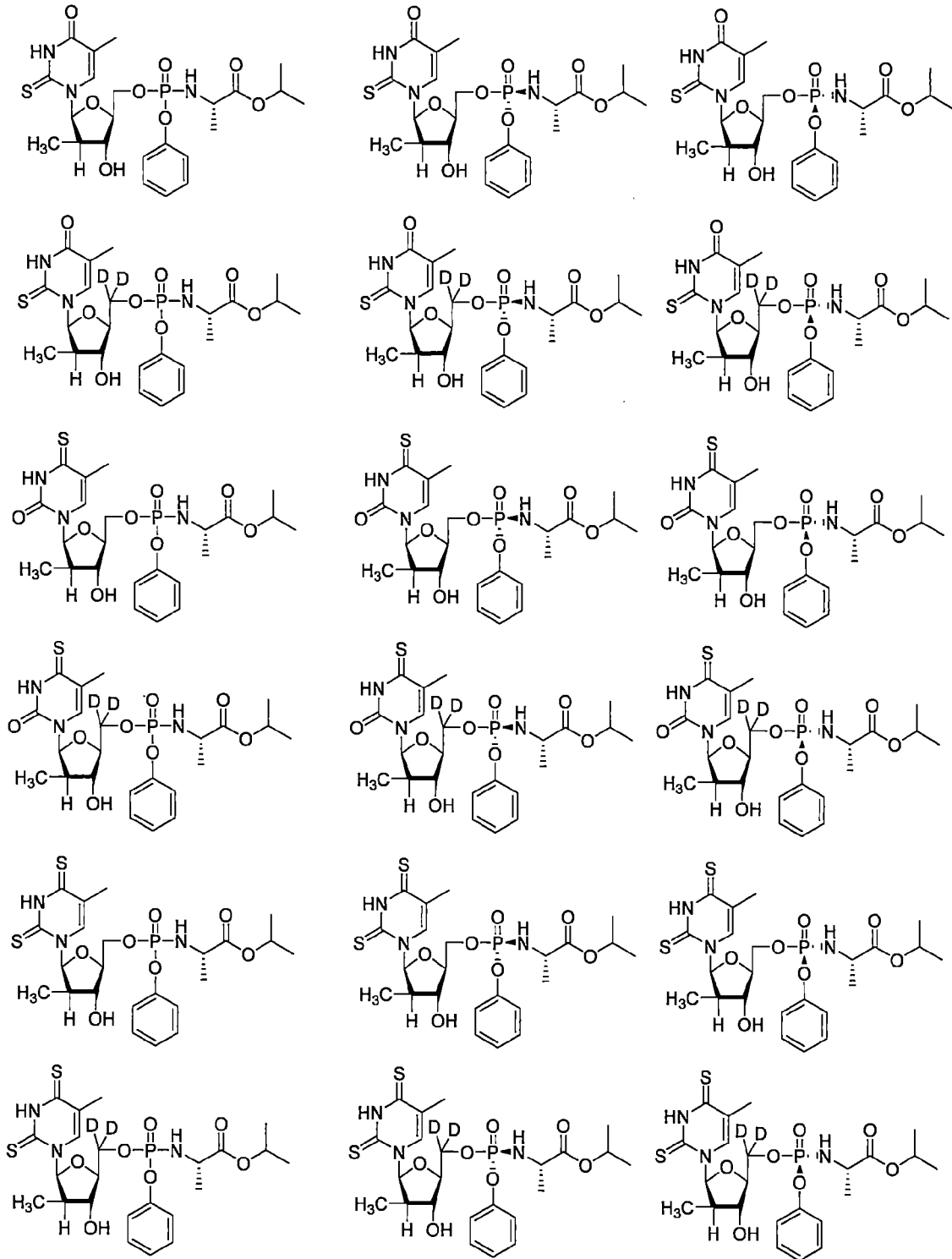
【化 4 1】



【化 4 2】



【化 4 3】



10

20

30

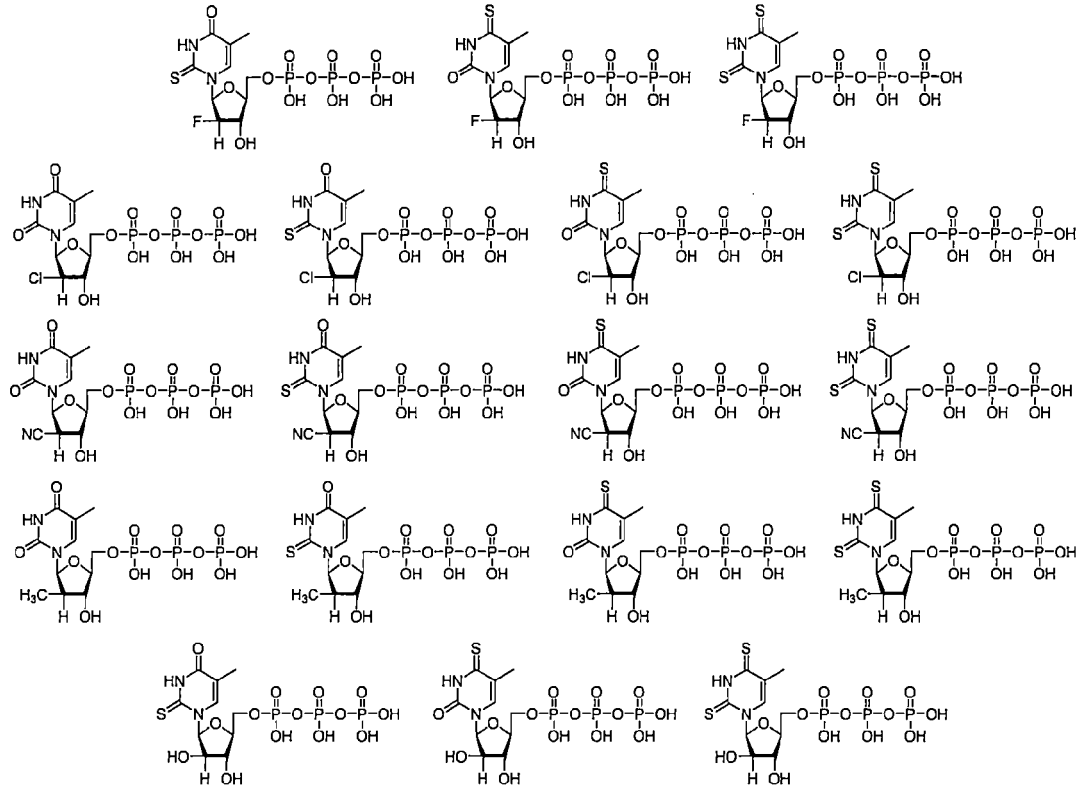
40

から選択される。

【0082】

例となる実施形態では、化合物は、

【化 4 4】



10

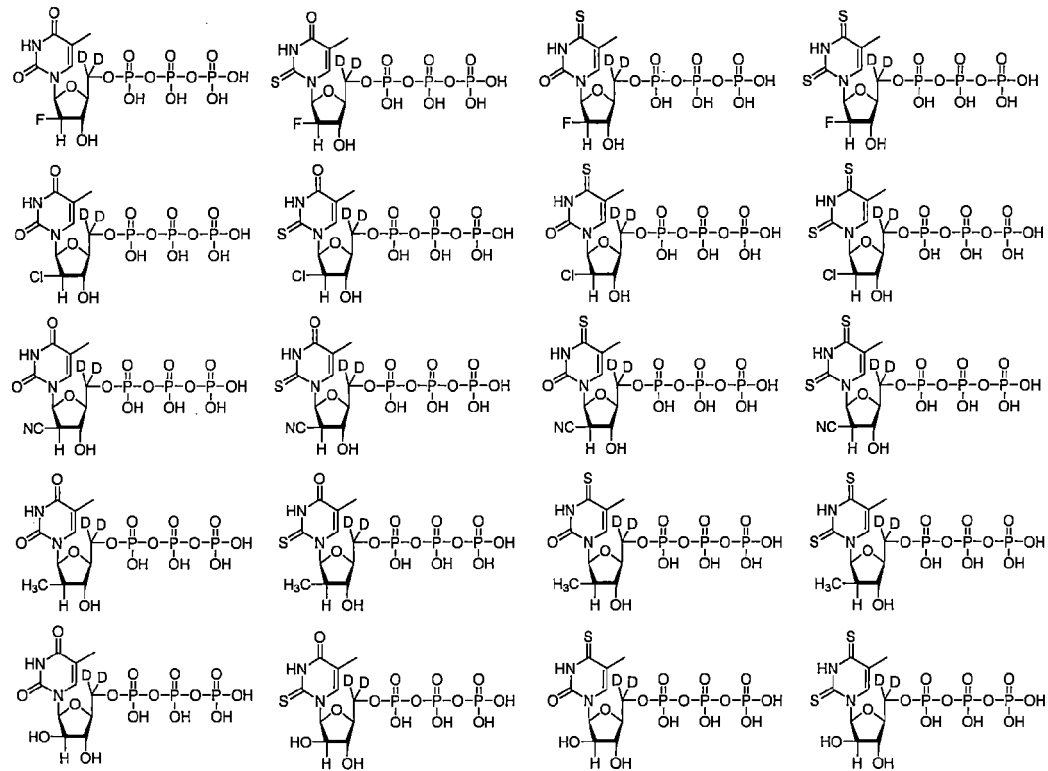
20

から選択される。

【0083】

例となる実施形態では、化合物は、

【化 4 5】



30

40

から選択される。

50

【 0 0 8 4 】

使用方法

本明細書で提供される化合物はウイルス感染性疾患を治療するのに使用することができる。ウイルス感染症の例には、RNAウイルス（マイナス鎖RNAウイルス、プラス鎖RNAウイルス、二本鎖RNAウイルス及びレトロウイルスを含む）またはDNAウイルスが原因で起きる感染症が挙げられるが、これらに限定されない。RNAウイルス及びDNAウイルスの株、型及び亜型のすべてが本明細書で熟考される。

【 0 0 8 5 】

ウイルスは、生物の生細胞の中で通常複製することができる感染性因子である。ウイルス粒子（ビリオン）は普通、核酸と、タンパク質膜と、場合によってはタンパク質膜を取り囲む脂質の外被とから成る。ウイルスの形状は、単純ならせん形態及び20面体形態からさらに複雑な構造に及ぶ。ウイルスにコードされたタンパク質のサブユニットは自己集合して、一般にウイルスゲノムの存在を必要とするカプシドを形成する。複雑なウイルスはそのカプシドの構築に役立つタンパク質をコードすることができる。核酸と関連付けられたタンパク質はヌクレオタンパク質として知られ、ウイルス核酸とのウイルスカプシドタンパク質の会合はヌクレオカプシドと呼ばれる。

10

【 0 0 8 6 】

ウイルスは、直接接触または体液接触、たとえば、血液、涙液、精液、前精液、唾液、乳、膺分泌液、病変の接触；液滴接触、糞口接触を含む種々の方法によって、または動物の咬合もしくは出生の結果、伝染する。ウイルスは、DNA遺伝子またはRNA遺伝子のいずれかを有し、それぞれDNAウイルスまたはRNAウイルスと呼ばれる。ウイルスゲノムは一本鎖または二本鎖である。一部のウイルスは部分的に二本鎖であり、部分的に一本鎖であるゲノムを含有する。RNAまたは一本鎖DNAを持つウイルスについては、鎖は、それがウイルスのメッセンジャーRNA（mRNA）に対して相補性であるかどうかに応じてプラスセンス（プラス鎖と呼ばれる）またはマイナスセンス（マイナス鎖と呼ばれる）であると言われる。プラスセンスのウイルスRNAはウイルスmRNAと同一なので、宿主細胞によって直ちに翻訳される。マイナスセンスのウイルスRNAはmRNAに対して相補性なので、翻訳の前にRNAポリメラーゼによってプラスセンスのRNAに変換されなければならない。ウイルスmRNAのコーディング鎖はそれ（マイナス）に対して相補性であり、且つ非コーディング鎖はその（プラス）コピーであるという点で、DNAの命名法はRNAの命名法に類似する。

20

30

【 0 0 8 7 】

抗原性変化、または遺伝子再集合は新規の株を生じることができる。ウイルスは幾つかのメカニズムによって遺伝的变化を受ける。これらには、DNAまたはRNAにおける個々の塩基が他の塩基に変異する遺伝的浮動と呼ばれる過程が含まれる。ウイルスのゲノムに主要な変化がある場合、抗原性変化が発生する。これは、組換えまたは遺伝子再集合の結果であることができる。RNAウイルスは類似種または同一種のウイルスの群れとして存在することが多いが、ゲノムのヌクレオシド配列は少し異なる。

【 0 0 8 8 】

ウイルス内での遺伝物質及び物質が複製する方法はウイルスの様々な型の間で異なる。ほとんどのDNAウイルスのゲノム複製は細胞の核で生じる。細胞がその表面に適当な受容体を有するのであれば、これらのウイルスは細胞膜との融合によって、またはエンドサイトーシスによって細胞に入る。ほとんどのDNAウイルスは、宿主のDNA及びRNAの合成機構、及びRNAのプロセッシング機構に完全に依存している。複製は普通、細胞質で生じる。RNAウイルスは通常、それ自体のRNAレプリカーゼ酵素を使用してそのゲノムのコピーを作り出す。

40

【 0 0 8 9 】

ウイルスのBaltimore分類はmRNA生産のメカニズムに基づく。ウイルスは自らのゲノムからmRNAを生成してタンパク質を作り、自らを複製させなければならないが、様々なメカニズムを用いてこれを達成する。ウイルスゲノムは一本鎖（ss）また

50

は二本鎖 (ds) の RNA または DNA であってもよく、逆転写酵素 (RT) を使用してもよいし、または使用しなくてもよい。さらに、ssRNA ウイルスはセンス (プラス) であってもよいし、またはアンチセンス (マイナス) であってもよい。この分類によってウイルスは7つの群: I、dsDNA ウイルス (たとえば、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス); II、ssDNA ウイルス (プラス) センス DNA (たとえば、パルボウイルス); III、dsRNA ウイルス (たとえば、レオウイルス); IV、(プラス) ssRNA ウイルス (プラス) センス RNA (たとえば、ピコルナウイルス、トガウイルス); V、(マイナス) ssRNA ウイルス (マイナス) センス RNA (たとえば、オルソミクソウイルス、ラブドウイルス); VI、生活環における DNA 中間体を伴った ssRNA - RT ウイルス (プラス) センス RNA (たとえば、レトロウイルス) 及び VII、dsDNA - RT ウイルス (たとえば、ヘパドナウイルス) に入れられる。

10

【0090】

B型肝炎ウイルスはヘパドナウイルスである。ウイルス粒子 (ビリオン) は外側の脂質外被と、タンパク質で構成される20面体のヌクレオカプシドのコアとから成る。HBVのゲノムは環状DNAで出来ているが、DNAは完全に二本鎖であるわけではない。鎖の一方の末端はウイルスDNAポリメラーゼに連結される。ウイルスは逆転写によるRNA中間体形態を介して複製する。複製は通常、それが炎症 (肝炎) を引き起こす肝臓で生じる。ウイルスは、ウイルス特異的なタンパク質及びそれに対応する抗体が感染した人々で見いだされる血液に広がる。これらのタンパク質及び抗体についての血液検査を用いて感染症を診断する。

20

【0091】

B型肝炎ウイルスはエンドサイトーシスによって細胞への侵入を獲得する。ウイルスは宿主の酵素によって作られたRNAを介して増殖するので、ウイルスのゲノムDNAは宿主のシャペロンによって細胞核に移される必要がある。部分的に二本鎖のウイルスDNAは次いで完全な二本鎖にされ、ウイルスmRNAの転写の鋳型として役立つ共有結合閉環状DNA (cccDNA) に変換される。ウイルスは、その外被タンパク質上で提示される抗原性エピトープに基づいて4つの主要な血清型 (adr、adw、ayr、ayw) に分けられ、ゲノムの全体的なヌクレオチド配列の変動に従って8つの遺伝子型 (A~H) に分けられる。

30

【0092】

B型肝炎表面抗原 (HBsAg) を通常用いてこの感染症の存在をスクリーニングする。それは、感染の間に出現する最初の検出可能なウイルス抗原である。しかしながら、感染の早期にはこの抗原は存在しなくてもよく、抗原が宿主によって取り除かれていれば感染では後に抗原は検出不能であってもよい。感染性ビリオンはウイルスゲノムを内包する内側の「コア粒子」を含有する。20面体のコア粒子は、代わりにB型肝炎コア抗原またはHBcAgとして知られるコアタンパク質で出来ている。B型肝炎コア抗原に対するIgM抗体 (抗HBcIgM) は血清型マーカーとして使用されてもよい。B型肝炎e抗原 (HBeAg) が出現してもよい。宿主の血清におけるHBeAgの存在は高率のウイルス複製に関連する。B型肝炎ウイルスの特定の変異体は「e」抗原を作らない。

40

【0093】

宿主が感染を取り除くことができれば、通常HBsAgは検出できなくなり、B型肝炎の表面抗原及びコア抗原に対するIgG抗体 (抗HBsIgG及び抗HBcIgG) がそれに続くであろう。HBsAgの除去と抗HBsの出現の間の時間はウィンドウ期と呼ばれる。HBsAgについて陰性であるが、抗HBsについて陽性であるヒトは感染を除去したことがあるか、または以前ワクチン接種されたことがある。少なくとも6ヵ月間HBsAg陽性のままである個人はB型肝炎のキャリアであると見なされる。ウイルスのキャリアは慢性B型肝炎を有してもよく、それは、血清アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇及び生検によって特定されてもよい肝臓の炎症に反映される。臨床検体におけるHBVのDNA量を検出し、測定する核酸 (PCR) 検査が開発されている。

50

【 0 0 9 4 】

B型肝炎ウイルスによる急性感染症は急性ウイルス性肝炎に関連する。急性ウイルス性肝炎は通常、一般的な不健康の症状、食欲不振、吐き気、嘔吐、体の痛み、微熱、暗色尿で始まり、次いで黄疸の発生に進む。B型肝炎ウイルスによる慢性感染症は、無症候性であってもよく、または肝硬変に至る可能性がある、肝臓の慢性炎症（慢性肝炎）に関連してもよい。慢性のB型肝炎感染症を有することは肝細胞癌（肝臓癌）の発生を高める。

【 0 0 9 5 】

H B V 感染の間に宿主の免疫応答は肝細胞の損傷及びウイルスのクリアランスの双方を引き起こす。適応免疫応答、特にウイルス特異的な細胞傷害性Tリンパ球（C T L）は、H B V 感染症に関連する肝臓の損傷のほとんどに寄与する。感染した細胞を殺傷することによって、及び生存肝細胞からH B Vを追放することができる抗ウイルス性サイトカインを産生することによって、C T Lはウイルスを除去する。肝臓の損傷が開始され、C T Lがそれに介在するけれども、抗原非特異的な炎症細胞はC T Lが誘導した免疫病変を悪化させることができ、炎症の部位で活性化された血小板は肝臓におけるC T Lの蓄積を促す。

10

【 0 0 9 6 】

治療剤はウイルスが複製するのを止めることができるので、肝臓の損傷を出来るだけ抑える。特定の実施形態では、本開示は、本明細書で開示されている化合物を投与することによってH B Vと診断された対象を治療する方法に関する。特定の実施形態では、対象は免疫障害を持つ。特定の実施形態では、化合物は、たとえば、ラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジン及びエンテカビルのような別の抗ウイルス剤及び/または免疫系調節剤インターフェロンアルファ - 2 a 及びペグ化インターフェロンアルファ - 2 a (P e g a s y s) との併用で投与される。特定の実施形態では、本開示は、本明細書で開示されている医薬組成物及び任意で1以上の抗ウイルス剤を投与することによって感染のリスクがある免疫障害を持つ対象にてH B V感染を予防することに関する。特定の実施形態では、対象の性的パートナーがH B Vであると診断されているので対象は感染のリスクがある。

