

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6762873号
(P6762873)

(45) 発行日 令和2年9月30日 (2020.9.30)

(24) 登録日 令和2年9月11日 (2020.9.11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7068 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)

C O 7 H 19/10 C S P
 A 6 1 K 31/7068
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/20

請求項の数 11 (全 286 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-542060 (P2016-542060)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月10日 (2014.9.10)
 (65) 公表番号 特表2016-530313 (P2016-530313A)
 (43) 公表日 平成28年9月29日 (2016.9.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/054930
 (87) 国際公開番号 W02015/038596
 (87) 国際公開日 平成27年3月19日 (2015.3.19)
 審査請求日 平成29年9月8日 (2017.9.8)
 (31) 優先権主張番号 61/923, 317
 (32) 優先日 平成26年1月3日 (2014.1.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/876, 473
 (32) 優先日 平成25年9月11日 (2013.9.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 509335328
 エモリー・ユニバーシティ
 アメリカ合衆国、ジョージア・30322
 、アトランタ、クリフトン・ロード・15
 99、フォース・フロアー、メール・スト
 ップ・1599-011-1・エイ・ゼッ
 ト
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 リオッタ、デニス・シー
 アメリカ合衆国、ジョージア・30326
 、アトランタ、ピーチツリー・ロード・ノ
 ースイースト・3344

最終頁に続く

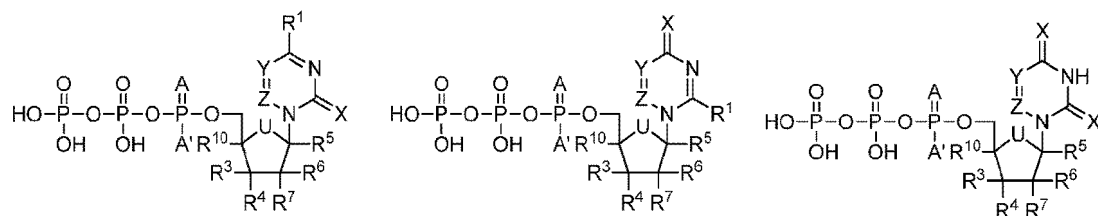
(54) 【発明の名称】ヌクレオチドおよびヌクレオシド組成物ならびにこれらに関連する使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：

【化1】



式 Ic

式 Id

式 Ie

の1つの化合物 (β -Dまたは β -L) またはこの医薬として許容される塩

[式中、

Aは、OまたはSであり；

A'は、OHまたは $\text{BH}_3^- \text{M}^+$ であり；R⁵は、HまたはDであり；

Uは、Sであり；

各Xは、独立して、O、S、NH、NR⁸、NHOH、NR⁸OH、NHOR⁸、また

は NR^8OR^8 であり；

R^1 は、 OH 、 SH 、 NH_2 、 OR^8 、 SR^8 、 NHR^8 、 NHOH 、 NR^8OH 、 HOR^8 または NR^8OR^8 であり；

ここで、式 I c および I d において、X が S であるかもしくは R^1 が SR^8 である、または X が S でありかつ R^1 が SR^8 である、のいずれかであり；

ここで、式 I e において、少なくとも 1 つの X は S であり；

Y は、 CH 、N または CR^2 であり；

Z は、 CH 、N または CR^2 であり；

R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^{10} は、各々独立して、 H 、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、 OH 、 SH 、 NH_2 、 N_3 、 CHO 、 CN 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、または 1 つ以上の同一であるもしくは異なる R^9 で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

R^8 は、メチル、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1 つ以上の同一であるまたは異なる R^9 で置換されてもよい C_{1-22} アルキルであり；

各 R^9 は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル) $_2$ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

R^2 は、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、1 つ以上の同一であるまたは異なる R^9 で置換されてもよい C_{1-22} アルキルである。】。

【請求項 2】

1 つの X が S であり、他の X が O であり；

R^3 が、 H であり；

R^4 が、 OH であり；

R^6 が、 CH_3 であり；

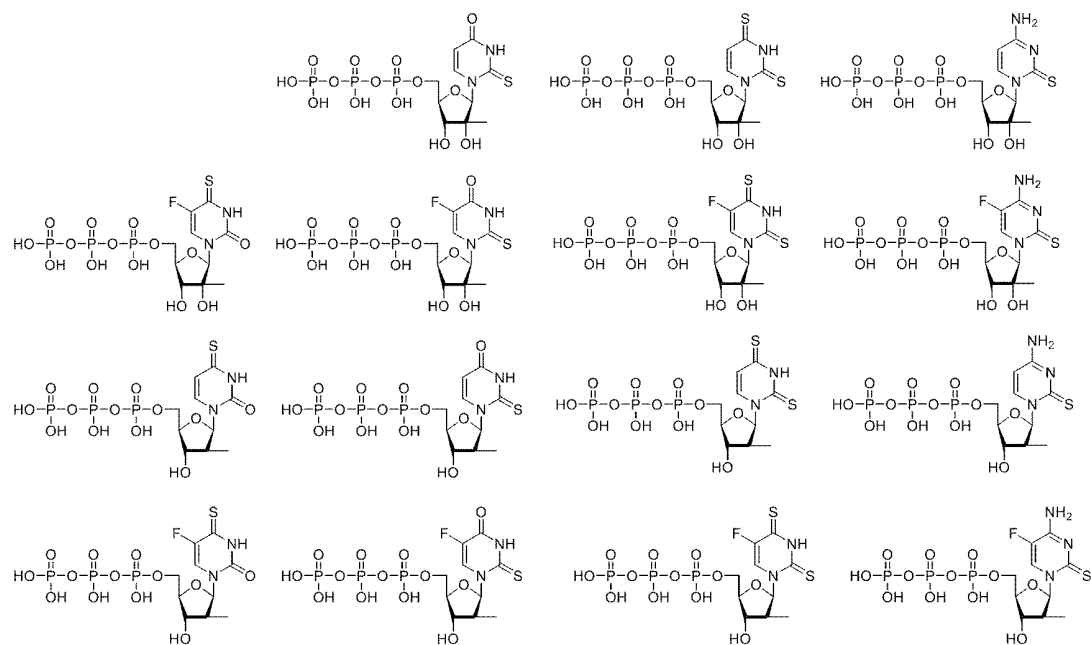
R^7 が、 OH であり；

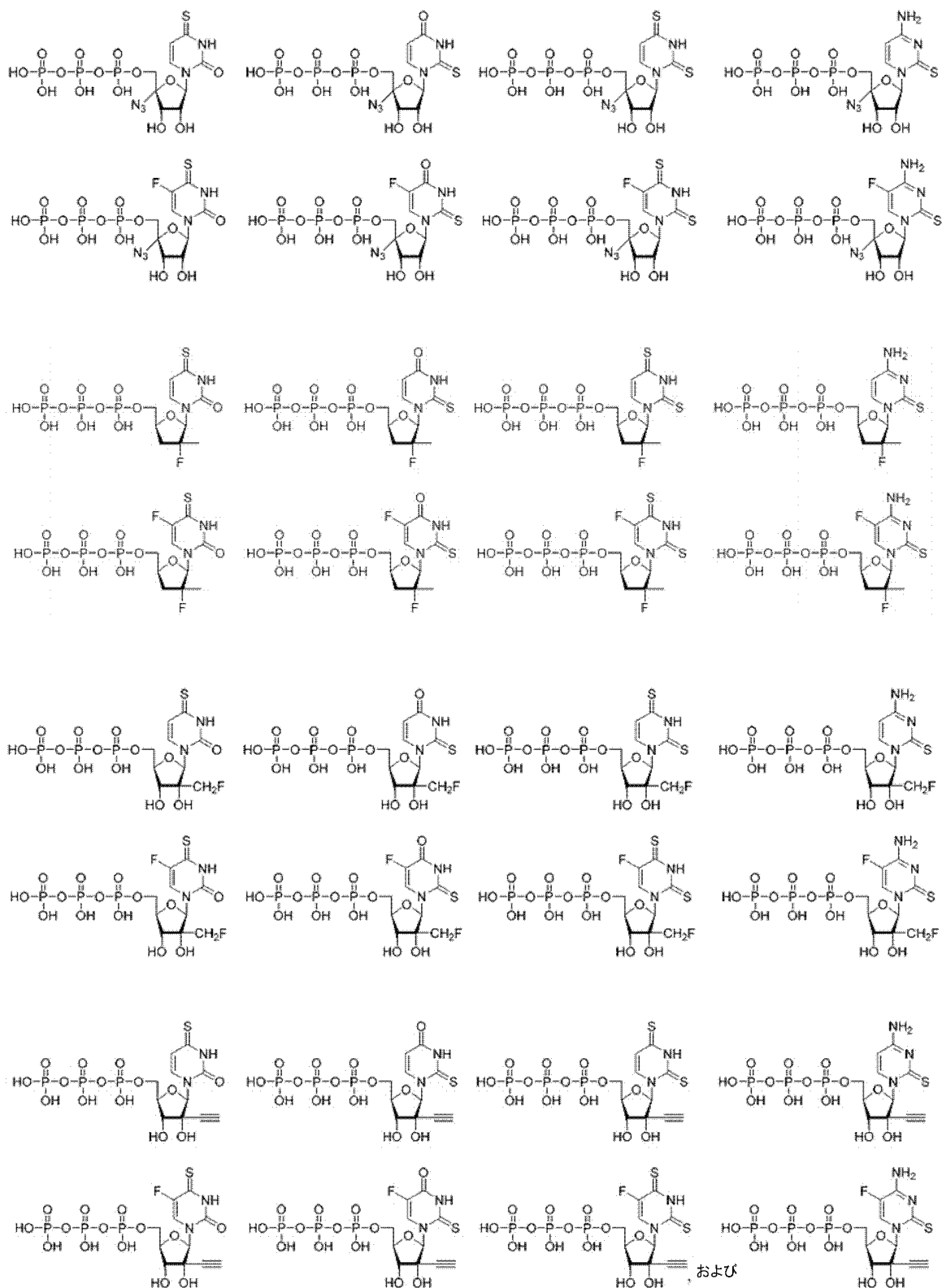
R^{10} が、 H である、

請求項 1 に記載の式 I e の化合物またはこの医薬として許容される塩。

【請求項 3】

【化 2】



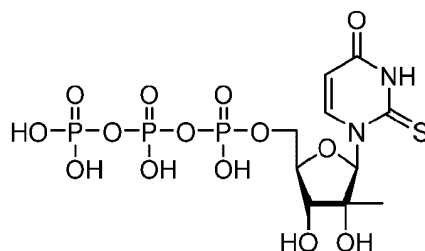


からなる群から選択させる化合物、またはこの医薬として許容される塩。

【請求項 4】

以下の構造：

【化 3】



を有する化合物。

【請求項 5】

10

請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこの医薬として許容される塩、および医薬として許容される担体を含む、ウイルス感染の処置または予防のための医薬組成物。

【請求項 6】

ウイルス感染が、RNA または 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 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

RNA または DNA ウイルスが、ピコルナウイルス、カルジオウイルス、エンテロウイルス、エルボウイルス、ヘパトウイルス、コブウイルス、パレコウイルス、テッショウウイルス、カリシウイルス（ノロウイルス、サポウイルス、ラゴウイルス、ベシウイルスを含む。）、アストロウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、ヘパシウイルス、コロナウイルス、アルテリウイルス、ラブドウイルス、フィロウイルス、パラミクソウイルス、オルソミクソウイルス、ハンタウイルス、レオウイルス、ロタウイルス、ビルナウイルス、クリソウイルス、シストウイルス、ハイポウイルス、パルチチウイルス、トトウイルス、レンチウイルス、ポリオーマウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、サーコウイルス、パルボウイルス、エリスロウイルス、ベータパルボウイルス、アムドウイルス、デンソウイルス、イテラウイルス、ブレビデンソウイルス、ペフデンソウイルス、ヘルペスウイルス 1、2、3、4、5、6、7 および 8、ポックスウイルスまたはヘパドナウイルスを含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 8】

30

請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこの医薬として許容される塩、および医薬として許容される担体を含む、リポソーム組成物。

【請求項 9】

RNA および DNA ウイルスによって引き起こされる感染を処置するための、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはこの医薬として許容される塩の有効量を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

RNA および DNA ウイルスが、ピコルナウイルス、カルジオウイルス、エンテロウイルス、エルボウイルス、ヘパトウイルス、コブウイルス、パレコウイルス、テッショウウイルス、カリシウイルス（ノロウイルス、サポウイルス、ラゴウイルス、ベシウイルスを含む。）、アストロウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、ヘパシウイルス、コロナウイルス、アルテリウイルス、ラブドウイルス、フィロウイルス、パラミクソウイルス、オルソミクソウイルス、ハンタウイルス、レオウイルス、ロタウイルス、ビルナウイルス、クリソウイルス、シストウイルス、ハイポウイルス、パルチチウイルス、トトウイルス、レンチウイルス、ポリオーマウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、サーコウイルス、パルボウイルス、エリスロウイルス、ベータパルボウイルス、アムドウイルス、デンソウイルス、イテラウイルス、ブレビデンソウイルス、ペフデンソウイルス、ヘルペスウイルス 1、2、3、4、5、6、7 および 8、ポックスウイルスまたはヘパドナウイルスを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

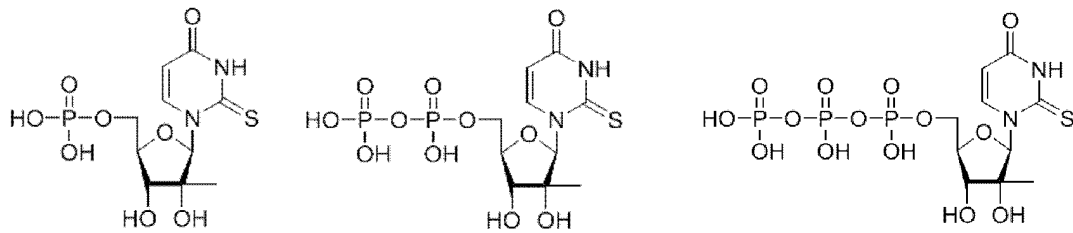
40

【請求項 11】

50

以下の化合物：

【化 4】



10

の 1 つ以上とともに、

アバカビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンブレナビル、アムプリゲン、アルビドール、アタザナビル、ボセプレビル、シドホビル、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、ホスアンブレナビル、ホスカルネット、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、I I I 型インターフェロン、I I 型インターフェロン、I 型インターフェロン、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、ネルフマビル、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-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、リバビルン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスボビル、スタブジン、テラプレビル、テノホビル、テノホ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、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、A B T 4 5 0、A B T 2 6 7、A B T 3 3 3、およびこれらの組合せから選択される少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤をさらに含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2013 年 9 月 11 日に提出された米国仮出願第 61/876,473 号；2014 年 1 月 3 日に提出された米国仮出願第 61/923,317 号；および 2014 年 4 月 30 日に提出された米国仮出願第 61/986,577 号の優先権を主張し、これらの開示は参照により本明細書に組み込む。

【0002】

この開示は、ヌクレオチドおよびヌクレオシド治療組成物ならびにこれらに関連する使用に関する。ある特定の実施形態において、該開示は、酸化リンまたはこの塩の場合によってコンジュゲートされた硫黄含有ヌクレオシドに関する。ある特定の実施形態において、該開示は、酸化リンによってヌクレオチドまたはヌクレオシドに連結されているアミノ酸エステル、脂質もしくはスフィンゴ脂質または誘導体を含むコンジュゲート化合物またはこれらの塩に関する。ある特定の実施形態において、該開示は、感染性疾患、ウイルス感染および癌を処置する際の使用のための、これらの化合物を含む医薬組成物を企図する。

40

【背景技術】

【0003】

ヌクレオシドおよびヌクレオチドのホスフェートおよびホスホネートは、抗ウイルス剤として臨床的に有用である。2 つの例は、ヒト免疫不全ウイルスの処置のためのフマル酸テノホビルジソプロキシルおよび B 型肝炎ウイルス感染の処置のためのアデホビルジピボキシルである。組合せにおける 3 種以上の抗レトロウイルス剤の投与、例えば、高活性抗レトロウイルス治療 (H A A R T) は、H I V 感染に関連する罹患率および死亡率を有意

50

に低減してきた。しかしながら、耐性およびウイルス聖域（一般的に、特権区画と称される。）への侵入という重大な課題に取り組むための新たな抗ウイルス剤の必要が高まっている。特権区画への浸透は、患者からH I V感染および耐性の出現を完全に排除するための化学療法の現在の無力に対して一部責任があり得る。

【0004】

非リン酸化ヌクレオチドおよびヌクレオチド誘導体である抗ウイルス剤は、ウイルス複製を活発に阻害するためにリン酸化される必要がある。ヌクレオシド類似体は、広域特異性トランスポーターの2つの型、濃縮型ヌクレオシドトランスポーター（CNT）および受動拡散型のヌクレオシドトランスポーター（ENT）を介して細胞に侵入する。一旦内部に入ると、それらは、デオキシヌクレオシドキナーゼ（dNK）、デオキシヌクレオシドモノホスフェートキナーゼ（dNMPK）およびヌクレオシドジホスフェートキナーゼ（NDPK）による逐次リン酸化のために宿主のヌクレオシドサルベージ経路を利用する。しかしながら、これらの化合物の細胞内活性化は、しばしば、宿主の内因性のキナーゼの高い基質特異性によって損なわれる。インビトロおよびインビボ研究は、dNKおよびdNMPKによって触媒される第1および／または第2のリン酸化は、ヌクレオシド類似体活性化において律速段階をしばしば表すことを実証した。したがって、細胞キナーゼによって十分に活性化される構造的特徴を有する改善された抗ウイルスヌクレオシド類似体を同定する必要がある。

10

【0005】

McGuiganら、J Med Chem、2005、48（10）、3504-3515は、プロドラッグとしてのアバカビルのフェニルメトキシアラニニルホスホルアミデートが抗ウイルス効力の増強に至ることを報告している。Painterら、Antimicrob Agents Chemother、2007、51（10）、3505-3509は、CMX157と命名されている、ヘキサデシルオキシプロピルプロドラッグエステルとのテノホビルの経口利用能を促進したことを報告している。

20

【0006】

スフィンゴ脂質は、細胞-細胞および細胞-基層の相互作用において役割を果たし、成長因子受容体キナーゼの阻害および多数の細胞シグナル伝達系に対する効果など様々な機序によって成長および分化を調節するのに役立つ。米国特許第6,610,835号は、スフィンゴシン類似体を開示している。これは、感染および癌を処置する方法も開示している。Pruettら、J. Lipid Res. 2008、49（8）、1621-1639は、スフィンゴシンおよび誘導体について報告している。Bushnevら、ARKIVOC、2010、（viii）：263-277は、スフィンゴ脂質誘導体を調製するための不斉合成方法を報告している。Doughertyら、Org. Lett. 2006、8（4）、649-652は、1-デオキシスフィンゴシン誘導体の合成を報告している。Wisemanら、Org. Lett. 2005、7（15）、3155-3157は、2-アミノ-3,5-ジオールの抗癌的および立体選択的合成における1-デオキシ-5-ヒドロキシスフィンゴ脂質を報告している。

30

【0007】

本明細書において引用されている文献は、従来技術の承認ではない。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第6,610,835号明細書

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】McGuiganら、J Med Chem、2005、48（10）、3504-3515

【非特許文献2】Painterら、Antimicrob Agents Chemother、2007、51（10）、3505-3509

50

【非特許文献3】Pruettら、J. Lipid Res. 2008、49(8)、1621-1639

【非特許文献4】Bushnevら、ARKIVOC、2010、(viii):263-277

【非特許文献5】Doughertyら、Org. Lett. 2006、8(4)、649-652

【非特許文献6】Wisemanら、Org. Lett. 2005、7(15)、3155-3157

【発明の概要】

【0010】

10

(発明の要旨)

この開示は、ヌクレオチドおよびヌクレオシド治療組成物ならびにこれらに関連する使用に関する。酸化リンに場合によってコンジュゲートされている硫黄含有ヌクレオシドもしくはこの塩、酸化リンによってヌクレオチドまたはヌクレオシドに連結されているアミノ酸エステル、脂質もしくはスフィンゴ脂質または誘導体を含むプロドラッグもしくはコンジュゲート化合物またはこれらの塩が含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】開示のある特定の実施形態を例示する図である。

【図2】本明細書において提供されているある特定の実施形態についての例示的なチオ含有塩基を例示する図である。

20

【図3】インビボにおけるMcGuiganプロドラッグの解明を例示する図である。これらのプロドラッグの代謝の解明は、カルボン酸エステルのエステラーゼ触媒開裂から始まり、その後、いくつかの化学的再転位ステップが続き、アミノ酸ホスホルアミデートをもたらす。最終開裂は、その1つがヒスチジントリアドヌクレオチド結合性タンパク質1(hINT1)であると同定されたいくつかの内因性ホスホルアミダーゼの1つによって実施される。

【図4】モノおよびジホスフェート構造型の実施形態を例示する図である。

【図5】コンジュゲートの合成のためのスキームを例示する図である。

【図6】EIDD-02023のX線結晶構造である図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0012】

この開示は、ヌクレオチドおよびヌクレオシド治療組成物ならびにこれらに関連する使用に関する。ある特定の実施形態において、該開示は、酸化リンに場合によってコンジュゲートされている硫黄含有ヌクレオシドまたはこの塩に関する。ある特定の実施形態において、該開示は、酸化リンによってヌクレオチドまたはヌクレオシドに連結されているアミノ酸エステル、脂質もしくはスフィンゴ脂質または誘導体を含むコンジュゲート化合物またはこれらの塩に関する。ある特定の実施形態において、該開示は、感染性疾患、ウイルス感染および癌を処置する際の使用のための、これらの化合物を含む医薬組成物を企図する。

40

【0013】

ある特定の実施形態において、該開示は、ウイルスコードRNA依存性RAポリメラーゼ(RdRp)の標的化を介するポジティブセンスおよびネガティブセンスRNAウイルス感染の処置のための、硫黄含有塩基を含有する2'-フルオロヌクレオシドの酸化リンプロドラッグに関する。この開示は、感染性疾患および癌の処置のためにヌクレオシド類似体を送達するための脂質およびスフィンゴ脂質の一般使用も提供する。

【0014】

ある特定の実施形態において、該開示は、酸化リンによってヌクレオチドまたはヌクレオシドに連結されているスフィンゴ脂質または誘導体を含むコンジュゲート化合物またはこれらの塩に関し、ここで、ヌクレオチドまたはヌクレオシドは硫黄含有塩基を含有する

50

。ある特定の実施形態において、酸化リンは、ホスフェート、ホスホネート、ポリホスフェートまたはポリホスホネートであり、ここで、ホスフェート、ホスホネート、またはポリホスフェートもしくはポリホスホネートにおけるホスフェートは、場合によって、ホスホロチオエートまたはホスホロアミデートである。ある特定の実施形態において、脂質またはスフィンゴ脂質は、アミノ基またはヒドロキシル基を介して酸化リンに共有結合されている。

【0015】

ヌクレオチドまたはヌクレオシドは、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロ環を含み、ここで、置換ヘテロ環は、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルで置換されてもよい。

10

【0016】

ある特定の実施形態において、2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロ環は、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている、またはピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオンまたは4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオンから選択される。

【0017】

ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質は、1個以上の置換基で置換されてもよい飽和または不飽和2-アミノアルキルまたは2-アミノオクタデカンである。ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質誘導体は、1個以上の置換基で置換されてもよい飽和または不飽和2-アミノオクタデカン-3-オールである。ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質誘導体は、1個以上の置換基で置換されてもよい飽和または不飽和2-アミノオクタデカン-3, 5-ジオールである。

20

【0018】

ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物のいずれかおよび医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物を企図する。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、多糖類を含むピル、カプセル、錠剤または生理食塩水緩衝液の形態である。ある特定の実施形態において、該組成物は、疼痛軽減薬、抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗生物薬または抗癌剤などの第2の活性薬剤を含有することができる。

30

【0019】

ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、感染を処置または予防する方法に関する。典型的に、対象は、ウイルス、細菌、真菌、原虫または寄生虫からの感染を有すると診断されているまたはリスクがある。

【0020】

ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、ウイルス感染を処置する方法に関する。ある特定の実施形態において、対象は、哺乳動物、例えばヒトである。ある特定の実施形態において、対象は、慢性ウイルス感染を有すると診断されている。ある特定の実施形態において、投与は、ウイルス感染がもはや検出されないような条件下である。ある特定の実施形態において、対象は、RNAウイルス、DNAウイルスまたはレトロウイルスを有すると診断されている。ある特定の実施形態において、対象は、二本鎖DNAウイルス、センス一本鎖DNAウイルス、二本鎖RNAウイルス、センス一本鎖RNAウイルス、アンチセンス一本鎖RNAウイルス、センス一本鎖RNAレトロウイルスまたは二本鎖DNAレトロウイルスであるウイルスを有すると診断されている。

40

【0021】

ある特定の実施形態において、対象は、サブタイプH1N1、H3N2、H7N9また

50

はH5N1を含めたA型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス、C型インフルエンザウイルス、ロタウイルスA、ロタウイルスB、ロタウイルスC、ロタウイルスD、ロタウイルスE、ヒトコロナウイルス、SARSコロナウイルス、MERSコロナウイルス、ヒトアデノウイルス型(HAdV-1から55)、ヒトパピローマウイルス(HPV)16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型および59型、パルボウイルスB19、伝染性軟属腫ウイルス、JCウイルス(JCV)、BKウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルス、コクサッキーAウイルス、ノロウイルス、風疹ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)、デング熱ウイルス、チクングニア、東部ウマ脳炎ウイルス(EEEV)、西部ウマ脳炎ウイルス(WEEV)、ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEEV)、黄熱病ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、牛痘ウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ハンタウイルス、狂犬病ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、単純ヘルペスウイルス-1(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス-2(HSV-2)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、サイトメガロウイルス(CMV)、ヘルペスリンパ球向性ウイルス、ロゼオロウイルスまたはカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎またはヒト免疫不全ウイルス(HIV)を有すると診断されている。

10

【0022】

ある特定の実施形態において、対象は、サブタイプH1N1、H3N2、H7N9、H5N1(ローパス)およびH5N1(ハイパス)を含めたA型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス、C型インフルエンザウイルス、ロタウイルスA、ロタウイルスB、ロタウイルスC、ロタウイルスD、ロタウイルスE、SARSコロナウイルス、MERS-CoV、ヒトアデノウイルス型(HAdV-1から55)、ヒトパピローマウイルス(HPV)16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型および59型、パルボウイルスB19、伝染性軟属腫ウイルス、JCウイルス(JCV)、BKウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルス、コクサッキーAウイルス、ノロウイルス、風疹ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)、黄熱病ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザウイルス1および3、牛痘ウイルス、チクングニア、東部ウマ脳炎ウイルス(EEEV)、ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEEV)、西部ウマ脳炎ウイルス(WEEV)、カリフォルニア脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、リフトバレー熱ウイルス(RVFV)、ハンタウイルス、デング熱ウイルス血清型1、2、3および4、ウエストナイルウイルス、タカリベウイルス、フニン、狂犬病ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス-1(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス-2(HSV-2)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、サイトメガロウイルス(CMV)、ヘルペスリンパ球向性ウイルス、ロゼオロウイルス、またはカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎またはヒト免疫不全ウイルス(HIV)と診断されている。

20

30

【0023】

ある特定の実施形態において、対象は、胃腸炎、急性呼吸器疾患、重篤な急性呼吸症候群、ウイルス感染後疲労症候群、ウイルス性出血熱、後天性免疫不全症候群または肝炎を有すると診断されている。

40

【0024】

ある特定の実施形態において、本明細書において開示されている医薬組成物は、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンブレナビル、アムプリゲン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビル、シドホビル、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、ホスアンブレナビル、ホスカルネット、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、I I

50

I 型インターフェロン、II 型インターフェロン、I 型インターフェロン、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、ソホスボビル、スタブジン、テラプレビル、テノホビル、テノホ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、ビラミジンザルシタビン、ザナミビルまたはジドブジン、およびこれらの組合せなど、第2の抗ウイルス剤との組合せで投与される。

【0025】

10

ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、癌を処置する方法に関する。ある特定の実施形態において、癌は、膀胱癌、肺癌、乳癌、メラノーマ、結腸癌および直腸癌、非ホジキンリンパ腫、子宮内膜癌、膵癌、腎臓癌、前立腺癌、白血病、甲状腺癌および脳腫瘍から選択される。

【0026】

ある特定の実施形態において、該組成物は、テモゾロミド、ベバシズマブ、プロカルバジン、ロリムスチン、ビンクリスチン、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ドセタキセル、シスプラチン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフル、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エビルピシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、タキソール、タキソテール、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、カンプトテシン、ボルテゾミブ、アナグレライド、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、フルベストラント、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、シプロテロン、ゴセレリン、リュープロレリン、ブセレリン、メゲストロール、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、エキセメスタン、フィナステリド、マリマスタット、トラスツズマブ、セツキシマブ、ダサチニブ、イマチニブ、コンブレタスタチン、サリドマイドおよび／もしくはレナリドミドまたはこれらの組合せなど、第2の抗癌剤との組合せで投与される。

20

30

【0027】

ある特定の実施形態において、該開示は、感染性疾患、ウイルス感染または癌の処置または予防のための医薬の生成または製造における、本明細書において開示されている化合物の使用に関する。

【0028】

ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物または該式のいずれかの誘導体に関する。

【0029】

該開示の追加の利点は、続く記載において一部説明される。前述の一般記載および以下の詳細な記載の両方は例示的および説明的であるだけで、請求されている通りの該開示の制限ではないと理解されるべきである。

40

【0030】

この開示は、記載されている特定の実施形態に限定されないと理解されるべきである。本開示の範囲は添付の請求項によってのみ限定されるので、また、本明細書において使用されている用語は、特定の実施形態だけを説明する目的のためであり、限定するものではないことを理解するべきである。

【0031】

別段に定義されていない限り、本明細書において使用されている全ての技術的および化学的用語は、この開示が属する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと同様または同等の任意の方法および材料も、本開示の

50

実践または試験において使用することができるが、好ましい方法および材料がここで記載される。

【0032】

この明細書において引用されている全ての公報および特許は、各個々の公報または特許が参照により組み込まれると具体的および個々に表示されているかのように本明細書において参照により組み込まれ、公報が引用されている方法および／または材料に関連した方法および／または材料を開示および記載するために参照により本明細書に組み込まれる。任意の公報の引用は、出願日より前のその開示のためであり、前の開示を理由として本開示がこうした公報に先行する権利がないという承認として解釈されるべきでない。さらに、提供された公報の日付は、独立して確認される必要があり得る実際の公報日付と異なることがある。

10

【0033】

この開示を読むと当業者に明らかである通り、本明細書において記載および例示されている個々の実施形態の各々は、本開示の範囲または趣旨から逸脱することなく他のいくつかの実施形態の任意のものの特色から容易に分離され得るまたはそれらと組み合わせられ得る別個の構成成分および特色を有する。任意の列举方法は、列举されている事象の順序でまたは論理的に可能である任意の他の順序で実施することができる。

【0034】

本開示の実施形態は、別段の指示がない限り、当技術内である医学、有機化学、生化学、分子生物学および薬理学などの技法を用いる。こうした技法は、文献で十分に説明されている。

20

【0035】

本明細書および添付の請求項において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」はそうでないことが内容から明白である場合を除き複数形も含む。この明細書においておよび続く請求項において、特に逆の意図が明らかでない限り以下の意味を有すると定義されるべき多くの用語が言及される。

【0036】

各種実施形態を記載する前に、以下の定義が提供され、別段に表示されていない限り使用されるべきである。

【0037】

本明細書で使用される場合、「酸化リン」という用語は、リン-酸素（P-OまたはP=O）結合を含有する任意の様々な化学成分を指す。本明細書において連結基として使用される場合、接合分子は、酸素または直接リン原子に結合することができる。該用語には、以下に限定されないが、リンが典型的に4つの酸素に結合されているホスフェートおよびリンが典型的に1つの炭素および3つの酸素に結合されているホスホネートが含まれると意図される。「ポリホスフェート」は、一般に、少なくとも1個のリン-酸素-リン（P-O-P）結合によって一緒に連結されているホスフェートを指す。「ポリホスホネート」は、少なくとも1個のリン-炭素（C-P-O-P）結合を含有するポリホスフェートを指す。リン-酸素結合を含有することに加えて、酸化リンは、リン-チオール（P-SまたはP=S）結合および／またはリン-アミン（P-N）結合を含有することができ、それぞれホスホロチオエートまたはホスホロアミデートと称される。酸化リンにおいて、酸素原子はリンへの二重結合もしくは単結合または組合せを形成することができ、酸素は炭素などの他の原子とさらに結合することができる、またはカチオンと平衡するアニオン、例えば、金属または第4級アミンとして存在することができる。

30

40

【0038】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、1個から22個の炭素原子を含有するものなど非環式、環式、線状または分岐の不飽和または飽和炭化水素を意味し、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、ターブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチ

50

ルブチルおよび2, 3-ジメチルブチルが含まれる。該用語には、置換および非置換の両方のアルキル基が含まれる。アルキル基は、例えば、ヒドロキシル、アミノ、ハロ、ジュウテロ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、ホスホン酸、ホスフェートもしくはホスホネートから選択される1種以上の成分、または当業者に知られている通り、例えば、本明細書に参照により組み込むT. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、3版、John Wiley & Sons、1999に教示されている通り、必要に応じて非保護もしくは保護されているいずれかの、この化合物の薬理活性を阻害しない任意の他の実行可能な官能基で置換されていてよい。