20

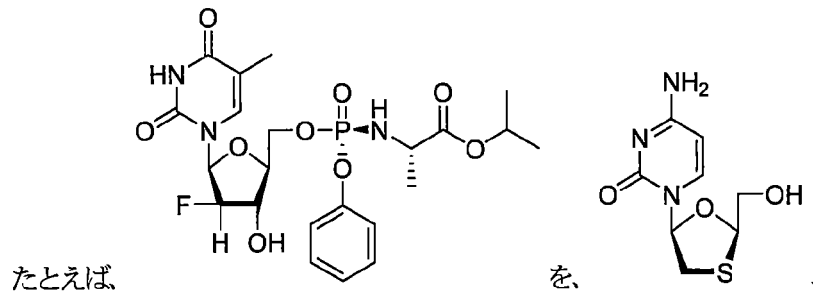
【 0 0 9 7 】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書で開示されている化合物を投与することによってH B Vであると診断された対象を治療する方法に関する。特定の実施形態では、対象は免疫障害を持つ。特定の実施形態では、化合物は、肝臓を標的とするように修飾されているラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジン及びエンテカビルのような別の抗ウイルス剤との併用で投与される。特定の実施形態では、化合物は、ラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジン及びエンテカビルのような別の抗ウイルス剤のホスホロアミデートである1以上の化合物との併用で投与することができる。具体的な実施形態では、クレブジンのホスホロアミデートをラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジン及びエンテカビルの1以上のホスホロアミデートと併用することができる。

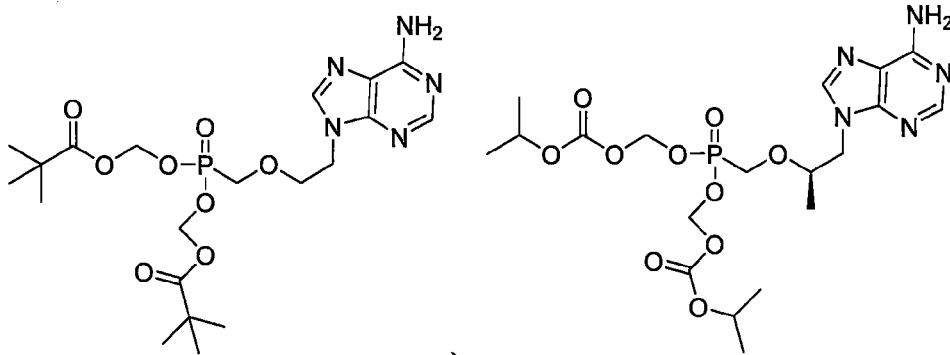
30

【 0 0 9 8 】

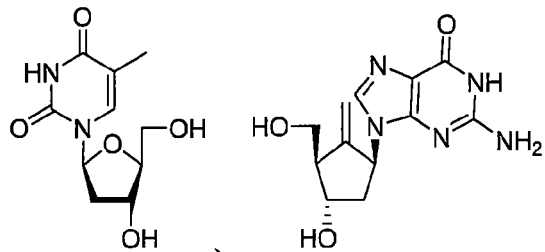
【化 4 6】



10

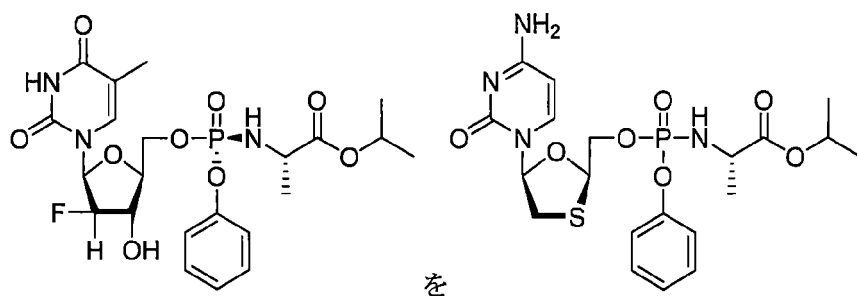


20

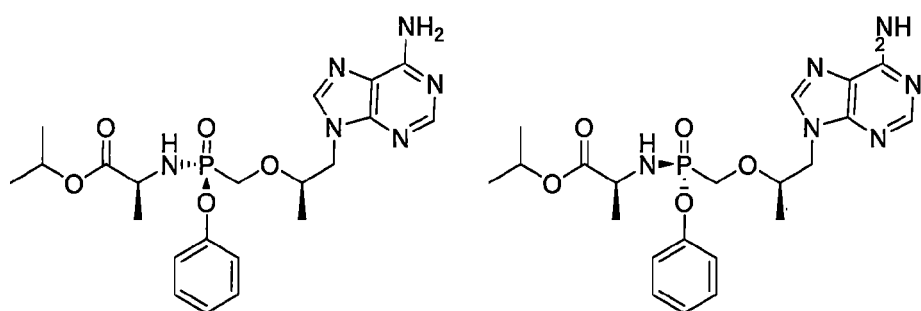
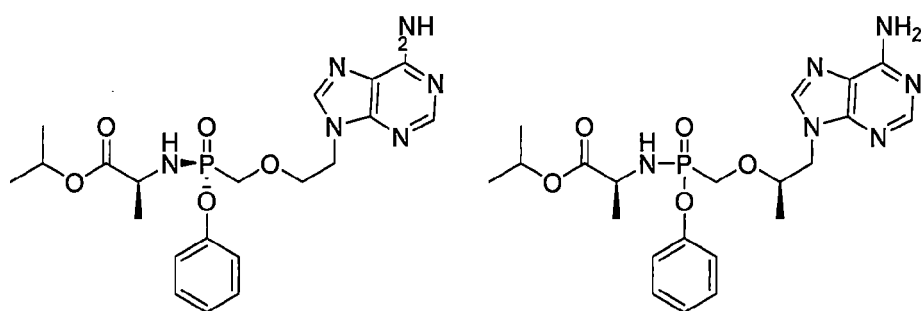
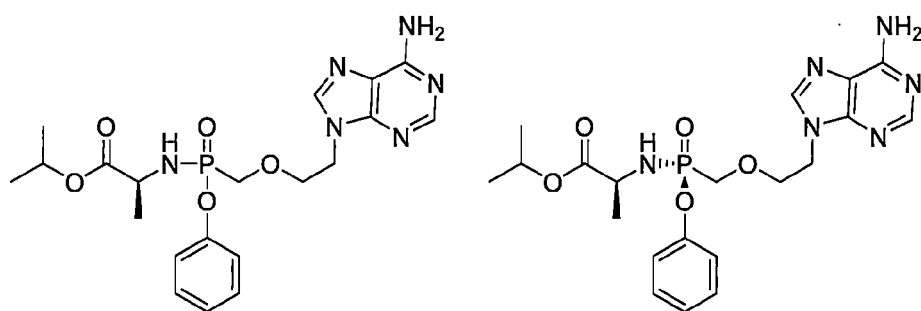
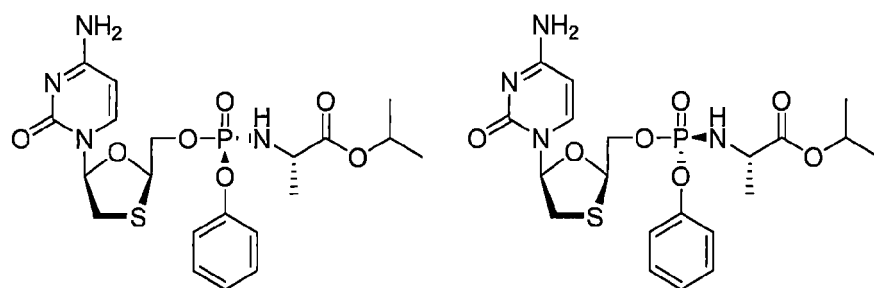


から成る群から選択される 1 以上の化合物及びそれらの組み合わせと併用することができる。一部の例では、

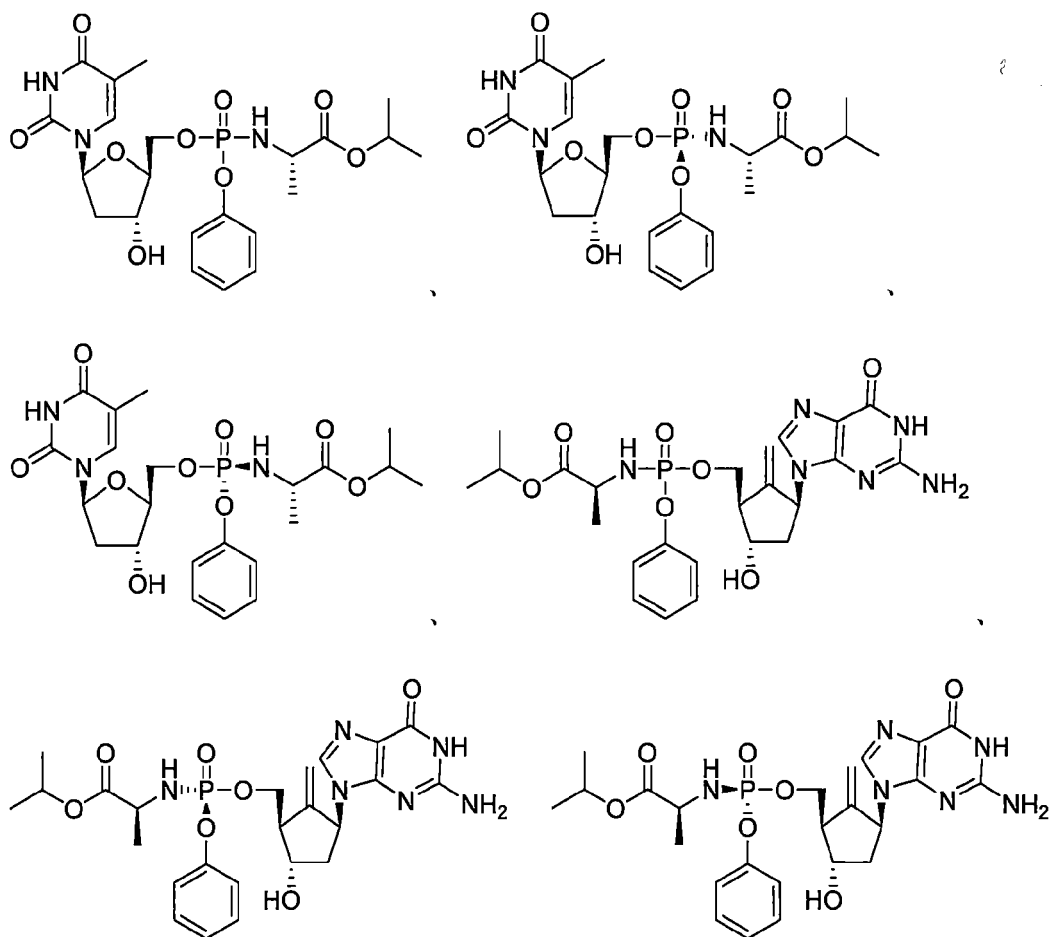
【化 4 7】



を



【化 4 8】



10

20

から成る群から選択される 1 以上の化合物及びそれらの組み合わせと併用することができる。

【0099】

特定の実施形態では、本発明の化合物、たとえば、クレブジンのホスホロアミデートは、たとえば、侵入阻害剤、cccDNA形成阻害剤、cccDNAのTALENS遺伝子編集、cccDNAのCRISPR/Cas9遺伝子編集、RNAi/アンチセンス、コア調節剤、カプシド集合阻害剤、CpAM、HBx阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド/ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、肝臓を標的とするヌクレオシド/ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、RNA分解酵素H阻害剤、表面抗原遊離阻害剤、TLR7アゴニスト、TLR9アゴニスト、RIG-I/NoD2活性化因子、STINGアゴニスト、サイクロフィリン阻害剤、抗PD-1、治療用ワクチン、または操作されたT細胞のような少なくとも1つの追加の抗ウイルス剤と併用することができる。

30

【0100】

特定の実施形態では、本発明の化合物、たとえば、クレブジンのホスホロアミデートは、ヌクレオシド/ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤または肝臓を標的とするヌクレオシド/ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、及び、たとえば、侵入阻害剤、cccDNA形成阻害剤、cccDNAのTALENS遺伝子編集、cccDNAのCRISPR/Cas9遺伝子編集、RNAi/アンチセンス、コア調節剤、カプシド集合阻害剤、CpAM、HBx阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド/ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、肝臓を標的とするヌクレオシド/ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、RNA分解酵素H阻害剤、表面抗原遊離阻害剤、TLR7アゴニスト、TLR9アゴニスト、RIG-I/NoD2活性化因子、STINGアゴニスト、サイクロフィリン阻害剤、抗PD-1、治療用ワクチン、または操作されたT細胞のような少なくとも1つの追加の抗ウイルス剤と併用することができる。

40

50

【0101】

特定の実施形態では、クレブジンのホスホロアミデートは、アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンブリジェン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビル、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、フォサムブレナビル、フォスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンIII型、インターフェロンII型、インターフェロンI型、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラビン、ネキサビル、オセルタミビル、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、テラプレビル、テルビブジン、テノフォビル、テノフォビルジソプロキシル、チブラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ピラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、Myrclex B、ARC-520、ARC-521、ARB-1467、ARB-1740、ALN-HBV、ASMB-102、ASMB-103、ASMB CpAM、IONIS-HBVRx (GSK3228836)、IONIS-HBV-LRx (GSK3389404)、NVR3-778/1221、ABI-H101、AB-423、Morphothiadine、テノフォビルアラフェナミド、CMX157、REP2139、REP2165、GS-9620、RO6864018、RG-7834ARB-1598、SB9200、CRV431、NVPO18、Keytruda、Opdivio、GS-4774、INO-1800、HepTcell、及びTG1050の1以上と併用することができる。

【0102】

特定の実施形態では、本発明の化合物、たとえば、クレブジンのホスホロアミデートは、ラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジン及びエンテカビル、または肝臓を標的とするように修飾されているラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジン及びエンテカビルの1以上、ならびに、たとえば、アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンブリジェン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビル、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、フォサムブレナビル、フォスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンIII型、インターフェロンII型、インターフェロンI型、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラビン、ネキサビル、オセルタミビル、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、テラプレビル、テルビブジン、テノフォビル、テノフォビルジソプロキシル、チブラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ピラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、Myrclex B、ARC-520、ARC-521、ARB-1467、ARB-1740、ALN-HBV、ASMB-102、ASMB-103、ASMB CpAM、IONIS-HBVRx (GSK3228836)、IONIS-HBV-LRx (GSK3389404)、NVR3-778/1221、ABI-H101、AB-423、Morphothiadine、テノフォビルアラフェナミド、CMX157、REP2139、REP2165、GS-9620、RO6864018、RG-7834ARB-1598、SB9

10

20

30

40

50

200、CRV431、NVPO18、Keytruda、Opdivio、GS-4774、INO-1800、HepTcell、及びTG1050のような少なくとも1つの抗ウイルス剤と併用することができる。

【0103】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書で開示されている化合物を含む医薬組成物と任意で1以上の抗ウイルス剤とを投与することによって感染のリスクがある免疫障害を持つ対象にてHBV感染を予防することに関する。特定の実施形態では、対象の性的パートナーがHBVであると診断されているので対象は感染のリスクがある。

【0104】

本発明の化合物は、たとえば、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンプリジェン、アルビドール、アタザナビル、アトリブラ、ボセプレビル、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、フォサムブレナビル、フォスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンIII型、インターフェロンII型、インターフェロンI型、ラミブジン、ロビナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、オセルタミビル、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ボドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、テラプレビル、テルビブジン、テノフォビル、テノフォビルジソプロキシル、チブラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、パラシクロビル、パルガンシクロビル、ピクリビロク、ピダラビン、ピラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、またはジドブジン、及びそれらの組み合わせのような第2の抗ウイルス剤との併用で投与することができる。

【0105】

特定の実施形態では、本明細書で開示されている医薬組成物は、CA2829916A1、EP2688588A1、EP2688588A4、US9175310、US20120276138、US20140141041、WO2012129295A1、CA2697729A1、CA2697729C、CN101827607A、EP2190474A1、EP2190474B1、EP2762164A1、US8642531、US20090191233、US20140234356、US20170049898、WO2009027688A1、US9605275、US20120276138、US20140141041、WO2012129295A1、CA2619174A1、CA2619174C、CN101365484A、EP1924282A2、EP1924282A4、US20070178115、US20140037679、WO2007022151A2、WO2007022151A3、CA2923406A1、EP3041503A4、US20150071964、WO2015035128A1、EP1648388A2、EP1648388A4、US20050271689、WO2005013898A2、WO2005013898A3、CN102245590A、CN102245590B、CN104119242A、EP2350043A1、EP2350043A4、EP2350043B1、EP2350043B9、EP2743265A1、EP2743265B1、US9139554、US20110256175、US20160095924、WO2010042877A1、CN104837483A、EP2922529A1、US20150290184、WO2014081887A1、CN103889428A、EP2624837A2、EP2624837A4、US8921381、US20130303552、US20150087659、WO2012047856A2、WO2012047856A3、CA2751342A1、EP2391343A2、US20120101148、WO2010088537A2、WO2010088537A3、CA2708153A1、CA27081

10

20

30

40

50

73A1、CA2708173C、CA2910760A1、CA2930393A1、
CN102006890A、EP2229186A2、EP2231195A2、EP3
141265A1、EP3156077A1、US8106022、US8450467
、US8828956、US9352048、US9370581、US9370582
、US20090239814、US20090247608、US201201360
42、US20130178512、US20140179761、US2015001
1615、US20150119444、US20150119445、US20160
051691、US20160375137、WO2009073809A2、WO20
09073809A3、WO2009082607A2、WO2009082607A3
、WO2009082607A8、EP2416652A1、EP2416652A4、 10
US20100285112、WO2010129687A1、CA2760776A1
、CN102421417A、CN102421417B、CN105903022A、
EP2416760A1、EP2416760A4、US8883202、US2012
0128760、US20150190515、WO2010129709A1、EP2
224912A1、EP2224912A4、EP2224912B1、EP31007
18A1、US20110117125、WO2009086558A1、CA2743
136A1、CA2743139A1、CN102281899A、CN1022818
99B、CN102361650A、CN102361650B、CN10515293
9A、CN105709229A、EP2355658A1、EP2355658A4、
EP2355851A1、EP2355851A4、EP2367571A1、EP23 20
67571A4、US8999351、US9186325、US9220683、US
20110311582、US20110311583、US20120027796、
US20120095075、US20150265708、US2016019948
5、US20160213785、WO2010054401A1、WO2010054
405A1、WO2010054406A1、US8350021B2、CA25285
10A1、CN1836042A、EP1631670A2、EP1631670B1、
EP2270162A2、EP2270162A3、EP2284268A2、EP22
84268A3、US20080070854、WO2005014806A2、WO2
005014806A3、US8575327B2、US9200281、US2012
0035240、US20140273213、US20160177310、EP21 30
69072A1、CA2577519A1、DE602005024015D1、EP1
784492A2、EP1784492B1、EP2270161A2、EP22701
61A3、US7985581、US20090298909、US201200283
48、WO2006033756A2、WO2006033756A3、US20140
309411A1、CA2518475A1、CA2518475C、EP160597
8A2、EP1605978A4、EP1605978B1、EP2216407A2、
EP2216407A3、EP2216407B1、EP2239329A1、US81
10674、US8420799、US8445665、US8754201、US88
09516、US9222091、US20070275914、US20100240
881、US20110054160、US20110201798、US201301 40
44048、US20160076040、WO2004080406A2、WO200
4080406A3、US20160208261A1、CA2370628A1、CN
1375004A、EP1171586A2、EP1171586B1、EP23634
78A1、US20040147476、US20050239202、US20060
104956、US20070219151、US20070232557、US200
70238178、US20080081792、US20080194514、US2
0100029747、US20100172976、US20150093824、W
O2000063364A2、WO2000063364A3、US200802138
91A1、US20110097707、WO2009020771A2、WO2009
020771A3、US8828956B2、CA2708153A1、CA27081 50