10

【0039】

「低級アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合および別段に特定されていない限り、C1からC4の飽和直鎖、分岐、または適切な場合、環式の（例えば、シクロプロピル）アルキル基を指し、置換および非置換の形態の両方を含む。本出願において別段に具体的に明記されていない限り、アルキルが適当な成分である場合、低級アルキルが好ましい。

【0040】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語には、本明細書で使用される場合、クロロ、ブromo、ヨードおよびフルオロが含まれる。

【0041】

20

非芳香族の単環式または多環式アルキルは、本明細書において、3個から30個の炭素原子を含有する「炭素環」または「カルボシクリル」基と称される。代表的な飽和炭素環には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが含まれ、一方、不飽和炭素環には、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルなどが含まれる。

【0042】

「ヘテロ炭素環」または「ヘテロカルボシクリル」基は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1個から4個のヘテロ原子を含有する炭素環であり、これは飽和または不飽和（しかし芳香族でない）の単環式または多環式であってよく、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合によって酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は場合によって四級化されていてよい。ヘテロ炭素環には、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロプリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどが含まれる。

30

【0043】

「アリール」は、フェニルまたはナフチルなど、6個から32個の炭素原子を含有する芳香族の炭素環式の単環式環または多環式環を意味する。多環式環系は、環の1つが芳香族である限り1個以上の非芳香族環を含有することができるが、そうする必要はない。

【0044】

40

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個から4個のヘテロ原子を有するとともに少なくとも1個の炭素原子を含有する芳香族ヘテロ炭素環を指し、単環式系および多環式環系の両方を含む。多環式環系は、環の1つが芳香族である限り1個以上の非芳香族環を含有することができるが、そうする必要はない。代表的なヘテロアリールは、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピロリル、インドリル、イソインドリル、アザインドリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニルおよびキナゾリニルである。「ヘテロアリール」という用語の使用には、1-メ

50

チルイミダゾール-5-イル置換基などのN-アルキル化誘導体が含まれることが企図される。

【0045】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個から4個のヘテロ原子を有するとともに少なくとも1個の炭素原子を含有する単環式および多環式環系を指す。単環式および多環式環系は、芳香族、非芳香族、または芳香族環および非芳香族環の混合物であってよい。ヘテロ環には、ヘテロ炭素環およびヘテロアリールなどが含まれる。

【0046】

「アルキルチオ」は、硫黄ブリッジを介して付着されている上記で定義されている通りのアルキル基を指す。アルキルチオの例は、メチルチオ（即ち、 $-S-CH_3$ ）である。

10

【0047】

「アルコキシ」は、酸素ブリッジを介して付着されている上記で定義されている通りのアルキル基を指す。アルコキシの例には、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシおよびs-ペントキシが含まれる。好ましいアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシおよびt-ブトキシである。

【0048】

「アルキルアミノ」は、アミノブリッジを介して付着されている上記で定義されている通りのアルキル基を指す。アルキルアミノの例はメチルアミノ（即ち、 $-NH-CH_3$ ）である。

20

【0049】

「アルカノイル」は、カルボニルブリッジを介して付着されている上記で定義されている通りのアルキル（即ち、 $-(C=O)$ アルキル）を指す。

【0050】

「アルキルスルホニル」は、メシルなど、スルホニルブリッジを介して付着されている上記で定義されている通りのアルキル（即ち、 $-S(=O)_2$ アルキル）を指し、「アリールスルホニル」は、スルホニルブリッジを介して付着されているアリール（即ち、 $-S(=O)_2$ アリール）を指す。

30

【0051】

「アルキルスルフィニル」は、スルフィニルブリッジを介して付着されている上記で定義されている通りのアルキル（即ち $-S(=O)$ アルキル）を指す。

【0052】

「置換されている」という用語は、少なくとも1個の水素原子が置換基で置き換えられている分子を指す。置換されている場合、該基の1個以上は「置換基」である。該分子は多重置換されていてよい。オキソ置換基（「 $=O$ 」）の場合において、2個の水素原子が置き換えられている。この文脈内の置換基例には、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボシクリル、カルボシクロアルキル、ヘテロカルボシクリル、ヘテロカルボシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aNR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-S(=O)_2R_a$ 、 $-OS(=O)_2R_a$ および $-S(=O)_2OR_a$ が含まれ得る。この文脈における R_a および R_b は、同一でありまたは異なっていてよく、独立して、水素、ハロゲンヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボシクリル、カルボシクロアルキル、ヘテロカルボシクリル、ヘテロカルボシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルでよい。

40

【0053】

50

「置換されてもよい」という用語は、本明細書で使用される場合、置換されてもよいことを意味し、そのため、指定されている原子が非置換であることが可能である。

【0054】

本明細書で使用される場合、「塩」は、開示されている化合物の誘導体を指し、ここで、親化合物は修飾されて、この酸塩または塩基塩を作製する。塩の例には、以下に限定されないが、塩基性残基の鉱物塩または有機酸塩、例えばアミン、アルキルアミンまたはジアルキルアミン；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩；などが含まれる。典型的な実施形態において、塩は、形成される親化合物、および非毒性の無機酸または有機酸の第4級アンモニウム塩を含めて、従来の非毒性の医薬として許容される塩である。好ましい塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸から誘導されるもの；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸などの有機酸から調製される塩が含まれる。

10

【0055】

「対象」は、任意の動物、好ましくはヒト患者、家畜、げっ歯類、サルまたは家庭内ペットを指す。

【0056】

20

「プロドラッグ」という用語は、インビボにおいて生物活性形態に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、しばしば有用であり、なぜならば、一部の状況において、それらが親化合物よりも投与するのが簡便であり得るからである。それらは、例えば、経口投与によって生物が利用可能であり得るが、一方、親化合物はそうでない。該プロドラッグは、親薬物を超えた医薬組成物中の改善された可溶性も有し得る。プロドラッグは、酵素的プロセスおよび代謝加水分解を含めて、様々な機序によって親薬物に変換することもできる。

【0057】

本明細書で使用される場合、「誘導体」という用語は、同定された類似体の十分な機能属性を保持する構造的に同様の化合物を指す。誘導体は構造的に同様であり得、なぜならば、それが1個以上の原子を欠如しており、1個以上の置換基で置換されており、塩であり、異なる水和／酸化状態であり、例えば、単結合または二重結合を代用しており、ケトンの代わりにヒドロキシ基を代用しているからであり、または分子内の1個以上の原子が交換されており、例えば、以下に限定されないが、酸素原子を硫黄もしくは窒素原子と置き換える、またはアミノ基をヒドロキシル基と、もしくはその逆に置き換えるからである。芳香族環において炭素を窒素と置き換えるのは、企図される誘導体である。該誘導体はプロドラッグであり得る。誘導体は、本明細書に参照により組み込むMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley、第6版(2007) Michael B. Smith、またはDomino Reactions in Organic Synthesis, Wiley (2006) Lutz F. Tietzeに提供されているものなど、化学文献に存在するまたは合成もしくは有機化学教本における通りの任意の様々な合成方法または適切な適応によって調製することができる。

30

40

【0058】

本明細書で使用される場合、「予防する」および「予防すること」という用語には、参照されている病態または疾患の再発、拡散または発病の全体的または部分的な阻害が含まれる。本開示は完全な予防に限定されると意図されない。一部の実施形態において、発病が遅延される、または疾患の重症度が低減される。

【0059】

本明細書で使用される場合、「処置する」および「処置すること」という用語は、対象

50

(例えば、患者)が治癒され、疾患が根絶される場合に限定されない。むしろ、本開示の実施形態は、症状を単に低減するおよび／または疾患進行を遅延させる処置も企図する。

【0060】

本明細書で使用される場合、追加の処置とともに投与を記載するために使用される場合の「との組合せ」という用語は、薬剤が、追加の処置の前に、一緒にもしくは後に、またはこれらの組合せで投与することができることを意味する。

【0061】

抗ウイルス剤としてのヌクレオシド類似体

ヌクレオシド類似体は、デオキシヌクレオシドキナーゼ (dNK)、デオキシヌクレオシドモノホスフェートキナーゼ (dNMPK) およびヌクレオシドジホスフェートキナーゼ (NDPK) による逐次リン酸化のための宿主のヌクレオシドサルベージ経路を利用する。しかしながら、これらの化合物の細胞内活性化は、しばしば、宿主の内因性キナーゼの高い基質特異性によって損なわれる。インビトロおよびインビボ研究は、dNKおよびdNMPKによって触媒される第1および／または第2のリン酸化が、しばしば、ヌクレオシド類似体活性化における律速段階を示すことを実証した。所定のヌクレオシド類似体のリン酸化カスケードにおけるこれらの著しい遮断は、細胞アッセイにおいて任意の観察可能な活性の欠如をもたらす。これらの遮断を回避するため、いくつかのキナーゼバイパス戦略が開発された。例えば、McGuiganホスホルアミデートは、キナーゼバイパスのために使用される化学的コンジュゲートである。Serpier、J Med Chem、2012、55(10):4629-4639を参照されたい。これらのプロドラッグの代謝は、カルボン酸エステルのエステラーゼ触媒開裂から始まり、その後いくつかの化学的再編成ステップが続き、アミノ酸ホスホルアミデートをもたらす。最終開裂は、その1つがヒスチジントリアドヌクレオチド結合性タンパク質1 (hINT1) であると同定されたいいくつかの内因性ホスホルアミダーゼの1つによって実施される。

【0062】

これらの遮断を回避するための代替のプロドラッグ戦略は、ヌクレオチド類似体ホスフェートをマスクするためにスフィンゴイド塩基を利用することである。スフィンゴイド塩基は、ヌクレオチド類似体ホスフェートを脳などの決定組織に送達するための潜在性を有する。ヌクレオシド-脂質コンジュゲートを形成するためのスフィンゴイド塩基の使用を推進する設計概念は、スフィンゴイド塩基類似体が、(a) 経口投与後によく吸収される、(b) 腸細胞における酸化的異化に耐性である、および(c) 脳における高濃度を達成するという観察に基づく。マウスにおける伝統的なリン脂質薬物コンジュゲートの腸取り込みについてのデータおよびラットにおけるスフィンゴイド塩基経口吸収についての我々のデータに基づくと、我々のスフィンゴイド塩基コンジュゲートは、よく吸収され、初回通過代謝に抵抗するはずである。吸収後、スフィンゴシン-1-ホスフェートを含めたスフィンゴイド塩基は、リポタンパク質およびアルブミンのような遊離血漿タンパク質の両方を介して血中に輸送される。スフィンゴイド塩基ホスフェートの活性上皮細胞取り込みは、ABC輸送体、CFTRを介して発生することが実証されたが、受動的タンパク質輸送およびエンドサイトーシス取り込みも可能であり、細胞外送達された薬物コンジュゲートは、中枢神経系(CNS)および腸管関連リンパ組織(GALT)における標的細胞によって同様にプロセッシングされると考えられる。上に記述されているラットスフィンゴ脂質PK研究は、血漿C_{max}濃度を10から300+倍超える24時間の組織中濃度をもたらし、肺および脳のレベルは特に高く、毒性の証拠はなかった。この手法は、決定組織への高い薬物濃度のコンジュゲート送達のための著しい潜在性を有する。

【0063】

化合物

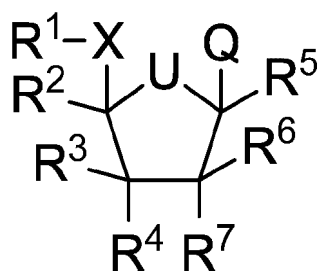
ある特定の実施形態において、該開示は、リン成分にコンジュゲートされている硫黄含有塩基を有するヌクレオシドまたはこれらの医薬として許容される塩に関する。

【0064】

ある特定の実施形態において、本発明は、以下の式：

【0065】

【化1】



式 I

の化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

Uは、OまたはSであり；

Xは、O、CH₂またはCD₂であり；

R¹は、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートおよびポリホスフェート、またはポリホスホネートを含めて、ホスホネート、ホスホノホスフェート、ホスホノジホスフェートまたはホスフェートであり；

ここで、ホスホネートまたはポリホスフェートにおけるホスフェートは、場合によって、ホスホロボレート、ホスホロチオエートまたはホスホロアミデートであり；

ここで、ホスホネート、またはポリホスフェート、ホスホロボレート、ホスホロチオレートもしくはホスホロアミデートにおけるホスフェートは、1つ以上の同一であるまたは異なるR⁸で置換されてもよく；

ここで、ホスホネート、またはポリホスフェート、ホスホロボレート、ホスホロチオレートもしくはホスホロアミデートにおけるホスフェートは、複素環式環を含有するリンを場合によって形成し；

ここで、ホスホネート、ホスホノホスフェート、ホスホノジホスフェート、ホスフェート、ポリホスフェート、ポリホスホネート、ホスホロチオレートまたはホスホロアミデートは、R³またはR⁴炭素を有する複素環式環を含有するリンを場合によって形成し；

R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷およびR⁸は、独立して、H、D、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂アルコキシ、CH₃、CD₃、CF₃、CF₂H、CFH₂、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、NO₂、C(O)O(C₁₋₂₂アルキル)、C(O)O(C₁₋₂₂アルキル)、C(O)O(C₁₋₂₂アルケニル)、C(O)O(C₁₋₂₂アルケニル)、O(C₁₋₂₂アシル)、O(C₁₋₂₂アルキル)、O(C₁₋₂₂アルケニル)、S(C₁₋₂₂アシル)、S(C₁₋₂₂アルキル)、S(C₁₋₂₂アルキニル)、S(C₁₋₂₂アルケニル)、SO(C₁₋₂₂アシル)、SO(C₁₋₂₂アルキル)、SO(C₁₋₂₂アルキニル)、SO(C₁₋₂₂アルケニル)、SO₂(C₁₋₂₂アシル)、SO₂(C₁₋₂₂アルキル)、SO₂(C₁₋₂₂アルキニル)、SO₂(C₁₋₂₂アルケニル)、O₃S(C₁₋₂₂アシル)、O₃S(C₁₋₂₂アルキル)、O₃S(C₁₋₂₂アルケニル)、NH₂、NH(C₁₋₂₂アルキル)、NH(C₁₋₂₂アルケニル)、NH(C₁₋₂₂アルキニル)、NH(C₁₋₂₂アシル)、N(C₁₋₂₂アルキル)₂、N(C₁₋₂₂アシル)₂、スルファモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル、またはカルボシクリルであり；

ここで、アルキル、アルキニル、アルケニルおよびビニルは、N₃、CN、1つから3つのハロゲン(Cl、Br、F、I)、重水素、NO₂、C(O)O(C₁₋₂₂アルキ

10

20

30

40

50

ル)、C(O)O(C₁₋₂₂アルキル)、C(O)O(C₁₋₂₂アルキニル)、C(O)O(C₁₋₂₂アルケニル)、O(C₁₋₂₂アシル)、O(C₁₋₂₂アルキル)、O(C₁₋₂₂アルケニル)、S(C₁₋₂₂アシル)、S(C₁₋₂₂アルキル)、S(C₁₋₂₂アルキニル)、S(C₁₋₂₂アルケニル)、SO(C₁₋₂₂アシル)、SO(C₁₋₂₂アルキル)、SO(C₁₋₂₂アルキニル)、SO(C₁₋₂₂アルケニル)、SO₂(C₁₋₂₂アシル)、SO₂(C₁₋₂₂アルキル)、SO₂(C₁₋₂₂アルキニル)、SO₂(C₁₋₂₂アルケニル)、O₃S(C₁₋₂₂アシル)、O₃S(C₁₋₂₂アルキル)、O₃S(C₁₋₂₂アルケニル)、NH₂、NH(C₁₋₂₂アルキル)、NH(C₁₋₂₂アルケニル)、NH(C₁₋₂₂アルキニル)、NH(C₁₋₂₂アシル)、N(C₁₋₂₂アルキル)₂、N(C₁₋₂₂アシル)₂、スルファモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N、N-ジメチルスルファモイル、N、N-ジエチルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル、またはカルボシクリルによって置換されてもよく；

R⁵は、HまたはDであり；

Qは、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換されてもよい。

【0066】

ある特定の実施形態において、Qヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ-7置換プリン-6-チオンから選択される。

【0067】

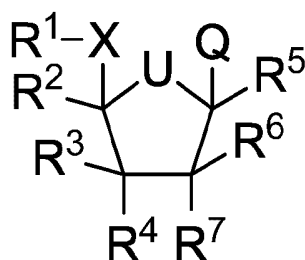
好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

【0068】

好ましい実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドまたはこの医薬として許容される塩は、以下の構造：

【0069】

【化2】



式 1a

またはこの医薬として許容される塩を有し、式中、

Uは、OまたはSであり；

Xは、 CH_2 または CD_2 であり；

R^1 は、OH、モノホスフェート、ジホスフェートまたはトリホスフェートであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^7 は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なる R^9 で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

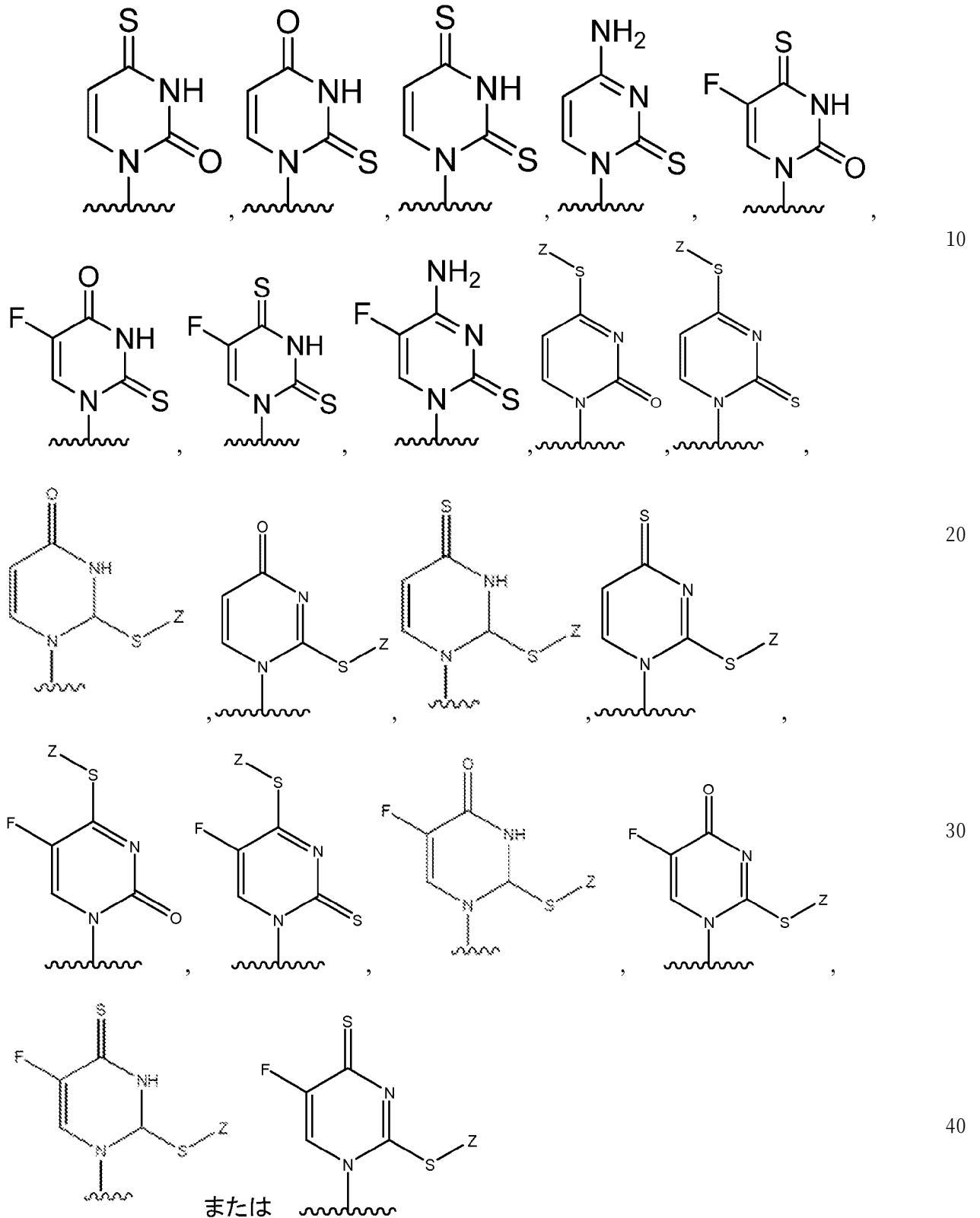
各 R^9 は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル) $_2$ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

R^5 は、HまたはDであり；

Qは、以下の塩基：

【0070】

【化 3】



(式中、Zは、アルキル、アルキエニル、アシル、脂質またはゲラニルである。)の1つである。

【0071】

特定の実施形態において、R²は、H、D、CH₃、CD₃、CF₃、CF₂H、CFH₂、CH₂OH、CH₂Cl、CCH、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。一実施形態において、R²はHである。

【0072】

別の特定の実施形態において、 R^3 は、 H 、 D 、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、 CCH 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 N_3 、 CHO 、 CN 、 Cl 、 Br 、 F または I からなる群から選択される。

【0073】

また別の特定の実施形態において、 R^4 は、 H 、 D 、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、 CCH 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 N_3 、 CHO 、 CN 、 Cl 、 Br 、 F または I からなる群から選択される。

【0074】

さらなる特定の実施形態において、 R^6 は、 H 、 D 、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、 CCH 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 N_3 、 CHO 、 CN 、 Cl 、 Br 、 F または I からなる群から選択される。

10

【0075】

なお別の特定の実施形態において、 R^7 は、 H 、 D 、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、 CCH 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 N_3 、 CHO 、 CN 、 Cl 、 Br 、 F または I からなる群から選択される。

【0076】

脂質は、本明細書で使用される場合、アルキル基で置換されている C_{6-22} アルキル、アルコキシ、ポリエチレングリコールまたはアシルである。

【0077】

20

ある特定の実施形態において、脂質は、必須および非必須脂肪酸から誘導される脂肪アルコール、脂肪アミンまたは脂肪チオールである。

【0078】

ある特定の実施形態において、脂質は、必須および非必須脂肪酸から誘導される不飽和、ポリ不飽和、オメガ不飽和またはオメガポリ不飽和の脂肪アルコール、脂肪アミンまたは脂肪チオールである。

【0079】

ある特定の実施形態において、脂質は、その炭素単位の1つ以上が酸素、窒素または硫黄で置換されている、必須および非必須脂肪酸から誘導される脂肪アルコール、脂肪アミンまたは脂肪チオールである。

30

【0080】

ある特定の実施形態において、脂質は、その炭素単位の1つ以上が酸素、窒素または硫黄で置換されている、必須および非必須脂肪酸から誘導される不飽和、ポリ不飽和、オメガ不飽和またはオメガポリ不飽和の脂肪アルコール、脂肪アミンまたは脂肪チオールである。

【0081】

ある特定の実施形態において、脂質は、置換されてもよい、必須および非必須脂肪酸から誘導される脂肪アルコール、脂肪アミンまたは脂肪チオールである。

【0082】

ある特定の実施形態において、脂質は、置換されてもよい、必須および非必須脂肪酸から誘導される不飽和、ポリ不飽和、オメガ不飽和またはオメガポリ不飽和の脂肪アルコール、脂肪アミンまたは脂肪チオールである。

40

【0083】

ある特定の実施形態において、脂質は、その炭素単位の1つ以上が置換されてもよい酸素、窒素または硫黄で置換されている、必須および非必須脂肪酸から誘導される脂肪アルコール、脂肪アミンまたは脂肪チオールである。

【0084】

ある特定の実施形態において、脂質は、その炭素単位の1つ以上が、その上置換されてもよい酸素、窒素または硫黄で置換されている、必須および非必須脂肪酸から誘導される不飽和、ポリ不飽和、オメガ不飽和またはオメガポリ不飽和の脂肪アルコール、脂肪ア

50

ミンまたは脂肪チオールである。

【0085】

ある特定の実施形態において、脂質はヘキサデシルオキシプロピルである。

【0086】

ある特定の実施形態において、脂質は2-アミノヘキサデシルオキシプロピルである。

【0087】

ある特定の実施形態において、脂質は2-アミノアラキジルである。

【0088】

ある特定の実施形態において、脂質は2-ベンジルオキシヘキサデシルオキシプロピルである。

10

【0089】

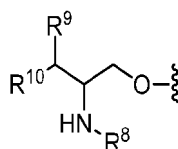
ある特定の実施形態において、脂質は、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニルまたはリグノセリルである。

【0090】

ある特定の実施形態において、脂質は、式：

【0091】

【化4】



20

を有するスフィンゴ脂質であり、式中、

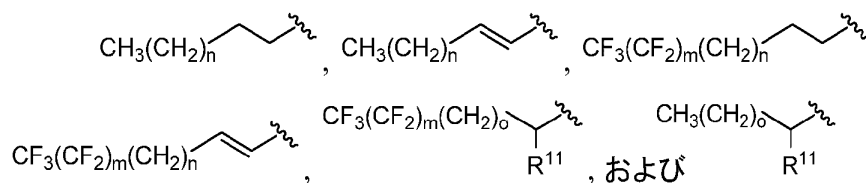
スフィンゴ脂質の R^8 は、水素、アルキル、 $C(=O)R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ または $C(=O)NHR^{12}$ であり；

スフィンゴ脂質の R^9 は、水素、フルオロ、 OR^{12} 、 $OC(=O)R^{12}$ 、 $OC(=O)OR^{12}$ 、または $OC(=O)NHR^{12}$ であり；

スフィンゴ脂質の R^{10} は、1つ以上のハロゲンもしくはヒドロキシで置換されてもよい6個超および22個未満の炭素の飽和もしくは不飽和アルキル鎖、または以下の式：

【0092】

【化5】



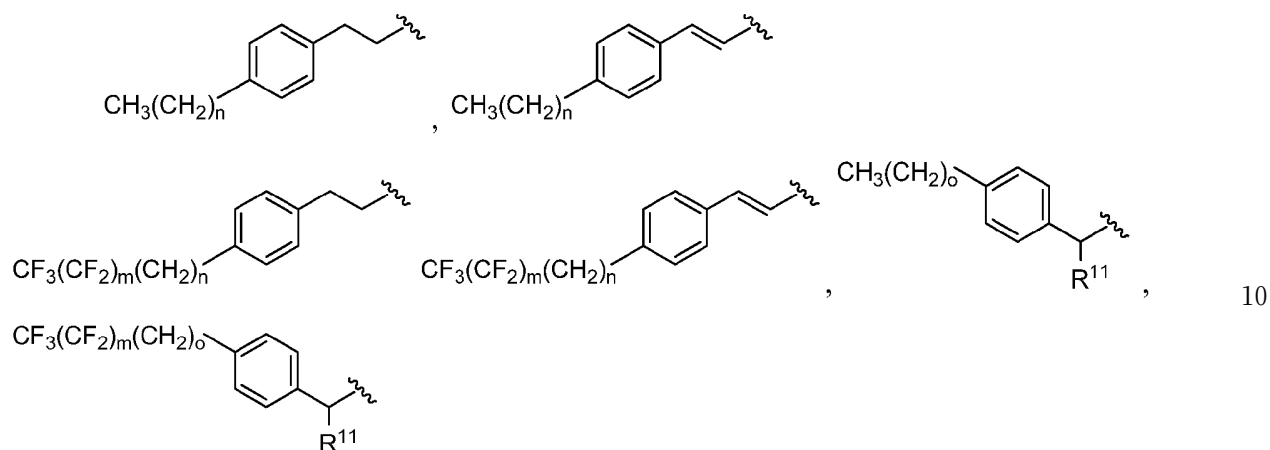
30

(n は、8から14もしくは8以下から14以下であり、 o は、9から15もしくは9以下から15以下であり、 m および n の合計は、8から14もしくは8以下から14以下であり、 m および o の合計は、9から15もしくは9以下から15以下である。)；もしくは

40

【0093】

【化 6】

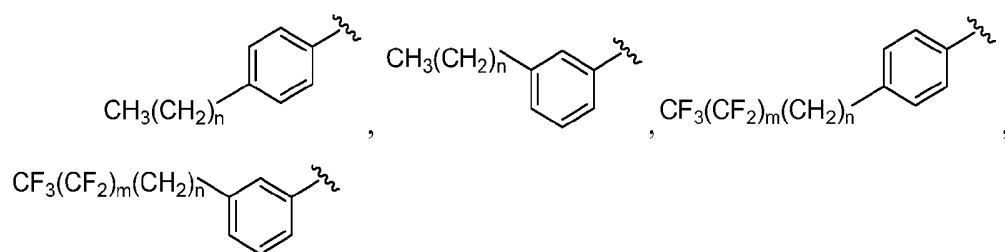


(n は、4から10もしくは4以下から10以下であり、 o は、5から11もしくは5以下から11以下であり、 m および n の合計は、4から10もしくは4以下から10以下であり、 m および o の合計は、5から11もしくは5以下から11以下である。) ; もしくは

【0094】

20

【化 7】



(n は6から12であるもしくは n は6以下から12以下であり、 m および n の合計は6から12であるもしくは n は6以下から12以下である。) の構造であり ;

30

スフィンゴ脂質の R^{11} は、 OR^{12} 、 $OC(=O)R^{12}$ 、 $OC(=O)OR^{12}$ または $OC(=O)NHR^{12}$ であり ;

スフィンゴ脂質の R^{12} は、水素、分岐もしくは直鎖の C_{1-12} アルキル、 C_{13-22} アルキル、シクロアルキル、またはベンジルもしくはフェニルから選択されるアリールであり、ここでアリールは、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{13} で置換されてもよく ;

スフィンゴ脂質の R^{13} は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 N -メチル- N -エチルアミノ、アセチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、 N 、 N -ジエチルカルバモイル、 N -メチル- N -エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 N -メチルスルファモイル、 N -エチルスルファモイル、 N 、 N -ジメチルスルファモイル、 N 、 N -ジエチルスルファモイル、 N -メチル- N -エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルである。

40

【0095】

50

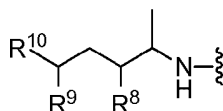
ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質の R^{12} は、H、アルキル、メチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、フェニル、一置換フェニル、二置換フェニル、三置換フェニル、または飽和もしくは不飽和 $C_{12}-C_{19}$ 長鎖アルキルである。

【0096】

ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質は、式：

【0097】

【化8】



10

を有し、式中、

スフィンゴ脂質の R^8 は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、 OR^{12} 、 $OC(=O)R^{12}$ 、 $OC(=O)OR^{12}$ または $OC(=O)NHR^{12}$ であり；

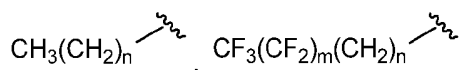
スフィンゴ脂質の R^9 は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、 OR^{12} 、 $OC(=O)R^{12}$ 、 $OC(=O)OR^{12}$ または $OC(=O)NHR^{12}$ であり；

スフィンゴ脂質の R^{10} は、1つ以上のハロゲンで置換されてもよい6個超および22個未満の炭素の飽和もしくは不飽和アルキル鎖、または以下の式：

20

【0098】

【化9】



(n は、8から14もしくは8以下から14以下、 m および n の合計は、8から14もしくは8以下から14以下である。)

の構造であり；

スフィンゴ脂質の R^{12} は、水素、分岐もしくは直鎖 C_{1-12} アルキル、 C_{13-22} アルキル、シクロアルキル、またはベンジルもしくはフェニルから選択されるアリールであり、ここでアリールは、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{13} で置換されてもよく；

30

スフィンゴ脂質の R^{13} は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 N -メチル- N -エチルアミノ、アセチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、 N 、 N -ジエチルカルバモイル、 N -メチル- N -エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 N -メチルスルファモイル、 N -エチルスルファモイル、 N 、 N -ジメチルスルファモイル、 N 、 N -ジエチルスルファモイル、 N -メチル- N -エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルである。

40

【0099】

ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質の R^{12} は、H、アルキル、メチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、シクロアルキル、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、ベンジル、フェニル、一置換フェニル、二置換フェニル、三置換フェニル、または飽和もしくは不飽和 $C_{12}-C_{19}$ 長鎖アルキルである。

【0100】

50

【 0 1 0 1 】

30

【 0 1 0 2 】

【 0 1 0 3 】

【化 1 0】



式 Ib

50

上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルで置換されてもよく；

R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なる R^9 で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

各 R^9 は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル) $_2$ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

R^5 は、HまたはDである。

【0104】

特定の実施形態において、Qは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザー7置換プリン-6-チオンからなる群から選択されるヘテロ環である。

【0105】

好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および/または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および/または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

【0106】

一実施形態において、 R^3 は、H、D、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、CCH、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。

【0107】

別の実施形態において、 R^4 は、H、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、CCH、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。

【0108】

また別の実施形態において、 R^6 は、H、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、CCH、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。

【0109】

なお別の実施形態において、 R^7 は、H、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、CCH、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。

【0110】

なおさらなる実施形態において、 R^8 は、H、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、CCH、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。一実施形態において、 R^8 はHである。