73A1、CA2708173C、CA2910760A1、CA2930393A1、
CN102006890A、EP2229186A2、EP2231195A2、EP2
231195B1、EP3141265A1、EP3156077A1、US81060
22、US8450467、US9352048、US9370581、US93705
82、US20090239814、US20090247608、US2012013
6042、US20130178512、US20140179761、US20150
011615、US20150119444、US20150119445、US201
60051691、US20160375137、WO2009073809A2、WO
2009073809A3、WO2009082607A2、WO2009082607
A3、WO2009082607A8、US9587240B2、US8546143、
US9074213、US20110111493、US20140106450、US
20150353937、WO2009100351A2、US20110118340
、WO2009100351A3、WO2009100351A8、EP2325314
A2、CA2581224A1、CA2581224C、CA2824308A1、DE
602005027479D1、EP1797185A2、EP1797185B1、E
P2325314A3、EP2325314B1、EP2772541A2、EP277
2541A3、US9198927、US20090137039、US2010026
7805、WO2006036872A2、WO2006036872A3、WO200
9082606A2、CA2708171A1、EP2231194A2、EP2231
194B1、US8507455、US20090247614、US20140045
919、WO2009082606A3、WO2006073458A2、CA2562
151A1、CA2562151C、EP1750776A2、EP3034510A1
、US7674778、US20050288244、WO2006073458A3、
WO2006073458A8、US8299042B2、US20040180438
、US20070027103、US20090137514、US7626014B2
、CA2562685A1、CA2562685C、EP1768998A2、US84
70988、US20060008822、US20100197899、WO2006
078278A2、WO2006078278A3、US9254327B2、US20
130129785、WO2011143230A1、EP1913011B1、CA2
574603A1、CA2574603C、EP1913011A2、US76CA27
09875A1、US7893224、US20070054279、US200903
12531、WO2006112872A2、WO2006112872A3、WO20
06063252A2、CA2589406A1、EP1819365A2、EP181
9365A4、EP1819365B1、US8003619、US200602173
30、US20120045461、WO2006063252A3、US801313
6B2、CA2572151A1、EP1789553A2、EP1789553B1、
US7615618、US7723512、US20060287260、US2009
0281299、US20090318676、WO2006088490A2、WO2
006088490A3、US7772387B2、CA2574088A1、CA25
74088C、EP1828215A2、US7579451、US200600352
54、US20090281298、WO2006093526A2、WO200609
3526A3、WO2006093526A8、EP2663548B1、CA2824
526A1、EP2663548A1、US20140200257、WO201209
9755A1、US9051566B2、CA2369944A1、EP1229134
A2、EP1229134A3、US20020132257、US200401521
17、US20150232930、US20160083723、WO2004030
634A2、WO2004030634A3、EP2512449A1、CA27845
68A1、EP2512449A4、US20130017223、US2016031
7676、WO2011075656A1、WO2013049328A1、CA284
9476A1、EP2760477A1、US20150203446、WO20130

4 9 3 2 8 A 9、US 8 3 2 4 3 6 6 B 2、US 2 0 0 9 0 2 8 6 8 5 1、US 7 8 5 1
6 1 5 B 2、US 2 0 0 8 0 1 0 8 8 0 1、US 9 2 9 0 7 6 0 B 2、CA 2 8 1 2 0 4
6 A 1、EP 2 6 1 6 5 4 3 A 1、US 2 0 1 3 0 3 1 7 0 8 0、WO 2 0 1 2 0 3 7 2
5 4 A 1、WO 2 0 0 9 1 4 2 8 2 2 A 2、US 2 0 1 1 0 1 3 0 4 4 0、US 2 0 1 1
0

2 6 9 8 1 4、WO 2 0 0 9 1 2 0 8 7 8 A 2、WO 2 0 0 9 1 2 0 8 7 8 A 3、WO 2
0 0 9 1 4 2 8 2 2 A 3、WO 2 0 0 9 1 4 2 8 2 2 A 9、US 2 0 1 1 0 1 2 3 5 2 0
A 1、CA 2 7 2 1 1 8 3 A 1、EP 2 2 7 4 4 2 5 A 2、US 8 5 7 5 1 2 3、US 9
3 4 5 7 8 0、US 2 0 1 4 0 2 5 6 7 8 5、US 2 0 1 6 0 3 6 7 6 8 7、WO 2 0 0
9 1 2 6 9 3 3 A 2、WO 2 0 0 9 1 2 6 9 3 3 A 3、US 2 0 1 2 0 1 0 7 2 7 2 A 1
、CA 2 7 3 5 8 6 0 A 1、EP 2 3 4 4 5 1 4 A 2、US 9 0 3 5 0 4 1、US 2 0 1
2 0 2 2 0 7 6 1、WO 2 0 1 0 0 2 8 0 7 9 A 2、WO 2 0 1 0 0 2 8 0 7 9 A 3、U
S 8 7 9 6 4 3 6 B 2、US 9 3 9 4 5 4 0、US 2 0 1 3 0 2 1 1 0 6 3、US 2 0 1
4 0 3 1 6 1 2 4、US 2 0 1 6 0 2 6 4 9 6 8、WO 2 0 0 4 0 9 0 1 0 8 A 2、CA
2 4 8 8 2 2 4 A 1、EP 1 6 0 8 7 3 5 A 2、EP 1 6 0 8 7 3 5 A 4、US 2 0 0 5
0 1 5 3 3 3 7、WO 2 0 0 4 0 9 0 1 0 8 A 3、CA 2 5 2 2 6 3 7 A 1、CA 2 5 2
2 6 3 7 C、EP 1 6 2 0 5 4 4 A 2、EP 1 6 2 0 5 4 4 A 4、EP 2 6 6 0 3 2 2 A
2、EP 2 6 6 0 3 2 2 A 3、EP 2 6 6 4 6 7 2 A 1、EP 2 6 6 6 8 5 8 A 1、EP
2 6 6 9 3 7 7 A 2、EP 2 6 6 9 3 7 7 A 3、EP 2 6 6 9 3 7 7 A 8、US 7 7 4 5
6 0 8、US 8 3 4 4 1 2 5、US 8 5 0 7 6 6 1、US 2 0 0 5 0 1 0 7 3 2 5、US
2 0 0 5 0 1 1 9 2 1 4、US 2 0 0 5 0 1 6 4 2 3 5、US 2 0 1 0 0 1 7 9 3 0 9、
US 2 0 1 0 0 2 9 2 4 5 5、WO 2 0 0 4 0 9 4 5 9 5 A 2、WO 2 0 0 4 0 9 4 5 9
5 A 3、US 8 4 0 4 8 6 2 B 2、CA 2 5 7 6 2 3 3 A 1、CA 2 5 7 6 2 3 3 C、E
P 1 7 9 1 5 6 7 A 2、EP 1 7 9 1 5 6 7 A 4、EP 1 7 9 1 5 6 7 B 1、EP 2 9 9
0 4 1 0 A 1、US 7 5 8 2 7 4 4、US 8 0 1 7 7 6 3、US 8 9 5 7 2 2 3、US 9
4 5 3 2 2 2、US 2 0 0 6 0 0 5 8 2 6 6、US 2 0 0 9 0 2 8 6 9 7 3、US 2 0 1
0 0 0 6 9 4 7 1、US 2 0 1 3 0 1 8 4 3 2 8、US 2 0 1 5 0 1 9 1 7 2 6、WO 2
0 0 6 0 2 0 7 6 8 A 2、WO 2 0 0 6 0 2 0 7 6 8 A 3、US 7 7 8 6 2 9 0 B 2、E
P 1 6 3 3 7 7 0 A 2、EP 1 6 3 3 7 7 0 A 4、EP 1 6 3 3 7 7 0 B 1、EP 2 3 3
6 3 1 7 A 1、US 2 0 0 7 0 2 7 5 4 6 5、US 2 0 1 0 0 2 8 0 1 0 2、WO 2 0 0
5 0 1 4 7 8 2 A 2、WO 2 0 0 5 0 1 4 7 8 2 A 3、WO 2 0 0 5 0 1 4 7 8 2 A 8、
WO 2 0 0 5 0 1 4 7 8 2 B 1、WO 2 0 0 9 1 3 2 1 3 1 A 1、US 8 8 7 7 9 1 7 B
2、CA 2 6 8 5 1 2 7 A 1、US 2 0 0 9 0 2 0 3 1 3 5、US 2 0 1 5 0 0 6 5 5 5
8、WO 2 0 0 8 1 3 1 4 1 9 A 2、WO 2 0 0 8 1 3 1 4 1 9 A 3、WO 2 0 1 1 0 2
9 0 1 6 A 1、US 2 0 1 2 0 2 4 5 0 7 6、EP 2 5 0 9 6 3 6 A 2、CA 2 7 8 3 3
7 2 A 1、EP 2 5 0 9 6 3 6 A 4、US 2 0 1 3 0 3 3 8 2 1 0、WO 2 0 1 1 0 7 1
8 6 0 A 2、EP 2 2 2 4 9 1 2 A 1、EP 2 2 2 4 9 1 2 A 4、EP 2 2 2 4 9 1 2 B
1、EP 3 1 0 0 7 1 8 A 1、US 2 0 1 1 0 1 1 7 1 2 5、WO 2 0 0 9 0 8 6 5 5 8
A 1、US 2 0 1 2 0 1 8 3 6 0 2 A 1、CA 2 7 6 4 6 0 9 A 1、CN 1 0 2 6 2 5 6
9 6 A、CN 1 0 2 6 2 5 6 9 6 B、CN 1 0 4 8 7 3 4 6 4 A、EP 2 4 4 0 1 8 3 A
1、EP 2 4 4 0 1 8 3 A 4、US 8 1 5 8 6 0 1、US 8 8 0 2 6 4 4、US 9 3 9 4
2 3 4、US 2 0 1 0 0 3 2 4 1 2 0、US 2 0 1 5 0 1 6 6 4 6 5、US 2 0 1 7 0 1
4 3 6 3 1、WO 2 0 1 0 1 4 4 7 4 0 A 1、CA 2 7 3 2 2 2 9 A 1、EP 2 3 2 1 4
1 4 A 1、US 2 0 1 1 0 2 2 3 6 6 5、US 2 0 1 3 0 1 9 6 4 3 4、WO 2 0 1 0 0
1 1 8 9 5 A 1、US 2 0 1 5 0 0 8 7 6 0 7 A 1、US 8 8 4 6 6 3 1、US 2 0 1 3
0 1 2 3 3 2 9、WO 2 0 1 1 0 8 8 3 0 9 A 1、WO 2 0 1 1 1 6 3 1 2 1 A 1、US
2 0 1 3 0 2 3 6 9 6 8、US 9 0 1 2 4 9 8 B 2、CA 2 8 0 0 4 0 1 A 1、CN 1 0
3 0 9 6 8 7 5 A、CN 1 0 3 0 9 6 8 7 5 B、EP 2 5 7 5 7 6 4 A 2、EP 2 5 7 5

10

20

30

40

50

7 6 4 B 1、US 2 0 1 2 0 0 2 7 8 0 3、US 2 0 1 6 0 0 0 9 6 3 7、WO 2 0 1 1
1 5 3 4 9 3 A 2、WO 2 0 1 1 1 5 3 4 9 3 A 3、US 2 0 1 2 0 1 5 7 5 1 1 A 1、
US 8 9 2 7 5 1 3、US 2 0 1 5 0 0 8 0 4 5 7、WO 2 0 1 1 0 0 5 8 6 0 A 2、W
O 2 0 1 1 0 0 5 8 6 0 A 3、US 9 4 7 6 0 4 5 B 2、US 7 7 2 3 5 0 9、US 8 4
2 6 3 7 7、US 8 8 6 5 6 7 7、US 2 0 0 5 0 2 5 6 0 6 9、US 2 0 1 0 0 2 6 7
9 4 1、US 2 0 1 3 0 2 8 1 6 8 5、US 2 0 1 5 0 0 7 3 1 3 3、US 2 0 1 6 0 3
7 6 5 9 1、US 2 0 1 7 0 0 3 5 7 9 6、WO 2 0 1 7 0 2 7 3 5 0、CA 2 9 4 2 5
3 3 A 1、CN 1 0 6 4 1 3 4 0 2 A、EP 3 1 1 6 3 1 6 A 1、US 2 0 1 7 0 0 1 5
6 5 8、WO 2 0 1 7 0 4 8 9 6 2 A 1、WO 2 0 1 7 0 4 8 9 5 0 A 1、WO 2 0 1 7
0 4 8 9 5 4 A 1、WO 2 0 1 5 1 3 8 8 9 5 A 1、EP 3 1 3 9 9 5 4 A 1、CA 2 9
4 8 5 8 0 A 1、WO 2 0 1 5 1 7 2 1 2 8 A 1、US 2 0 1 7 0 0 0 2 3 5 6 A 1、U
S 9 4 1 0 1 5 4 B 2、CA 2 8 5 3 6 1 3 A 1、CN 1 0 3 3 7 0 4 1 5 A、EP 2 6
3 3 0 5 1 A 1、EP 2 6 3 3 0 5 1 A 4、EP 2 6 3 3 0 5 1 B 1、EP 3 1 2 4 6 1
0 A 1、US 9 0 8 0 1 7 4、US 2 0 1 3 0 2 9 6 4 0 1、US 2 0 1 5 0 3 4 4 8 8
5、WO 2 0 1 2 0 5 5 3 6 2 A 1、WO 2 0 1 2 1 0 9 7 9 8 A 1、WO 2 0 1 6 1 7
6 7 4 5 A 1、CA 2 7 3 2 1 4 6 A 1、CN 1 0 2 1 6 4 9 4 8 A、EP 2 3 0 7 4 4
6 A 1、EP 2 3 0 7 4 4 6 A 4、US 2 0 1 3 0 1 9 0 2 2 3、WO 2 0 1 0 0 1 2 0
7 3 A 1、US 9 2 0 0 0 3 8 B 2、CA 2 8 2 1 0 0 9 A 1、CN 1 0 3 4 4 3 1 1 9
A、EP 2 6 5 1 9 6 5 A 1、US 2 0 1 4 0 1 4 2 0 3 3、US 2 0 1 6 0 2 0 7 9 6
1、WO 2 0 1 2 0 7 9 1 7 2 A 1、WO 2 0 0 9 0 9 4 1 9 0 A 3、CA 2 7 1 3 1 0
5 A 1、CA 2 7 1 3 1 0 5 C、CN 1 0 1 9 7 7 6 1 0 A、CN 1 0 1 9 7 7 6 1 0 B
、CN 1 0 2 6 7 0 6 2 8 A、CN 1 0 2 6 7 0 6 2 8 B、CN 1 0 5 0 5 5 4 3 2 A、
EP 2 2 5 4 5 8 2 A 2、EP 2 2 5 4 5 8 2 A 4、EP 2 2 5 4 5 8 2 B 1、EP 3 0
8 5 3 7 7 A 1、US 8 9 9 3 5 4 2、US 2 0 1 1 0 0 2 1 4 6 4、WO 2 0 0 9 0 9
4 1 9 0 A 2、WO 2 0 0 9 0 9 4 1 9 1 A 2、WO 2 0 0 9 0 9 4 1 9 1 A 3、EP 2
5 6 3 3 6 7 A 4、CA 2 7 9 7 6 0 1 A 1、EP 2 5 6 3 3 6 7 A 1、US 9 2 7 8 1
3 5、US 2 0 1 3 0 0 7 2 4 6 0、US 2 0 1 6 0 1 5 8 2 5 9、WO 2 0 1 1 1 3 9
7 0 9 A 2、WO 2 0 1 1 1 3 9 7 0 9 A 9、EP 2 8 6 9 8 2 3 A 1、CA 2 8 7 7 3
3 5 A 1、CN 1 0 4 7 9 7 2 5 9 A、EP 2 8 6 9 8 2 3 A 4、US 2 0 1 4 0 0 1 1
7 6 9、WO 2 0 1 4 0 0 8 3 4 4 A 1、US 2 0 1 6 0 3 0 3 1 4 7 A 1、CA 2 6 8
5 2 8 5 A 1、CN 1 0 1 6 7 8 1 2 2 A、CN 1 0 2 7 0 2 2 6 0 A、EP 2 1 5 5 2
5 7 A 1、EP 2 1 5 5 2 5 7 B 1、US 2 0 1 2 0 0 1 0 1 7 0、WO 2 0 0 8 1 3 3
9 6 6 A 1、US 9 0 0 6 2 1 8 B 2、CA 2 7 8 9 4 4 3 A 1、CA 2 7 8 9 4 4 3 C
、EP 2 5 3 4 1 5 0 A 2、EP 2 5 3 4 1 5 0 A 4、EP 2 5 3 4 1 5 0 B 1、US 2
0 1 3 0 0 3 5 3 1 3、US 2 0 1 5 0 2 0 3 5 1 9、WO 2 0 1 1 1 0 0 6 9 8 A 2、
WO 2 0 1 1 1 0 0 6 9 8 A 3、EP 2 8 4 2 5 5 9 A 2、EP 1 8 6 5 9 6 7 A 2、E
P 1 8 6 5 9 6 7 A 4、EP 2 8 4 2 5 5 9 A 3、US 2 0 0 7 0 0 0 3 6 0 8、US 2
0 1 1 0 0 1 5 1 4 9、WO 2 0 0 6 1 1 0 6 5 6 A 2、WO 2 0 0 6 1 1 0 6 5 6 A 3
、WO 2 0 0 6 1 1 0 6 5 6 A 9、EP 0 3 5 0 2 8 7 B 1、CA 1 3 3 4 8 4 6 C、D
E 6 8 9 2 9 2 5 0 D 1、DE 6 8 9 2 9 2 5 0 T 2、EP 0 3 5 0 2 8 7 A 2、EP 0
3 5 0 2 8 7 A 3、US 5 2 2 3 2 6 3、WO 1 9 9 0 0 0 0 5 5 5 A 1、US 6 5 9 9
8 8 7 B 2、US 2 0 0 1 0 0 3 3 8 6 2、US 9 3 0 3 0 5 1 B 2、CA 2 8 0 9 6 7
9 A 1、CN 1 0 3 2 0 9 9 8 5 A、CN 1 0 3 2 0 9 9 8 5 B、CN 1 0 5 2 1 8 5 8
0 A、CN 1 0 5 9 9 8 0 3 9 A、EP 2 6 1 1 8 1 8 A 2、EP 2 6 1 1 8 1 8 A 4、
EP 2 6 1 1 8 1 8 B 1、EP 3 0 2 0 7 2 0 A 1、US 8 5 6 9 3 2 1、US 2 0 1 2
0 0 5 8 9 7 6、US 2 0 1 4 0 0 4 6 0 8 5、US 2 0 1 5 0 3 2 9 5 7 5、WO 2 0
1 2 0 3 1 0 4 5 A 2、WO 2 0 1 2 0 3 1 0 4 5 A 3、EP 2 0 1 2 7 9 9 B 1、EP
2 0 1 2 7 9 9 A 2、EP 2 0 1 2 7 9 9 A 4、US 7 7 4 9 9 8 3、US 7 9 9 4 1 4
3、US 2 0 0 8 0 0 0 9 4 6 2、US 2 0 1 0 0 2 4 9 0 5 6、WO 2 0 0 7 1 3 0 7
8 3 A 2、WO 2 0 0 7 1 3 0 7 8 3 A 3、US 6 4 4 8 3 9 2 B 1、DE 6 9 5 3 2 6

4 2 T 2、C A 2 2 0 5 1 3 6 A 1、C A 2 2 0 5 1 3 6 C、D E 6 9 5 3 2 6 4 2 D 1
、E P 0 7 9 2 2 7 5 A 1、E P 0 7 9 2 2 7 5 A 4、E P 0 7 9 2 2 7 5 B 1、U S 5
6 9 6 2 7 7、U S 6 0 0 2 0 2 9、W O 1 9 9 6 0 1 5 1 3 2 A 1、W O 2 0 1 3 1 4
0 2 5 0 A 1、C A 2 8 6 8 0 5 5 A 1、E P 2 8 2 8 3 8 4 A 1、U S 2 0 1 5 0 0 3
7 8 0 9、W O 2 0 1 3 1 4 0 2 5 0 A 8、U S 9 3 1 5 7 8 8 B 2、C A 2 8 3 2 5 3
4 A 1、C N 1 0 3 6 0 8 0 2 7 A、C N 1 0 3 6 0 8 0 2 7 B、E P 2 6 9 4 0 8 9 A
1、E P 2 6 9 4 0 9 1 A 2、U S 2 0 1 3 0 1 1 7 8 6 9、U S 2 0 1 4 0 1 1 5 7 2
6、U S 2 0 1 6 0 2 9 8 0 9 8、W O 2 0 1 2 1 3 8 9 2 7 A 2、W O 2 0 1 2 1 3 8
9 2 7 A 3、W O 2 0 1 2 1 3 8 9 3 9 A 1、C A 2 8 0 2 8 2 2 A 1、E P 2 5 8 2 8
4 5 A 2、U S 2 0 1 3 0 1 9 6 3 2 0、W O 2 0 1 2 0 0 1 5 2 7 A 2、W O 2 0 1 2
0 0 1 5 2 7 A 3、U S 9 5 4 0 6 2 3 B 2、E P 2 7 2 9 5 6 7 A 1、E P 2 7 2 9 5
6 7 B 1、U S 2 0 1 4 0 2 3 4 9 7 5、W O 2 0 1 3 0 0 9 5 2 5 A 1、W O 2 0 1 4
1 9 8 9 1 1 A 1、U S 2 0 1 6 0 1 3 8 0 4 7、E P 2 8 5 5 6 7 1 A 2、U S 2 0 1
5 0 2 0 3 8 7 1、W O 2 0 1 3 1 8 2 9 1 0 A 2、W O 2 0 1 3 1 8 2 9 1 0 A 3、U
S 2 0 1 3 0 0 4 5 5 3 9 A 1、C A 2 7 8 9 9 6 2 A 1、C N 1 0 2 8 5 8 9 6 6 A、
E P 2 5 3 6 8 3 1 A 2、W O 2 0 1 1 1 0 1 6 9 6 A 1、W O 2 8 5 5 6 6 6 A 2、W
O 2 0 1 1 1 0 1 8 1 1 A 3、U S 2 0 1 5 0 0 6 7 9 0 0 A 1、E P 2 8 2 5 1 9 0 A
2、E P 2 8 2 5 1 9 0 B 1、E P 3 1 4 1 2 5 9 A 2、E P 3 1 4 1 2 5 9 A 3、W O
2 0 1 3 1 3 6 1 7 5 A 2、W O 2 0 1 3 1 3 6 1 7 5 A 3、W O 2 0 1 2 1 3 8 9 0 1
A 1、E P 2 8 5 5 6 6 6 A 1、C A 2 8 7 4 6 0 9 A 1、C A 2 8 7 4 6 1 1 A 1、C
N 1 0 4 7 1 8 2 8 4 A、E P 2 8 5 5 6 6 7 A 1、U S 2 0 1 3 0 3 1 5 8 8 4、U S
2 0 1 4 0 1 3 4 1 4 2、U S 2 0 1 5 0 2 0 3 8 1 7、U S 2 0 1 6 0 1 2 0 9 0 5、
U S 2 0 1 6 0 1 4 5 3 3 7、W O 2 0 1 3 1 7 6 9 1 5 A 1、W O 2 0 1 3 1 7 6 9 1
6 A 1、W O 2 0 1 3 1 7 6 9 1 6 A 8、W O 2 0 1 4 0 1 8 6 0 1 A 2、E P 2 8 7 7
4 8 8 A 2、U S 2 0 1 4 0 2 3 0 0 8 3、U S 2 0 1 5 0 2 2 5 4 6 5、W O 2 0 1 4
0 1 8 6 0 1 A 3、C A 2 8 8 3 5 0 2 A 1、C N 1 0 4 7 6 9 1 0 3 A、E P 2 8 9 3
0 0 4 A 1、W O 2 0 1 4 0 3 9 5 2 3 A 1、E P 2 5 8 2 8 4 5 A 2、C A 2 8 0 2 8
2 2 A 1、U S 2 0 1 3 0 1 9 6 3 2 0、W O 2 0 1 2 0 0 1 5 2 7 A 2、W O 2 0 1 2
0 0 1 5 2 7 A 3、U S 9 2 9 6 7 6 9 B 2、C A 2 8 4 5 5 5 3 A 1、C N 1 0 3 7 3
2 5 9 4 A、E P 2 7 4 4 8 1 0 A 1、E P 2 7 4 4 8 1 0 B 1、E P 3 0 7 0 0 8 8 A
1、U S 8 7 5 4 0 6 5、U S 2 0 1 3 0 0 6 5 8 5 6、U S 2 0 1 4 0 1 8 7 7 7 3、
W O 2 0 1 3 0 2 5 7 8 8 A 1、W O 2 0 1 6 1 6 8 3 4 9 A 1、U S 2 0 1 6 0 3 0 3
0 9 5、W O 2 0 1 3 1 1 6 7 3 0 A 1、C A 2 8 6 3 6 6 2 A 1、C N 1 0 4 1 0 5 4
8 4 A、E P 2 8 0 9 3 2 3 A 1、U S 2 0 1 5 0 1 0 5 3 5 0、U S 2 0 1 7 0 0 5 6
4 2 3、W O 2 0 1 3 1 1 6 7 2 0 A 1、U S 2 0 1 7 0 0 5 6 4 2 4 A 1、C A 2 9 3
5

10

20

30

9 6 5 A 1、C N 1 0 5 9 6 0 4 0 9 A、E P 3 0 9 4 6 3 7 A 1、U S 9 4 8 7 5 4 6
、U S 2 0 1 5 0 1 9 7 5 3 5、W O 2 0 1 5 1 0 8 7 8 0 A 1、C A 2 9 6 0 4 3 6 A
1、U S 2 0 1 6 0 1 0 8 0 4 5、W O 2 0 1 6 0 4 4 1 8 2 A 1、U S 2 0 1 5 0 0 0
4 2 3 9 A 1、C A 2 8 6 0 9 9 5 A 1、E P 2 8 0 2 3 1 5 A 1、W O 2 0 1 3 1 0 6
7 3 2 A 1、E P 1 3 0 1 5 1 9 A 2、C A 2 4 1 6 7 5 7 A 1、C A 2 4 1 6 7 5 7 C
、C A 2 7 2 5 8 1 9 A 1、C A 2 7 2 5 8 1 9 C、C A 2 8 9 3 1 7 4 A 1、C N 1 2
9 1 9 9 4 C、C N 1 4 4 3 1 8 9 A、C N 1 7 0 6 8 5 5 A、C N 1 0 0 4 0 2 5 3 9
C、E P 1 3 0 1 5 1 9 B 1、E P 2 6 8 2 3 9 7 A 1、E P 2 6 8 2 3 9 7 B 1、U S
7 3 9 0 7 9 1、U S 7 8 0 3 7 8 8、U S 2 0 0 2 0 1 1 9 4 4 3、U S 2 0 0 3 0 2
1 9 7 2 7、U S 2 0 0 4 0 0 1 8 1 5 0、U S 2 0 0 5 0 0 0 9 0 4 3、U S 2 0 0 5
0 1 2 4 5 8 3、U S 2 0 0 5 0 1 2 4 5 8 4、U S 2 0 0 5 0 1 2 4 5 8 5、U S 2 0
0 5 0 1 5 9 3 9 2、U S 2 0 0 6 0 0 2 4 6 5 9、U S 2 0 0 8 0 2 2 7 7 5 4、W O

40

50

2002008241A2、WO2002008241A3、WO2016141092
A1、EP3097102A1、US20160289229、WO201618696
7A1、US20160333009、US20040224916A1、CA2512
319A1、CA2512475A1、CA2512475C、CN102670629
A、CN102670629B、CN105596356A、DE6020040144
70D1、EP1583542A1、EP1583542B1、EP1583542B9
、EP1585527A1、EP1923063A2、EP1923063A3、EP3
025718A1、US8592397、US8716264、US9457036、U
S20040224917、US20060234982、US20060246130
、US20090036408、US20090143314、US201402135
56、US20150111855、US20150111856、WO2004064
845A1、WO2004064845A8、WO2004064846A1、US60
43230A、US5922695、US5977089、US6069249、USR
E38333、WO2016007765A1、CA2954056A1、EP3166
607A1、US20160008374、WO2017035230A1、US962
4195B2、US20160237062、WO2016105534A1、US20
110150836A1、WO2011079016A1、EP2793891A1、C
A2858090A1、US20130157973、WO2013096512A1、
WO2009005687A1、CA2691444A1、CA2691444C、CN
101784548A、CN101784548B、EP2170888A1、EP21
70888B1、US7968544、US8993755、US9611268、US
20090047249、US20110236348、US20120244121、
US20140135492、US20150239888、US8367670B2、
CA2745295A1、CA2745295C、CN102272134A、CN10
2272134B、CN103497192A、CN103497192B、EP236
4314A1、EP2364314B1、EP2818469A1、EP2818469
B1、US8629142、US8809527、US9127006、US94521
66、US20100143301、US20130071354、US2014008
1022、US20140316132、US20160015713、US20170
065592、WO2010077613A1、US9161934B2、CA2777
824A1、CA2777824C、CN102666541A、CN10266654
1B、EP2491035A1、US8507507、US8962652、US201
10098248、US20140128389、US20150126509、WO2
011049825A1、WO2016044183A1、CA2960384A1、U
S9573952、US20160075707、US9469613B2、CA295
1883A1、CN106458929A、EP3154950A1、US201503
61050、US20160347719、WO2015191846A1、CA277
2253A1、EP2477987A1、US8476270、US201101246
27、WO2011031965A1、WO2008005555A1、CA26564
27A1、CA2656427C、EP2038290A1、EP2038290B1、
US8338593、US20080008682、US20090202484、WO
2010002998A1、US8536187、US20110123493、WO2
012109668A1、CA2827080A1、CN103442732A、CN1
03442732B、EP2672992A1、EP2672992A4、US9403
879、US20140023613、US20160317652、US201601
14030A1、CA2882839A1、CN104640565A、EP28976
40A1、EP2897640A4、US9238679、US20130209395
、WO2014047286A1、CA2833766A1、CN103582648A
、CN103582648B、CN106191060A、EP2699583A1、E
P2699583A4、US8642752、US9034841、US9127278

、US 20130035366、US 20140107184、US 201403577
01、US 20160046945、WO 2012145697A1、CA 292116
7A1、CA 2921162A1、CA 2921509A1、CA 2921514A1、
CA 2921518A1、CN 105377887A、CN 105378082A、CN
105378085A、CN 105392488A、EP 2991656A2、EP 29
91656A4、EP 2991661A1、EP 2991661A4、EP 299200
9A1、EP 2992009A4、EP 2992097A2、EP 2992097A4、
EP 2992098A2、EP 2992098A4、US 9127276、US 9145
558、US 9163239、US 9181549、US 9181550、US 2014
0343123、US 20150126718、US 20150126719、US 20
150126720、US 20150176007、US 20160017323、US
20160076030、US 20160076032、US 20160090595、
US 20160090596、WO 2014179620A1、WO 201417962
5A1、WO 2014179626A2、WO 2014179626A3、WO 2014
179627A2、WO 2014179627A3、WO 2014179627A9、W
O 2014179629A2、WO 2014179629A3、WO 201417962
9A8、US 9550988B2、CA 2667055A1、CA 2667055C、E
P 2092065A1、EP 2092065B1、EP 2410053A1、EP 241
0053B1、EP 2410054A1、EP 2410054B1、US 2010019
7762、WO 2008049085A1、WO 2017053995A1、US 940
0280B2、US 20150274652、US 9205079B2、US 89937
71、US 9579313、US 20140275167、US 20150174115
、US 20160158214、WO 2014165128A2、WO 20141651
28A3、US 20150197493A1、CA 2936241A1、CN 10613
2932A、EP 3094624A1、US 9169212、US 9505722、US
20150225355、US 20170015629、WO 2015109130A1
、US 20170121329A1、US 9518057、US 9527845、US 9
550779、US 20160185777、US 20160185778、US 201
60185779、US 20170121328、WO 2016109663A2、WO
2016109663A3、WO 2016109684A2、WO 2016109684
A3、WO 2016109689A2、WO 2016109689A3、US 20160
272599A1、WO 2016149581A1、WO 2013096744A1、C
A 2857344A1、CN 104144913A、EP 2794565A1、EP 27
94565A4、US 8629274、US 9061008、US 9066932、US
20130251673、US 20140178337、US 20140179665、
US 20150152073、US 20150259324、US 9115113B2、
CA 2928003A1、CN 106255684A、EP 3068774A1、US 2
0150132258、US 20150315159、WO 2015073774A1、
US 8629274B2、CA 2857344A1、CN 104144913A、EP 2
794565A1、EP 2794565A4、US 9061008、US 9066932
、US 20130251673、US 20140178337、US 201401796
65、US 20150152073、US 20150259324、WO 2013096
744A1、US 20160000812A1、US 9181288、US 933951
0、US 20150197533、US 20160185748A1、US 959733
2B2、US 20160151375、US 9090657B2、CA 2830827A
1、CA 2830831A1、CN 103619869A、CN 103619869B、
CN 103635484A、EP 2691412A1、EP 2691412B1、EP 2
691413A1、EP 2691413B1、US 9139613、US 2012025
1581、US 20140038885、WO 2012131371A1、WO 2012
131377A1、EP 2654753A1、CA 2822347A1、CN 10361

9 3 3 6 A、US 9 2 7 1 9 7 7、US 2 0 1 4 0 0 8 0 8 3 7、WO 2 0 1 2 0 8 5 5
 5 3 A 1、US 9 1 1 9 8 5 3 B 2、CA 2 7 8 8 7 6 1 A 1、CN 1 0 2 7 7 0 1 3 9
 A、EP 2 5 3 3 7 8 4 A 1、EP 2 5 3 3 7 8 4 B 1、US 2 0 1 2 0 2 9 5 8 4 1、
 WO 2 0 1 1 0 9 8 8 0 9 A 1、WO 2 0 1 4 0 3 2 1 7 6 A 1、CA 2 8 8 3 7 8 5 A
 1、CN 1 0 4 8 3 7 5 0 1 A、EP 2 8 9 0 4 0 3 A 1、EP 2 8 9 0 4 0 3 A 4、U
 S 9 1 3 3 4 5 8、US 9 2 0 0 2 8 3、US 9 2 8 4 5 5 6、US 9 5 3 3 0 0 3、U
 S 2 0 1 4 0 0 6 5 1 0 2、US 2 0 1 4 0 3 6 9 9 6 2、US 2 0 1 4 0 3 6 9 9 6 3
 、US 2 0 1 6 0 2 6 3 1 4 3、WO 2 0 1 6 1 4 6 5 9 8 A 1、WO 2 0 1 7 0 0 1 3
 0 7 A 1、US 9 3 3 4 2 6 8 B 2、CA 2 9 3 8 2 8 0 A 1、CN 1 0 6 2 3 2 5 9 9
 A、EP 3 1 3 4 4 0 2 A 1、US 9 4 4 7 0 9 7、US 2 0 1 5 0 2 9 9 1 9 4、US
 2 0 1 6 0 2 2 2 0 1 0、WO 2 0 1 5 1 6 2 0 7 5 A 1、US 2 0 1 7 0 0 1 4 4 2 3
 A 1、US 9 4 7 5 7 7 5、US 9 5 9 7 3 3 3、US 2 0 1 6 0 2 5 7 6 5 3、WO 2
 0 1 6 1 4 2 2 5 0 A 1、WOEP 2 9 5 1 3 0 5 A 1、A 1、WO 2 0 1 4 0 5 6 8 1
 3 A 1、CA 2 8 8 4 2 2 0 A 1、CN 1 0 4 7 3 6 5 5 6 A、EP 2 9 0 4 0 0 3 A 1
 、US 2 0 1 6 0 0 0 9 7 7 2、WO 2 0 1 6 0 5 5 5 5 3 A 1、EP 2 5 0 7 3 8 1 A
 2、CA 2 7 8 1 6 8 2 A 1、CN 1 0 2 7 7 0 4 5 6 A、EP 2 5 0 7 3 8 1 A 4、U
 S

10

2 0 1 3 0 0 1 7 2 0 0、WO 2 0 1 1 0 6 9 1 0 4 A 2、WO 2 0 1 1 0 6 9 1 0 4 A
 3、WO 2 0 1 6 1 2 0 1 8 6 A 1、WO 2 0 1 4 0 3 7 4 8 0 A 1、CA 2 8 8 1 3 2
 2 A 1、CN 1 0 4 6 0 3 1 2 5 A、EP 2 8 9 2 8 9 3 A 1、EP 2 8 9 2 8 9 3 B 1
 、US 9 4 4 7 0 8 6、US 2 0 1 5 0 0 3 1 6 8 7、US 2 0 1 6 0 2 3 7 0 7 8、W
 O 2 0 1 5 1 7 3 2 0 8 A 9、CA 2 9 4 8 9 4 6 A 1、CN 1 0 6 4 7 0 6 8 8 A、E
 P 3 1 4 3 1 4 2 A 2、US 2 0 1 6 0 0 1 0 0 9 3、WO 2 0 1 5 1 7 3 2 0 8 A 2、
 WO 2 0 1 5 1 7 3 2 0 8 A 3、WO 2 0 1 5 1 7 7 3 2 6 A 1、CA 2 9 4 8 5 8 9 A
 1、CN 1 0 6 4 5 9 0 3 9 A、EP 3 1 4 5 9 2 9 A 1、US 9 3 4 6 8 1 5、US 9
 6 0 4 9 8 4、US 2 0 1 5 0 3 3 6 9 6 2、US 2 0 1 6 0 2 3 7 0 8 6、US 2 0 1
 7 0 1 4 5 0 2 0、US 2 0 1 6 0 0 1 0 0 9 3 A 1、CA 2 9 4 8 9 4 6 A 1、CN 1
 0 6 4 7 0 6 8 8 A、EP 3 1 4 3 1 4 2 A 2、WO 2 0 1 5 1 7 3 2 0 8 A 2、WO 2
 0 1 5 1 7 3 2 0 8 A 3、WO 2 0 1 5 1 7 3 2 0 8 A 9、WO 2 0 1 4 1 8 4 3 2 8 A
 1、CA 2 9 1 1 2 1 4 A 1、CN 1 0 5 2 0 9 4 7 0 A、EP 2 9 9 7 0 3 2 A 1、U
 S 9 2 6 6 9 0 4、US 2 0 1 4 0 3 4 3 0 3 2、US 2 0 1 6 0 1 2 2 3 6 3、US 2
 0 1 7 0 0 5 7 9 5 2 A 1、CA 2 9 4 8 0 8 0 A 1、CN 1 0 6 4 5 9 0 3 2 A、EP
 3 1 4 3 0 2 0 A 1、WO 2 0 1 5 1 7 3 1 6 4 A 1、WO 2 0 1 6 1 7 7 6 5 5 A 1、
 US 2 0 1 6 0 3 2 6 1 6 7、US 9 2 3 3 9 7 8 B 2、CA 2 9 3 5 8 1 1 A 1、CN
 1 0 6 0 6 1 9 7 8 A、EP 3 1 1 4 1 2 8 A 1、US 2 0 1 5 0 2 5 2 0 5 7、US 2
 0 1 6 0 0 8 3 3 8 3、WO 2 0 1 5 1 3 2 2 7 6 A 1、WO 2 0 1 7 0 1 7 0 4 3 A 1
 、WO 2 0 1 6 1 8 0 7 4 3 A 1、CA 2 9 5 2 5 4 1 A 1、CN 1 0 6 5 7 3 8 9 8 A
 、WO 2 0 1 6 0 2 3 8 7 7 A 1、EP 2 8 3 1 0 6 0 A 1、US 9 6 3 7 4 8 5 B 2、
 US 2 0 1 6 0 1 2 2 3 4 4、WO 2 0 1 6 0 7 1 2 1 5 A 1、CA 2 8 6 5 2 5 9 A 1
 、CN 1 0 4 1 4 4 9 2 4 A、CN 1 0 4 1 4 4 9 2 4 B、EP 2 8 3 1 0 6 0 B 1、W
 O 2 0 1 3 1 4 4 1 2 9 A 1、US 2 0 1 3 0 2 6 7 5 1 7 A 1、US 2 0 1 6 0 0 5 2
 9 2 1、CA 2 8 9 3 8 0 1 A 1、CN 1 0 4 9 5 5 9 5 2 A、US 2 0 1 5 0 3 6 8 6
 4 2、WO 2 0 1 4 1 1 8 2 6 7 A 1、CA 2 5 7 7 5 2 6 A 1、CN 1 0 1 0 4 4 1 5
 1 A、CN 1 0 1 0 4 4 1 5 1 B、DE 6 0 2 0 0 5 0 1 5 4 6 6 D 1、EP 1 7 9 4 1
 7 2 A 1、EP 1 7 9 4 1 7 2 B 1、US 7 3 7 8 4 0 2、US 2 0 0 6 0 0 4 0 8 9 0
 、WO 2 0 0 6 0 2 1 3 4 1 A 1、EP 2 9 2 0 3 0 4 A 1、CA 2 8 8 9 0 4 4 A 1、
 CA 2 8 8 9 5 9 6 A 1、CN 1 0 4 8 3 7 9 9 6 A、CN 1 0 4 8 8 4 6 1 8 A、EP
 2 9 2 0 3 0 7 A 1、US 2 0 1 5 0 2 7 5 2 1 2、US 2 0 1 5 0 2 9 1 9 5 8、WO