【0111】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

10

20

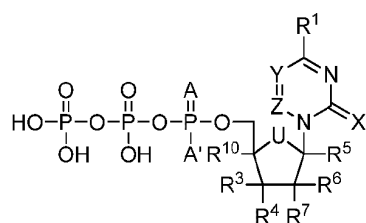
30

40

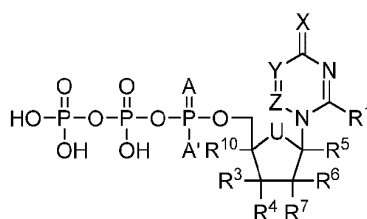
50

【0112】

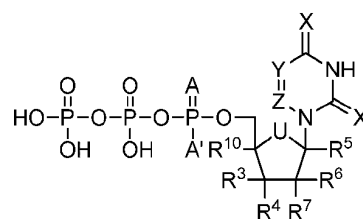
【化11】



式 Ic



式 Id



式 Ie

10

の1つの化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

Aは、OまたはSであり；

A'は、OHまたは $\text{BH}_3 - \text{M}^+$ であり；

R⁵は、HまたはDであり；

Uは、OまたはSであり；

各Xは、独立して、O、S、NH、NR⁸、NHOH、NR⁸OH、NHOR⁸またはNR⁸OR⁸であり；

R¹は、OH、SH、NH₂、OR⁸、SR⁸、NHR⁸、NHOH、NR⁸OH、N 20 HOR⁸またはNR⁸OR⁸であり；

ここで、式IcおよびIdにおいて、XがSであるもしくはR¹がSR⁸であるのいずれか、またはXがSであるおよびR¹がSR⁸である両方であり；

ここで、式Ieにおいて、少なくとも1つのXはSであり；

Yは、CH、NまたはCR²であり；

Zは、CH、NまたはCR²であり；

R³、R⁴、R⁶、R⁷およびR¹⁰は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なるR⁹で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルから選 30 択され；

R⁸は、メチル、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上同一であるまたは異なるR⁹で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R⁹は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

R²は、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、1つ以上の同一であるまたは異なるR⁹で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルである。 40

【0113】

一実施形態において、R³は、H、D、CH₃、CD₃、CF₃、CF₂H、CFH₂、CH₂OH、CH₂Cl、CCH、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。

【0114】

別の実施形態において、R⁴は、H、D、CH₃、CD₃、CF₃、CF₂H、CFH₂、CH₂OH、CH₂Cl、CCH、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。 50

【0115】

また別の実施形態において、 R^6 は、H、D、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、 CCH 、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。

【0116】

なお別の実施形態において、 R^7 は、H、D、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、 CCH 、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。

【0117】

なおさらなる実施形態において、 R^{10} は、H、D、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、 CCH 、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIからなる群から選択される。一実施形態において、 R^8 はHである。

10

【0118】

ある特定の実施形態において、UはSであり、YおよびZはCHである。

【0119】

他の実施形態において、UはOであり、YおよびZはCHである。

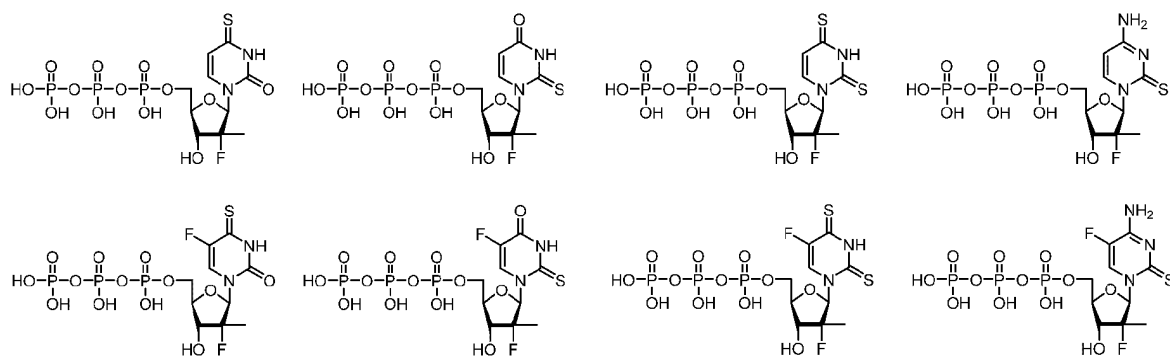
【0120】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0121】

【化12】



30

からなる群から選択される。

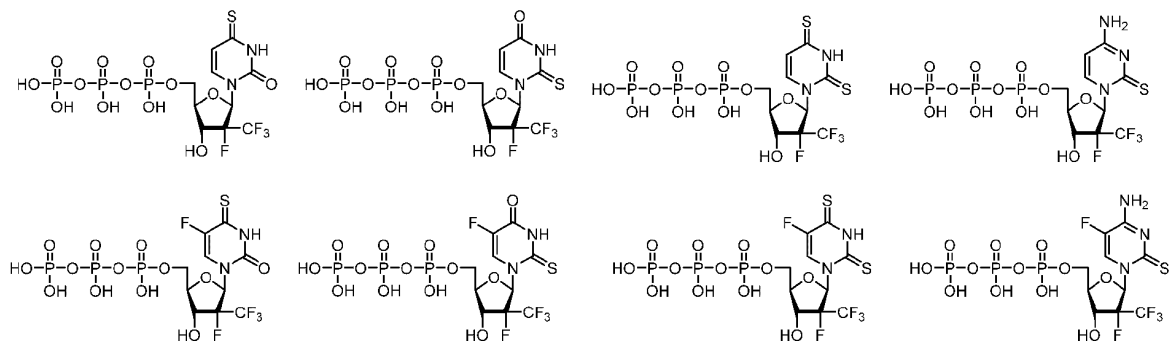
【0122】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はトリフルオロメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0123】

【化 1 3】



10

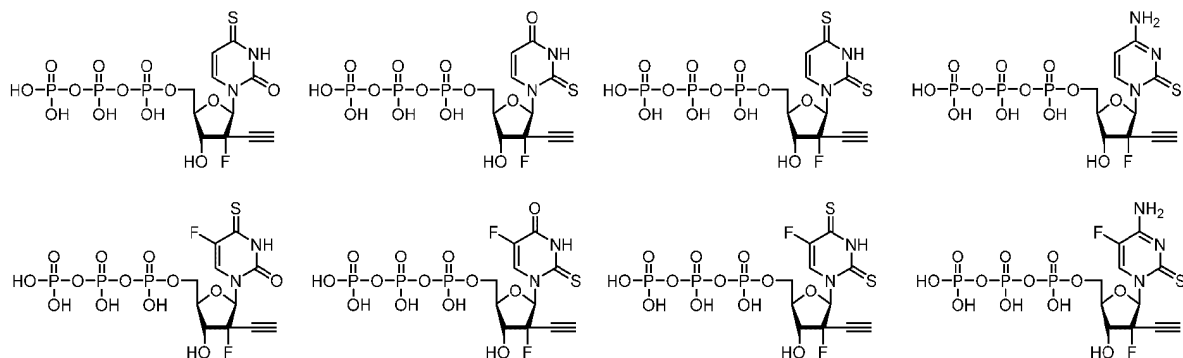
からなる群から選択される。

【0 1 2 4】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ メチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 1 2 5】

【化 1 4】



20

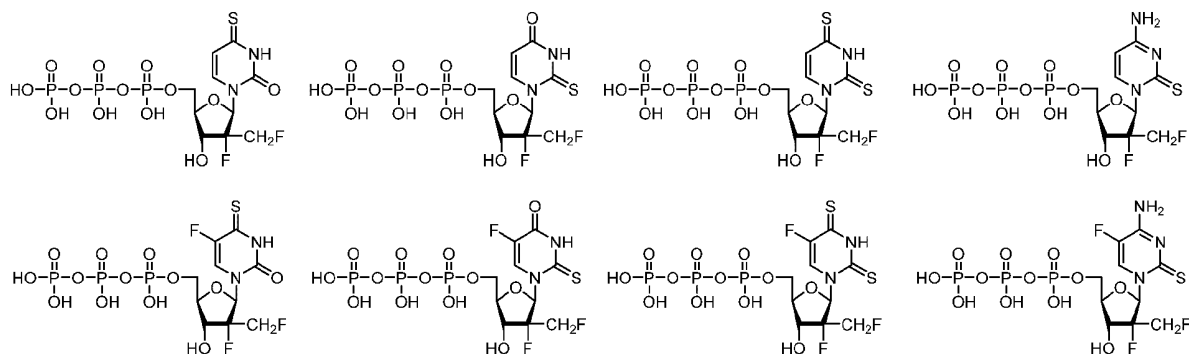
からなる群から選択される。

【0 1 2 6】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 1 2 7】

【化 1 5】



40

からなる群から選択される。

【0 1 2 8】

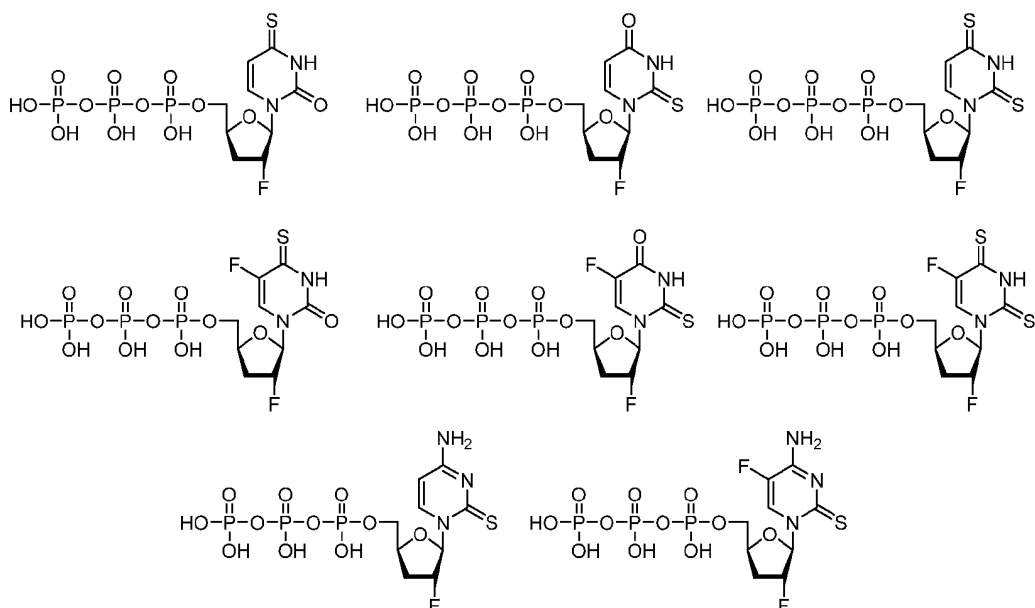
一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はHである。さら

50

なる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0129】

【化16】



10

20

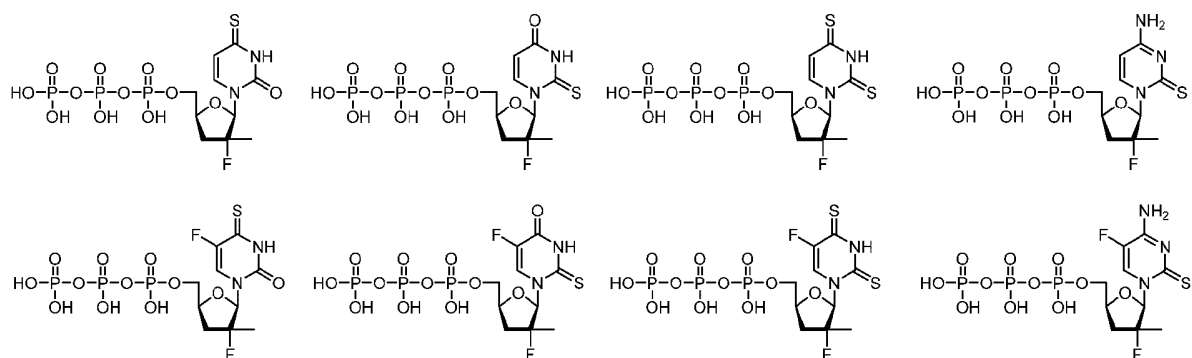
からなる群から選択される。

【0130】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はHである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0131】

【化17】



30

40

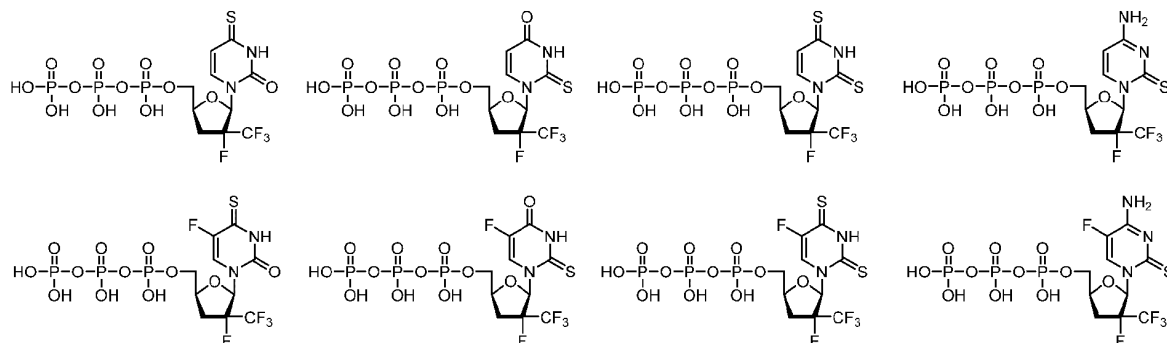
からなる群から選択される。

【0132】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はHである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はトリフルオロメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0133】

【化 1 8】



10

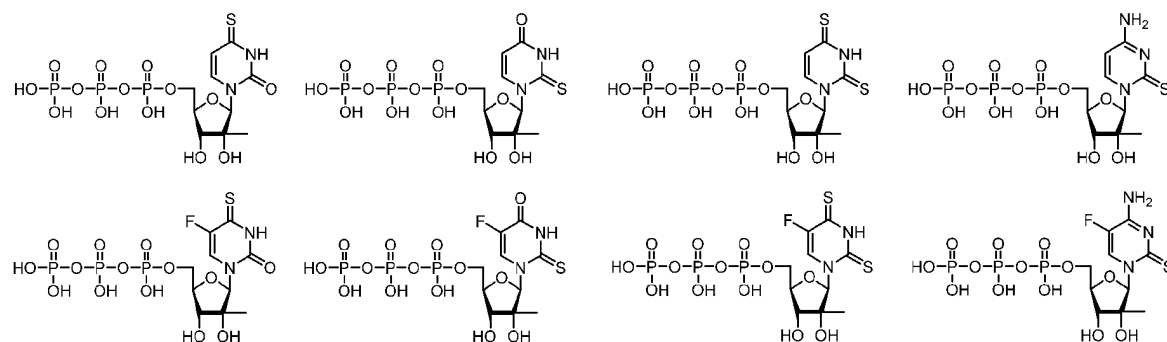
からなる群から選択される。

【0 1 3 4】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 1 3 5】

【化 1 9】



20

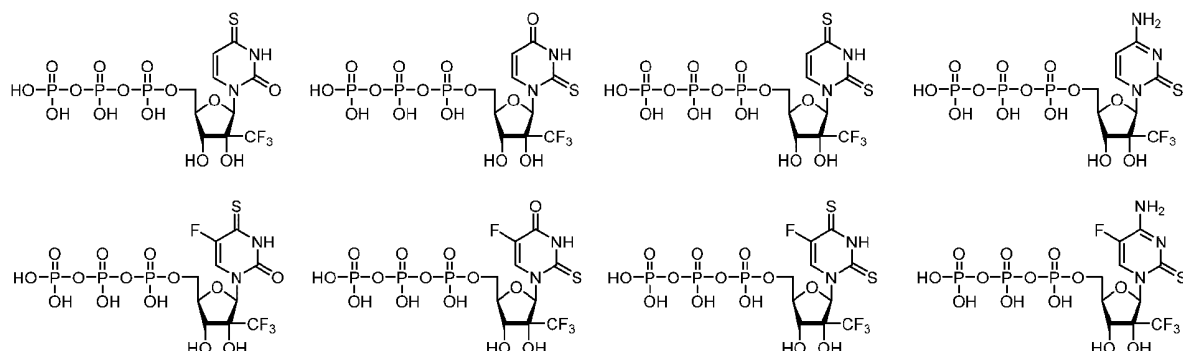
からなる群から選択される。

【0 1 3 6】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はトリフルオロメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 1 3 7】

【化 2 0】



40

からなる群から選択される。

【0 1 3 8】

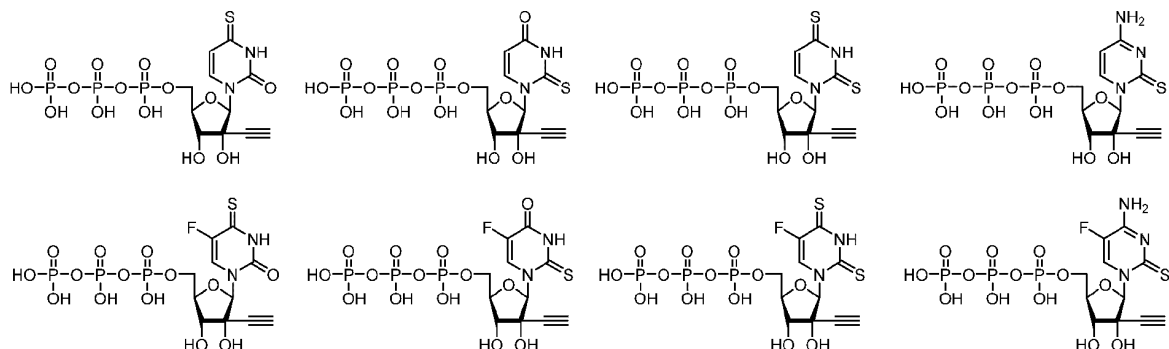
一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルで

50

ある。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ である。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0139】

【化21】



10

からなる群から選択される。

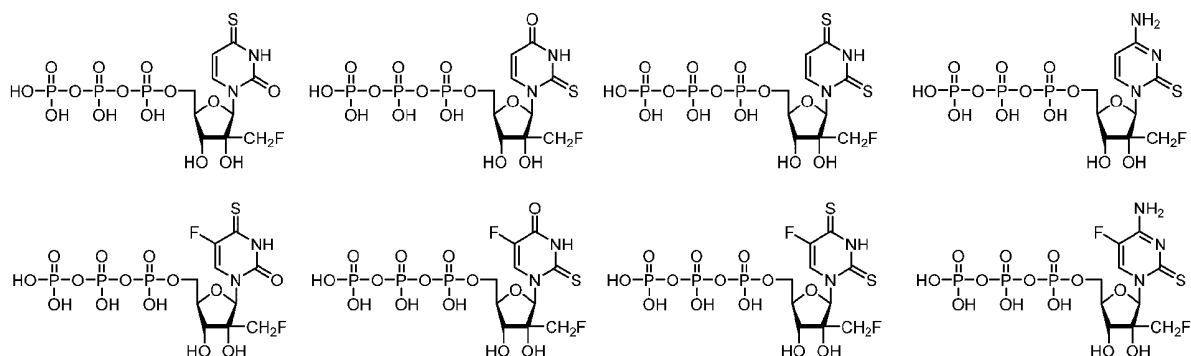
【0140】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0141】

【化22】



30

からなる群から選択される。

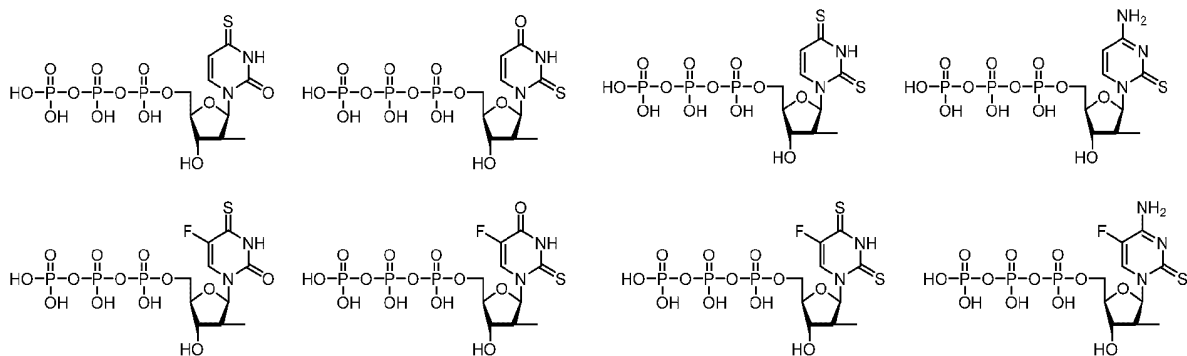
【0142】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はHである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0143】

40

【化 2 3】



10

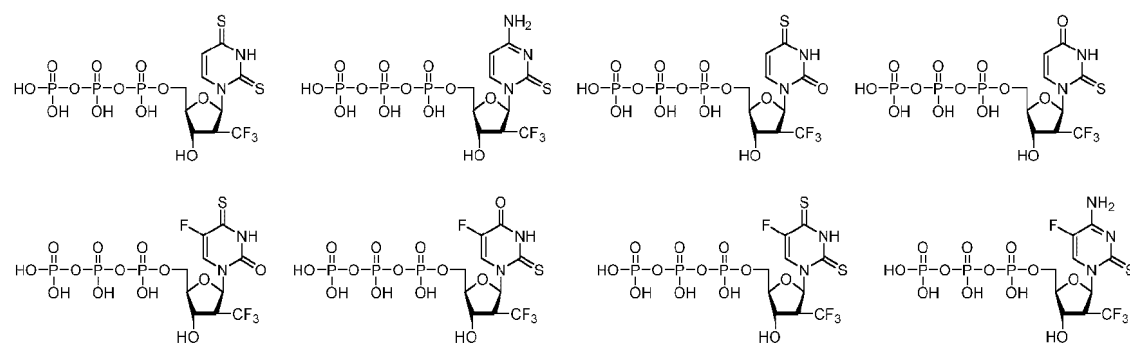
からなる群から選択される。

【0144】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。また別の実施形態において、 R^6 はトリフルオロメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はHである。またさらなる実施形態において、 R^{10} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0145】

【化 2 4】



20

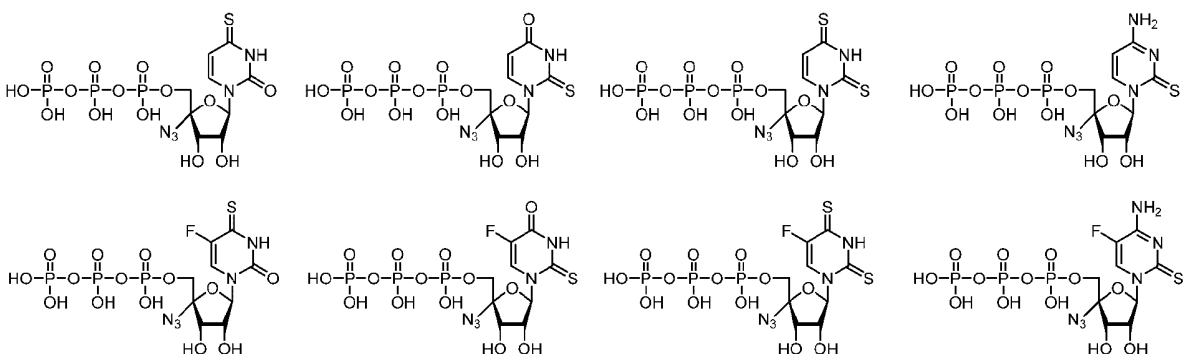
からなる群から選択される。

【0146】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はN₃である。また別の実施形態において、 R^6 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0147】

【化 2 5】



40

からなる群から選択される。

【0148】

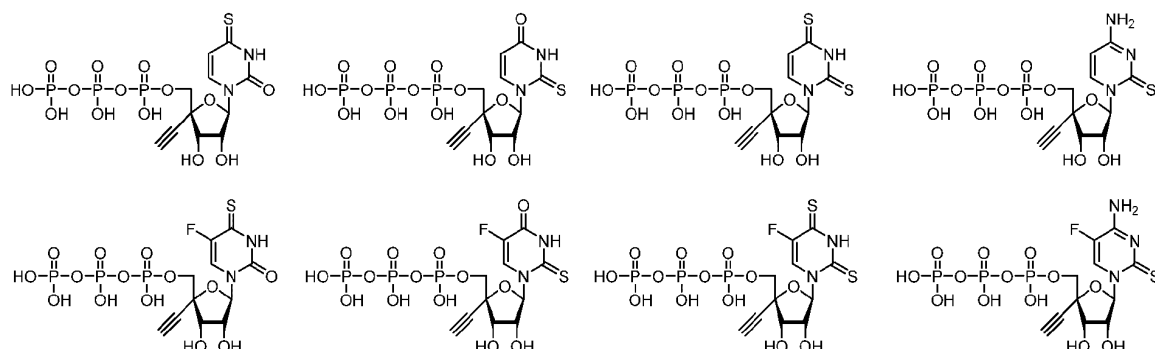
一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルで

50

ある。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} は $C \equiv CH$ である。また別の実施形態において、 R^6 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0149】

【化26】



10

からなる群から選択される。

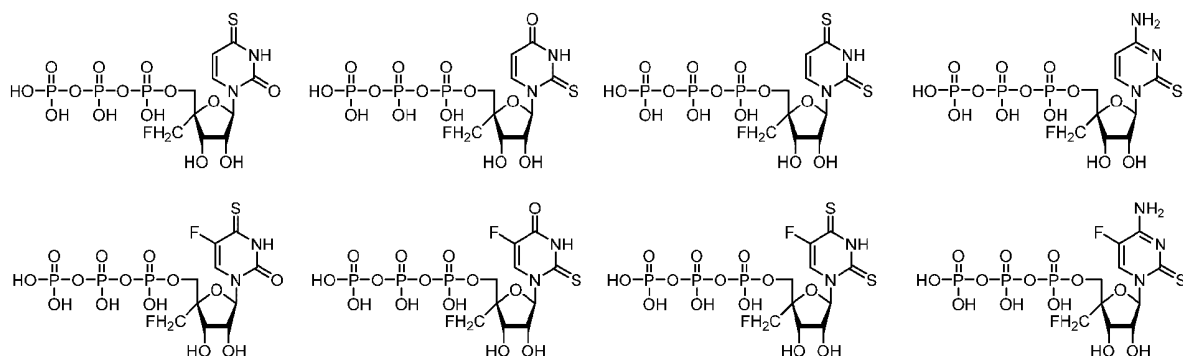
【0150】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} は $C \equiv CH_2F$ である。また別の実施形態において、 R^6 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0151】

【化27】



30

からなる群から選択される。

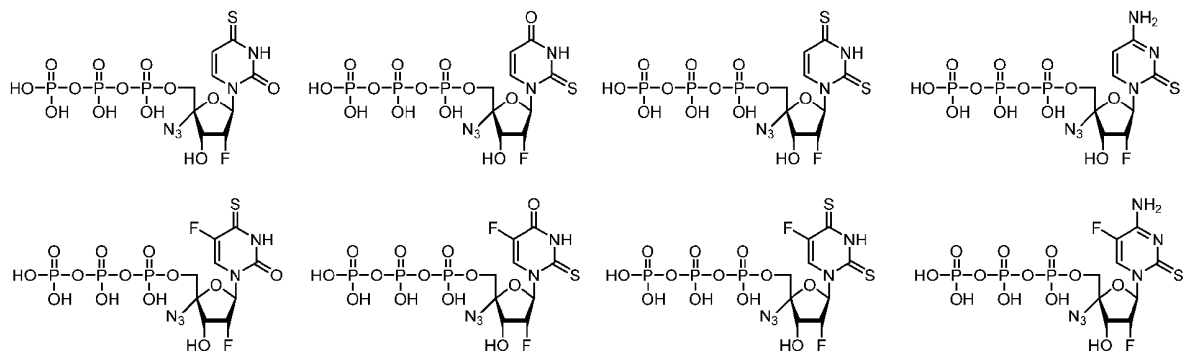
【0152】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} は N_3 である。また別の実施形態において、 R^6 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0153】

40

【化 2 8】



10

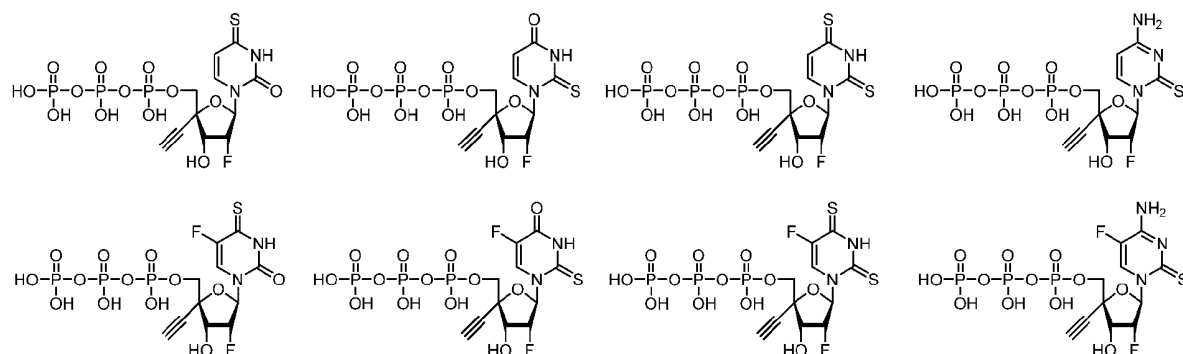
からなる群から選択される。

【0154】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はC≡CHである。また別の実施形態において、 R^6 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0155】

【化 2 9】



20

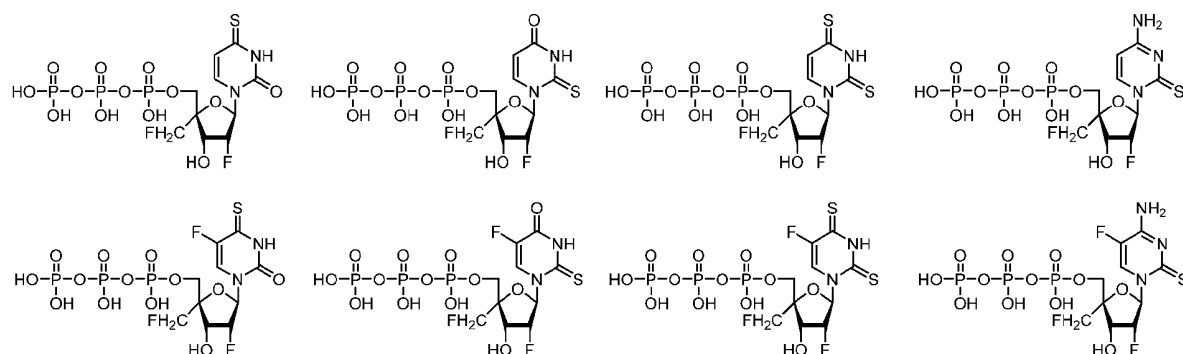
からなる群から選択される。

【0156】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はC₂H₂Fである。また別の実施形態において、 R^6 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0157】

【化 3 0】



40

からなる群から選択される。

【0158】

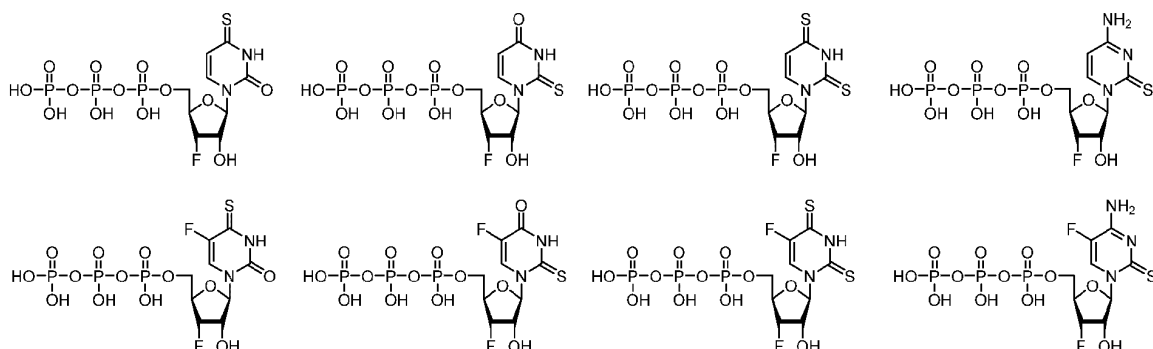
一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はフルオロである

50

。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はHである。また別の実施形態において、 R^6 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0159】

【化31】



10

からなる群から選択される。

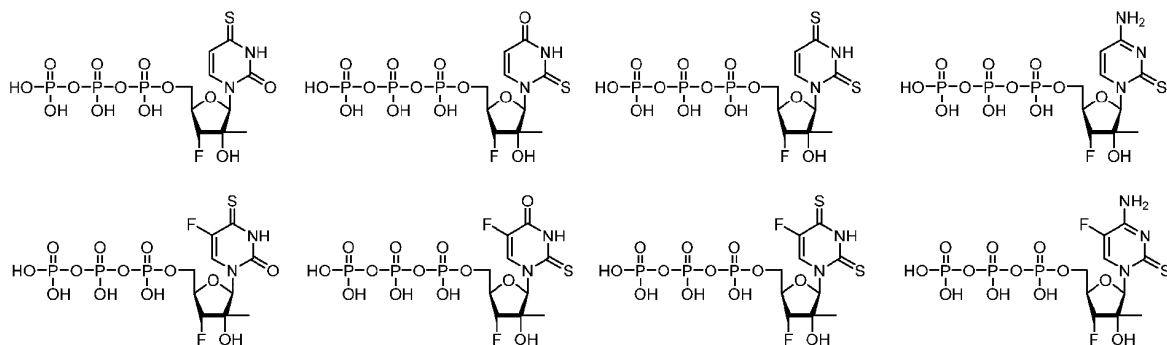
【0160】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はHである。また別の実施形態において、 R^6 はメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0161】