20

30

40

50

2014076195A1、WO2014076196A1、WO2016164619A3、WO2016164619A2、WO2007070598A3、CN101437397A、CN101437397B、CN102796155A、CN102796155B、EP1968612A2、EP1968612A4、EP1968612B1、EP3090748A1、US8076303、US8691787、US20070149462、US20120264709、US20140323554、US20160060287、WO2007070598A2、WO2007070598A8、WO2007070598A9、US9040234B2、CN103298475A、EP2611451A2、EP2611451A4、US20120053226、US20150329864、WO2012030626A2、WO2012030626A3、WO2017004499A1、WO2016020538A1、US20130011435A1、CA2770075A1、CN102573903A、CN102573903B、CN105535960A、EP2461826A2、US9393299、US20170072047、WO2011015656A2、WO2011015656A3、US20080311214A1、US20070237826、WO2007113665A2、WO2007113665A3、WO2008113606A1、CA2684569A1、EP2124993A1、EP2124993B1、US7695960、US20070269460、EP0988391B1、CA2292792A1、CA2292792C、DE69828167D1、DE69828167T2、EP0988391A2、US6399587、WO1998055639A2、WO1998055639A3、CA2656266C、CA2656266A1、CN101472610A、EP2029169A2、US20100129403、WO2007147529A2、WO2007147529A3、CA2887156A1、CN104797242A、EP2903600A1、US20150250869、WO2014053571A1、US6692956B2、CA2358179A1、EP1203819A2、EP1203819A3、US20020106746、US20040121976、US6479290B1、CA2298064A1、DE69924808D1、EP1002120A1、EP1002120B1、WO1999061638A1、US20060140920A1、CA2199715A1、CA2199715C、DE69534633D1、DE69534633T2、EP0781344A1、EP0781344B1、US6960469、US20020107869、WO1996008574A1、US6110735A、CA2182303A1、CA2182303C、DE69518910D1、DE69518910T2、DE69518910T3、DE69518910T4、EP0742834A1、EP0742834B1、EP0742834B2、EP0742834B9、US6281000、US7067310、US20020090715、WO1996017070A1、CA2276791A1、DE69903229D1、DE69903229T2、DE69914382D1、DE69914382T2、EP0974668A1、EP0974668B1、EP1199368A2、EP1199368A3、EP1199368B1、US6475480、WO2002096939A2、CA2448908A1、CA2448908C、EP1390398A2、US20030108521、WO2002096939A3、US6133028A、EP0784693A1、CA2200696A1、DE69615650D1、DE69615650T2、EP0784693B1、EP1096018A1、US6204060、US20030203488、WO1997004119A1、WO1992019752A1、CA2086510A1、EP0537326A1、WO2001038361A1、CA2392272A1、EP1242449A1、US7560527のいずれかとの併用で投与することができる。

【0106】

製剤

本明細書で開示されている医薬組成物は、一般に以下に記載されているような薬学上許

10

20

30

40

50

容できる塩の形態であってもよい。好適な薬学上許容できる有機酸及び／または無機酸の一部の好まれる、しかし、非限定の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸及びクエン酸、と同様にそれ自体知られる他の薬学上許容できる酸（以下に言及されている参考文献で参照される）である。

【0107】

本開示の化合物が塩基性の基と同様に酸性の基を含有する場合、本開示の化合物は分子内塩も形成してもよく、そのような化合物は本開示の範囲内にある。本開示の化合物が水素供与性のヘテロ原子（たとえば、NH）を含有する場合、本開示は、分子内の塩基性の基または原子への水素原子の移動によって形成される塩及び／または異性体も対象にする。

10

【0108】

化合物の薬学上許容できる塩にはその酸付加塩及び塩基性塩が含まれる。好適な酸付加塩は非毒性の塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／水素リン酸塩／二水素リン酸塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩及びキシナホ酸塩が挙げられる。好適な塩基性塩は非毒性の塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオラミン塩、グリシン塩、リシン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩及び亜鉛塩が挙げられる。酸及び塩基のヘミ塩、たとえば、ヘミ硫酸塩及びヘミカルシウム塩も形成されてもよい。好適な塩の概説については、参照によって本明細書に組み入れられる *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth* (Wiley-VCH, 2002) を参照のこと。

20

30

【0109】

本明細書に記載されている化合物はプロドラッグの形態で投与されてもよい。プロドラッグは、哺乳類対象に投与されると活性がある親薬剤を遊離する共有結合したキャリアを含むことができる。プロドラッグは、親化合物に対する修飾が日常の操作でまたは生体内で切断されるような方法で化合物に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグには、たとえば、ヒドロキシル基が、哺乳類対象に投与されると切断して遊離のヒドロキシル基を形成する任意の基に結合されている化合物が挙げられる。プロドラッグの例には、化合物におけるアルコール官能基の酢酸誘導体、ギ酸誘導体及び安息香酸誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。化合物をプロドラッグとして構造化する方法は、たとえば、*Testa and Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley (2006) にて知られている。典型的なプロドラッグは、加水分解酵素、アミド、ラクタム、ペプチド、カルボン酸エステル、エポキシドの加水分解または無機酸のエステルの切断によるプロドラッグの変換によって活性がある代謝産物を形成する。エステルプロドラッグは、体内で容易に分解されて対応するアルコールを遊離することが示されている。たとえば、*Imai, Drug Metab Pharmacokinet.* (2006) 21 (3): 173-85, entitled "Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design." を参照のこと。

40

【0110】

50

本開示で使用するための医薬組成物は通常、有効量の化合物と好適な薬学上許容できるキャリアとを含む。製剤はそれ自体知られる方法で調製されてもよく、それには普通、1以上の薬学上許容できるキャリアと共に、且つ所望であれば、無菌条件下で必要な場合、他の医薬活性化合物との組み合わせで、本開示に係る少なくとも1つの化合物を混合することが関与する。米国特許第6,372,778号、同第6,369,086号、同第6,369,087号、及び同第6,372,733、上記で言及されたさらなる参考文献、と同様にたとえば、RemingtonのPharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的な手引書が参照される。

【0111】

一般に、医薬用途については、化合物は、少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの薬学上許容できるキャリア、希釈剤または賦形剤と、任意で1以上のさらなる薬学上活性がある化合物とを含む医薬品として製剤化されてもよい。

10

【0112】

本開示の医薬品は好ましくは単位剤形であり、任意で製品情報及び/または使用のための指示書を含む1以上の小冊子と共に、たとえば、箱、ブリスター、バイアル、ビン、サシェ、アンプルの中に、または他の好適な単回用量または複数回用量のホルダーもしくは容器（適正にラベルが付けられてもよい）の中に好適に包装されてもよい。一般に、そのような単位剤形は1~1000mgの間、普通、5~500mgの間の本開示の少なくとも1つの化合物、たとえば、単位剤形当たり約10、25、50、100、200、300または400mgを含むであろう。

20

【0113】

化合物は、使用される具体的な製剤に主として応じて、経口、眼内、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内または鼻内の経路を含む種々の経路によって投与することができる。化合物は、好適な投与の際、それが投与される対象にて所望の治療効果または予防効果を達成するのに十分である化合物の量を意味する「有効量」で一般に投与されるであろう。普通、予防されるまたは治療される状態及び投与の経路に応じて、そのような有効量は普通、1日当たり患者の体重のキログラム当たり0.01~1000mg、さらに多くは0.1~500mgの間、たとえば、1~250mgの間、たとえば、1日当たり患者の体重のキログラム当たり約5、10、20、50、100、150、200または250mgであり、それを単回1日用量として投与してもよいし、1以上の1日用量に分割してもよい。投与される量（複数可）、投与の経路及びさらなる治療投薬計画は、たとえば、患者の年齢、性別及び全身状態ならびに治療される疾患/症状の性質及び重症度のような因子に応じて治療を行う医師によって決定されてもよい。米国特許第6,372,778号、同第6,369,086号、同第6,369,087号、及び同第6,372,733号、及び上記で言及されたさらなる参考文献、と同様にたとえば、RemingtonのPharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的な手引書が参照される。

30

【0114】

経口投与の形態については、化合物を好適な添加剤、たとえば、賦形剤、安定剤または不活性希釈剤と混合することができ、習慣的な方法によって好適な投与形態、たとえば、錠剤、コーティング錠、硬質カプセル剤、水溶液、アルコール性溶液または油性溶液にすることができる。好適な不活性キャリアの例は、アラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコースまたはデンプン、特にコーンスターチである。この場合、調製は乾燥顆粒として及び湿った顆粒としての双方で行うことができる。好適な油性の賦形剤または溶媒は植物油または動物油、たとえば、ヒマワリ油またはタラ肝油である。水溶液またはアルコール性溶液のための好適な溶媒は、水、エタノール、糖溶液またはそれらの混合物である。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も他の投与形態のためのさらなる補助剤として有用である。即時放出型錠剤として、これらの組成物は、微細結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム及びラクトース、及び/または当該技術で既知の他の賦形剤、結合剤、増

40

50

量剤、崩壊剤、希釈剤及び潤滑剤を含有してもよい。

【0115】

鼻内エアロゾルまたは吸入によって投与される場合、組成物は、医薬製剤の当該技術で周知の技法に従って調製されてもよく、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、生体利用効率を高める吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/または当該技術で既知の他の可溶化剤もしくは分散剤を採用する生理食塩水における溶液として調製されてもよい。エアロゾルまたはスプレーの形態で投与するのに好適な医薬製剤は、たとえば、エタノールもしくは水のような薬学上許容できる溶媒またはそのような溶媒の混合物における本開示の化合物またはその生理的に忍容性の塩の溶液、懸濁液またはエマルションである。要請があれば、製剤はさらに、たとえば、界面活性剤、乳化剤及び安定剤と同様にプロペラントのような他の医薬補助剤を含有してもよい。

10

【0116】

皮下または静脈内の投与については、化合物は、所望であれば、習慣的なので、たとえば、安定剤、乳化剤またはさらなる補助剤のような物質と共に溶液、懸濁液またはエマルションの状態にされる。化合物はまた、凍結乾燥されてもよく、得られた凍結乾燥物は、たとえば、注射製剤または点滴製剤の製造に使用されてもよい。好適な溶媒は、たとえば、水、生理食塩水溶液またはアルコール、たとえば、エタノール、プロパノール、グリセロール、たとえば、グルコースまたはマンニトールの溶液のような糖溶液、または言及された種々の溶媒の混合物である。注射用の溶液または懸濁液は、好適な非毒性の非経口で許容できる希釈剤または溶媒、たとえば、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー溶液または等張塩化ナトリウム溶液、または好適な分散剤もしくは湿潤剤及び懸濁剤、たとえば、合成のモノグリセリドもしくはジグリセリドを含む殺菌した無菌性の不揮発性油、及びオレイン酸を含む脂肪酸を用いて既知の技術に従って製剤化されてもよい。

20

【0117】

坐薬の形態で直腸に投与される場合、製剤は、常温では固体であるが、直腸腔では液化し、及び/または溶解し、薬剤を遊離する、たとえば、ココアバター、合成のグリセリドエステルまたはポリエチレングリコールのような好適な非刺激性の賦形剤と共に式Iの化合物を混合することによって調製されてもよい。

【0118】

特定の実施形態では、これらの組成物は徐放性製剤であることができることが熟考される。典型的な徐放性製剤は腸溶コーティングを利用する。通常、それが吸収される消化器系における位置を制御する経口薬物にはバリアが適用される。腸溶コーティングはそれが小腸に達する前での薬物の遊離を防ぐ。腸溶コーティングは、多糖類のポリマー、たとえば、マルトデキストリン、キサンタン、スクレログルカン、デキストラン、デンプン、アルギン酸塩、プルラン、ヒアルロン酸、キチン、キトサン等；他の天然のポリマー、たとえば、タンパク質（アルブミン、ゼラチン等）、ポリ-L-リシン；ナトリウムポリ（アクリル酸）；ポリ（メタクリル酸ヒドロキシアルキル）（たとえば、ポリ（メタクリル酸ヒドロキシエチル））；カルボキシポリメチレン（たとえば、カルボボール（商標）；カルボマー；ポリビニルピロリドン；ゴム、たとえば、グアーゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、ガッチゴム、ローカストビーンゴム、タマリンドゴム、ゲランゴム、トラガカントゴム、寒天、ペクチン、グルテン等；ポリ（ビニルアルコール）；エチレンビニルアルコール；ポリエチレングリコール（PEG）；及びセルロースエーテル、たとえば、ヒドロキシメチルセルロース（HMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、カルボキシエチルセルロース（CEC）、エチルヒドロキシエチルセルロース（EHEC）、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース（CMHEC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルエチルセルロース（HPEC）及びナトリウムカルボキシメチルセルロース（Na-CMC）；と同様に上記ポリマーのいずれかのコポリマー及び/または（単純な）混合物を含有してもよい。特定の上述のポ

30

40

50

リマーは標準の技法を手段としてさらに架橋されてもよい。

【0119】

ポリマーの選択は、本開示の組成物で採用される有効成分／薬剤の性質と同様に所望の遊離速度によって決定されるであろう。特に、たとえば、HPMCの場合、高い分子量は一般に組成物からの薬剤遊離の遅い速度を提供することが当業者によって十分に理解されるであろう。さらに、HPMCの場合、メトキシル基及びヒドロキシプロポキシル基の異なる程度の置換が組成物からの薬剤の遊離の速度の変化を生じさせるであろう。この点で、且つ上述のように、特定の必要とされるまたは所望の遊離特性を生じるために、たとえば、異なる分子量の2以上のポリマーの混合としてポリマーのキャリアが提供されるコーティングの形態で本開示の組成物を提供することが望ましくてもよい。

10

【0120】

ポリラクチド、ポリグリコリド、及びそれらのコポリマー、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)のミクロスフェアを用いて持続放出のタンパク質送達系を形成してもよい。タンパク質は、水性タンパク質と有機溶媒系のポリマーによる油中水エマルションの形成(エマルション法)、溶媒系ポリマー溶液に分散された固体タンパク質による油中固体懸濁液の形成(懸濁法)または溶媒系ポリマー溶液へのタンパク質の溶解(溶解法)を含む多数の方法によってポリ(ラクチド-co-グリコリド)ミクロスフェアデポー製剤に封入することができる。ポリ(エチレングリコール)をタンパク質に結合させて(ペグ化)循環している治療用タンパク質の生体内半減期を増やし、免疫応答の機会を減らすことができる。

20

【0121】

リポソーム懸濁液(ウイルス抗原に的を絞ったリポソームを含む)も従来の方法で調製して薬学上許容できるキャリアを作製してもよい。これは、本発明に係るヌクレオシド化合物の遊離のヌクレオシド、アシルヌクレオシドまたはリン酸エステルプロドラッグ形態の送達に適してもよい。

【0122】

本発明のヌクレオシドは幾つかのキラル中心を有し、光学的に活性がある形態及びラセミ形態で存在してもよく、且つ単離されてもよいことが十分に理解される。一部の化合物は多形現象を示してもよい。本発明は、本発明の化合物の任意のラセミ形態、光学的に活性がある形態、ジアステレオマーの形態、多形の形態、または立体異性体の形態、またはそれらの混合物を包含し、それらは本明細書に記載されている有用な特性を持つことが理解されるべきである。光学的に活性がある形態の調製の仕方は当該技術で周知である(たとえば、再結晶化法によるラセミ形態の分割によって、光学的に活性がある出発物質からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィ分離によって)。

30

【0123】

ヌクレオシドの炭素がキラルであり、その非水素置換基(それぞれ、塩基及びCHOR基)は、糖環系に関してシス(同じ側)またはトランス(反対側)であることができる。従って、4つの光学異性体は、以下の配置(酸素原子が後にあるように糖部分を水平面に配向した場合):シス(天然に存在する-D-ヌクレオシドの配置に相当する双方の基が「上」にある)、シス(天然に存在しない-L-配置である双方の基が「下」にある)、トランス(C2'置換基が「上」にあり、C4'置換基が「下」にある)、及びトランス(C2'置換基が「下」にあり、C4'置換基が「上」にある)によって表される。「D-ヌクレオシド」は天然の配置でのシスヌクレオシドであり、「L-ヌクレオシド」は天然に存在しない配置でのシスヌクレオシドである。

40

【0124】

同様に、ほとんどのアミノ酸はキラルであり(LまたはDと表され、Lエナンチオマーが天然に存在する配置である)、別々のエナンチオマーとして存在することができる。

【0125】

光学的に活性がある物質を入手する方法の例は当該技術で既知であり、それには、少な

50

くとも以下が挙げられる。(i) 個々のエナンチオマーの肉眼で見える結晶が手動で分離される技法である結晶の物理的分離。この技法は、別々のエナンチオマーの結晶が存在する、すなわち、物質が集塊状であり、結晶が視覚的に区別できるのであれば、使用することができる；(ii) ラセミ化合物が固体状態にて集塊状である場合にのみ可能である、個々のエナンチオマーがラセミ化合物の溶液から別々に結晶化される技法である同時結晶化；(iii) 酵素によるエナンチオマーについての様々な反応速度に基づいてラセミ化合物を部分的にまたは完全に分離する技法である酵素分割；(iv) 合成の少なくとも一ステップが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として純粋なまたは濃縮された合成前駆体を得る合成法である酵素的な不斉合成；(v) キラル触媒またはキラル補助剤を用いて達成されてもよい、所望のエナンチオマーが生成物において不斉（すなわち、キラル性）を生じる条件下でアキラル前駆体から合成される合成法である化学不斉合成；(vi) ラセミ化合物が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として純粋な試薬（キラル補助剤）と反応する技法であるジアステレオマーの分離。得られるジアステレオマーを次いで、今やさらに異なる構造的差異に基づいたクロマトグラフィまたは結晶化によって分離し、その後キラル補助剤を取り除いて所望のエナンチオマーを得る；(vii) 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に由来するジアステレオマーの溶液で優勢を得る、または原則として最終的に物質すべてが所望のエナンチオマーに由来する結晶性ジアステレオマーに変換されるように所望のエナンチオマーに由来するジアステレオマーの優先的な結晶化が平衡を壊す技法である一次及び二次の不斉転換。次いで所望のエナンチオマーがジアステレオマーから遊離される；(viii) 速度論的分割 この技法は、速度論的条件下でのキラルで非ラセミの試薬または触媒によるエナンチオマーの不均等な反応速度のせいでラセミ化合物の部分的なもしくは完全な分割（また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マー特有の合成 - 所望のエナンチオマーが非キラル出発物質から得られ、且つ、立体化学の完全性が合成の経過にわたって損なわれないまたは最少限にのみ損なわれる合成法；(x) キラル液体クロマトグラフィ - ラセミ化合物のエナンチオマーが固定相との様々な相互作用のために液体移動相にて分離される技法。固定相はキラル物質で構成することができ、または移動相は追加のキラル物質を含有して様々な相互作用を誘発することができる；(xi) ラセミ化合物が揮発させられ、固定された非ラセミでキラルの吸着相を含有するカラムとの気体移動相での様々な相互作用によってエナンチオマーが分離される技法であるキラルガスクロマトグラフィ；(xii) エナンチオマーが、特定のキラル溶媒へのエナンチオマーの1つの優先的な溶解のせいで分離される技法であるキラル溶媒による抽出；(xiii) ラセミ化合物が薄膜バリアに接触して置かれる技法であるキラル膜を横切る輸送。バリアは通常、2つの混和性流体を分離し、一方はラセミ化合物を含有し、濃度または圧力差のような駆動力が膜バリアを横切る優先的な輸送を引き起こす。ラセミ化合物の一方のエナンチオマーのみを通過させる膜の非ラセミでキラルの性質の結果、分離が生じる。疑似移動床クロマトグラフィを含むキラルクロマトグラフィが一実施形態で使用される。多種多様なキラル固定相が市販されている。

10

20

30

40

【0126】

本明細書に記載されている一部の化合物はオレフィン二重結合を含有し、特定されない限り、E及びZ双方の幾何異性体を含むことを意味する。

【0127】

加えて、本明細書に記載されているヌクレオシドの一部は、たとえば、ケト-エノール互変異性体のような互変異性体として存在してもよい。個々の互変異性体はそれらの混合物と同様に本発明の化合物の範囲内に包含されるように意図される。