【化32】



30

からなる群から選択される。

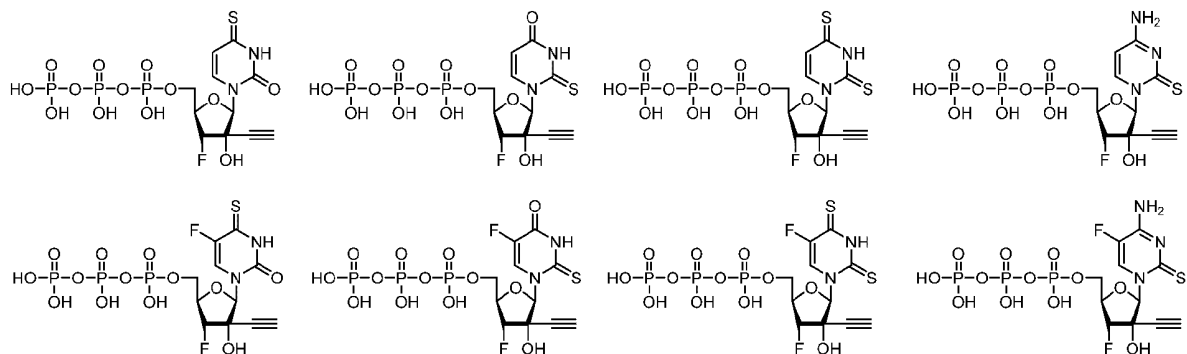
【0162】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はHである。また別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ である。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0163】

40

【化 3 3】



10

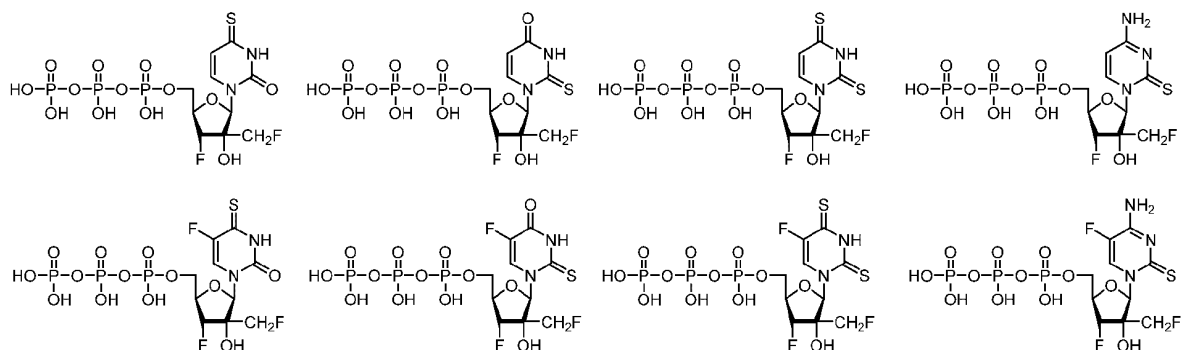
からなる群から選択される。

【0164】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はHである。また別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0165】

【化 3 4】



20

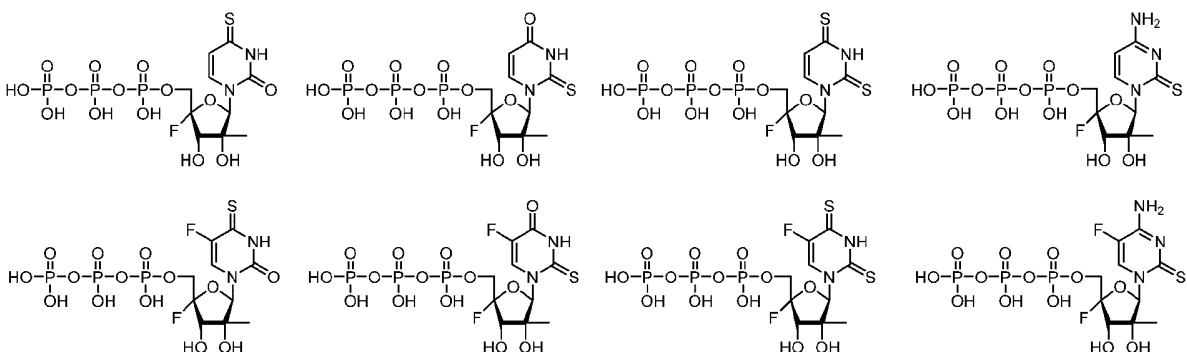
からなる群から選択される。

【0166】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はフルオロである。また別の実施形態において、 R^6 はメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0167】

【化 3 5】



40

からなる群から選択される。

【0168】

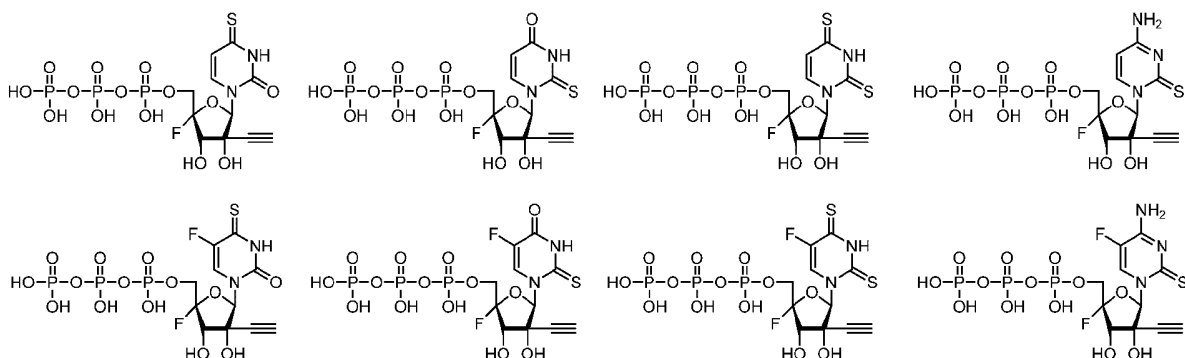
一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルで

50

ある。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はフルオロである。また別の実施形態において、 R^6 は $C\equiv CH$ である。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0169】

【化36】



10

からなる群から選択される。

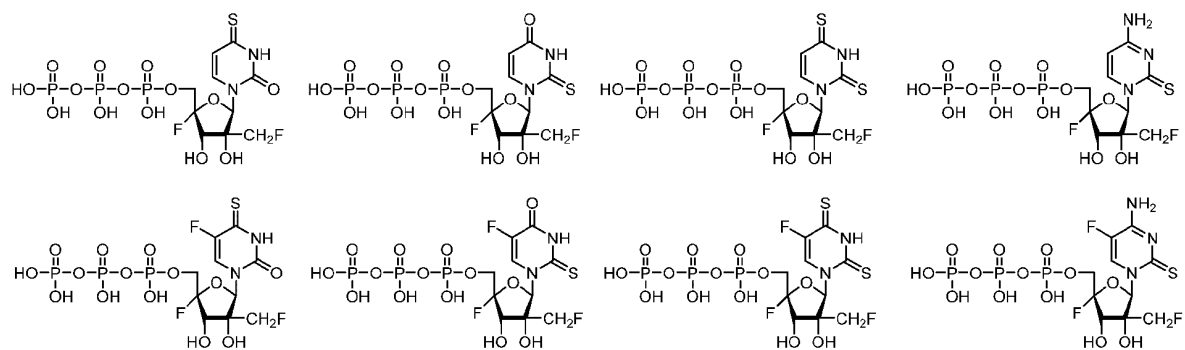
【0170】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はフルオロである。また別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0171】

【化37】



30

からなる群から選択される。

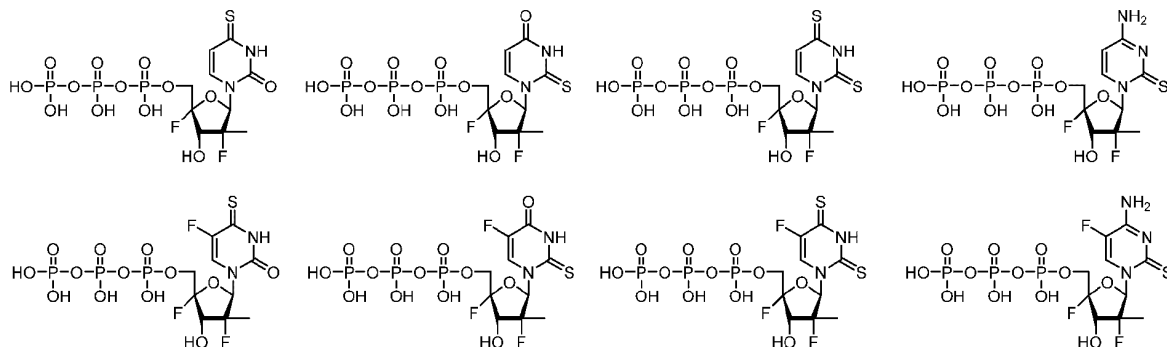
【0172】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はフルオロである。また別の実施形態において、 R^6 はメチルである。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0173】

40

【化 3 8】



10

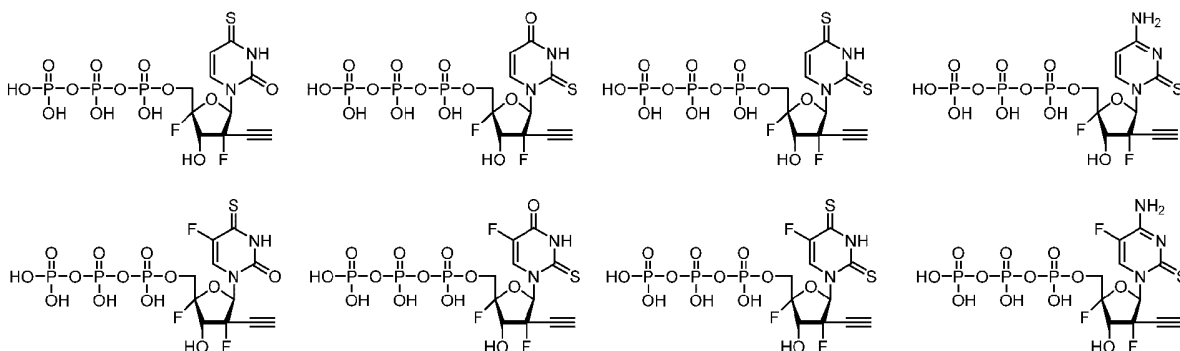
からなる群から選択される。

【0174】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はフルオロである。また別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ である。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0175】

【化 3 9】



20

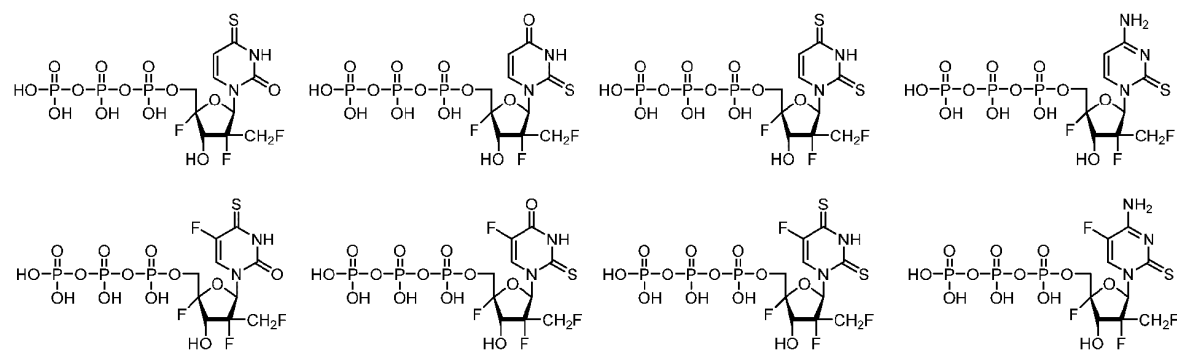
からなる群から選択される。

【0176】

一実施形態において、 R^3 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^{10} はフルオロである。また別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。なお別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0177】

【化 4 0】



40

からなる群から選択される。

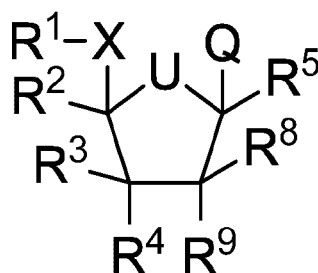
【0178】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

50

【0179】

【化41】



10

式 If

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

Uは、OまたはSであり；

Xは、でO、CH₂またはCD₂であり；

R⁵は、HまたはDであり；

R²、R³、R⁴、R⁸およびR⁹は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルから選

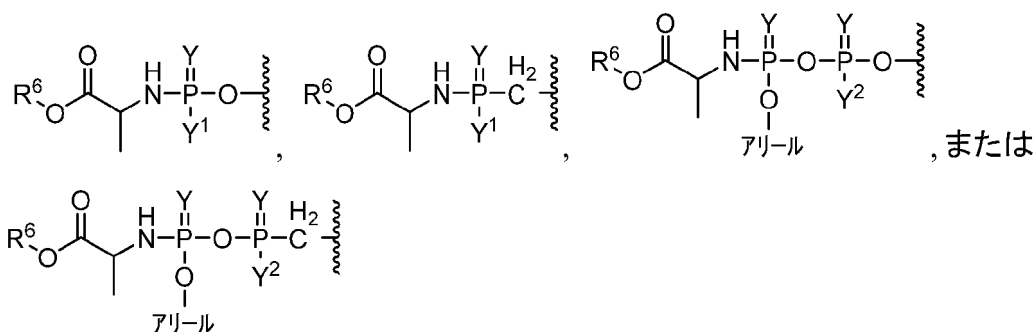
20

択され；

R¹は、式：

【0180】

【化42】



30

の1つであり、

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、Oアリールまたは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、複素芳香族、4-置換フェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニルであり；

Qは、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換されてもよく；

40

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリル；から選択され；

R⁶は、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリー

50

ルスルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで各 R^6 は、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{10} で置換されてもよい。

【0181】

好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

【0182】

ある特定の実施形態において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 および R^9 は、各々独立して、H、D、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CH_2OH 、 CH_2Cl 、 CH_2H 、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、FまたはIから選択される。

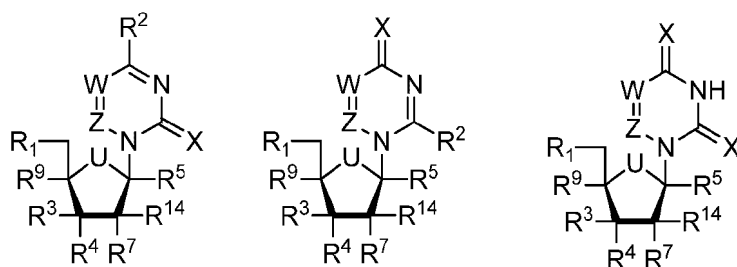
10

【0183】

ある特定の実施形態において該開示は、以下の式：

【0184】

【化43】



式 Ig

式 Ih

式 Ii

20

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

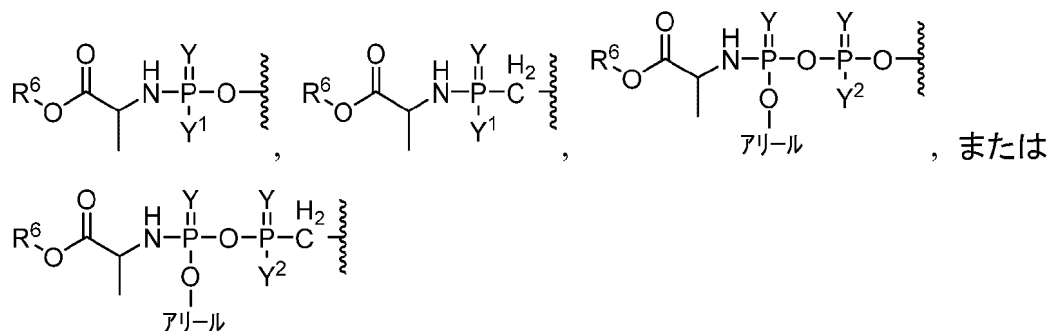
Uは、OまたはSであり；

R^5 は、HまたはDであり；

R^1 は、式：

【0185】

【化44】



30

40

の1つであり、

Yは、OまたはSであり；

Y^1 は、Oアリールまたは $BH_3^-M^+$ であり、

Y^2 は、OHまたは $BH_3^-M^+$ であり；

各Xは、独立して、O、S、NH、 NR^8 、NHOH、 NR^8OH 、 $NHOR^8$ または NR^8OR^8 であり；

R^2 は、OH、SH、 NH_2 、 OR^8 、 SR^8 、 NHR^8 、NHOH、 NR^8OH 、N

50

HOR⁸またはNR⁸OR⁸であり；

ここで、式I gおよびI hにおいて、XはSであるもしくはR²はSR⁸である一方、またはXはSであるおよびR²はSR⁸である両方であり；

ここで、式I iにおいて、少なくとも1つのXはSであり；

Wは、CH、NまたはCR⁸であり；

Zは、CH、NまたはCR⁸であり；

R³、R⁴、R⁷、R⁹およびR¹⁴は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルから
10

選択され；
各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、芳香族、複素芳香族、4-置換フェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニルであり；

R⁸は、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；
20

R⁶は、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで各R⁶は、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよい。

【0186】

ある特定の実施形態において、UはSであり、YおよびZはCHである。

【0187】

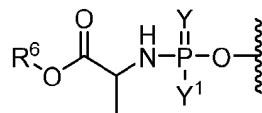
他の実施形態において、UはOであり、YおよびZはCHである。

【0188】

一実施形態において、R⁵はHである。別の実施形態において、R³はHである。また別の実施形態において、R⁴はHである。なお別の実施形態において、R⁷はFであり、R¹⁴はHである。さらなる実施形態において、R¹は、

【0189】

【化45】



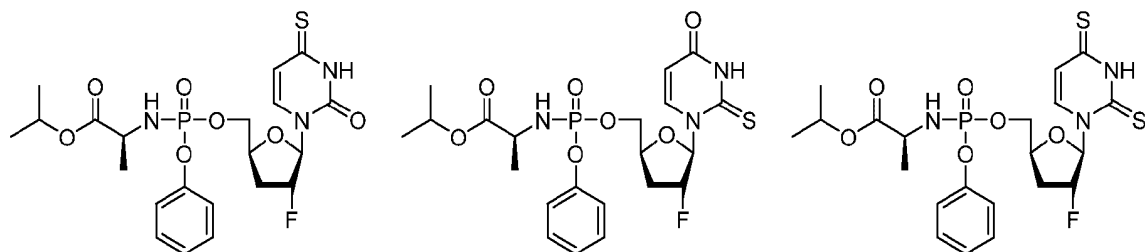
であり、ここでYはOであり、Y¹はフェノキシであり、R⁶はi s o-プロピルである。
40

【0190】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0191】

【化 4 6】



から選択される。

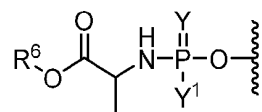
10

【0192】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はHである。また別の実施形態において、 R^7 はFであり、 R^{1-4} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0193】

【化 4 7】



20

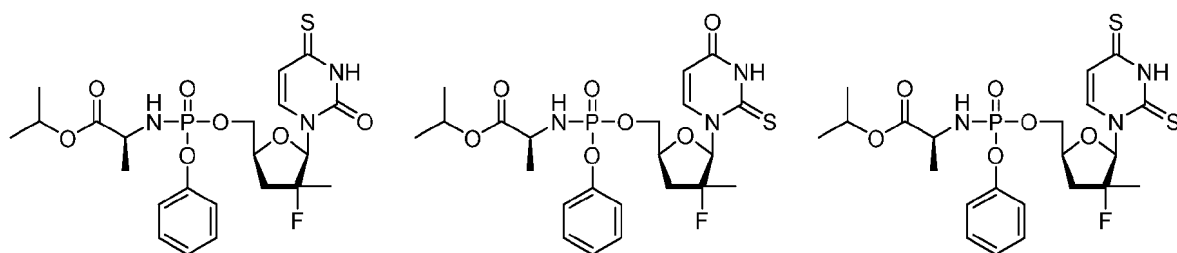
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0194】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0195】

【化 4 8】



30

から選択される。

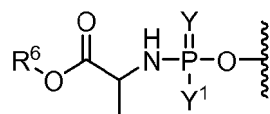
【0196】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はHである。なお別の実施形態において、 R^7 はFであり、 R^{1-4} はトリフルオロメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0197】

40

【化 4 9】



であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

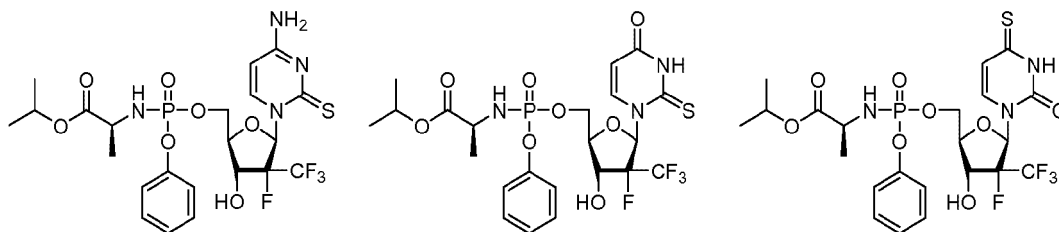
【0198】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0199】

50

【化 5 0】



から選択される。

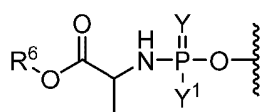
【0200】

10

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はFである。別の実施形態において、 R^{1-4} はトリフルオロメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0201】

【化 5 1】



20

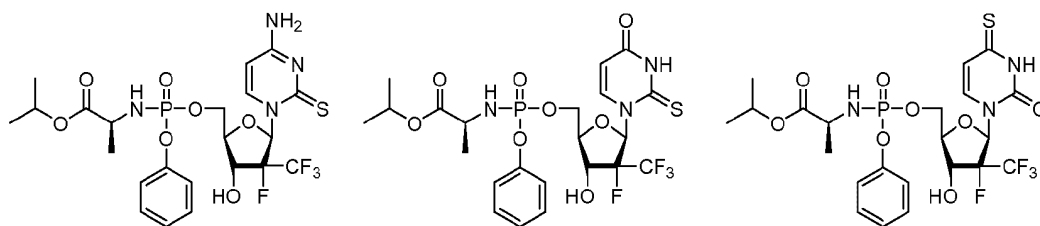
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0202】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0203】

【化 5 2】



30

から選択される。

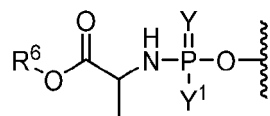
【0204】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はFである。別の実施形態において、 R^{1-4} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

40

【0205】

【化 5 3】



であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

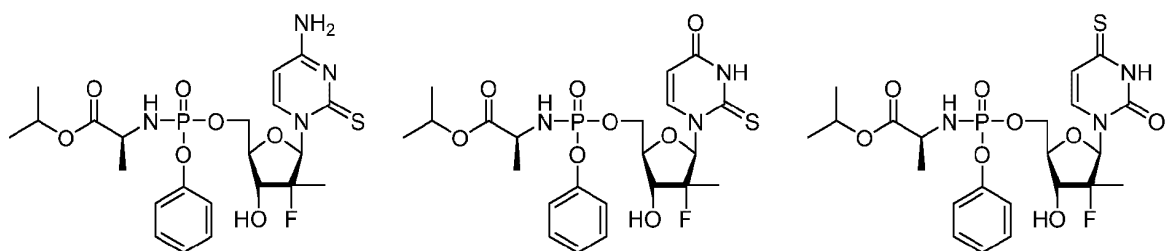
【0206】

例示的な実施形態において、該化合物は、

50

【0207】

【化54】



10

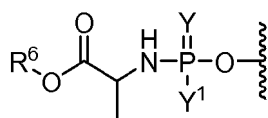
から選択される。

【0208】

一実施形態において、R⁵はHである。別の実施形態において、R³はHである。なお別の実施形態において、R⁴はOHである。なお別の実施形態において、R⁷はFであり、R¹⁻⁴はエチニルである。さらなる実施形態において、R¹は、

【0209】

【化55】



20

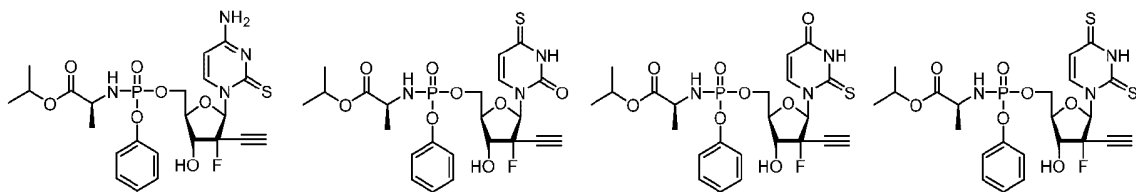
であり、ここでYはOであり、Y¹はフェノキシであり、R⁶はi s o -プロピルである。

【0210】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0211】

【化56】



30

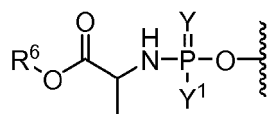
から選択される。

【0212】

一実施形態において、R⁵はHである。別の実施形態において、R³はHである。なお別の実施形態において、R⁴はOHである。また別の実施形態において、R⁷はFであり、R¹⁻⁴はモノフルオロメチルである。さらなる実施形態において、R¹は、

【0213】

【化57】



40

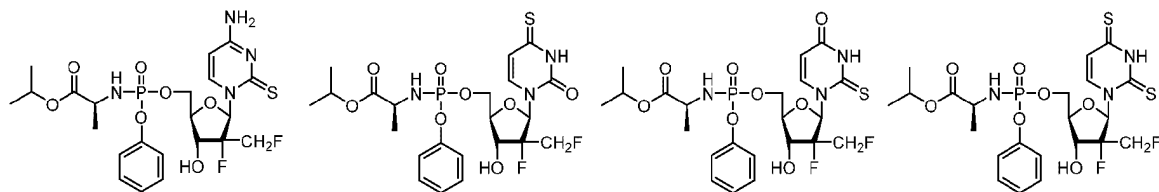
であり、ここでYはOであり、Y¹はフェノキシであり、R⁶はi s o -プロピルである。

【0214】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0215】

【化 5 8】



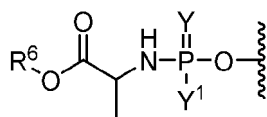
から選択される。

【0 2 1 6】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はHである。別の実施形態において、 R^{1-4} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0 2 1 7】

【化 5 9】



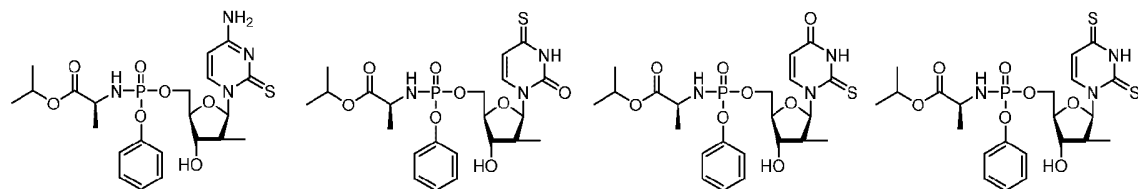
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0 2 1 8】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 1 9】

【化 6 0】



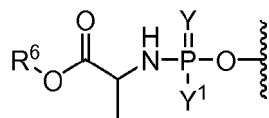
から選択される。

【0 2 2 0】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はOHである。また別の実施形態において、 R^7 はHであり、 R^{1-4} はトリフルオロメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0 2 2 1】

【化 6 1】



であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0 2 2 2】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 2 3】

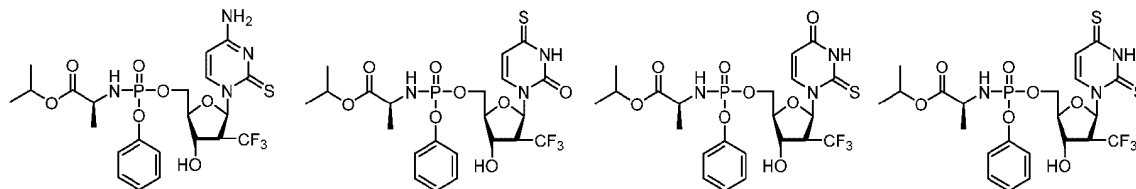
10

20

30

40

【化 6 2】



から選択される。

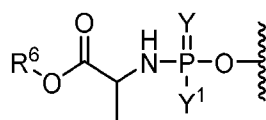
【0 2 2 4】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はトリフルオロメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

10

【0 2 2 5】

【化 6 3】



であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

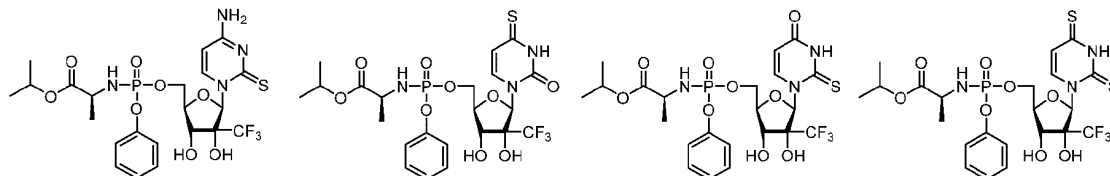
20

【0 2 2 6】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 2 7】

【化 6 4】



30

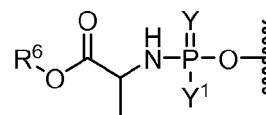
から選択される。

【0 2 2 8】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0 2 2 9】

【化 6 5】



40

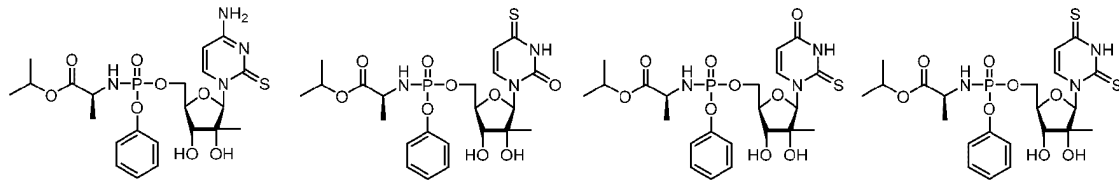
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0 2 3 0】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 3 1】

【化 6 6】



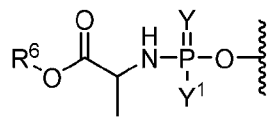
から選択される。

【0 2 3 2】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0 2 3 3】

【化 6 7】



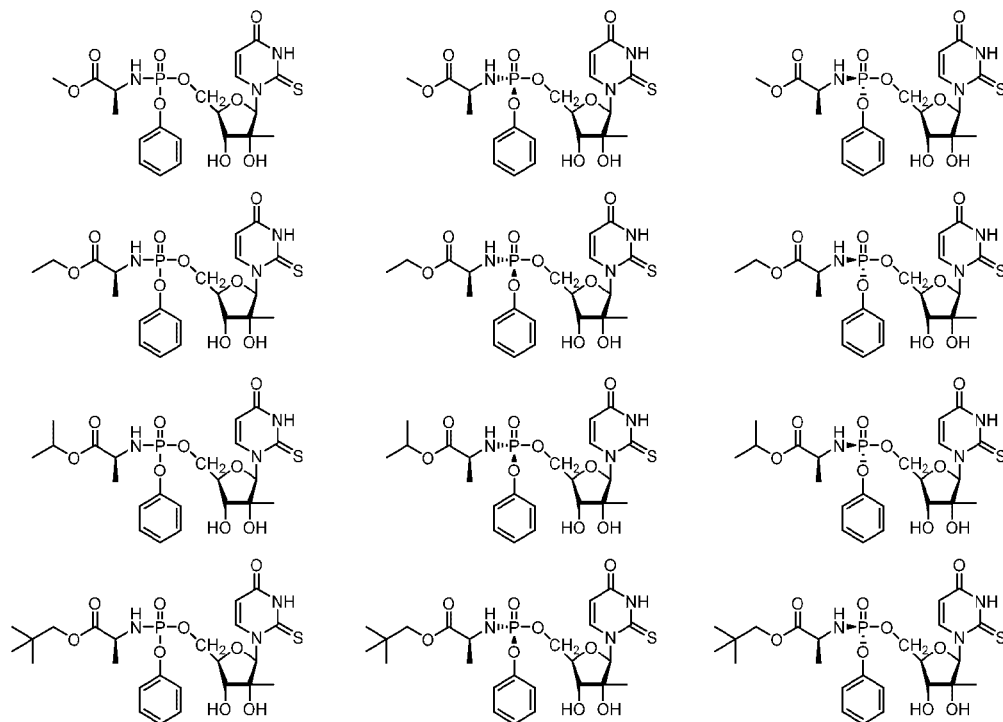
であり、式中、YはOである。

【0 2 3 4】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 3 5】

【化 6 8】

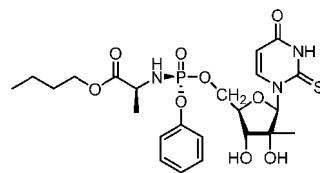
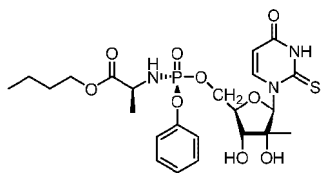
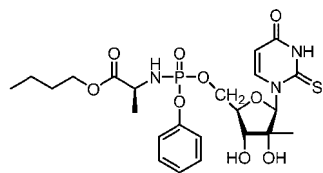
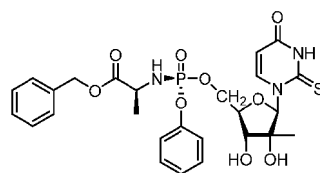
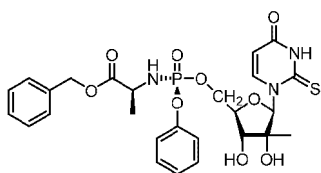
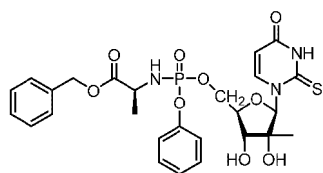


10

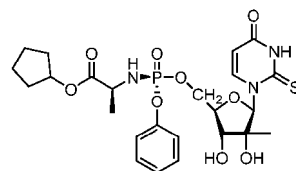
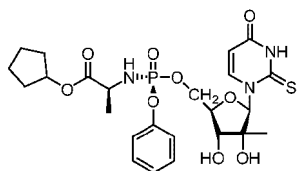
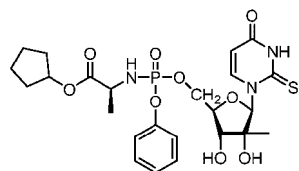
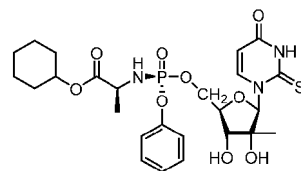
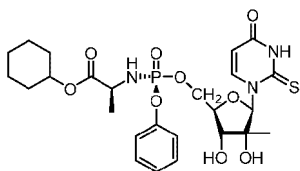
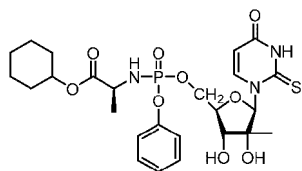
20

30

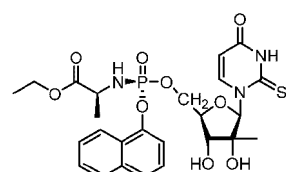
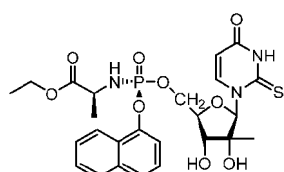
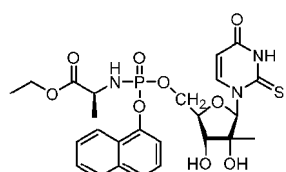
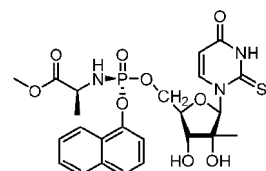
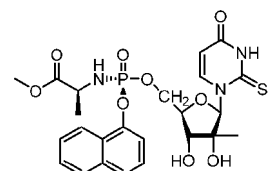
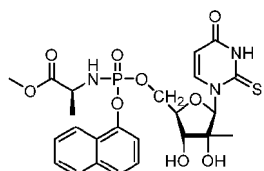
40



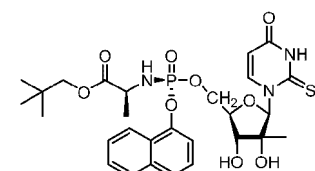
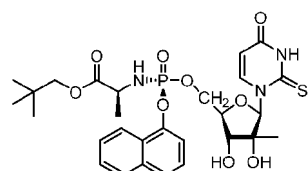
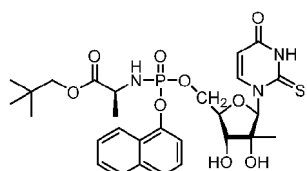
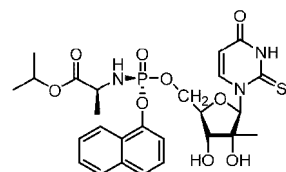
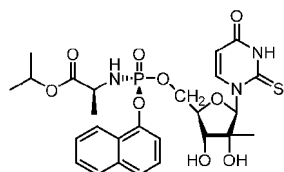
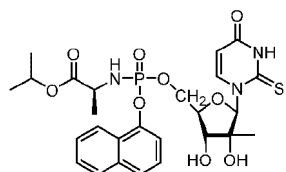
10

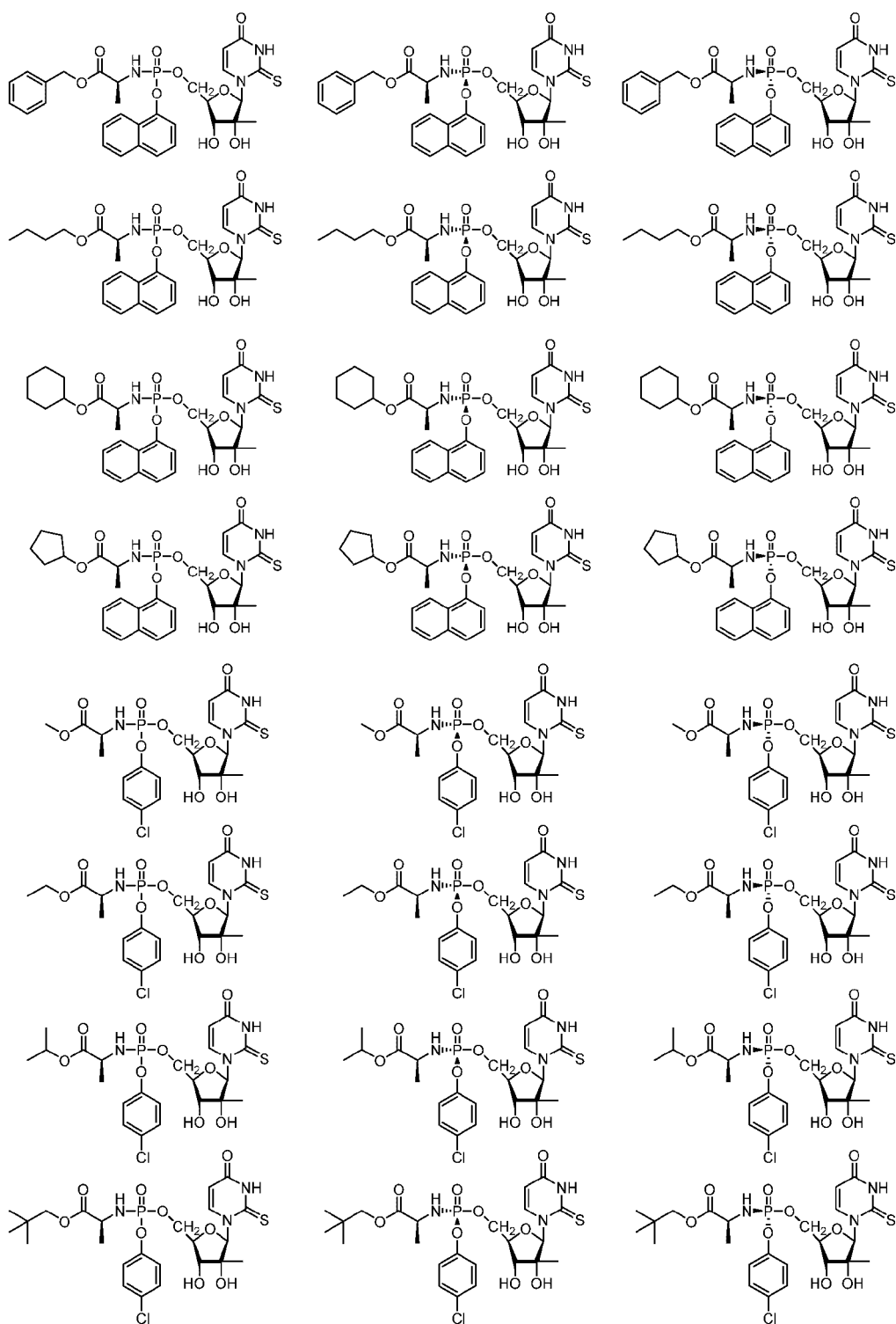


20



30



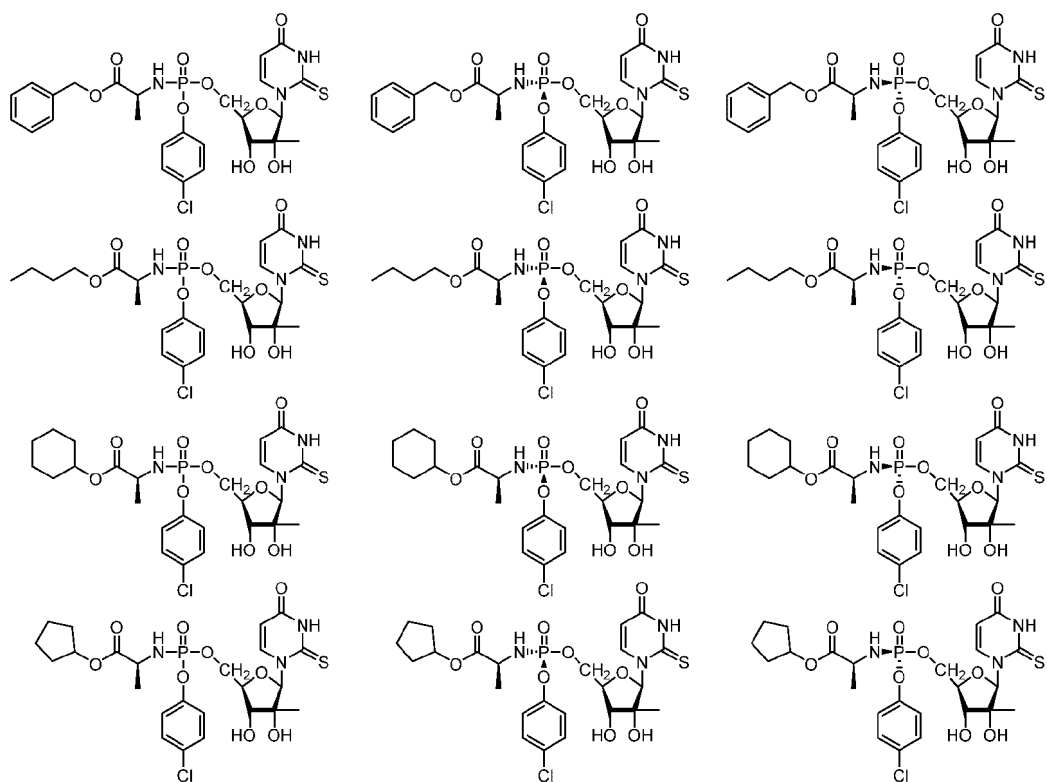


10

20

30

40



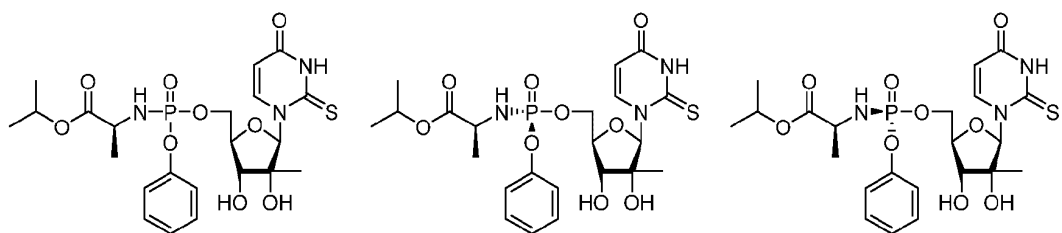
から選択される。

【0236】

より好ましい実施形態において、本発明の化合物は、以下：

【0237】

【化69】



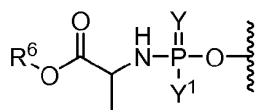
の1つ以上から選択される。

【0238】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はエチニルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0239】

【化70】



であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0240】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0241】

10

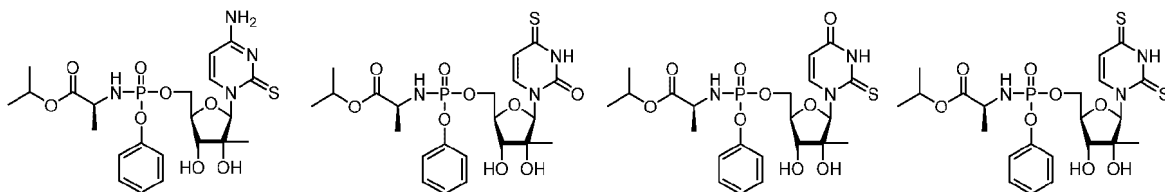
20

30

40

50

【化 7 1】



から選択される。

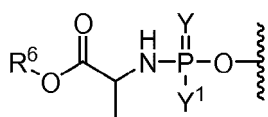
【0 2 4 2】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はモノフルオロメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

10

【0 2 4 3】

【化 7 2】



であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

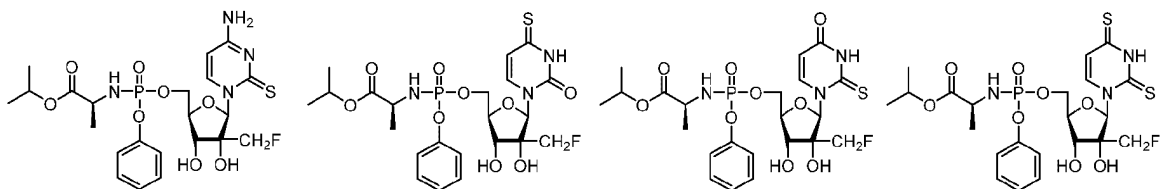
20

【0 2 4 4】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 4 5】

【化 7 3】



30

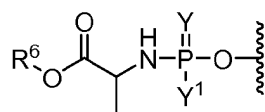
から選択される。

【0 2 4 6】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はHである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0 2 4 7】

【化 7 4】



40

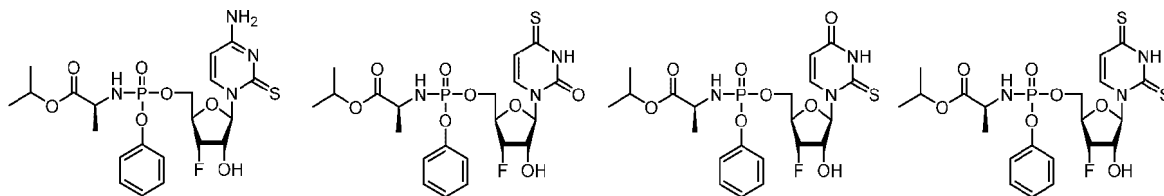
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0 2 4 8】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 4 9】

【化 7 5】



から選択される。

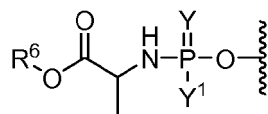
【0 2 5 0】

10

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0 2 5 1】

【化 7 6】



20

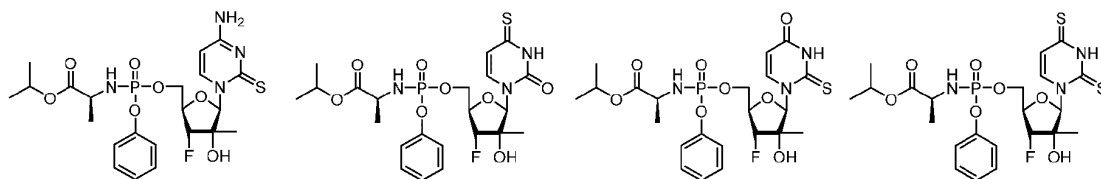
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0 2 5 2】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 5 3】

【化 7 7】



30

から選択される。

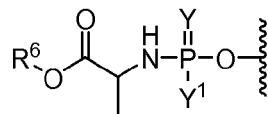
【0 2 5 4】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はエチニルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0 2 5 5】

【化 7 8】

40



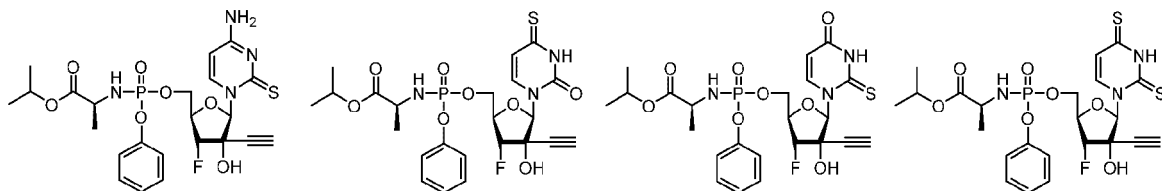
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0 2 5 6】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 5 7】

【化 7 9】



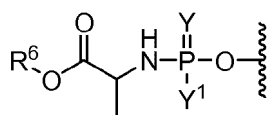
から選択される。

【0258】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{14} はモノフルオロメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0259】

【化 8 0】



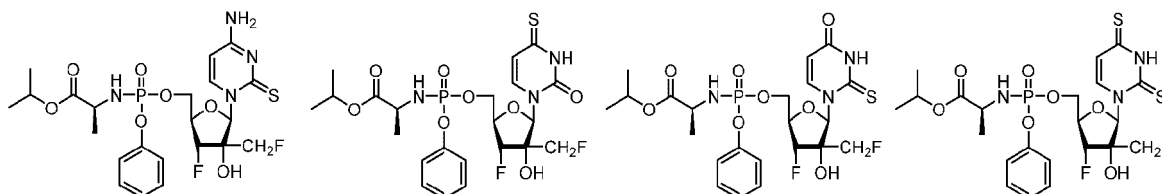
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o -プロピルである。

【0260】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0261】

【化 8 1】



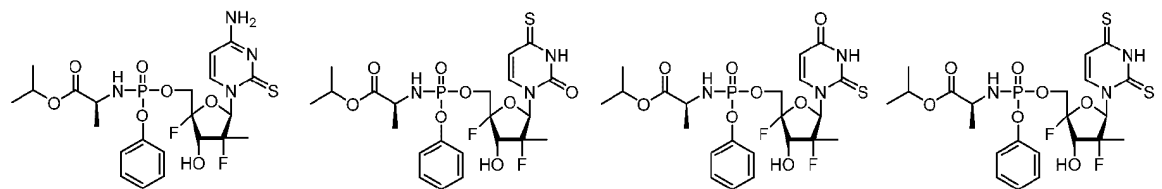
から選択される。

【0262】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0263】

【化 8 2】



から選択される。

【0264】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0265】

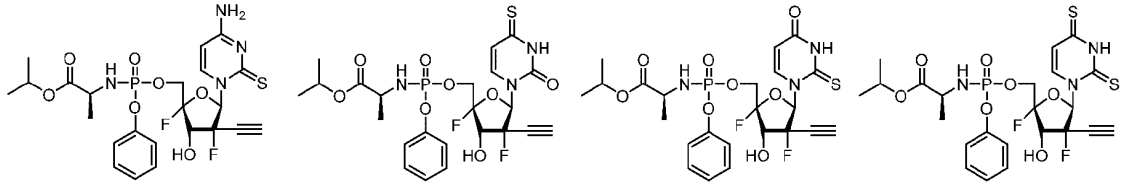
10

20

30

40

【化 8 3】



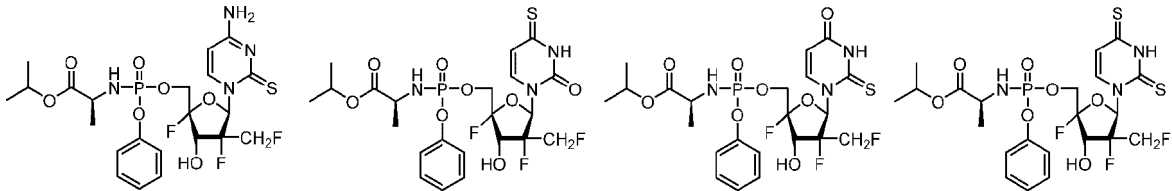
から選択される。

【0 2 6 6】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 6 7】

【化 8 4】



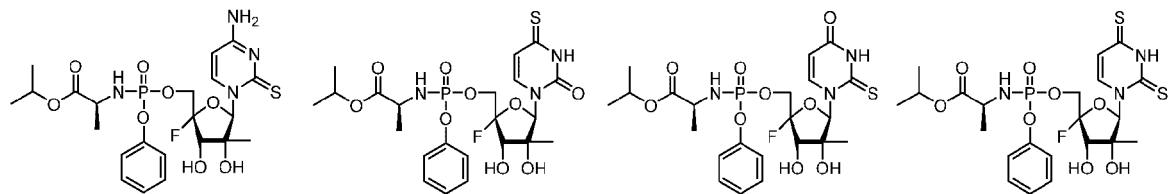
から選択される。

【0 2 6 8】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 6 9】

【化 8 5】



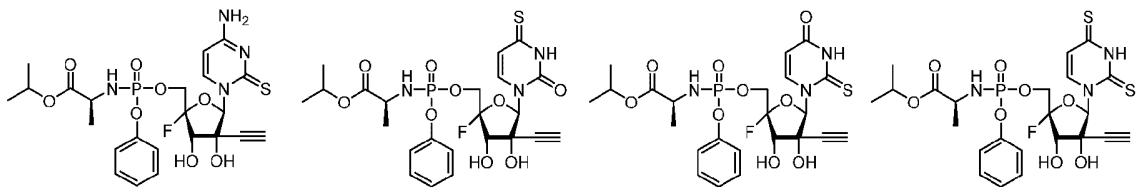
から選択される。

【0 2 7 0】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 7 1】

【化 8 6】



から選択される。

【0 2 7 2】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 2 7 3】

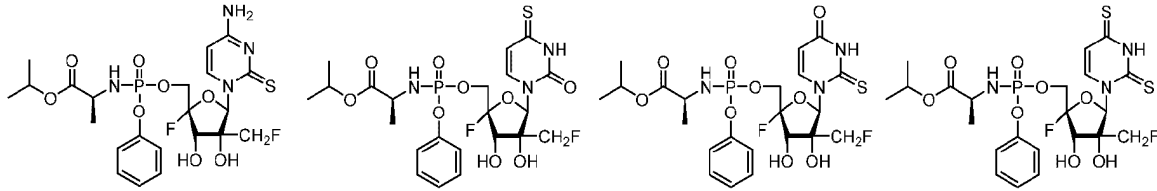
10

20

30

40

【化 8 7】



から選択される。

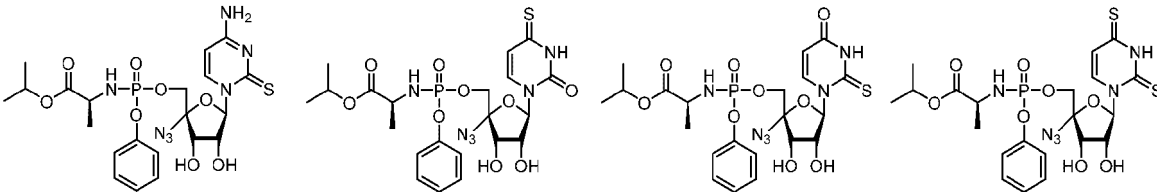
【 0 2 7 4】

例示的な実施形態において、該化合物は、

10

【 0 2 7 5】

【化 8 8】



から選択される。

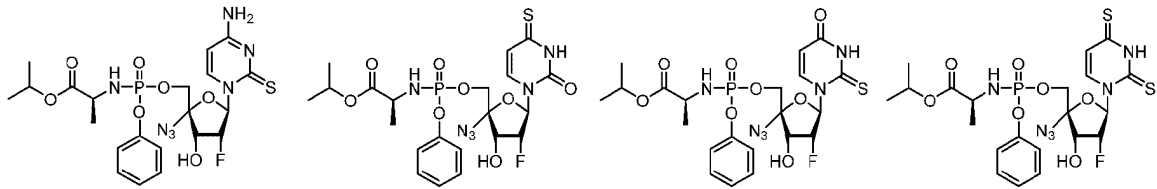
【 0 2 7 6】

20

例示的な実施形態において、該化合物は、

【 0 2 7 7】

【化 8 9】



から選択される。

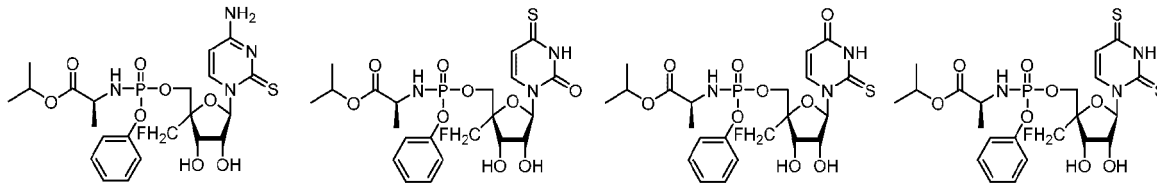
30

【 0 2 7 8】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【 0 2 7 9】

【化 9 0】



から選択される。

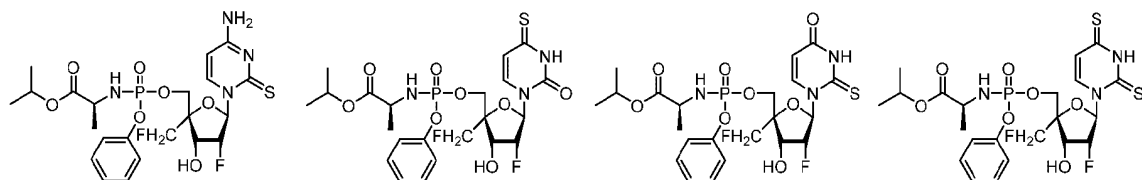
40

【 0 2 8 0】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【 0 2 8 1】

【化 9 1】



から選択される。

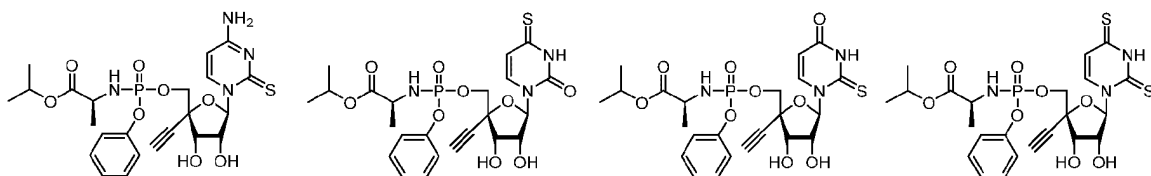
【0282】

例示的な実施形態において、該化合物は、

10

【0283】

【化 9 2】



から選択される。

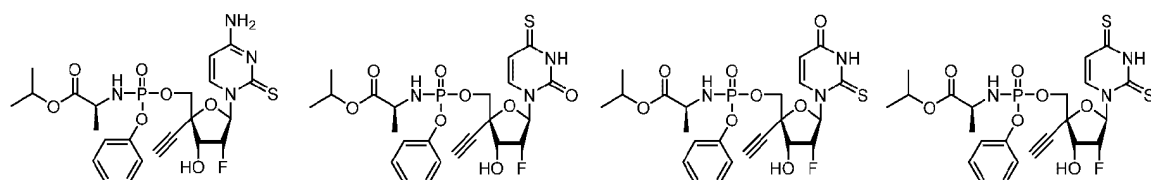
【0284】

例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0285】

【化 9 3】



から選択される。

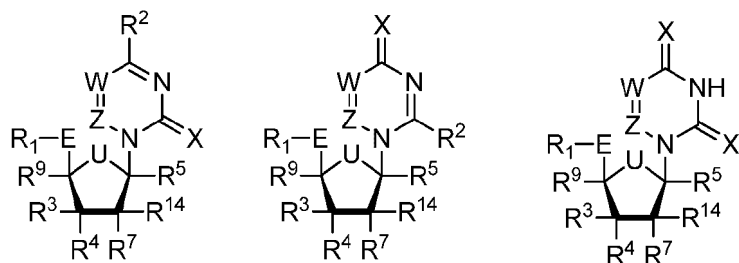
【0286】

ある特定の実施形態において該開示は、以下の式：

30

【0287】

【化 9 4】



式 Ij

式 Ik

式 II

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

E は、 CD_2 であり；

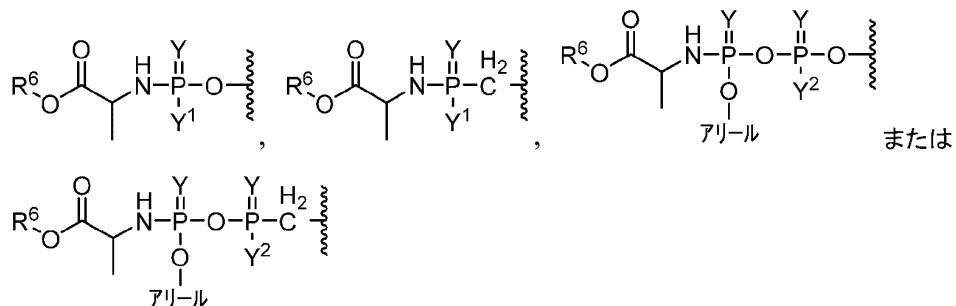
U は、O または S であり；

 R^5 は、H または D であり； R^1 は、式：

【0288】

40

【化 9 5】



10

の 1 つであり、

Y は、O または S であり；

Y^1 は、O アリールまたは $BH_3^- M^+$ であり、

Y^2 は、OH または $BH_3^- M^+$ であり；

各 X は、独立して、O、S、NH、 NR^8 、NHOH、 $NR^8 OH$ 、 $NHOR^8$ または $NR^8 OR^8$ であり；

R^2 は、OH、SH、 NH_2 、 OR^8 、 SR^8 、 NHR^8 、NHOH、 $NR^8 OH$ 、 $NHOR^8$ または $NR^8 OR^8$ であり；

ここで、式 I j および I k において、X の 1 つは S であるもしくは R^2 は SR^8 であり、または X は S であるおよび R^2 は SR^8 である両方であり；

20

ここで、式 I l において、少なくとも 1 つの X は S であり；

W は、CH、N または CR^8 であり；

Z は、CH、N または CR^8 であり；

R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^9 および R^{1-4} は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または 1 つ以上の同一であるもしくは異なる R^{10} で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

各 R^{10} は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

30

アリールは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、芳香族、複素芳香族、4-置換フェニル、4-クロロフェニル、4-ブromoフェニルであり；

R^8 は、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1 つ以上の同一であるまたは異なる R^{10} で置換されてもよい C_{1-22} アルキルであり；

R^6 は、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで各 R^6 は、1 つ以上の同一であるまたは異なる R^{10} で置換されてもよい。

40

【0289】

ある特定の実施形態において、U は S であり、Y および Z は CH である。

【0290】

他の実施形態において、U は O であり、Y および Z は CH である。

【0291】

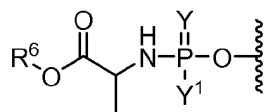
一実施形態において、 R^5 は H である。別の実施形態において、 R^3 は H である。なお

50

別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0292】

【化96】



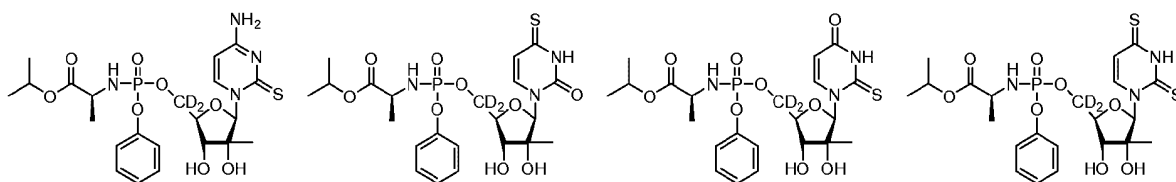
であり、式中、YはOであり、 Y^1 はフェノキシであり、 R^6 はi s o-プロピルである 10

【0293】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0294】

【化97】



20

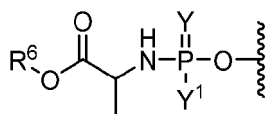
から選択される。

【0295】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。なお別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。別の実施形態において、 R^{1-4} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、