【実施例】**【0128】**

以下の実施例は、開示されている主題に係る方法、組成物及び結果を説明するために以下に記述されている。これらの実施例は、本明細書で開示されている主題の態様すべてを

50

含むように意図されるのではなく、むしろ、代表的な方法、組成物及び結果を説明するように意図される。これらの実施例は、当業者に明らかである本発明の同等物及び変化を排除するように意図されない。

【0129】

数（たとえば、量、温度等）に関する精度を保証するために努力を行ってきたが、若干の誤差及び偏差は含まれるものとする。指示されない限り、部分は重量部であり、温度は度であり、または常温であり、圧力は大気圧またはほぼ大気圧である。記載されている過程から得られる生成物の純度及び収率を最適化するのに使用することができる反応条件、たとえば、成分の濃度、温度、圧力及び他の反応の範囲及び条件の多数の変動及び組み合わせがある。そのような過程の条件を最適化するには、理に適った且つ日常の実験のみが必要とされるであろう。

10

【0130】

実施例1：HBVアッセイ

10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640培地中のHepG2.2.15細胞（100 μ l）をウェル当たり 1×10^4 個の密度で96ウェルプレートのウェルすべてに加え、5%CO₂の環境にて37℃で24時間プレートをインキュベートした。インキュベートに続いて、10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640培地にて調製した6つの10倍連続希釈した試験化合物を3連でプレートの個々のウェルに加えた。プレートの6つのウェルにウイルスのみの対照として培地のみを入れた。5%CO₂の環境にて37℃でプレートを6日間インキュベートした。3日目に、示した濃度の各化合物を含有する培地と培養培地を交換した。qPCRによるウイルスDNAの解析のために各ウェルから100 μ lの上清を回収し、細胞傷害性は6日目での細胞培養単層のXTT染色によって評価した。

20

【0131】

6日目に回収した10 μ lの細胞培養上清をqPCR希釈緩衝液（40 μ g/ml、断片化処理したサケ精子DNA）で希釈し、15分間煮沸した。Applied Biosystems 7900HT配列検出システム及び支援用SDS 2.4ソフトウェアを用いて386ウェルプレートにて定量的リアルタイムPCRを行った。Platinum定量的PCR SuperMix-UDG（Invitrogen）及び15 μ Lの反応総容量にて各プライマーについて0.2 μ Mの最終濃度で特異的なDNAオリゴヌクレオチドプライマー（IDT, Coralville, ID）HBV-AD38-qF1（5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3'）（配列番号1）、HBV-AD38-qR1（5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3'）（配列番号2）、及びHBV-AD38-qP1（5'-FAM CCG TGT GCA /ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3' BHQ1）（配列番号3）を用いたリアルタイムQ-PCRに、各試料について5 μ lの煮沸したDNA及び10倍連続希釈した定量的DNA標準を供した。各試料におけるHBVのDNAのコピー数はSDS 2.4ソフトウェアによって標準曲線から内挿し、解析のためにデータをエクセルの集計表に取り込んだ。

30

【0132】

処理した組織培養プレートにおけるテトラゾリウム色素XTTの還元を測定することによって試験物質の50%細胞傷害性濃度を導き出した。XTTは代謝上活性のある細胞にてミトコンドリア酵素NADPHオキシダーゼによって可溶性のホルマジン生成物に代謝される。XTT溶液はPBSにおける1mg/mLのストックとして毎日調製した。メト硫酸フェナジン（PMS）ストック溶液はPBSにて0.15mg/mLで調製し、-20℃の暗所で保存した。XTT/PMS溶液は、1mLのXTT溶液当たり40 μ LのPMSを加えることにより使用直前に調製した。50 μ lのXTT/PMSをプレートの各ウェルに加え、プレートを37℃で2～4時間インキュベートした。2～4時間のインキュベートは、各アッセイについて示した数の細胞によるXTT色素の還元の線形反応範囲の中にあると経験的に判定されている。フタの代わりに粘着性のプレートシーラーを使用

40

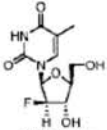
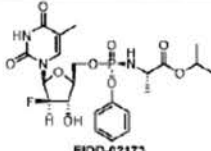
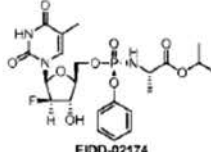
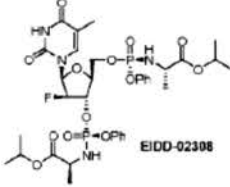
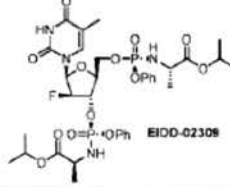
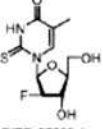
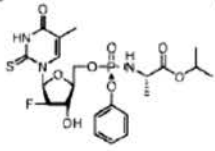
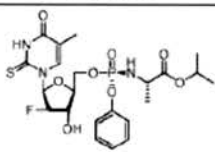
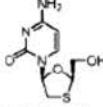
50

し、密封したプレートを数回反転して可溶性ホルマザン生成物を混ぜ合わせ、M o l e c u l a r D e v i c e s S p e c t r a M a x P l u s 3 8 4 分光光度計で4 5 0 n m (6 5 0 n m の参照波長) にてプレートを読み取った。S o f t m a x 4 . 6 ソフトウェアによってデータを回収し、解析のためにエクセルの集計表に取り込んだ。データを表 1 にて要約する。

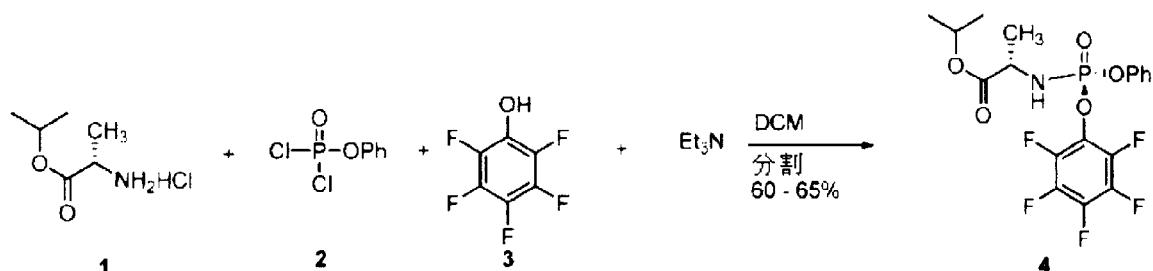
【 0 1 3 3 】

【表 1】

表1

構造及び I D	H B V の有効性アッセイ		細胞傷害性 (CC ₅₀ μM)								
	EC50 (uM)	HepG2 CC ₅₀ (μM)	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c	A549	Vero
 EIDD-02020 グレブジン	0.46	> 100	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400
 EIDD-02173	1.71	> 100	> 400	> 400	> 400	140	330	307	344	> 400	> 400
 EIDD-02174	4.29	> 100	290	> 400	> 400	> 400	374	338	311	> 400	> 400
 EIDD-02308	2.9	> 100									
 EIDD-02309	2.39	85.1									
 EIDD-02333-1	> 100	> 100									
 EIDD-02334-1	> 100	> 100									
 EIDD-02335-1	> 100	> 100									
 3TC (ラミブジン)	0.14	> 10	> 400	> 400	> 400						

実施例 2 : (S) - 2 - [- (S) - 2 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - フェノキシ) - フェノキシ - ホスホリルアミノ] プロピオン酸イソプロピルエステルの調製
【化 49】



10

(S) - イソプロピル 2 - アミノプロパノエート塩酸塩 (72.0 g、430 mmol) を含有するフラスコにフェニルホスホジクロリデート (64.2 mL、430 mmol) 及びジクロロメタン (DCM、1200 mL) を充填した。ドライアイスアセトンの槽にて混合物を -70 ~ -78 に冷却し、次いで 30 分の時間をかけてトリエチルアミン (120 mL、859 mmol) の一滴ずつの添加によって処理した。-70 ~ -78 にて混合物をさらに 30 分間攪拌し、次いで常温に温めて 1 時間攪拌した。

【0135】

次いで反応混合物を氷槽にて 0 ~ 5 に冷却し、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェノール (79 g、430 mmol) 及びトリエチルアミン (59.9 mL、430 mmol) の 100 mL の DCM 溶液に 30 分の時間をかけて加えた。得られた混合物を -70 ~ -78 にてさらに 30 分間攪拌し、次いで常温に温めて 2 時間攪拌した。

20

【0136】

固体を濾別し、固形ケーキを 200 mL の酢酸エチルで洗浄した。濾液及び洗浄液を半固体の残留物が残るまで真空蒸留によって濃縮した。半固体の残留物を 500 mL の酢酸エチルに溶解し、水及びブラインで洗浄した。洗浄液を再び 50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮して粗製のラセミ生成物 210 g (100% の収率) を得た。NMR の特性評価に基づいて、ラセミ生成物は 2 つのジアステレオマーの 1 : 1 混合物であると思われる。

【0137】

30

所望の SS ジアステレオマーを生じるラセミ生成物の速度論的分割は以下のプロトコールによって達成された。

【0138】

(1) 粗製のラセミ混合物を 500 mL の 20% 酢酸エチル / ヘキサンにてスラリーにし、5 g のペンタフルオロフェノール、10 mL のトリエチルアミン、及び 100 mg のジメチルアミノピリジンの 20 mL の 20% 酢酸エチル / ヘキサン溶液に加えた。反応混合物を 45 ~ 50 に 30 分間温め、スラリーを一晩攪拌した。濾過によって白色固体を回収し、200 mL の 20% 酢酸エチル / ヘキサン及び 100 mL のヘキサンで洗浄した。生成物を真空下で 40 にて乾燥させ、白色固体 (重量 98 g) を得た。NMR の特性評価に基づいて、生成物は実質的に SS ジアステレオマーであると思われる。

40

【0139】

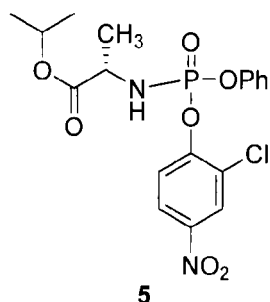
(2) 上記反応に由来する濾液及び洗浄液を合わせ、濃縮して、他の不純物を伴って NMR によって示されるように主として SS ジアステレオマーである半固体を得た。この残留物を 150 mL の酢酸エチルに溶解し、50 mL の 1N HCl、水及び 5% K_2CO_3 溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。白色の残留物を 100 mL の 20% 酢酸エチル / ヘキサンでスラリーにし、固体を濾過によって回収した。次いでケーキを 20% 酢酸エチル / ヘキサン、ヘキサンで洗浄し、乾燥させた。得られた白色固体の重量は 22 g だった。 1H -NMR 及び ^{31}P -NMR の特性評価に基づいて、生成物は実質的に SS ジアステレオマーであると思われる。分割後の生成物の総重量 : 120 g (61.6% の収率)。

50

【 0 1 4 0 】

実施例 3：2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルホスホロアミデート (5) の合成

【 化 5 0 】



10

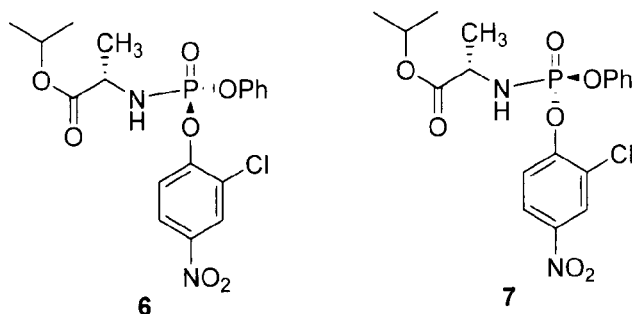
ジクロロリン酸フェニル (6 0 g、4 2 . 5 m L、2 8 4 m m o l) のジクロロメタン (3 0 0 m L) 溶液を 0 に冷却し、次いで (S) - イソプロピル 2 - アミノプロパノエート塩酸塩 (4 7 . 7 g、2 8 4 m m o l) で処理した。混合物をさらに - 7 8 に冷却し、トリエチルアミン (5 7 . 6 g、7 9 m L、5 6 9 m m o l) の塩化メチレン (3 0 0 m L) 溶液によって 1 時間かけて一滴ずつで処理した。反応混合物を 0 に 3 0 分間温め、次いで 2 - クロロ - 4 - ニトロフェノール (4 6 . 9 g、2 7 0 m m o l) 及びトリエチルアミン (2 8 . 8 g、3 9 . 6 m L、2 8 4 m m o l) のジクロロメタン (1 2 0 m L) における予め作った混合物で 2 0 分間かけて処理した。0 で 2 時間後、フリット漏斗を介して混合物を濾過し、回収した濾液を濃縮乾固した。粗製のゴムを M T B E (5 0 0 m L) に溶解し、0 . 2 M の K_2CO_3 (2 × 1 0 0 m L)、その後 1 0 % ブライン (3 × 7 5 m L) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、回転エバポレータによって濃縮乾固して淡黄色の油としてジアステレオマー混合物 (1 0 0 g、9 3 %) を得た。

20

【 0 1 4 1 】

実施例 4：化合物 5 のジアステレオマーの分離

【 化 5 1 】



30

ジアステレオマー混合物 5 (2 8 g、6 3 . 2 m m o l) を 2 : 3 の酢酸エチル：ヘキサン (1 0 0 m L) に溶解し、- 2 0 に冷却した。1 6 時間後、得られた白色固体を濾過によって回収し、高真空下で乾燥させて 1 6 : 1 の S_p : R_p - ジアステレオマー混合物 (5 . 5 g、1 9 . 6 %) を得た。母液を濃縮し、得られた残留物を 2 : 3 の酢酸エチル：ヘキサン (5 0 m L) に溶解した。- 1 0 で 1 6 時間後、得られた白色固体を回収し、高真空下で乾燥させて 1 : 6 の S_p : R_p - ジアステレオマー混合物 (4 g、1 4 %) を得た。1 6 : 1 の S_p : R_p - ジアステレオマー混合物 (5 . 5 g、1 2 . 4 m m o l) を熱いヘキサン (5 0 m L) に懸濁し、完全な溶解まで酢酸エチル (およそ 1 0 m L) でゆっくり処理した。0 に冷却した後、得られた白色固体を濾過によって回収し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて単一異性体として 6 の S_p - ジアステレオマー (4 . 2 g、7 6 %) を得た。

40

【 0 1 4 2 】

1 : 6 の S_p : R_p - ジアステレオマー混合物 (4 g、1 2 . 4 m m o l) を熱いヘキ

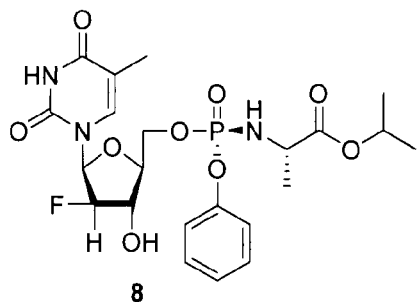
50

サン (5 0 m L) に懸濁し、完全な溶解まで酢酸エチル (およそ 5 m L) でゆっくり処理した。0 に冷却した後、得られた白色固体を濾過によって回収し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて単一異性体として 7 の R_p - ジアステレオマー (3 . 2 g 、 8 0 %) を得た。

【 0 1 4 3 】

実施例 5 : 化合物 8 の合成

【 化 5 2 】



10

乾燥した 1 0 0 m L のフラスコに、1 - ((2 S , 3 S , 4 S , 5 S) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (3 0 0 m g 、 1 . 1 5 3 m m o l) 及び T H F (1 5 m L) を加えた。窒素のもと、氷槽にて懸濁液を冷却した。注射器を介して塩化 t e r t - ブチルマグネシウム (2 . 2 6 0 m L 、 2 . 2 6 0 m m o l) を加え、透明な溶液を形成した。混合物を常温で 3 0 分間攪拌し、再び 0 に冷却した。0 にて注射器を介して 1 0 分間かけて化合物 4 の T H F (2 0 m L) 溶液を加えた。得られた帯黄色色の溶液を室温で一晩攪拌した。

20

【 0 1 4 4 】

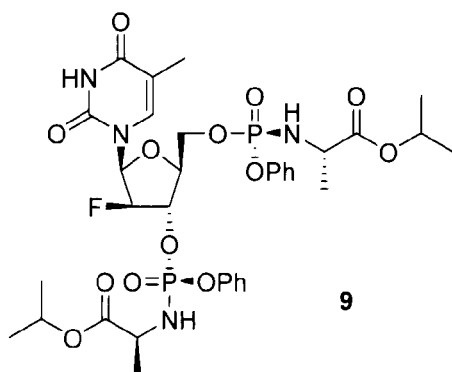
反応物を 0 に冷却し、5 m L の 2 N H C l で反応を止めた。次いで反応物を室温に温め、3 0 分間攪拌した。次に、3 0 m L のトルエンを加え、得られた層を分離した。有機層を 1 N H C l (1 × 2 0 m L) 、水 (2 0 m L) 、5 % K₂ C O₃ 水溶液 (2 × 3 0 m L) 及びブライン (3 0 m L) で洗浄した。水性層をすべてトルエン (3 0 m L) で再抽出し、5 % K₂ C O₃ (1 × 3 0 m L) 及びブライン (3 0 m L) で洗浄した。合わせた有機層を無水 M g S O₄ 上で乾燥させ、濃縮して油性残留物を得た。1 % 次いで 2 . 5 % の M e O H / D C M で溶出する 1 5 グラムのシリカゲルで生成物を精製した。生成物は単一スポット生成物として 2 . 5 % の M e O H / D C M にて得られた。

30

【 0 1 4 5 】

実施例 6 : 化合物 9 の調製

【 化 5 3 】



40

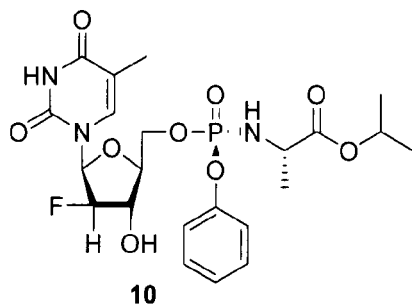
化合物は、化合物 8 の合成の反応混合物から単離された。

【 0 1 4 6 】

実施例 7 : 化合物 1 0 の合成

50

【化 5 4】



10

乾燥した 100 mL のフラスコに 1 - ((2 S , 3 S , 4 S , 5 S) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (400 mg 、 1 . 537 mmol) 及び THF (20 mL) を加えた。窒素のもと氷槽にて懸濁液を冷却した。塩化 tert - ブチルマグネシウム (1 . 691 mL 、 1 . 691 mmol) を 10 分間かけて一滴ずつ加えた。得られた混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで室温に温め、30 分間攪拌した。(2 S) - イソプロピル 2 - (((2 - クロロ - 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 (817 mg 、 1 . 845 mmol) の THF (150 mL) 溶液を室温で 10 ~ 50 分間かけて一滴ずつ加えた。得られた溶液を常温で一晩攪拌した。

20

【 0 1 4 7 】

反応物を 0 に冷却し、5 mL の 2 N HCl で反応を止めた。次いで反応混合物を室温に温め、30 分間攪拌した。次に、30 mL のトルエンを加え、層を分離した。有機層を 1 N HCl (1 × 20 mL) 、水 (20 mL) 、5 % K₂CO₃ 水溶液 (2 × 30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。水性層をすべてトルエン (30 mL) で再抽出し、5 % K₂CO₃ (1 × 30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮して油性残留物を得た。

【 0 1 4 8 】

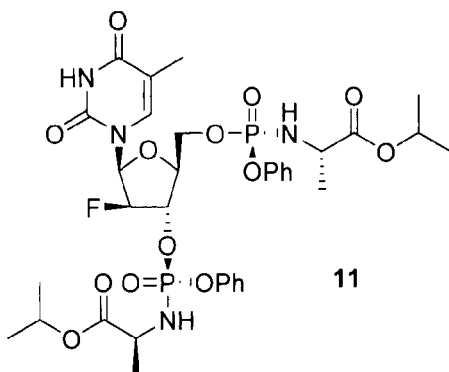
1 % 次いで 2 . 5 % の MeOH / DCM で溶出する 15 グラムのシリカゲルで生成物を精製した。生成物は 2 . 5 % の MeOH / DCM にて得られた。