【0296】

【化98】



30

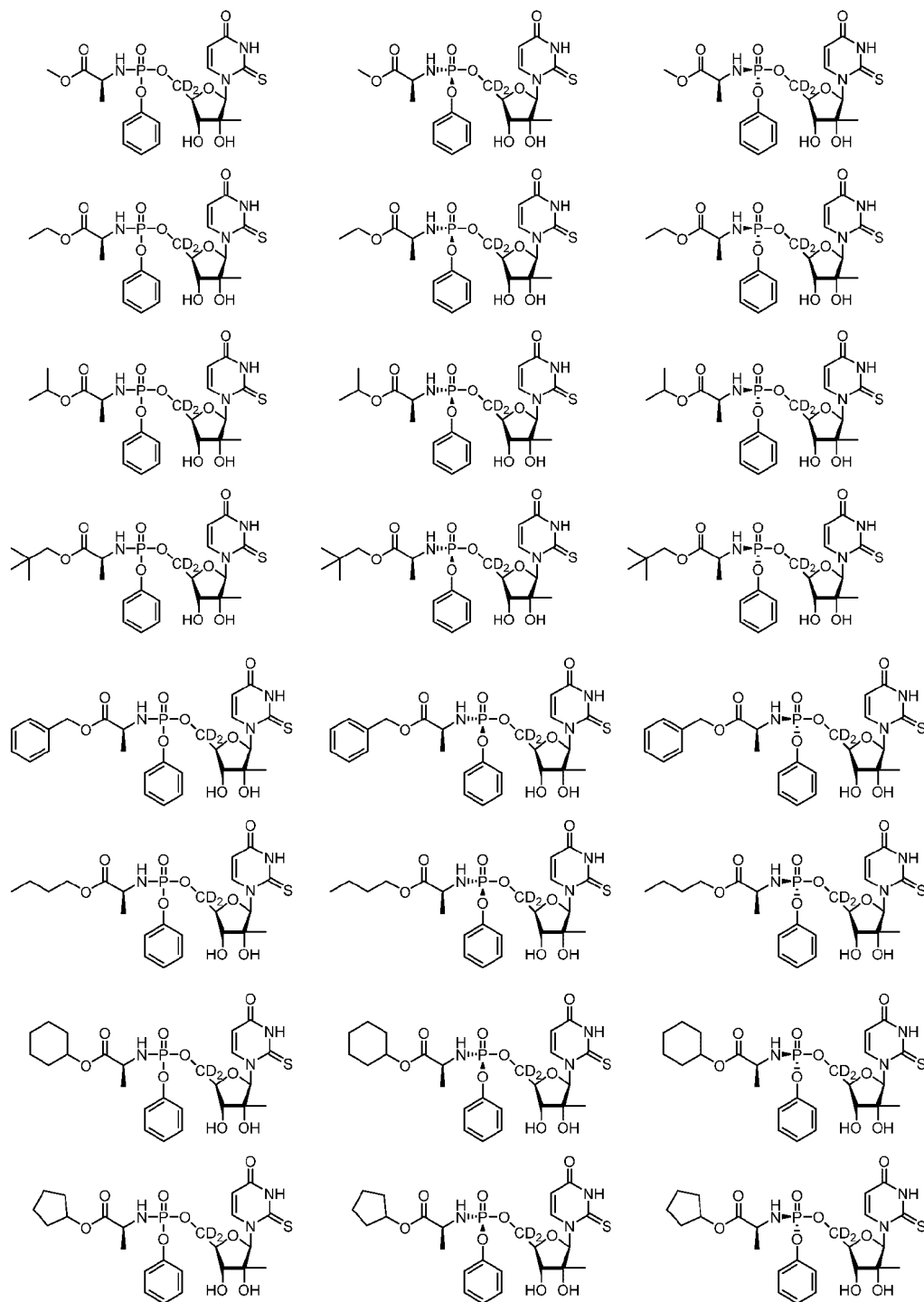
であり、ここでYはOであり、 Y^1 はO-アリールである。

【0297】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0298】

【化 9 9】

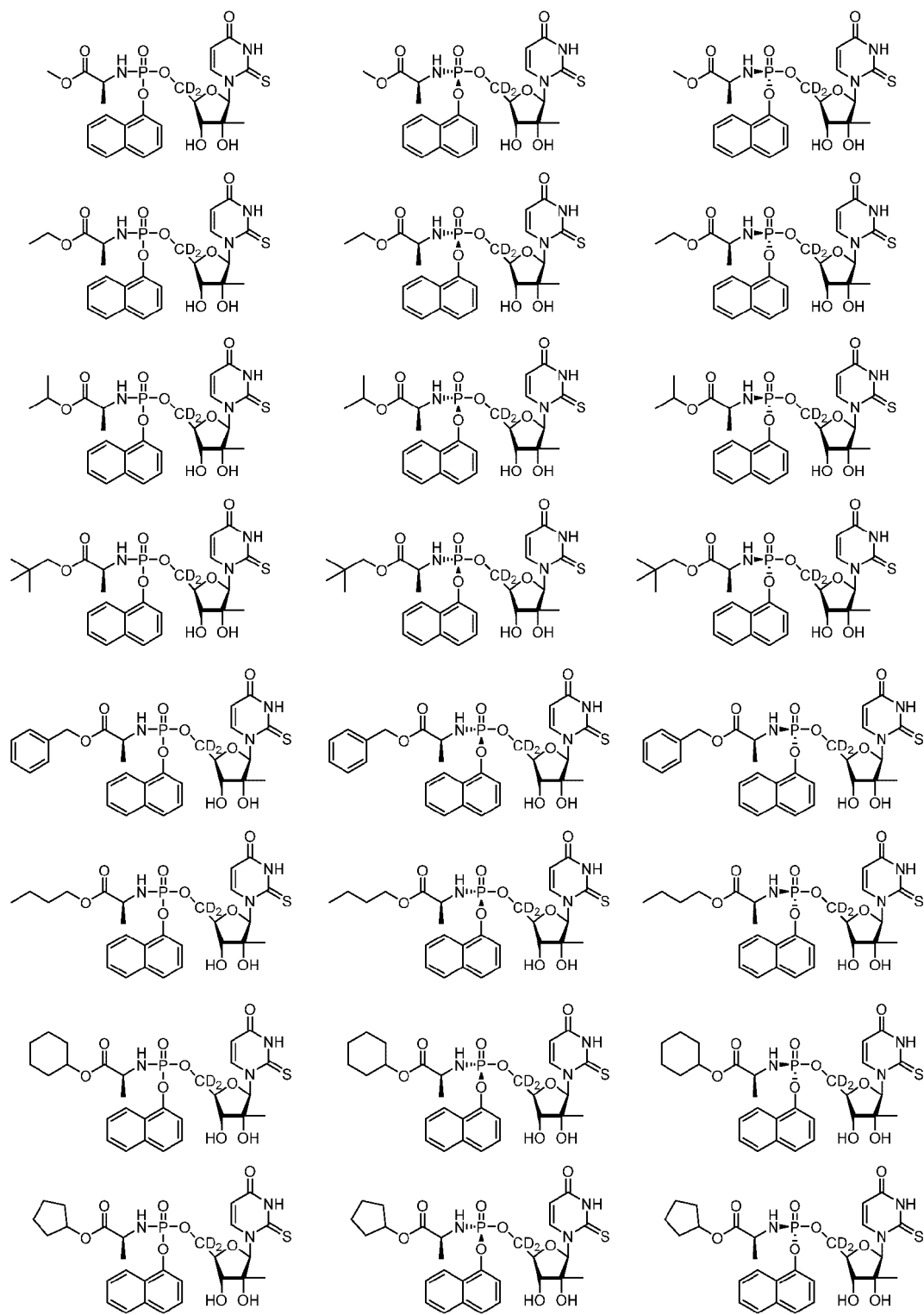


10

20

30

40

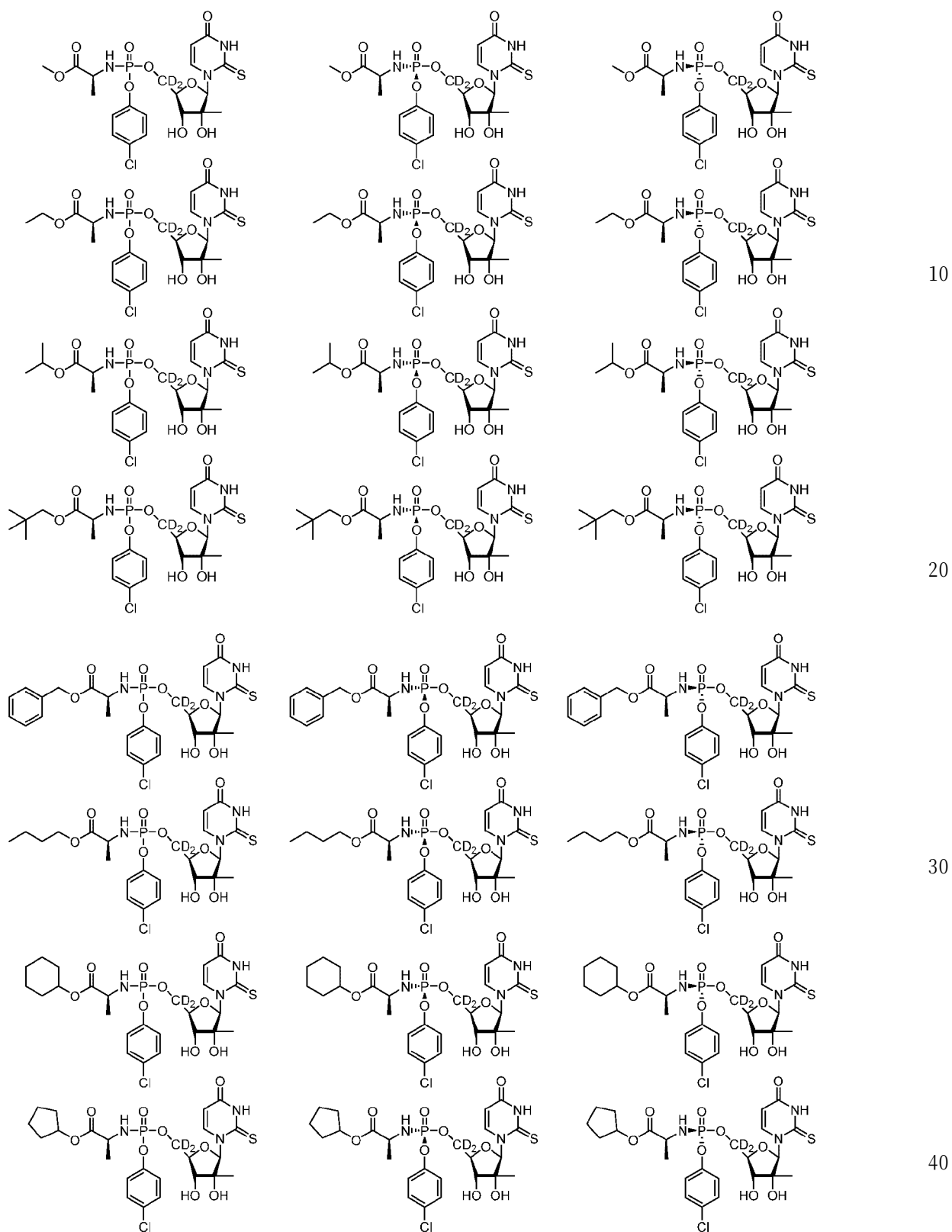


10

20

30

40



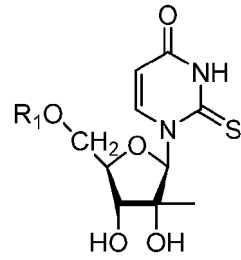
から選択される。

【0299】

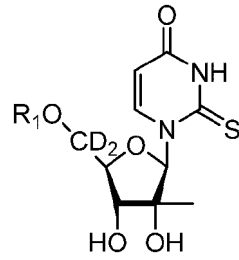
好ましい実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドまたこの医薬として許容される塩は、以下の構造：

【0300】

【化 1 0 0】



式 Im



式 In

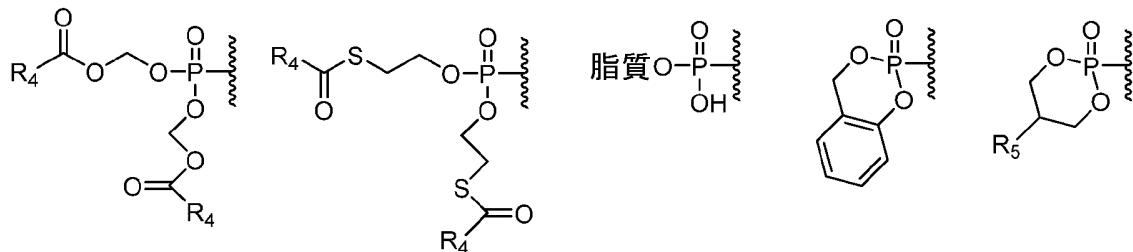
10

を有し、式中、

 R_1 は、以下：

【0 3 0 1】

【化 1 0 1】



20

の 1 つから選択され、

R_4 は、 C_{1-22} アルコキシ、または C_{1-22} アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

R_5 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、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、または置換ヘテロアリールである。

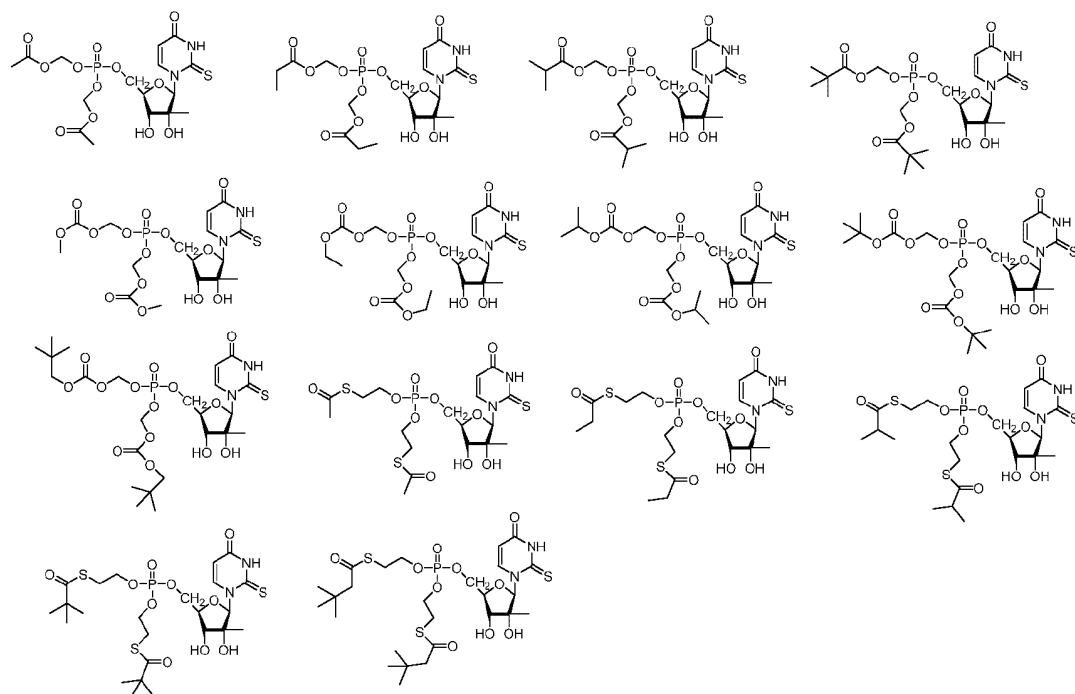
【0 3 0 2】

例示される実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドまたはこの医薬として許容される塩は、以下の構造：

30

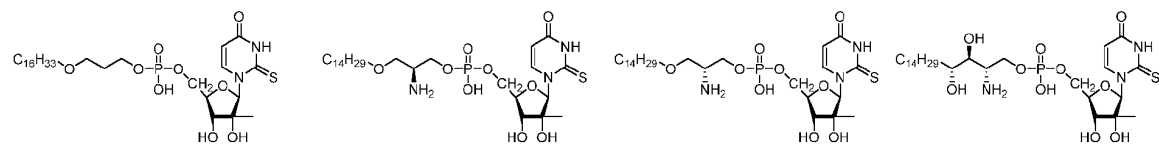
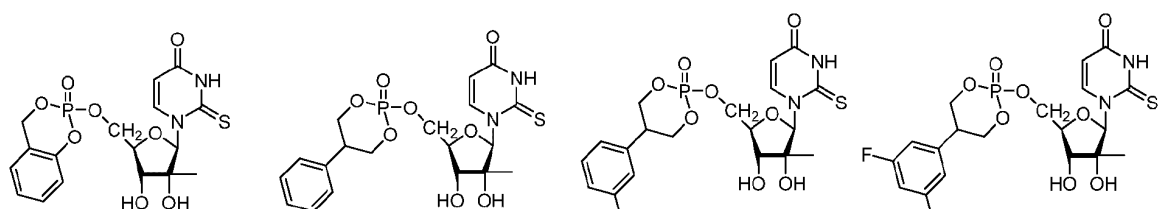
【0 3 0 3】

【化 1 0 2】

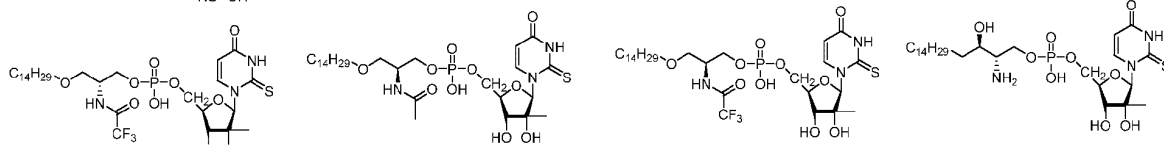
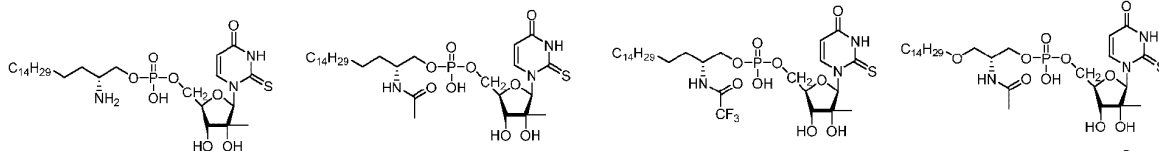


10

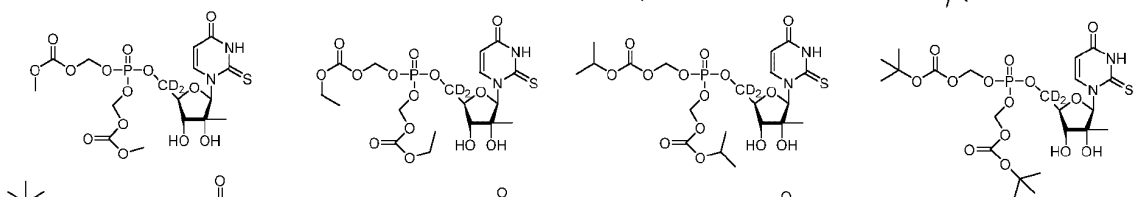
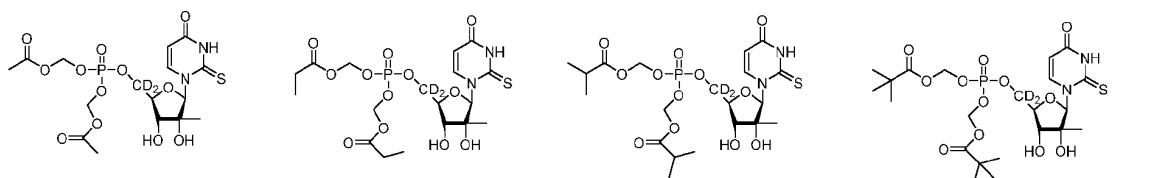
20



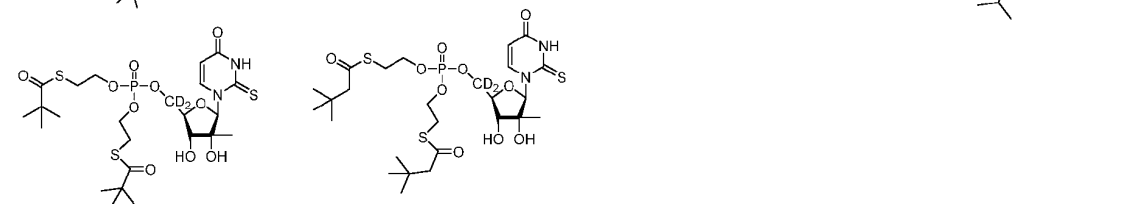
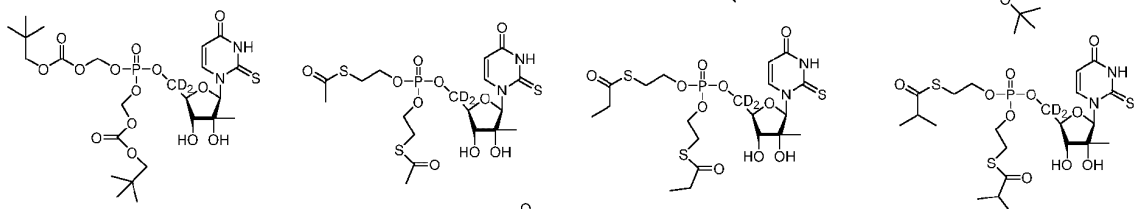
10



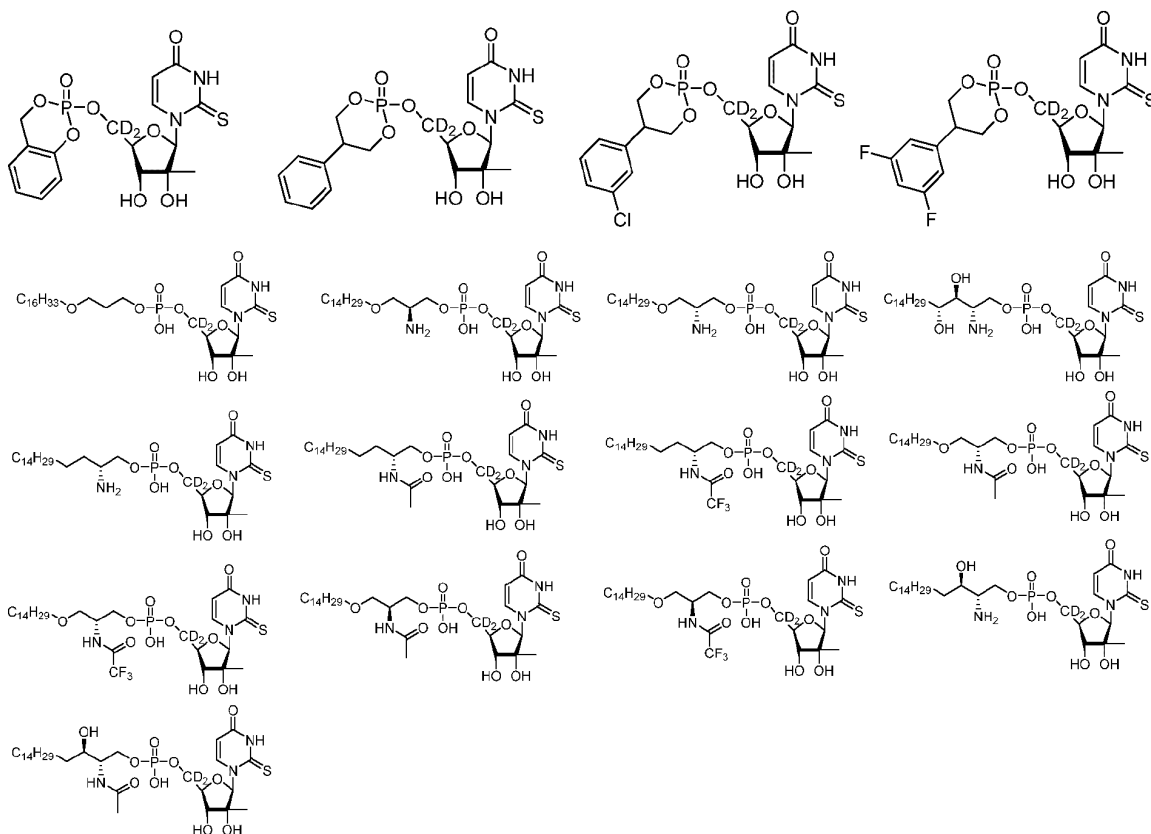
20



30



40



10

20

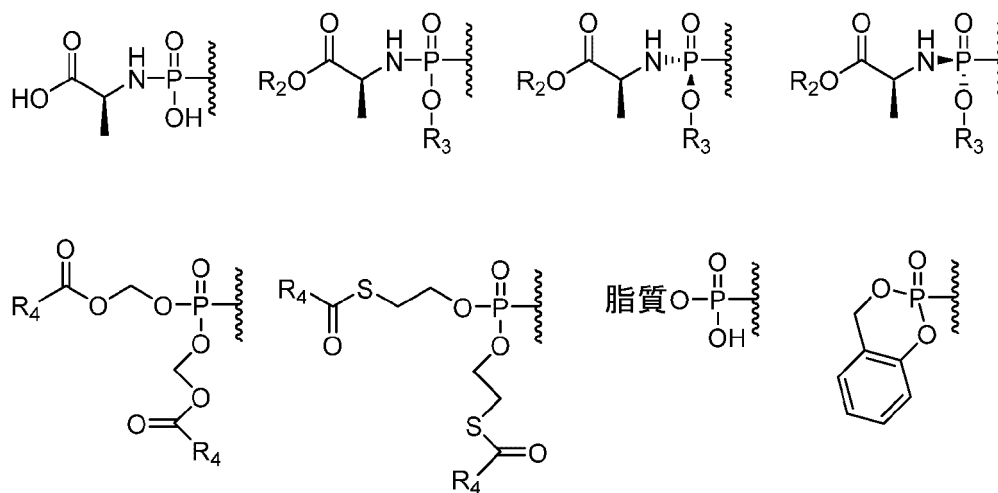
を有する。

【0304】

他の実施形態において、式 I m または I n の R_1 は、以下：

【0305】

【化103】



30

40

の1つから選択され、式中、

R_2 は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

R_3 は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

R_4 は、 C_{1-22} アルコキシ、または C_{1-22} アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

R_5 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、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、アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

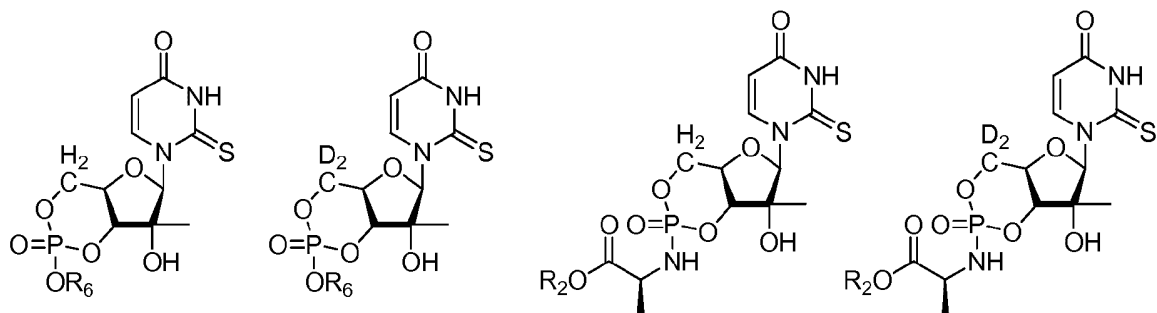
【0306】

50

好ましい実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドまたはこの医薬として許容される塩は、以下の構造：

【0307】

【化104】



10

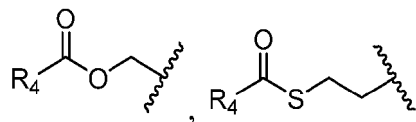
を有し、

R_2 は、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、分岐アルキル、またはシクロアルキルから選択され；

R_6 は、脂質、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、分岐アルキル、ピバロイルオキシメチル、シクロアルキルであり、または

【0308】

【化105】



20

から選択され、

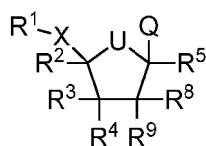
式中、 R_4 は、 C_{1-22} アルコキシ、または C_{1-22} アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシである。

【0309】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0310】

【化106】



式 10

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

U は、O または S であり；

X は、O、 CH_2 または CD_2 であり；

R^5 は、H または D であり；

Q は、少なくとも 1 つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている 2 個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここで Q は、1 つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルで置換されてもよく；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 および R^9 は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または 1 つ以上の同一であるもしくは異なる R^{10} で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

40

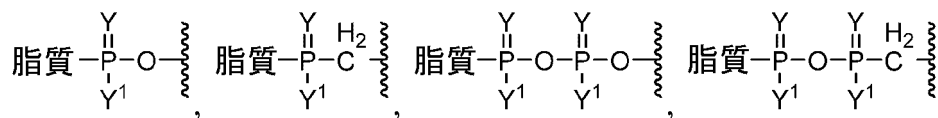
50

各 R^{10} は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

R^1 は、式：

【0311】

【化107】



10

の1つであり、

Y は、O または S であり；

Y^1 は、OH または BH_3-M^+ であり；

脂質は、本明細書に記載されている通りである。

【0312】

ある特定の実施形態において、Qヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ7置換プリン-6-チオンから選択される。

20

【0313】

好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および/または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および/または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

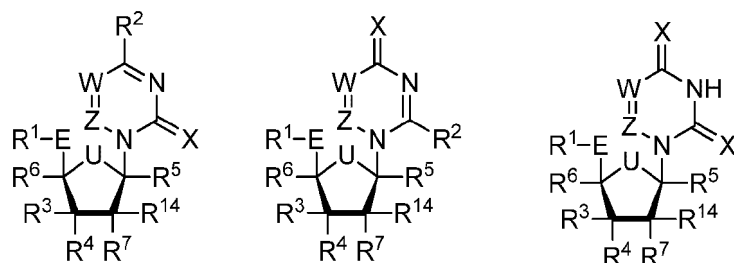
30

【0314】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0315】

【化108】



式 Ip

式 Iq

式 Ir

40

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

R^5 は、H または D であり；

U は、O または S であり；

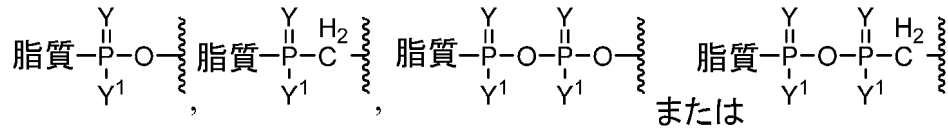
E は、 CH_2 または CD_2 であり；

R^1 は、式：

【0316】

50

【化 1 0 9】



の 1 つであり、

Y は、O または S であり；

Y¹ は、OH または BH₃ - M⁺ であり；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

各 X は、独立して、O、S、NH、NR⁸、NHOH、NR⁸OH、NHOR⁸ または NR⁸OR⁸ であり； 10

R² は、OH、SH、NH₂、OR⁸、SR⁸、NHR⁸、NHOH、NR⁸OH、NHOR⁸ または NR⁸OR⁸ であり；

ここで、式 I p および I q において、X は S であるもしくは R² は SR⁸ である一方、または X は S であるおよび R² は SR⁸ である両方であり；

ここで、式 I r において、少なくとも 1 つの X は S であり；

W は、CH、N または CR⁸ であり；

Z は、CH、N または CR⁸ であり；

R⁸ は、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1 つ以上の同一であるまたは異なる R¹⁰ で置換されてもよい C₁₋₂₂ アルキルであり； 20

R³、R⁴、R⁶、R⁷ および R¹⁴ は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂ アルキル、C₂₋₂₂ アルケニル、C₂₋₂₂ アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂ アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または 1 つ以上の同一であるもしくは異なる R¹⁰ で置換されてもよい C₁₋₂₂ アルキルから選択され；

各 R¹⁰ は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。 30

【0 3 1 7】

ある特定の実施形態において、U は S であり、Y および Z は CH である。

【0 3 1 8】

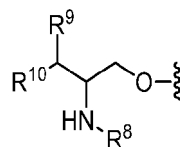
他の実施形態において、U は O であり、Y および Z は CH である。

【0 3 1 9】

ある特定の実施形態において、脂質は、式：

【0 3 2 0】

【化 1 1 0】



を有するスフィンゴ脂質であり、式中、

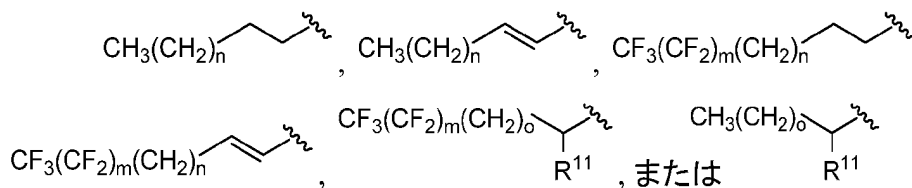
スフィンゴ脂質の R⁸ は、水素、アルキル、C(=O)R¹²、C(=O)OR¹² または C(=O)NHR¹² であり；

スフィンゴ脂質の R⁹ は、水素、フルオロ、OR¹²、OC(=O)R¹²、OC(=O)OR¹² または OC(=O)NHR¹² であり； 50

スフィンゴ脂質の R¹⁰ は、1 つ以上のハロゲンもしくはヒドロキシで置換されてもよい 6 個超および 22 個未満の炭素の飽和もしくは不飽和アルキル鎖、または以下の式：

【 0 3 2 1 】

【化 1 1 1】

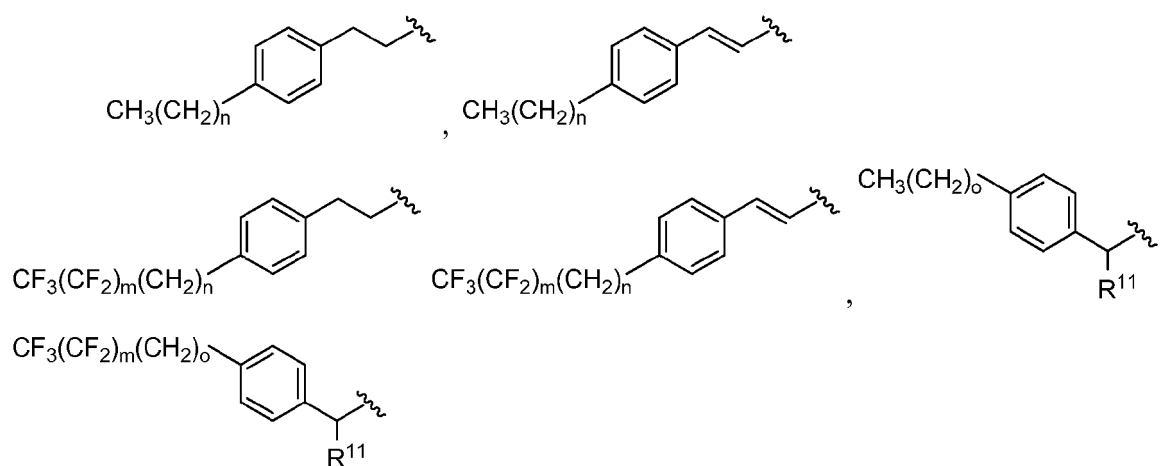


10

(n は、 8 から 1 4 もしくは 8 以下から 1 4 以下であり、 o は、 9 から 1 5 もしくは 9 以下から 1 5 以下であり、 m および n の合計は、 8 から 1 4 もしくは 8 以下から 1 4 以下であり、 m および o の合計は、 9 から 1 5 もしくは 9 以下から 1 5 以下である。) ； もしくは