30

【 0 1 4 9 】

実施例 8 : 化合物 11 の調製

【化 5 5】



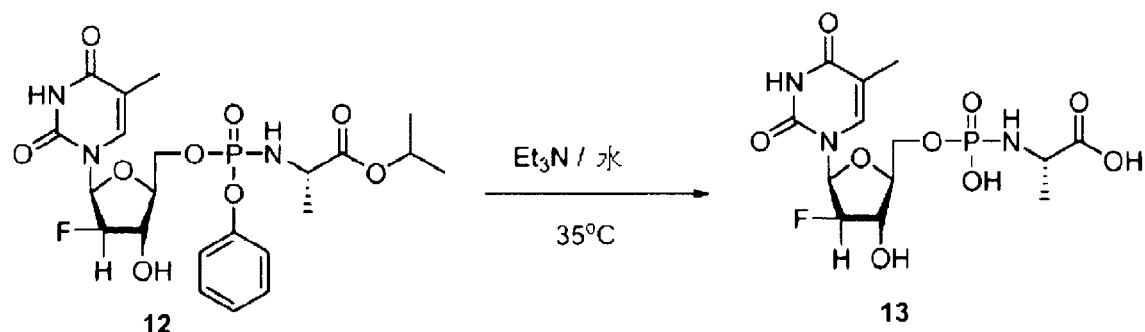
40

化合物は、化合物 10 の合成の反応混合物から単離された。

【 0 1 5 0 】

実施例 9 : 化合物 13 の合成

【化 5 6】



10

密封可能な圧力管に攪拌棒、12 (0.132 g、0.25 mmol)、トリエチルアミン (12.5 mL)、及び水 (12.5 mL) を充填した。圧力管を密封し、攪拌しながら 35 で一晩加熱した。16 時間後、反応容器を室温に冷却し、開口し、内容物を丸底フラスコに移した。回転エバポレータによって混合物を濃縮し、約 200 mg の粗製物を得たが、それを水とジクロロメタン (各 30 mL) の間で分配した。有機層を捨て、水性層を回転エバポレータによって濃縮し、約 150 mg の粗製物を得たが、それを MeOH に溶解し、セライトに固定化した。Combiflash (12 g のカラム、iPrOH から 7 : 2 : 1 の iPrOH : 濃 NH₄OH : 水の勾配) での自動化フラッシュクロマトグラフィによって湿ったアンモニウム塩として生成物を得た。固体を水に溶解し、ドライアイス槽で凍結し、凍結乾燥して綿状の白色固体として 13 (0.089 g、81%) を得たが、それは ¹H-NMR 解析によって約 94% 純粋であると判定された。

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 7.66 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 15.4 Hz, 4.3 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J = 52.6 Hz, 4.2 Hz, 3.3 Hz, 1H), 4.42 (ddd, J = 19.8 Hz, 4.7 Hz, 3.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 3H), 3.76 (dq, J = 8.9 Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H); ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) 7.65 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 15.2 Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.16 (ddd, J = 51.9 Hz, 4.3 Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 19.9 Hz, 5.4 Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 3H), 3.62 (dq, J = 8.7 Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.64 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 13.2 Hz, 4.9 Hz, 1H), 5.07 (dt, J = 53.3 Hz, 4.6 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 20.4 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H, 広い水のピークと重複する), 1.80 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) 177.1, 163.8, 150.3, 136.5, 109.0, 95.4 (d, J = 190.4 Hz), 82.1 (d, J = 16.6 Hz), 81.9 (t, J = 7.1 Hz), 72.9 (d, J = 23.3 Hz), 62.6, 50.8, 19.8 (d, J = 6.5 Hz), 12.1; ³¹P-NMR (162 MHz, DMSO-d₆) 6.04 (s); ESI-MS: m/z 412.0 ([M+H]⁺)

20

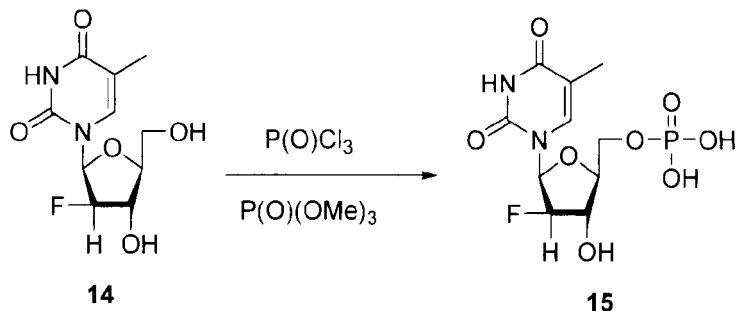
30

40

【0151】

実施例 10 : 化合物 15 の合成

【化 5 7】



10

丸底フラスコにクレブジン(14)(0.143g、0.55mmol)を充填し、双方を真空オーブンにて50℃で一晩乾燥させた。フラスコを取り出し、窒素のもとで室温に冷却し、攪拌しながら固体をリン酸トリメチル(1.375mL)に溶解した。溶液を0℃に冷却し、注射器を介して三塩化ホスホリル(0.126g、0.825mmol)を一滴ずつ加えた。反応混合物を0℃で3時間攪拌し、その時点でTLCによる分析はわずかな反応を示した。注射器を介して三塩化ホスホリルの2回目のアリコート(0.422g、2.75mmol)を一滴ずつ加え、混合物をフリーザーにて一晩-5℃で保存した。この温度で20時間後、混合物を水(20mL)に注ぎ、水性層をクロロホルム(2×20mL)で洗浄した。次いで濃縮したアンモニア水の添加によって水性層をpH=7に中和し、再びクロロホルム(1×20mL)で洗浄し、回転エバポレータによって濃縮した(槽温度25℃)。得られた粗製の半固体をMeOHに懸濁し、セライトに不動化した。Combiflash(12gのカラム、iPrOHから7:2:1のiPrOH:濃NH₄OH:水の勾配)での自動化フラッシュクロマトグラフィによって約200mgの湿った白色固体を得た。固体を水に溶解し、ドライアイス槽で凍結し、凍結乾燥して綿状の白色固体として15(0.055g、29%)を得たが、それは¹H-NMR解析によって約95%純粋であると判定された。¹H-NMR(400MHz, D₂O) 7.69(t, J=1.5Hz, 1H), 6.28(dd, J=15.6Hz, 4.4Hz, 1H), 5.18(ddd, J=51.8Hz, 4.4Hz, 3.3Hz, 1H), 4.51(ddd, J=19.6Hz, 5.2Hz, 3.2Hz, 1H), 4.16-4.01(m, 3H), 1.89(d, 1.2Hz, 3H); ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.60(s, 1H), 6.11(dd, J=13.8Hz, 4.6Hz, 1H), 5.03(dt, J=53.2Hz, 4.4Hz, 1H), 4.29(dt, J=20.2Hz, 3.6Hz, 1H), 3.90(brm, 3H), 1.79(d, 1.2Hz, 3H); ¹³C-NMR(100MHz, DMSO-d₆) 163.8, 150.3, 136.6, 109.0, 95.3(d, J=190.0Hz), 82.1(d, J=16.5Hz), 81.9(t, J=6.4Hz), 72.6(d, J=23.5Hz), 62.6, 12.2; ³¹P-NMR(162MHz, DMSO-d₆) 0.01(s); ESI-MS: m/z 339.0([M+H]⁺)

20

30

【0152】

実施例11: 5'-三リン酸の調製のための基本手順

40

ヌクレオシド類似体を50℃での高真空下で18時間乾燥させ、次いで無水トリメチルリン酸(0.3M)に溶解した。PROTON-SPONGE(商標)(1.5モル当量)の添加の後、混合物を0℃に冷却し、微量注射器を介して塩化ホスホリル(1.3モル当量)で一滴ずつ15分間かけて処理した。TLC(7:2:1のイソプロパノール:濃NH₄OH:水)によってモニターしながら、混合物を0℃にて4~6時間攪拌し続けた。いったんモノリン酸への変換が85%を超えると、反応混合物をビス(ピロロン酸トリ-n-ブチルアンモニウム)(3モル当量)及びトリブチルアミン(6モル当量)の無水DMF(1mL)における混合物で処理した。TLC(11:7:2のNH₄OH:イソプロパノール:水)によってモニターしながら0℃で20分後、重炭酸トリエチルアンモニウム(TEAB)の100mM溶液20mLで混合物を処理し、室温で1時間攪拌し、

50

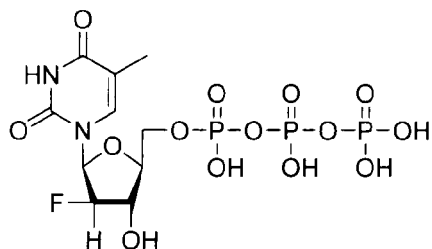
次いでエーテルで抽出した(3 × 15 mL)。次いで、50 mM(400 mL)から600 mM(400 mL)までのTEABの緩衝液勾配を用いたDEAE SEPHADEX(商標)A-25樹脂(11 × 200 mm)でのアニオン交換クロマトグラフィによって水性相を精製した。10 mLの画分をTLC(11:7:2のNH₄OH:イソプロパノール:水)によって分析した。三リン酸(500 mMのTEABによって溶出した)を含む画分を合わせ、回転エバポレータ(槽<25)によって濃縮した。得られた固体をDI水(10 mL)で再構成し、凍結乾燥によって濃縮した。

【0153】

実施例12:クレブジン-5'-三リン酸(16)の合成

【化58】

10



16

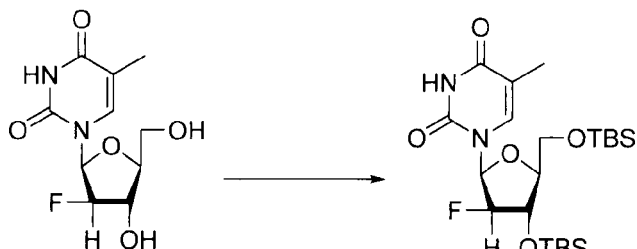
化合物16は5'-三リン酸合成のための基本手順を用いて合成した。

20

【0154】

実施例13:化合物17の合成

【化59】



14

17

30

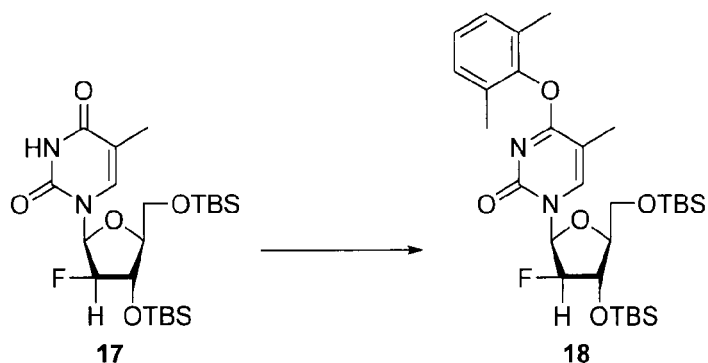
アルゴンのもと0℃にて14(0.980 g、3.77 mmol)の無水CH₂Cl₂(37.7 mL)懸濁液に、イミダゾール(0.769 g、11.30 mmol)とDMAP(0.046 g、0.377 mmol)とTBSTリフレート(2.162 mL、9.42 mmol)とを順次加えた。得られた反応物を0℃にて1時間攪拌した。反応混合物を次いで室温に温め、24時間攪拌した。反応混合物をH₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去した後、得られた無色の残留物をISCOカラム(40 gのシリカゲル)に負荷した。生成物を含む画分を回収し、回転エバポレータで濃縮して無色の残留物を得たが、それは高真空下で白色の泡状物に変わり、17(1.8303 g、99%の収率)を提供した。

40

【0155】

実施例14:化合物18の合成

【化 6 0】



10

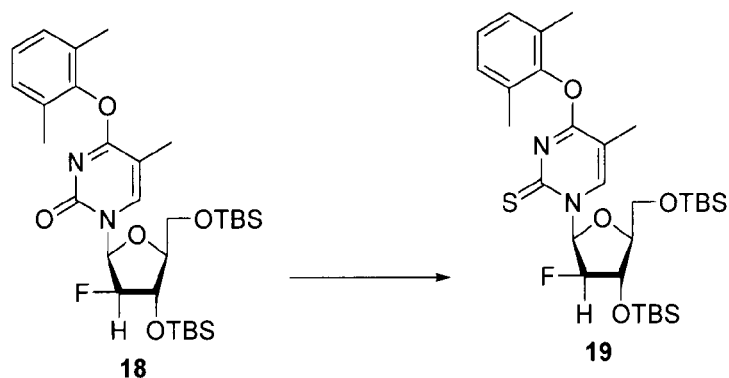
アルゴンのもと室温にて 17 (1.830 g、3.74 mmol) の CH_2Cl_2 (30.0 mL) 無色溶液に DMAP (0.915 g、7.49 mmol) 及びトリエチルアミン (1.096 mL、7.86 mmol) を順次加えた。0 に冷却した後、塩化 2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼン - 1 - スルホニル (2.268 g、7.49 mmol) を一気に加えた。得られた黄色の反応物を室温に温め、22 時間撹拌した。TLC が未反応の出発物質を示したので、反応物を 40 に温め、さらに 24 時間撹拌した。反応混合物を 0 に冷却し、それに 2, 6 - ジメチルフェノール (1.372 g、11.23 mmol)、DABCO (0.082 mL、0.749 mmol) 及びトリエチルアミン (1.566 mL、11.23 mmol) の CH_2Cl_2 (7.49 mL) 溶液を加えた。いったん添加が完了すると、橙色の反応混合物を室温に温め、2 日間撹拌した。TLC が出発ヌクレオシドの完全な消費を示したので、反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。回転エバポレータで有機層を濃縮し、得られた橙色の残留物を ISCO カラム (120 g シリカゲル、16 × 150 mm) に負荷した。所望の生成物を伴う画分すべてを回収し、回転エバポレータで濃縮して黄色の残留物 (2.07 g、93% の収率) を得たが、それは高真空下では黄色の泡状物になった。

20

【0156】

実施例 15：化合物 19 の合成

【化 6 1】



30

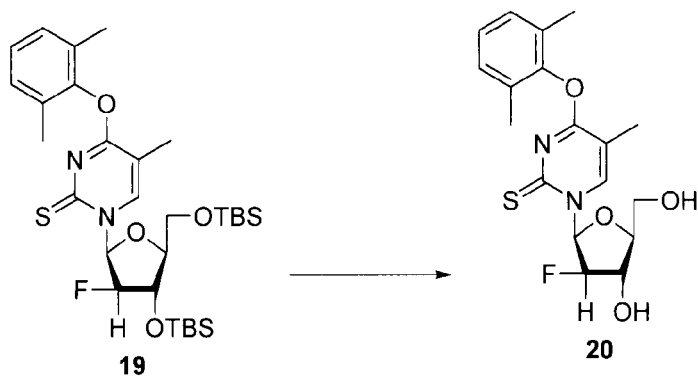
40

密封した試験管に 18 (0.290 g、0.489 mmol)、Lawesson の試薬 (0.247 g、0.611 mmol) 及びトルエン (9.78 mL) を充填した。反応混合物を 110 まで加熱し、2 時間撹拌した。黄色の混合物は加熱の際、均質になった。回転エバポレータで溶媒を取り除き、 ^1H -NMR によって生成物の形成を確認し (1' - H のシフト)、得られた黄色の混合物を精製することなく次のステップで使用した。

【0157】

実施例 16：化合物 20 の合成

【化 6 2】



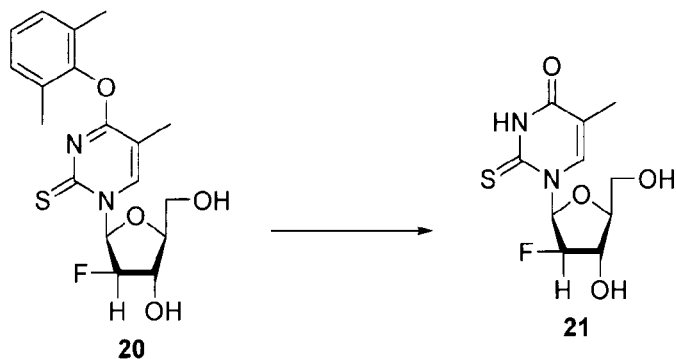
10

アルゴンのもと0 にて19 (0.298 g、0.489 mmol) のTHF (2.447 mL) 溶液にTBAF (THFにて1M) (0.297 g、1.223 mmol) を加え、得られた黄色の反応物を0 で2時間撹拌した。回転エバポレータで溶媒を取り除いた後、得られた黄色の残留物をISCOカラム (40 g シリカゲル) に負荷した。

【0158】

実施例17：化合物21の合成

【化 6 3】



20

アルゴンのもと無水MeCN (2.394 mL) における20 (0.455 g、1.197 mmol) の撹拌している懸濁液に2-ニトロベンズアルデヒドオキシム (0.596 g、3.59 mmol) 及び1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (0.450 mL、3.59 mmol) の無水MeCN (2.394 mL) の予め作った橙色の溶液を室温で一滴ずつ加えた。得られた橙色の溶液は添加の際、均質になったが、それを同じ温度で一晩撹拌した。TLCは出発物質を示さなかったので、反応物を回転エバポレータで濃縮した。得られた帯赤橙色の残留物をISCOカラム (80 g シリカゲル、16 × 150 mm) に負荷した。所望の生成物を含む画分を回収し、濃縮して黄色固体を得たが、それをメタノールで洗浄して灰白色の薄片状固体として最終生成物21 (0.27 g、82%の収率) を得た。

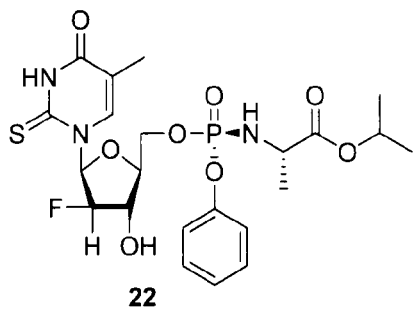
30

【0159】

40

実施例18：化合物22の合成

【化 6 4】



10

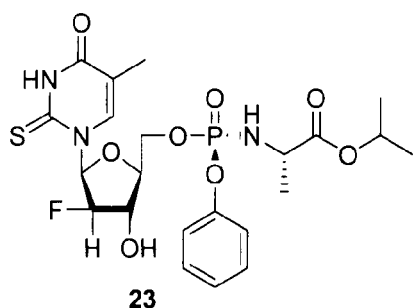
アルゴンのもと 0 にて 21 (0.089 g、0.322 mmol) の THF (3.22 mL) 溶液に注射器を介して塩化 t - ブチルマグネシウム (THF にて 1 M) (0.354 mL、0.354 mmol) を一滴ずつ加え、得られた混合物を同じ温度で 30 分間撹拌した。0 で 4 (0.161 g、0.354 mmol) の THF (3.22 mL) 溶液を添加した後、反応混合物を室温に温め、一晚撹拌した。反応混合物は塩基の添加の際、濁ったが、4 の添加の後、室温まで温めると再び均質になった。0 にて MeOH によって反応混合物の反応を止めた。回転エバポレータで濃縮した後、得られた黄色の残留物を ISCO カラム (40 g のシリカゲル) に負荷した。生成物 22 (0.0537 g、30.6 % の収率) は灰白色の泡状物として得られた。

20

【0160】

実施例 19：化合物 23 の合成

【化 6 5】



30

アルゴンのもと 0 にて 21 (0.081 g、0.293 mmol) の THF (2.93 mL) 溶液に注射器を介して塩化 t - ブチルマグネシウム (THF にて 1 M) (0.322 mL、0.322 mmol) を一滴ずつ加え、得られた混合物を同じ温度で 30 分間撹拌した。0 にて (2S) - イソプロピル 2 - ((2 - クロロ - 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 (0.143 g、0.322 mmol) の THF (2.93 mL) 溶液を添加した後、反応物を室温まで温め、さらに 24 時間撹拌した。反応物は塩基の添加の際濁ったが、(2S) - イソプロピル 2 - ((2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエートの添加の後、室温まで温めると再び均質になった。0 にて MeOH で反応物の反応を止めた。回転エバポレータで濃縮した後、得られた黄色の残留物を ISCO カラム (40 g シリカゲル) に負荷した。生成物 23 (0.0583 g、36.5 % の収率) は茶色の泡状物として得られた。

40

【0161】

実施例 20：一般的な核酸塩基のカップリング条件

所望の核酸塩基 (5 当量) をアルゴン雰囲気下で乾燥したフラスコに移し、HMDS (2 mL / 核酸塩基の 1 mmol) に懸濁した。触媒の硫酸アンモニウム (1 ~ 3 mg) を反応容器に加え、懸濁液を 1 ~ 8 時間還流させた。反応の経過の間に白色懸濁液は透明になった。反応容器を室温に冷却し、減圧下で過剰な HMDS を除いた。得られた残留物を無水 DCE (5 mL / 炭水化物の 1 mmol) に溶解し、室温での所望の炭水化物の添

50

加がそれに続いた。最終的に、未希釈のTMSOTf(5.5当量)を攪拌している溶液に加えた。飽和重炭酸ナトリウムで反応物の反応を止めた。有機層を回収し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。所望の保護されたヌクレオシドは9:1のDCM/MeOHで溶出するシリカゲルで精製した。

【0162】

実施例20:一般的な核酸塩基のカップリング条件

所望の核酸塩基(5当量)をアルゴン雰囲気下で乾燥したフラスコに移し、HMDS(2mL/核酸塩基の1mmol)に懸濁した。触媒の硫酸アンモニウム(1~3mg)を反応容器に加え、懸濁液を1~8時間還流させた。反応の経過の間に白色懸濁液は透明になった。反応容器を室温に冷却し、減圧下で過剰なHMDSを除いた。得られた残留物を無水DCE(5mL/炭水化物の1mmol)に溶解し、室温での所望の炭水化物の添加がそれに続いた。最終的に、未希釈のTMSOTf(5.5当量)を攪拌している溶液に加えた。飽和重炭酸ナトリウムで反応物の反応を止めた。有機層を回収し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。所望の保護されたヌクレオシドは9:1のDCM/MeOHで溶出するシリカゲルで精製した。

10

【0163】

実施例21:一般的な脱シリル化条件

無水THF(10mL/保護されたヌクレオシドの1mmol)に溶解した保護されたヌクレオシドの溶液をフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF、THF中1M溶液、1.1当量)で処理し、3時間室温で攪拌させた。粗製の混合物を真空中で濃縮し、得られた残留物をシリカゲル(ジクロロメタン中の0~10%のメタノール)で精製し、所望のヌクレオシドを得た。

20

【0164】

実施例22:一般的な脱ベンゾイル化条件

塩基カップリング反応から得られた保護されたヌクレオシド(0.126g、0.315mmol)の溶液をMeOH中のNH₃(7M、1.573mL、11.01mmol)に加えた。密封試験管にて反応物を室温でまたは穏やかに加熱しながら4.5時間攪拌した。黄色の溶液を回転エバポレータで濃縮し、ISCOCラム(4gのカラム、8%15%のMeOH/CH₂Cl₂)に負荷し、所望のヌクレオシドを得た。

30

【0165】

実施例23:5'-重水素化ヌクレオシドの合成

適当に保護されたヌクレオシドを塩化メチレン(40mL、部分的可溶性)に懸濁した。室温で30分間攪拌した後、混合物をPDC、無水酢酸及び次いでtert-ブタノールで順次処理した。混合物を室温で攪拌し続けた。TLC(DCM中5%メタノール)及びLCMSは4時間でごく少量の残っている出発物質を示した。150mLのフリット漏斗に負荷したシリカゲルのパッドを介して混合物を濾過した。酢酸エチルでシリカを溶離した。回収された濾液を減圧下で濃縮した。粗製の暗色油は、2:1のヘキサン:酢酸エチルから酢酸エチルへの勾配を伴うシリカゲル(25mm×175mm)でのクロマトグラフィによって精製した。純粋な画分を回収し、濃縮して白色のゴムを得た。その物質を高真空下に2日間置き、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

【0166】

5'-保護されたヌクレオシドを200度のエタノールに溶解し、次いで固体の重水素化ホウ素ナトリウムで処理した。混合物は均質になり、次いで80℃に加熱した。12時間後、白色/淡黄色の沈殿が生じた。混合物を室温に冷却した。TLC(塩化メチレン中5%メタノール)は出発物質の完全な変換を示した。混合物を水槽で0℃に冷却し、次いで酢酸(およそ1mL)で反応をゆっくり止めた。透明な溶液を室温に温め、次いで酢酸エチル(30mL)とブライン(3mL)の間で分配した。有機相を濃縮し、次いで、塩化メチレン中5%メタノールの移動相を用いたシリカゲル(19mm×180mm)でのクロマトグラフィによって精製した。

【0167】

50

実施例 24 : ビス - P O M - 5' - モノリン酸プロドラッグの合成

((ヒドロキシホスホリル) ビス(オキシ)) ビス(メチレン) ビス(2 , 2 - ジメチルプロパノエート) (0 . 2 2 9 g、0 . 7 0 3 m m o l) を充填した 5 0 m L のフラスコに無水 T H F (4 m L) を加えて無色の溶液を得た。フラスコから空気を抜き、アルゴンを充填した。次に、トリエチルアミン (0 . 1 0 8 m l、0 . 7 7 3 m m o l) を一滴ずつ加えた。室温で 3 0 分間攪拌した後、所望のヌクレオシド類似体を加えた。反応混合物を 0 に冷却し、次いで N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0 . 2 4 5 m l、1 . 4 0 6 m m o l)、ビス(2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ホスフィン酸塩化物 (0 . 2 2 4 g、0 . 8 7 9 m m o l) 及び 3 - ニトロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (0 . 1 0 0 g、0 . 8 7 9 m m o l) を加えた。反応混合物を徐々に室温に温めながら、一晚攪拌した。次いで E t O A c で反応物を希釈し、飽和 N a H C O₃ で反応を止めた。有機層を分離し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質を 1 0 0 % D C M から D C M 中 5 % M e O H まで溶出する I S C O カラムクロマトグラフィ (1 2 g のカラム) によって精製して所望の生成物を得た。

【 0 1 6 8 】

実施例 25 : 2 - 置換された - L - A r a - ヌクレオシド類似体の合成

アルゴン雰囲気下での乾燥したフラスコにて 1 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - L - アルファ - リボースを加えた。炭水化物を無水 D C M に溶解し、反応フラスコを 0 に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化メシル、または S O₂ C l₂、その後イミダゾールを加えることによって 2 位を活性化した。次に、0 のままで適当な求核試薬を反応フラスコに加えた。T L C によって判定されるようにいったん反応が完了したら反応を水で止めた。水を含む反応混合物を分液漏斗に入れた。有機層を回収し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を I S C O カラムに入れ、精製した。次いで生成物を塩基カップリングの基本手順及び一般的な脱ベンゾイル化条件に供して所望のヌクレオシド類似体を得た。

【 0 1 6 9 】

実施例 26 : 2 - フルオロ - L - A r a - ヌクレオシド類似体の合成

アルゴン雰囲気下での乾燥したフラスコにて 1 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - L - アルファ - リボースを加えた。炭水化物を無水 D C M に溶解し、反応フラスコを 0 に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物を加えることによって 2 位を活性化した。次に、0 のままで M e C N 中のフッ化テトラブチルアンモニウムを反応フラスコに加えた。T L C によって判定されるようにいったん反応が完了したら反応を水で止めた。水を含む反応混合物を分液漏斗に入れた。有機層を回収し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を I S C O カラムに入れ、精製した。次いで生成物を塩基カップリングの基本手順及び一般的な脱ベンゾイル化条件に供して所望のヌクレオシド類似体を得た。

【 0 1 7 0 】

実施例 27 : 2 - クロロまたはプロモ - L - A r a - ヌクレオシド類似体の合成

アルゴン雰囲気下での乾燥したフラスコにて 1 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - L - アルファ - リボースを加えた。炭水化物を無水 D C M に溶解し、反応フラスコを 0 に冷却した。次に、0 のままでトリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素とを反応フラスコに加えた。T L C によって判定されるようにいったん反応が完了したら反応を水で止めた。水を含む反応混合物を分液漏斗に入れた。有機層を回収し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を I S C O カラムに入れ、精製した。次いで生成物を塩基カップリングの基本手順及び一般的な脱ベンゾイル化条件に供して所望のヌクレオシド類似体を得た。

【 0 1 7 1 】

実施例 28 : 2 炭素置換基で置換された L - A r a - ヌクレオシド類似体の合成

アルゴン雰囲気下での乾燥したフラスコにて 1 , 3 , 5 - トリ - O - ベンゾイル - L - アルファ - リボースを加えた。炭水化物を無水 D C M に溶解し、反応フラスコを - 7 8

に冷却した。次に、DMSO及び塩化オキサリルを反応フラスコに加えた。1時間攪拌した後、トリメチルアミンのDCM溶液を反応フラスコに加えた。出発物質の消費の後、水で反応を止めた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をISCOカラムに入れ、精製した。

【0172】

得られた2-ケト中間体をアルゴン雰囲気下で乾燥フラスコに入れ、無水THFに溶解した。次いで反応フラスコを-78℃に冷却した。次に適当な有機金属試薬を加えた。いったん出発物質が消費されたら、反応混合物の反応を水で止めた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をISCOカラムに入れ、精製した。

10

【0173】

窒素のもと室温にてアセトニトリル中の保護された炭水化物と4-DMAPの攪拌された溶液に注射器を介してメチル-2-クロロ-2-オキソアセテートを一滴ずつ加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、その後、EtOAcで希釈した。この有機溶液を飽和NaHCO₃水溶液、水及びブライン(各1×120mL)で順次洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、回転エバポレータで濃縮した。得られた粗製物を高真空で一晩所望の生成物に乾燥させた。粗生成物混合物の全体をさらに精製することなく次のステップに採用した。

【0174】

窒素のもとで還流でのトルエンにおける上記生成物と水素化トリブチルスズの攪拌された溶液に固体AIBNを一気に加えた。混合物を還流で2時間加熱し、次いで室温に冷却した。回転エバポレータによって揮発物を取り除き、粗製の残留物を少量のPhMeに溶解した。Combiflashでのフラッシュクロマトグラフィによって所望の生成物を得たが、それを次いで塩基カップリングの基本手順及び一般的な脱ベンゾイル化条件に供した。

20

【0175】

実施例29：細胞のインキュベート及び解析の手順

12ウェル組織培養処理プレートにて1mLの完全培地における 0.5×10^6 個/ウェルでHuH-7細胞を播いた。37℃/5%CO₂にて細胞を一晩接着させた。被験物質の40μMストック溶液は100%DMSOで調製した。40μMストック溶液から、25mLの完全DMEM培地における被験物質の20μM溶液を調製した。化合物の処理については、ウェルから培地を吸引し、完全DMEM培地における20μM溶液1mLを適当なウェルに加えた。化合物を「加えない」細胞の別のプレートも準備した。以下の時点：1、3、6及び24時間、37℃/5%CO₂にてプレートをインキュベートした。所望の時点でのインキュベートの後、細胞を1mLのDPBSで2回洗浄した。内部標準でスパイクした70%メタノール/30%水の500μLを被験物質で処理した各ウェルに加えることによって細胞を抽出した。処理していないブランクのプレートは1ウェル当たり70%メタノール/30%水の500μLで抽出した。試料を4℃にて16,000ppmで10分間遠心分離した。Hypercarb(PGC)カラムを有するABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MSシステムを用いたLC-MS/MSによって試料を分析した。

30

40

【0176】

実施例30：ラットの薬物動態実験についての手順

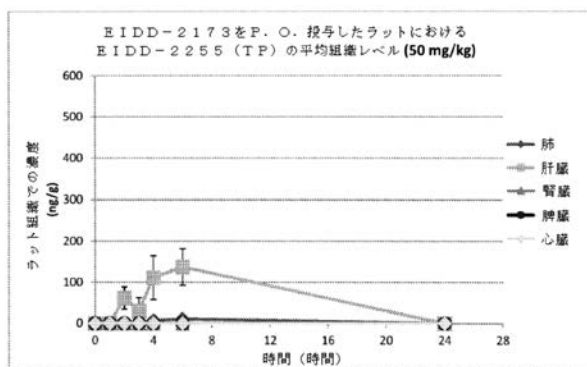
ラットは受領後、2日間順化させた。投与の前日にラットの体重を測定し、投与容量を算出した。ラットには50mg/kg、10mg/kg及び5ml/kgで薬剤をp.o.投与した。ラットからは6つの時点：1、2、3、4、6及び24時間(試験薬剤について時点当たり3匹のラット)で試料採取した。ラットを安楽死させ、その臓器を採取した(以下を参照)。血液を採取するために、上記でリストにした適当な時点でCO₂によってラットを安楽死させた。各時点で心臓穿刺によって血液を得た(0.3mL)。採血に続いて、ラットから臓器を取り出した(以下を参照)。血液の入ったLi-Hepa

50

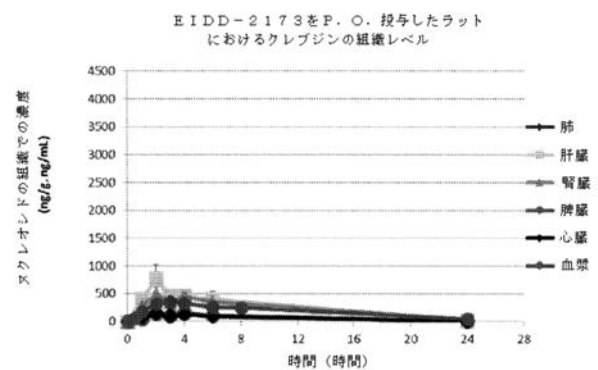
r i n試験管を穏やかに2または3回反転して十分に混合することによって血液を処理した。次いで遠心分離を行えるまで試験管を氷水におけるラックに置いた（1時間）。出来るだけ速やかに、冷却遠心機にて血液を約 $2000 \times g$ で10分間遠心分離して血漿を得た。次いで、 $200 \mu\text{L}$ のピペットを用いて血漿を氷水におけるラベルを付けた 1.5 mL のエッペンドルフ管に移した。次いでフリーザーまたはドライアイスにて血漿を凍結した。分析に先立って試料を -80 で保存した。安楽死させたラットから臓器を採取した。臓器（肺、肝臓、腎臓、脾臓及び心臓）を取り出し、試験管に入れ、直ちに液体窒素で凍結した。次いで試験管をドライアイスに移した。試料を極低温組織バイアルで保存した。Hypercarb (PGC) カラムを有するAB SCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MSシステムを用いたLC-MS/MSによって試料を分析した。

10

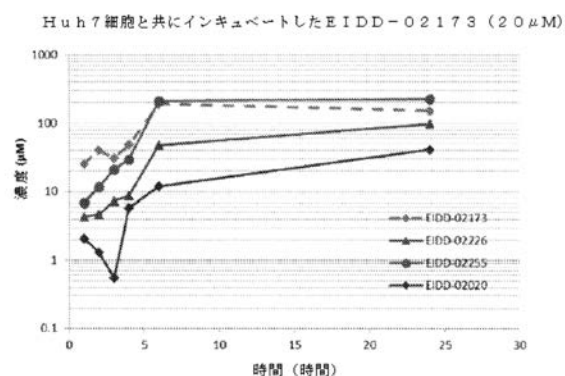
【図1】



【図3】



【図2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US17/38963
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/7068; C07H 19/10 (2017.01) CPC - A61K 31/7068; C07H 19/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/099982 A2 (EMORY UNIVERSITY) 23 June 2016; page 10, lines 10-16; page 44, lines 1-24; claims 1, 22-27	1, 22/1, 23/22/1, 24/22/1, 25/1, 26/1, 27/26/1, 29/1, 30/1, 38/1, 40/38/1, 41/38/1, 47/1, 49/47/1, 50/47/1, 51/47/1
A	US 2014/0235566 A1 (EMORY UNIVERSITY, et al.) 21 August 2014; entire document	1, 22/1, 23/22/1, 24/22/1, 25/1, 26/1, 27/26/1, 29/1, 30/1, 38/1, 40/38/1, 41/38/1, 47/1, 49/47/1, 50/47/1, 51/47/1
A	US 2012/0142627 A1 (SCHINAZI, RF et al.) 07 June 2012; entire document	1, 22/1, 23/22/1, 24/22/1, 25/1, 26/1, 27/26/1, 29/1, 30/1, 38/1, 40/38/1, 41/38/1, 47/1, 49/47/1, 50/47/1, 51/47/1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 August 2017 (19.08.2017)		Date of mailing of the international search report 03 NOV 2017
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US17/38963

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 32-37, 42-46, 52-56
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 22/1, 23/22/1, 24/22/1, 25/1, 26/1, 27/26/1, 29/1, 30/1, 38/1, 40/38/1, 41/38/1, 47/1, 49/47/1, 50/47/1, 51/47/1

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US17/38963

-***-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking -***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. Groups I+, Claims 1-31, 38-41, and 47-51 (in-part); composition comprising a compound of the first recited formula: as shown, wherein R1 is hydrogen; each X is O; Z is N; U is O; W is CH2O; R2 is Cl; and R3 is hydrogen, and a second antiviral agent (first exemplary compound structure), and methods associated therewith.

The compound, compositions and methods will be searched to the extent the compound encompasses a composition comprising a compound of the first recited formula: as shown, wherein R1 is hydrogen; each X is O; Z is N; U is O; W is CH2O; R2 is Cl; and R3 is hydrogen, and a second antiviral agent (first exemplary compound structure). Applicant is invited to elect additional compound(s), with fully specified structure (e.g. no optional or variable atoms or substituents) for each, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1 (in-part), 22 (in-part), 23 (in-part), 24 (in-part), 25 (in-part), 26 (in-part), 27 (in-part), 29 (in-part), 30 (in-part), 38 (in-part), 40 (in-part), 41 (in-part), 47 (in-part), 49 (in-part), 50 (in-part), and 51 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass composition comprising a compound of the first recited formula: as shown, wherein R1 is hydrogen; each X is O; Z is N; U is O; W is CH2O; R2 is Cl; and R3 is hydrogen, and a second antiviral agent (first exemplary compound structure). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be composition comprising a compound of the first recited formula: as shown, wherein R1 is the first recited moiety: as shown; each X is O; Z is N; U is O; W is CH2O; R2 is Cl; and R3 is hydrogen, and a second antiviral agent (first exemplary elected compound structure).

Groups I+ share the technical features including: a composition comprising a compound of the first recited formula: as shown, wherein R1 is hydrogen; each X is O; Z is N; U is O; W is CH2O; R2 is Cl; and R3 is hydrogen, and a second antiviral agent.

However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2016/099982 A2 (EMORY UNIVERSITY) (hereinafter 'Emory').

Emory discloses a composition comprising a compound of the first recited formula: as shown (composition comprising a compound of the shown formulae, as shown; claims 1, 22), wherein R1 is hydrogen (R1 is hydrogen; claim 1); each X is O (each X is O; claim 1); Z is N (Z is N; claim 1); U is O (U is O; claim 1); W is CH2O (W is CH2O; claim 1); R2 is Cl (R2 is Cl; claim 1); and R3 is hydrogen (R3 is hydrogen; claim 1), and a second antiviral agent (compound is combined with a second antiviral agent; page 44, lines 12-24).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Emory reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)		A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)		A 6 1 K 31/7072	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)		A 6 1 K 9/127	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)		A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/662 (2006.01)		A 6 1 K 31/662	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)		A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)		A 6 1 K 31/522	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . C o m b i F l a s h

- (72)発明者 デ ラ ローザ , アベル
アメリカ合衆国 3 0 0 0 5 ジョージア州 , アルファレッタ , リッジフィールド ドライブ 6
5 8 0
- (72)発明者 ペインター , ジョージ
アメリカ合衆国 3 0 3 2 2 ジョージア州 , アトランタ , クリフトン ロード エヌイー 1 5
9 9 , フォース フロア
- (72)発明者 ブルームリング , グレゴリー アール .
アメリカ合衆国 3 0 0 3 3 ジョージア州 , ディケーター , ノース ドルイド ヒルズ ロード
3 1 3 1 , アpartment 8 1 0 1

F ターム(参考) 4C076 AA19 BB01 BB11 BB13 BB16 CC35
4C084 AA19 AA23 MA02 MA13 MA17 MA24 MA31 MA52 MA66 NA05
ZA751 ZB331 ZB332 ZC202 ZC412 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC42 CB07 DA38 EA17 GA05 GA07 GA16 MA02
MA03 MA04 MA13 MA17 MA24 MA31 MA52 MA66 NA05 NA14
ZA75 ZB33 ZC75