【 0 3 2 2 】

【化 1 1 2】



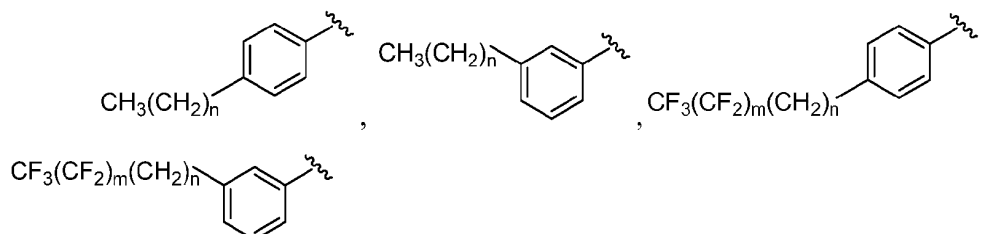
20

(n は、4 から 10 もしくは 4 以下から 10 以下であり、o は、5 から 11 もしくは 5 以下から 11 以下であり、m および n の合計は、4 から 10 もしくは 4 以下から 10 以下であり、m および o の合計は、5 から 11 もしくは 5 以下から 11 以下である。) ; もしくは

30

【 0 3 2 3 】

【化 1 1 3】



40

(n は、6から12もしくは6以下から12以下であり、 m および n の合計は、6から12であるもしくは n は6以下から12以下である。)

の構造であり；

スフィンゴ脂質の R^{11} は、 OR^{12} 、 $OC(=O)R^{12}$ 、 $OC(=O)OR^{12}$ または $OC(=O)NHR^{12}$ であり；

スフィンゴ脂質の R^{1 2} は、水素、分岐もしくは直鎖 C_{1 - 12} アルキル、C_{13 - 22} アルキル、シクロアルキル、またはベンジルもしくはフェニルから選択されるアリール

50

であり、ここで、アリールは、1つ以上の同一であるまたは異なる $R^{1\ 3}$ で置換されてもよく；

スフィンゴ脂質の $R^{1\ 3}$ は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルである。

10

【0324】

ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質の $R^{1\ 2}$ は、H、アルキル、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、シクロアルキル、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、ベンジル、フェニル、一置換フェニル、二置換フェニル、三置換フェニル、または飽和もしくは不飽和 $C_{12}-C_{19}$ 長鎖アルキルである。

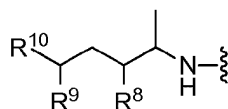
20

【0325】

ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質は、式：

【0326】

【化114】



を有し、式中、

スフィンゴ脂質の R^8 は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、 $OR^{1\ 2}$ 、 $OC(=O)R^{1\ 2}$ 、 $OC(=O)OR^{1\ 2}$ または $OC(=O)NHR^{1\ 2}$ であり；

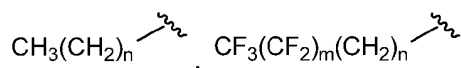
30

スフィンゴ脂質の R^9 は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、 $OR^{1\ 2}$ 、 $OC(=O)R^{1\ 2}$ 、 $OC(=O)OR^{1\ 2}$ または $OC(=O)NHR^{1\ 2}$ であり；

スフィンゴ脂質の R^{10} は、1つ以上のハロゲンで置換されてもよい6個超および22個未満の炭素の飽和もしくは不飽和アルキル鎖、または以下の式：

【0327】

【化115】



(nは、8から14もしくは8以下から14以下であり、mおよびnの合計は、8から14もしくは8以下から14以下である。)

40

の構造であり；

スフィンゴ脂質の $R^{1\ 2}$ は、水素、分岐または直鎖 C_{1-12} アルキル、 C_{13-22} アルキル、シクロアルキル、またはベンジルもしくはフェニルから選択されるアリールであり、ここでアリールは、1つ以上の同一であるまたは異なる $R^{1\ 3}$ で置換されてもよく；

スフィンゴ脂質の $R^{1\ 3}$ は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチル

50

アミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルである。

【0328】

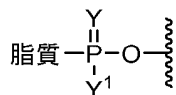
ある特定の実施形態において、スフィンゴ脂質の R^{12} は、H、アルキル、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、フェニル、一置換フェニル、二置換フェニル、三置換フェニル、または飽和もしくは不飽和 $C_{12}-C_{19}$ 長鎖アルキルである。

【0329】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。また別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^{14} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^3 は水素である。別の実施形態において、 R^1 は、

【0330】

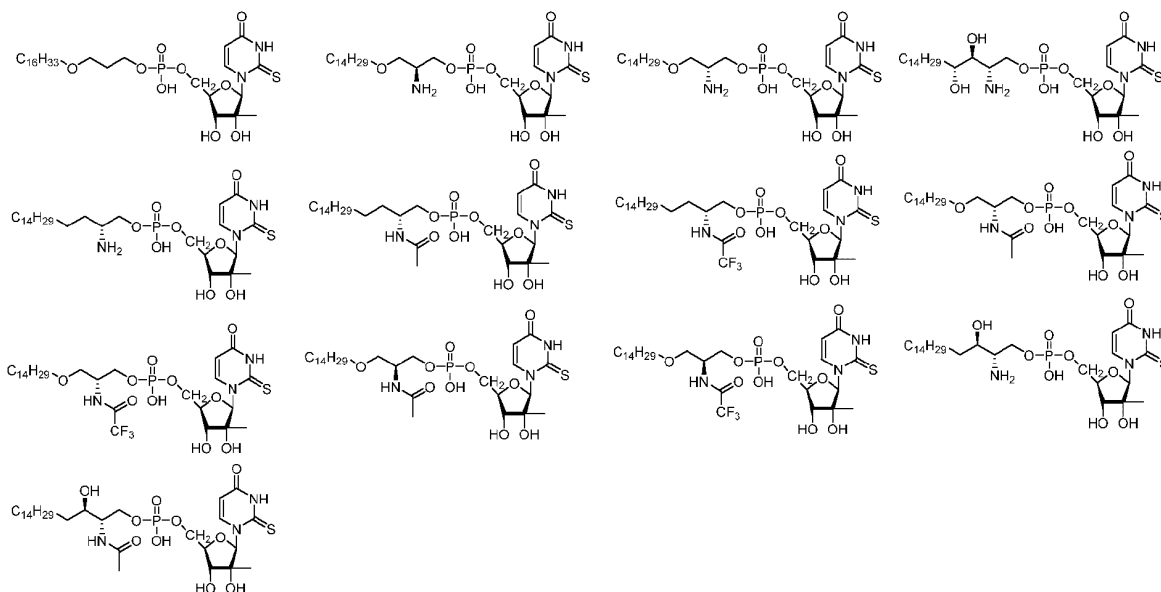
【化116】



であり、ここでYはOであり、 Y^1 は-OHであり、脂質はスフィンゴ脂質である。別の実施形態において、Eは CH_2 である。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0331】

【化117】



から選択される。

【0332】

一実施形態において、 R^5 はHである。別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。また別の実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。なお別の実施形態において、 R^{14} はメチルである。さらなる実施形態において、 R^3 は水素である。別の実施形態において、 R^1 は、

【0333】

10

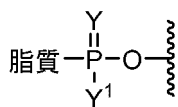
20

30

40

50

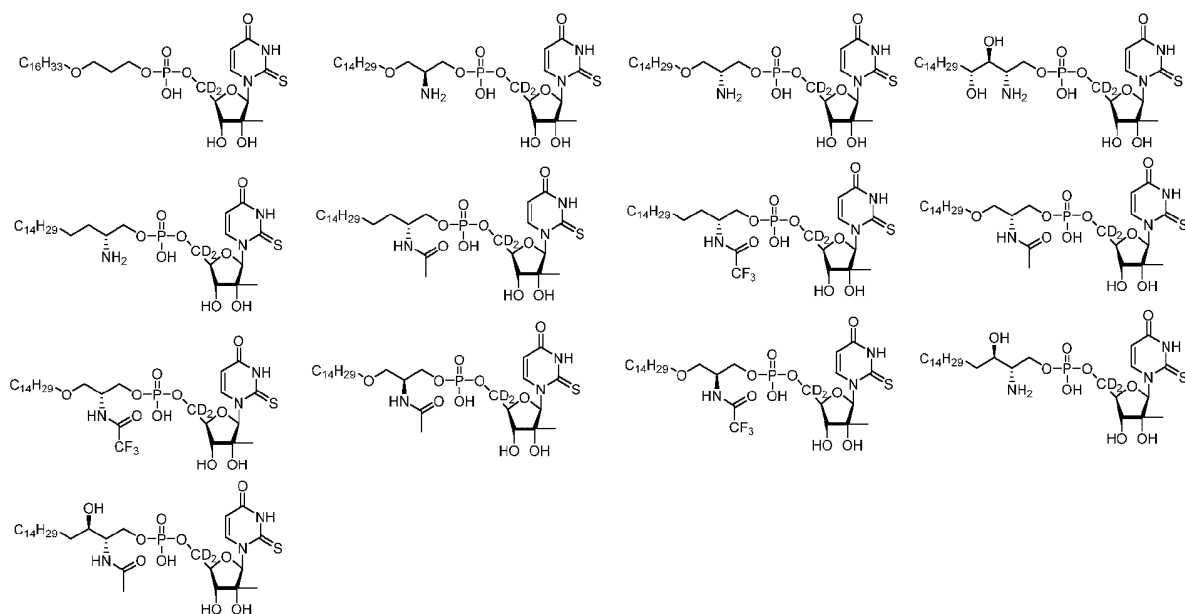
【化 1 1 8】



であり、ここで Y は O であり、Y¹ は -OH であり、脂質はスフィンゴ脂質である。別の実施形態において、E は CD₂ である。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 3 3 4】

【化 1 1 9】



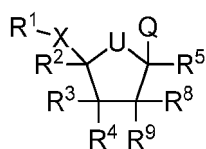
から選択される。

【0 3 3 5】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0 3 3 6】

【化 1 2 0】



式 Is

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

U は、O または S であり；

X は、CH₂ または CD₂ であり；

R⁵ は、H または D であり；

R¹ は、ヒドロキシルであり；

Q は、少なくとも 1 つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている 2 個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここで Q は、1 つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲン、またはシクロアルキルで置換されてもよく；

R²、R³、R⁴、R⁸ および R⁹ は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂ アルキル、C₂₋₂₂ アルケニル、C₂₋₂₂ アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂ アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または 1 つ以上の同一であるもしくは異なる R¹⁰ で置換されてもよい C₁₋₂₂ アルキルから選

10

20

30

40

50

択され；

各 R^{10} は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。

【0337】

ある特定の実施形態において、Qヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロ
10
ピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ-7置換プリン-6-チオンから選択される。

【0338】

好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および/または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および/または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジン
20
である。

【0339】

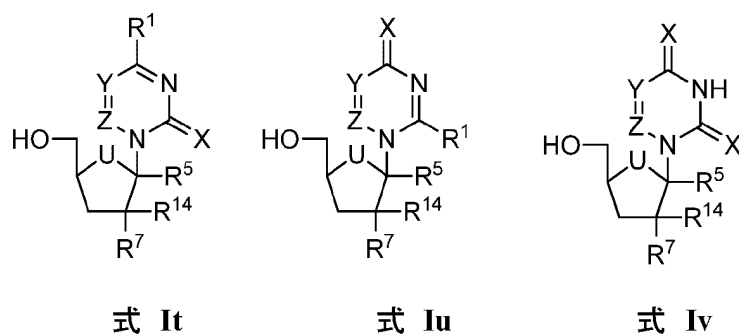
ある特定の実施形態において、 R^8 および R^9 は、H、フルオロ、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アセチレニル、エチル、ビニルおよびシアノから選択される。

【0340】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0341】

【化121】



の化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、

R^5 は、HまたはDであり；

Uは、OまたはSであり；

各Xは、独立して、O、S、NH、 NR^8 、 $NHOH$ 、 NR^8OH 、 $NHOR^8$ または
40
 NR^8OR^8 であり；

R^1 は、OH、SH、 NH_2 、 OR^8 、 SR^8 、 NHR^8 、 $NHOH$ 、 NR^8OH 、 $NHOR^8$ または
 NR^8OR^8 であり；

ここで、式ItおよびIuにおいて、XがSであるもしくは R^1 が SR^8 である一方、またはXがSであるおよび R^1 が SR^8 である両方であり；

ここで、式Ivにおいて、少なくとも1つのXはSであり；

Yは、CH、Nまたは CR^8 であり；

Zは、CH、Nまたは CR^8 であり；

R^7 および R^{14} は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なる R^{10} で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

各 R^8 は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{10} で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

各 R^{10} は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。

10

【0342】

ある特定の実施形態において、UはSであり、YおよびZはCHである。

【0343】

他の実施形態において、UはOであり、YおよびZはCHである。

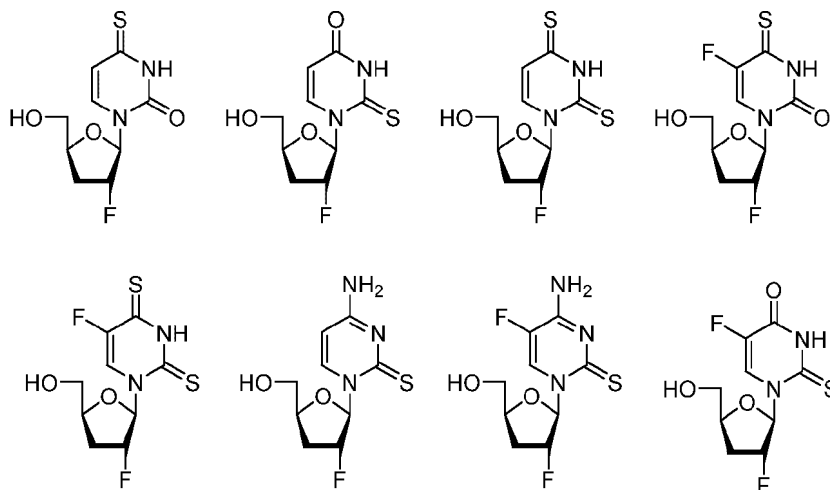
【0344】

ある特定の実施形態において、 R^5 はHである。他の実施形態において、 R^7 はFであり、 R^{14} はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0345】

【化122】



30

から選択される。

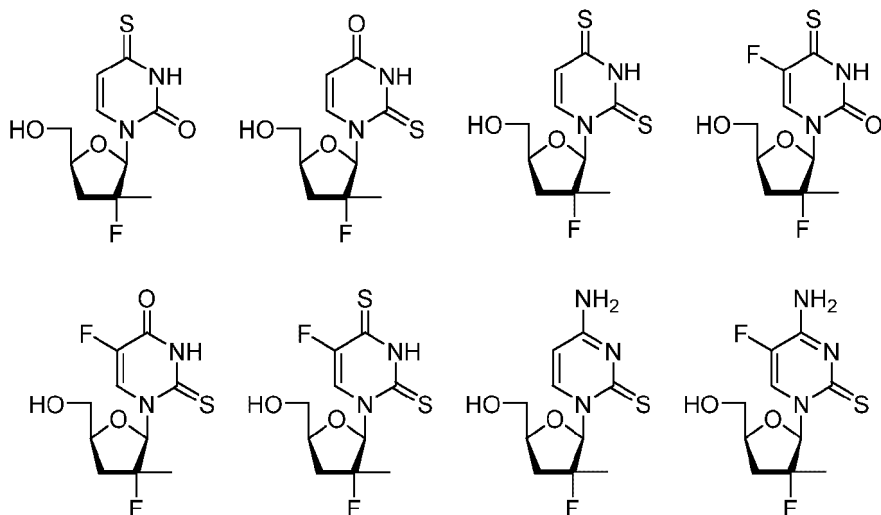
【0346】

ある特定の実施形態において、 R^5 はHである。他の実施形態において、 R^7 はFであり、 R^{14} はメチルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0347】

【化 1 2 3】



10

から選択される。

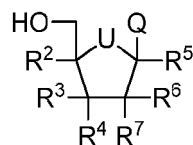
【0 3 4 8】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0 3 4 9】

【化 1 2 4】

20



式 Iw

の化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

Uは、OまたはSであり；

Qは、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換されてもよく；

30

R²、R³、R⁴、R⁶およびR⁷は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なるR⁹で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルから選択され；

各R⁹は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

40

R⁵はHまたはDである。

【0 3 5 0】

ある特定の実施形態において、Qヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ-7置換プリン-6-チオンから選択される。

50

【0351】

好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

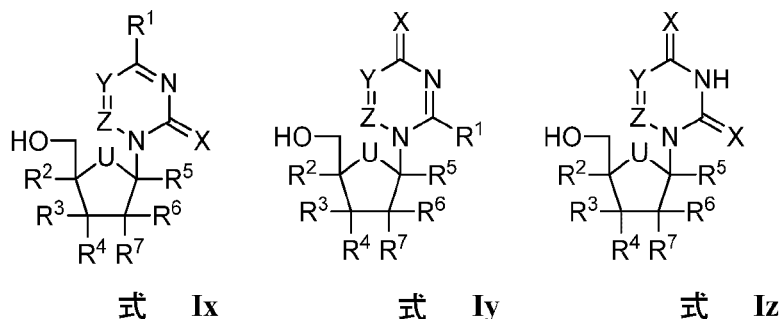
【0352】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0353】

【化125】

10



の1つの化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

20

Uは、OまたはSであり；

R⁵は、HまたはDであり；

各Xは、独立して、O、S、NH、NR⁸、NHOH、NR⁸OH、NHOR⁸またはNR⁸OR⁸であり；

R¹は、OH、SH、NH₂、OR⁸、SR⁸、NHR⁸、NHOH、NR⁸OH、NHOR⁸またはNR⁸OR⁸であり；

ここで、式IxおよびIyにおいて、XがSであるもしくはR¹がSR⁸である一方、またはXがSであるおよびR¹がSR⁸である両方であり；

ここで、式Izにおいて、少なくとも1つのXはSであり；

Yは、CH、NまたはCR⁸であり；

30

Zは、CH、NまたはCR⁸であり；

R²、R³、R⁴、R⁶およびR⁷は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なるR⁹で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルから選択され；

各R⁸は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR⁹で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルから選択され；

40

各R⁹は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。

【0354】

ある特定の実施形態において、UはSであり、YおよびZはCHである。

【0355】

他の実施形態において、UはOであり、YおよびZはCHである。

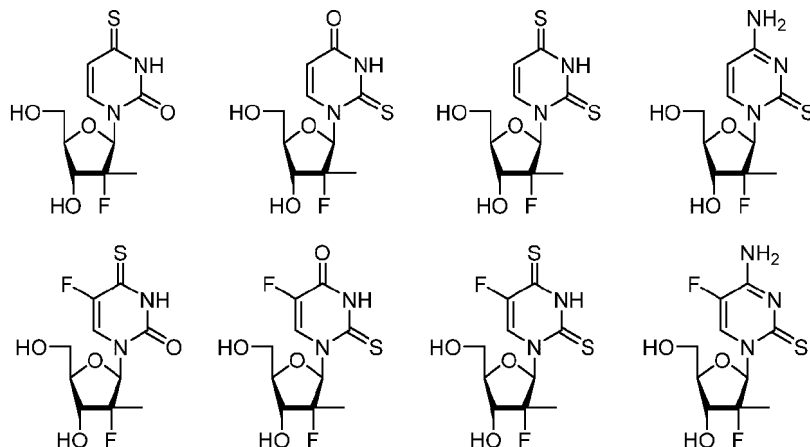
【0356】

50

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0357】

【化126】



10

からなる群から選択される。

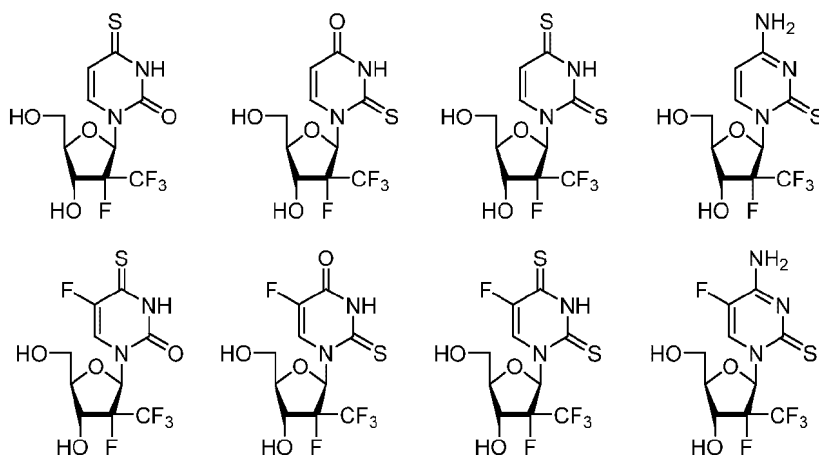
20

【0358】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はトリフルオロメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0359】

【化127】



30

からなる群から選択される。

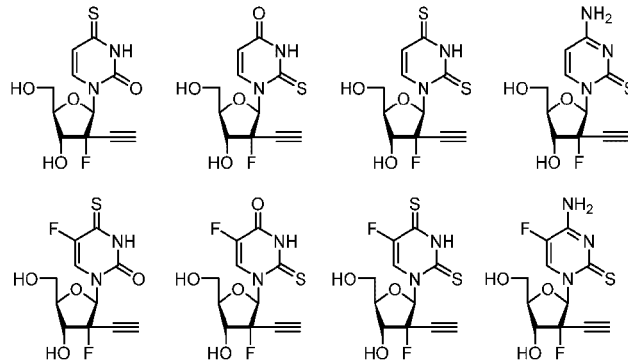
40

【0360】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ である。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0361】

【化 1 2 8】



10

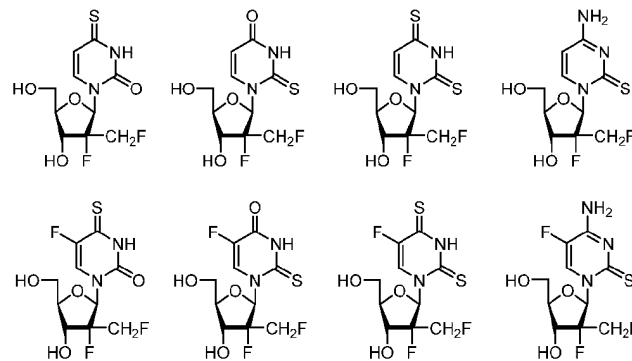
からなる群から選択される。

【0 3 6 2】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。またさらなる別の実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 3 6 3】

【化 1 2 9】



20

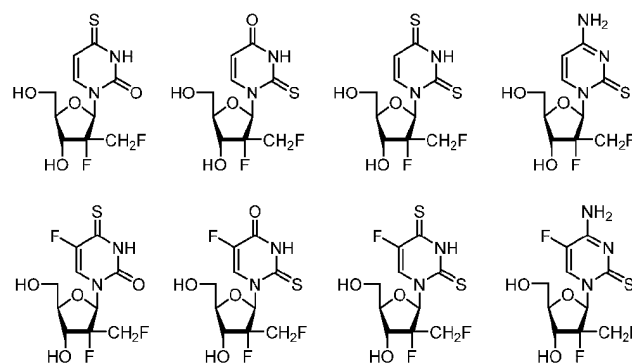
からなる群から選択される。

【0 3 6 4】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はHである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はHである。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 3 6 5】

【化 1 3 0】



30

からなる群から選択される。

【0 3 6 6】

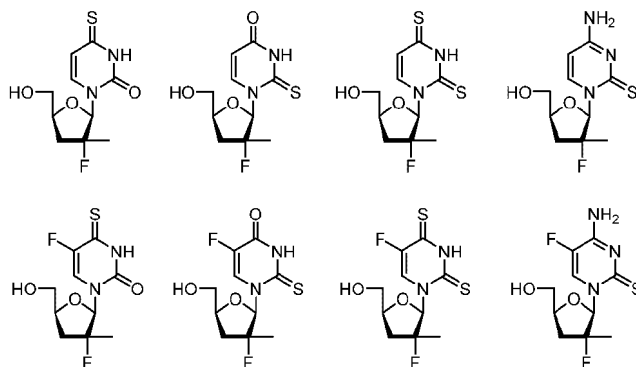
40

50

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はHである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0367】

【化131】



10

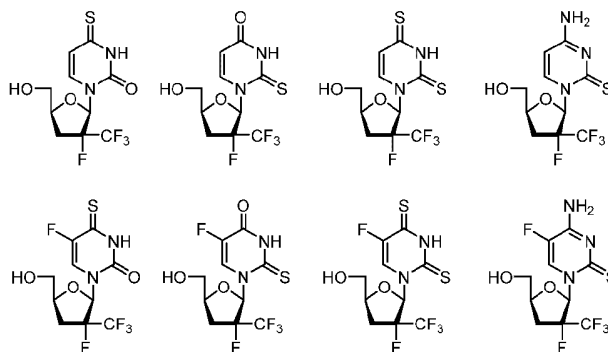
からなる群から選択される。

【0368】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はHである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はトリフルオロメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0369】

【化132】



30

からなる群から選択される。

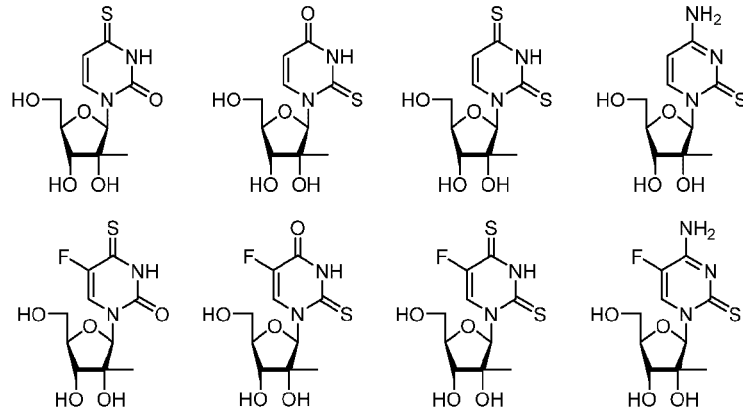
【0370】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0371】

40

【化 1 3 3】



10

からなる群から選択される。

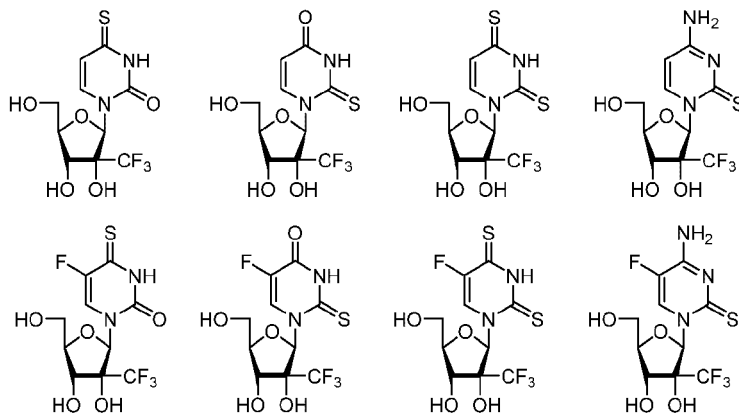
【0 3 7 2】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はトリフルオロメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0 3 7 3】

【化 1 3 4】



30

からなる群から選択される。

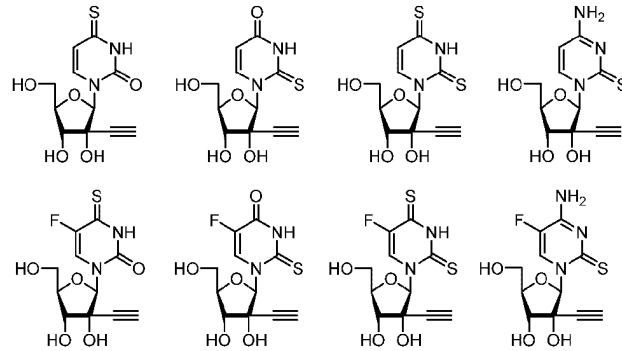
【0 3 7 4】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ である。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0 3 7 5】

【化 1 3 5】



10

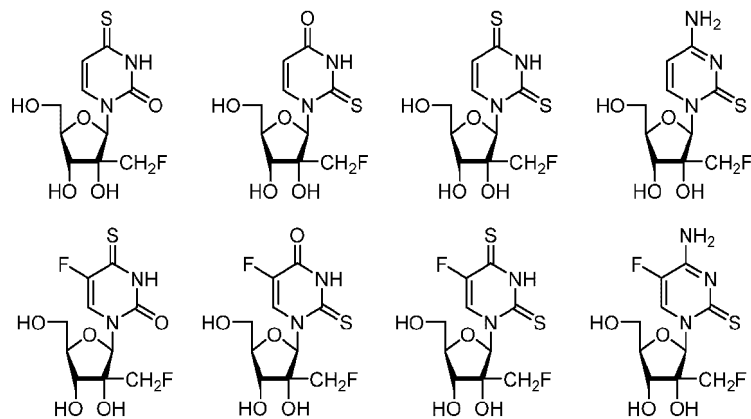
からなる群から選択される。

【0 3 7 6】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 3 7 7】

【化 1 3 6】



20

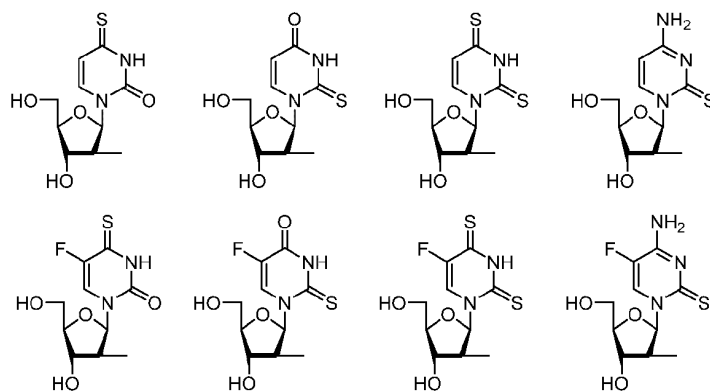
からなる群から選択される。

【0 3 7 8】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0 3 7 9】

【化 1 3 7】



40

50

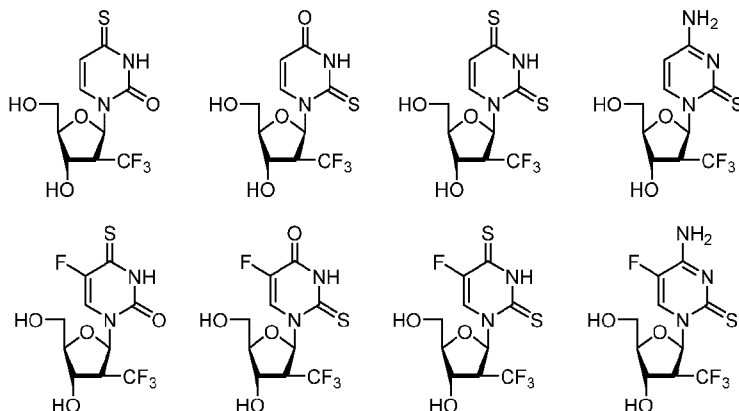
からなる群から選択される。

【0380】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はトリフルオロメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はHである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0381】

【化138】



10

20

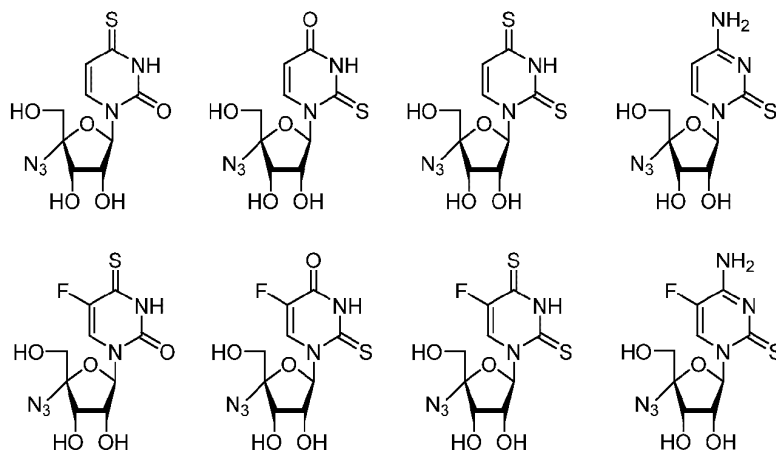
からなる群から選択される。

【0382】

一実施形態において、 R^2 は N_3 である。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はHである。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0383】

【化139】



30

40

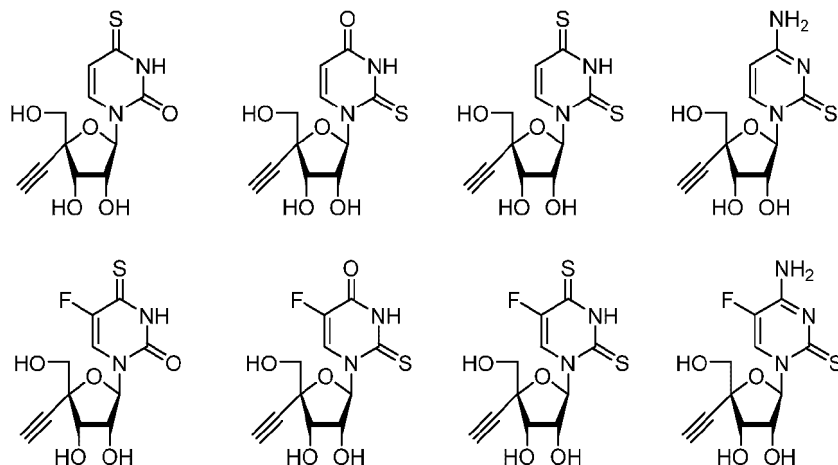
からなる群から選択される。

【0384】

一実施形態において、 R^2 は $C \equiv CH$ である。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はHである。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

【0385】

【化 1 4 0】



10

からなる群から選択される。

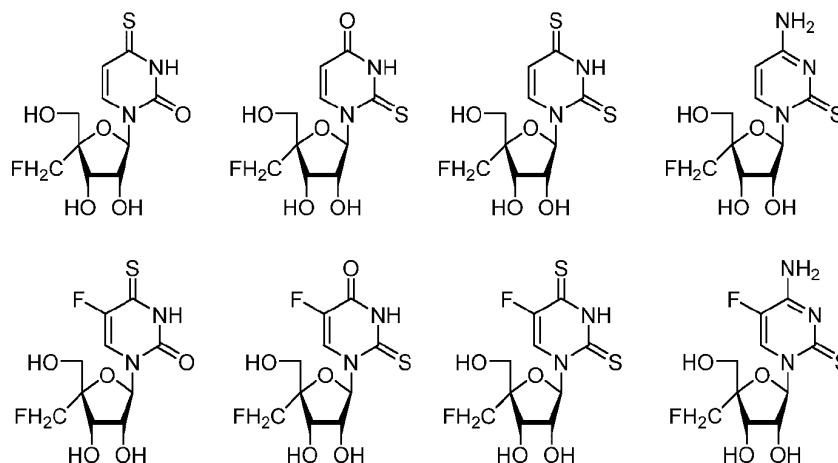
【0386】

一実施形態において、 R^2 は CH_2F である。別の実施形態において、 R^3 は H である。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 は H である。なお別の実施形態において、 R^6 は H である。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0387】

【化 1 4 1】



30

からなる群から選択される。

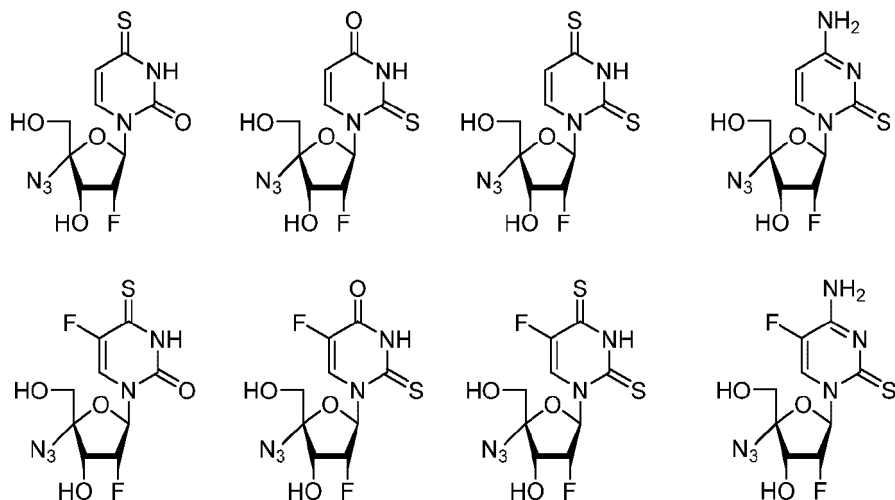
【0388】

一実施形態において、 R^2 は N_3 である。別の実施形態において、 R^3 は H である。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 は H である。なお別の実施形態において、 R^6 は H である。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0389】

【化 1 4 2】



10

からなる群から選択される。

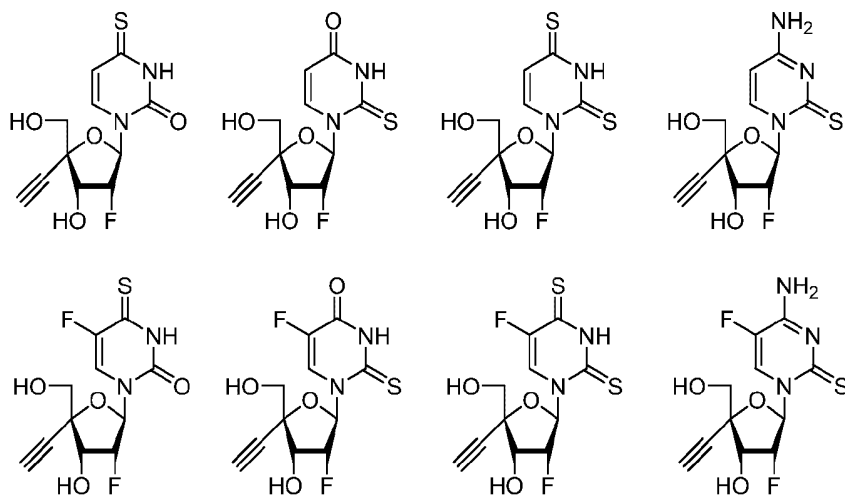
【0 3 9 0】

一実施形態において、 R^2 は $C \equiv CH$ である。別の実施形態において、 R^3 は H である。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 は H である。なお別の実施形態において、 R^6 は H である。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0 3 9 1】

【化 1 4 3】



30

からなる群から選択される。

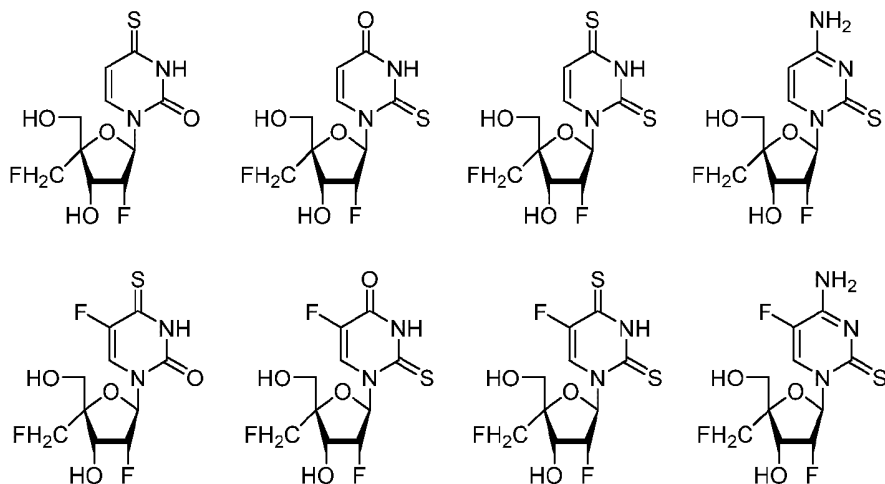
【0 3 9 2】

一実施形態において、 R^2 は CH_2F である。別の実施形態において、 R^3 は H である。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 は H である。なお別の実施形態において、 R^6 は H である。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0 3 9 3】

【化 1 4 4】



10

からなる群から選択される。

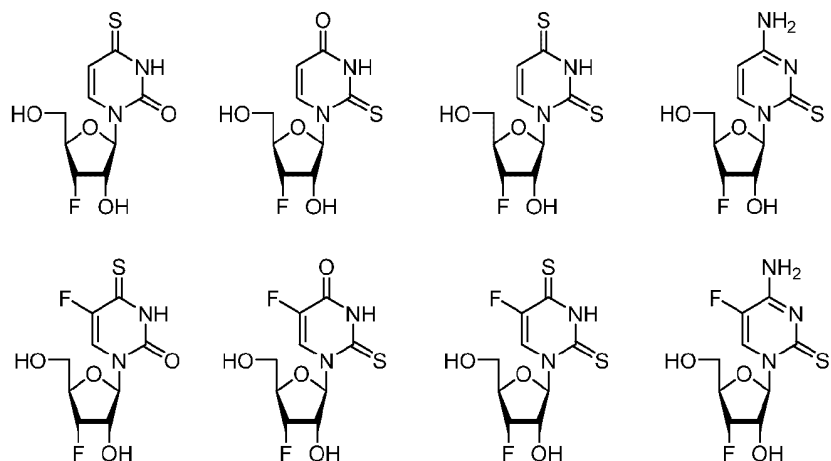
【0 3 9 4】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はHである。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0 3 9 5】

【化 1 4 5】



30

からなる群から選択される。

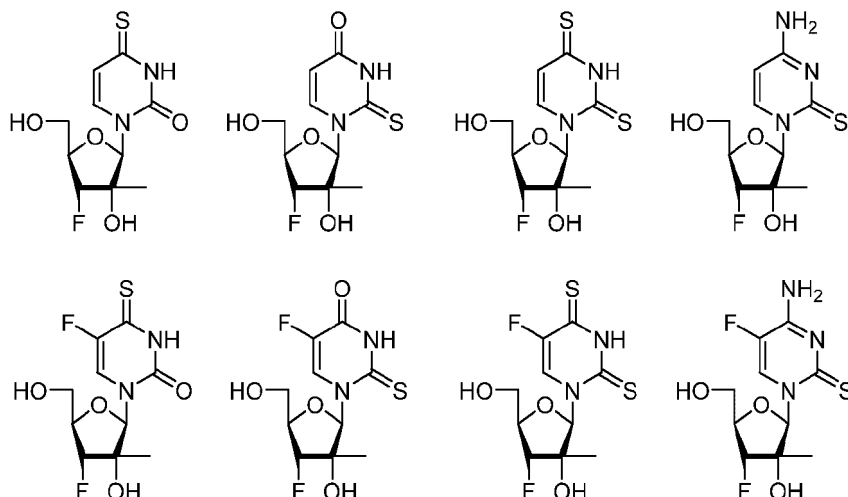
【0 3 9 6】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0 3 9 7】

【化 1 4 6】



10

からなる群から選択される。

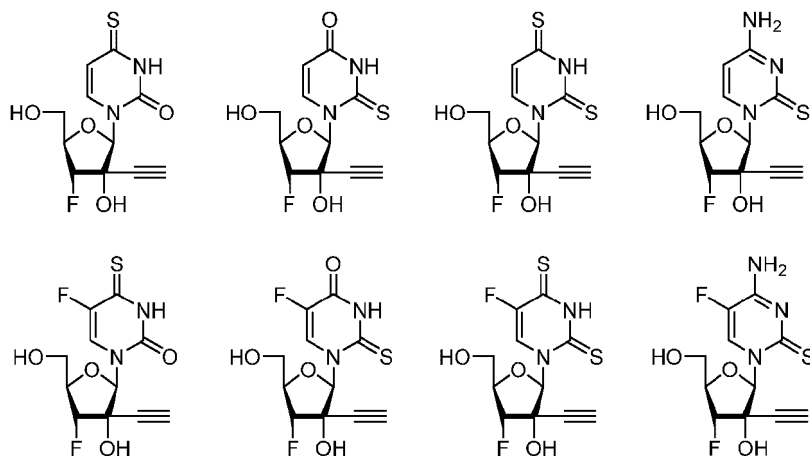
【0 3 9 8】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ である。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0 3 9 9】

【化 1 4 7】



30

からなる群から選択される。

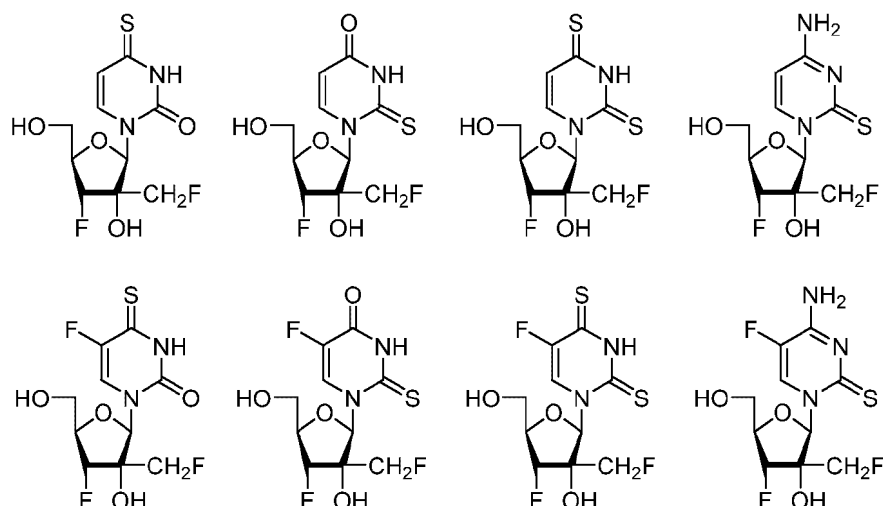
【0 4 0 0】

一実施形態において、 R^2 はHである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はフルオロである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0 4 0 1】

【化 1 4 8】



10

からなる群から選択される。

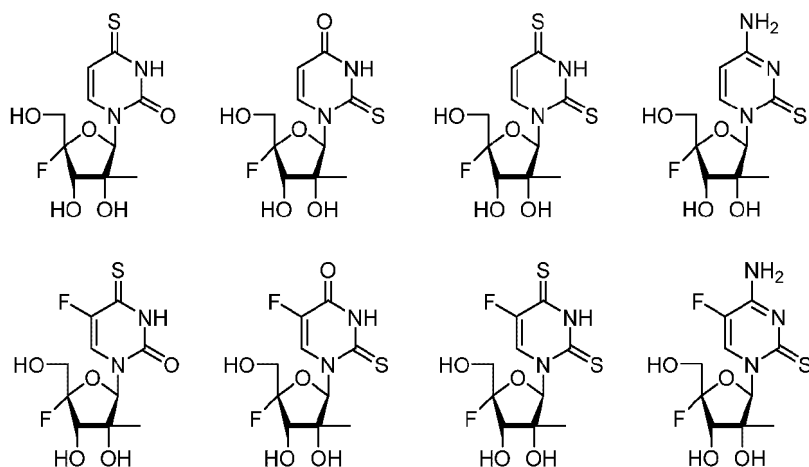
【0 4 0 2】

一実施形態において、 R^2 はフルオロである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はメチルである。またさらなる別の実

20

【0 4 0 3】

【化 1 4 9】



30

からなる群から選択される。

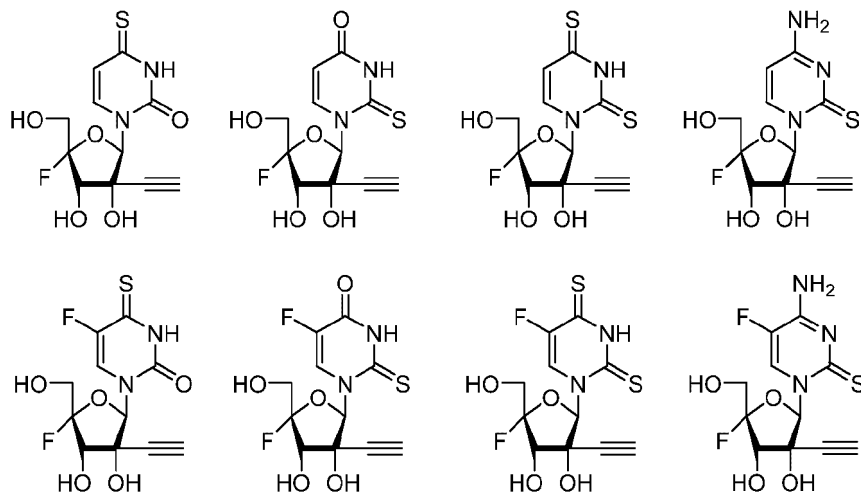
【0 4 0 4】

一実施形態において、 R^2 はフルオロである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ である。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0 4 0 5】

【化 1 5 0】



10

からなる群から選択される。

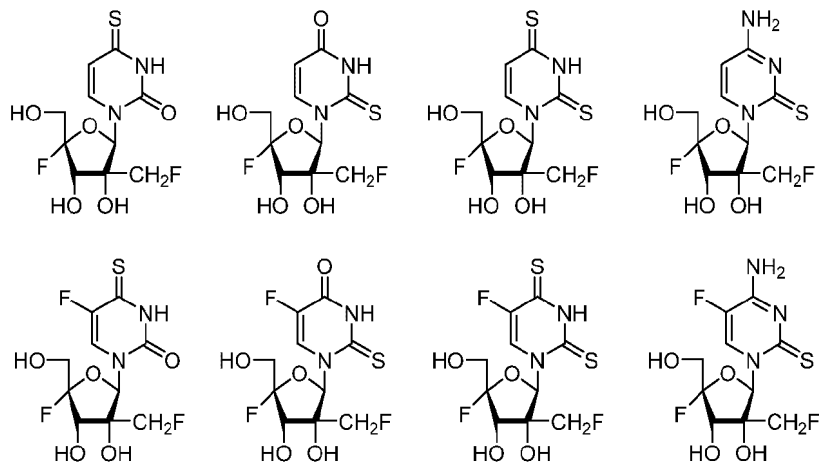
【0 4 0 6】

一実施形態において、 R^2 はフルオロである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。またさらなる実施形態において、 R^7 はヒドロキシルである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0 4 0 7】

【化 1 5 1】



30

からなる群から選択される。

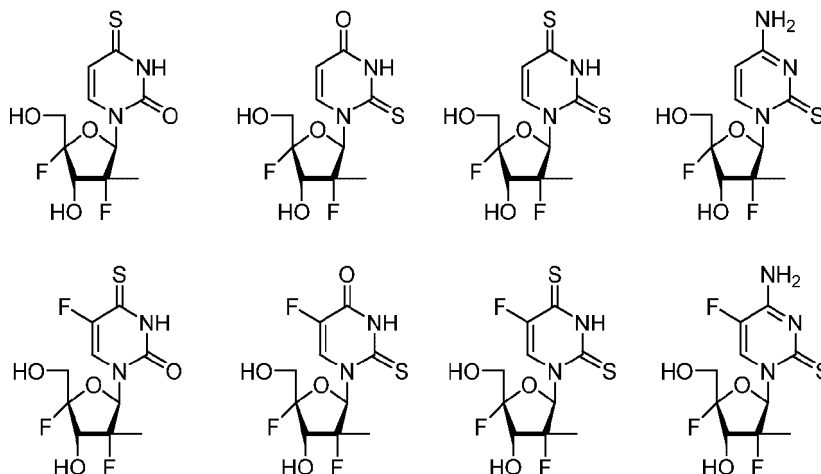
【0 4 0 8】

一実施形態において、 R^2 はフルオロである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 はメチルである。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0 4 0 9】

【化 1 5 2】



10

からなる群から選択される。

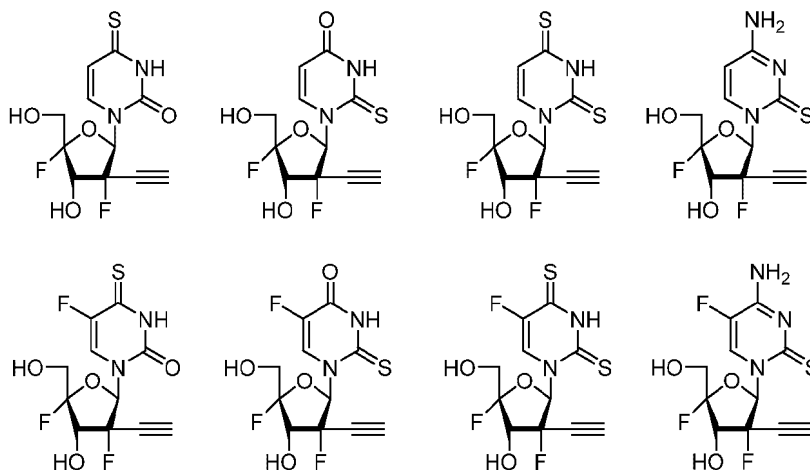
【0 4 1 0】

一実施形態において、 R^2 はフルオロである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は $C \equiv CH$ である。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

20

【0 4 1 1】

【化 1 5 3】



30

からなる群から選択される。

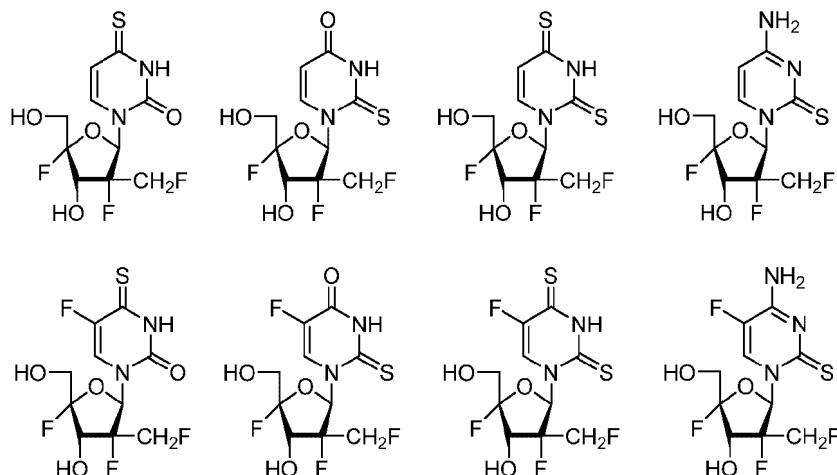
【0 4 1 2】

一実施形態において、 R^2 はフルオロである。別の実施形態において、 R^3 はHである。また別の実施形態において、 R^4 はヒドロキシルである。さらなる実施形態において、 R^5 はHである。なお別の実施形態において、 R^6 は CH_2F である。またさらなる実施形態において、 R^7 はフルオロである。例示的な実施形態において、該化合物は、

40

【0 4 1 3】

【化 1 5 4】



10

からなる群から選択される。

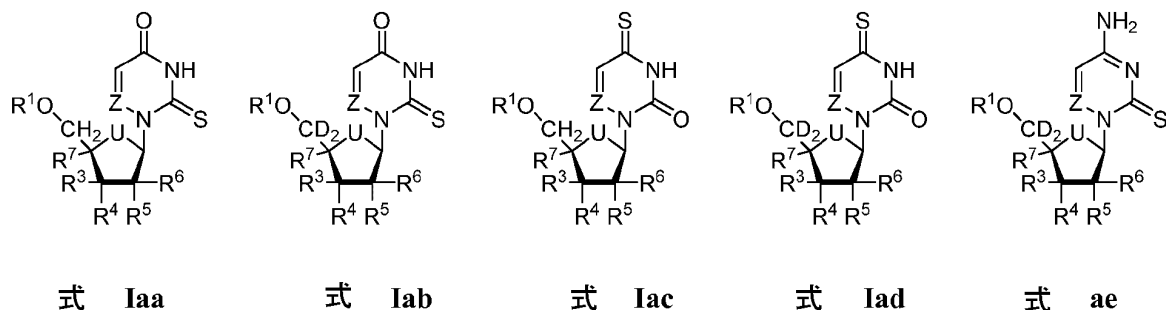
【0 4 1 4】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0 4 1 5】

【化 1 5 5】

20



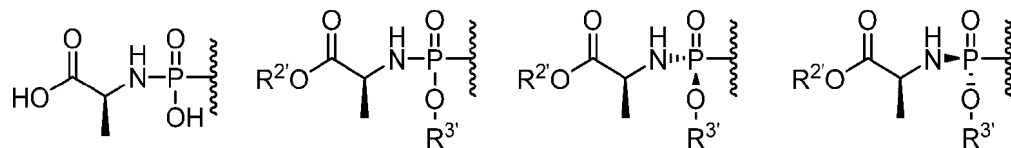
またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

30

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであり、または以下：

【0 4 1 6】

【化 1 5 6】



の 1 つから選択され、

40

U は、O または S であり；

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^7 は、H、D、 N_3 、エチニル、ビニル、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、 CD_3 、ヒドロキシメチルまたはシアノであり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチルまたはビニルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH であり；

50

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチルまたはビニルである。

【0417】

ある特定の実施形態において、UはSであり、ZはCHである。

【0418】

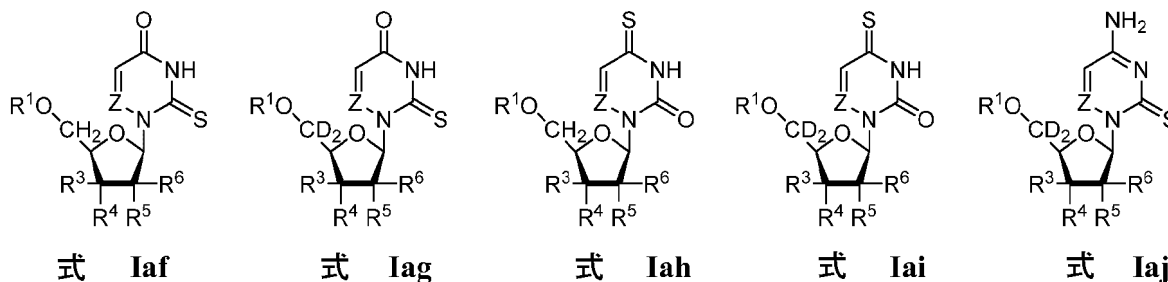
他の実施形態において、UはOであり、ZはCHである。

【0419】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式
:

【0420】

【化157】

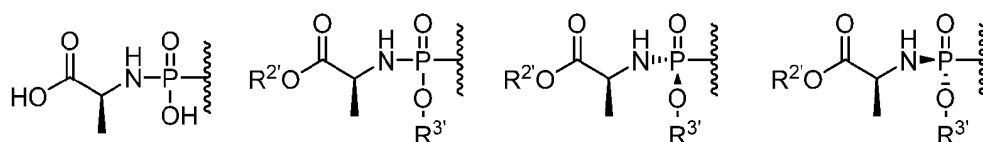


またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであり、または以下：

【0421】

【化158】



の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Zは、CHまたはNであり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルである。

【0422】

ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0423】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式
:

10

20

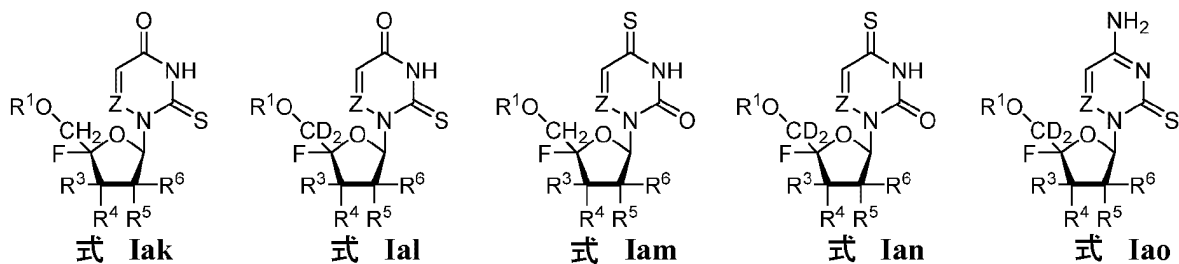
30

40

50

【0424】

【化159】



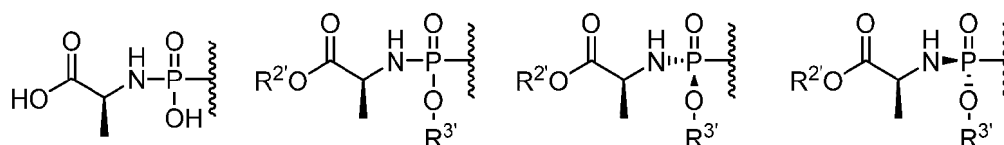
10

またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0425】

【化160】



20

の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Zは、CHまたはNであり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

30

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルである。

【0426】

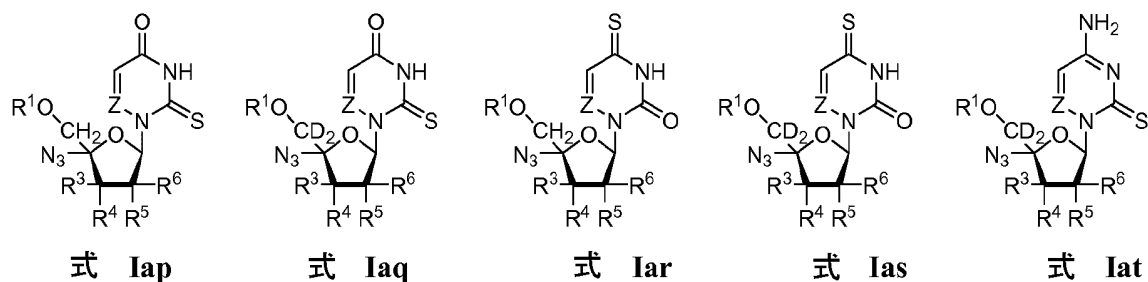
ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0427】

好ましい実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0428】

【化161】



40

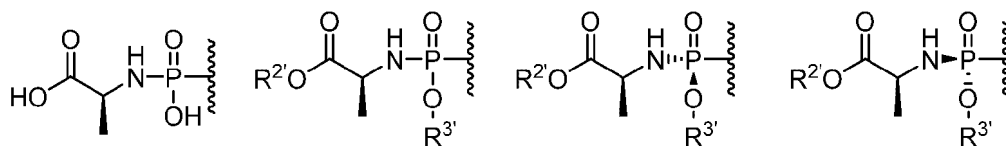
またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

50

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0429】

【化162】



の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Zは、CHまたはNであり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルである。

【0430】

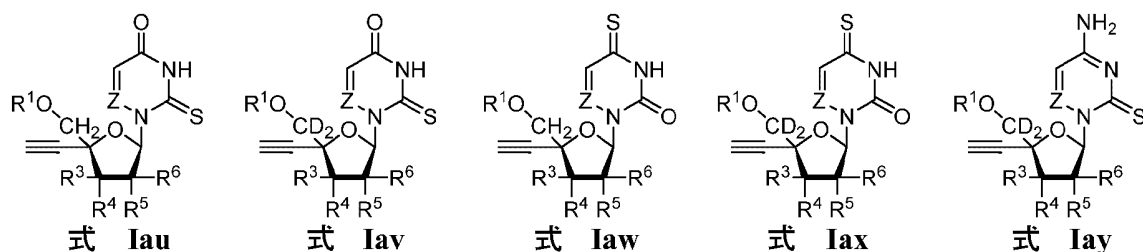
ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0431】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0432】

【化163】

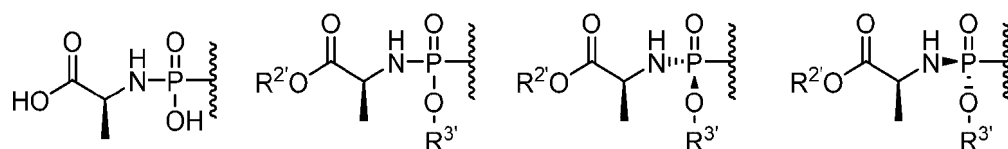


またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0433】

【化164】



の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

10

20

30

40

50

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSH であり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSH であり；

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルである。

10

【0434】

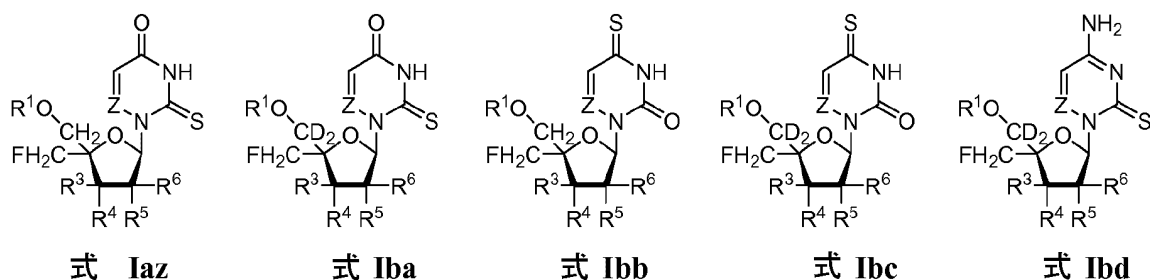
ある特定の実施形態において、Z は CH である。

【0435】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0436】

【化165】



20

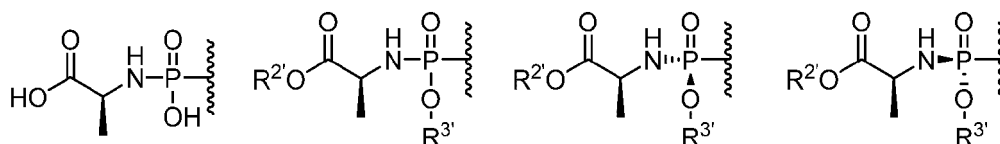
またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

30

【0437】

【化166】



の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

40

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSH であり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSH であり；

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリル

50

である。

【0438】

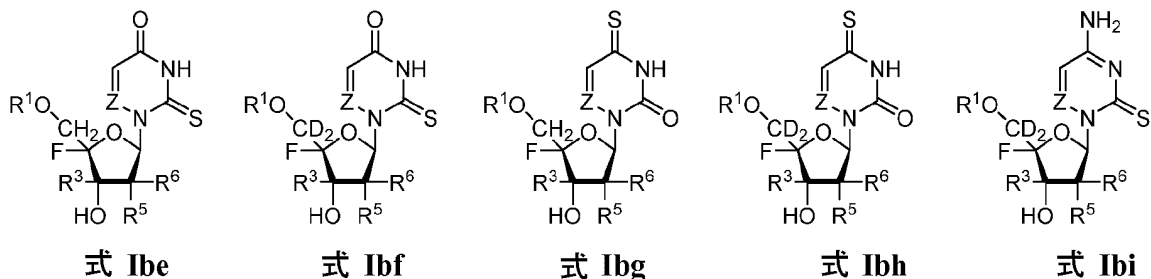
ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0439】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式
:

【0440】

【化167】



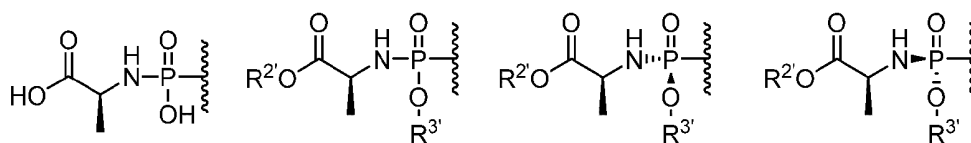
10

またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R¹ は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0441】

【化168】



20

の1つから選択され、

R² は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

R³ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Zは、CHまたはNであり；

R³ は、H、D、メチル、CD₃、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R⁵ は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R⁶ は、H、D、メチル、CD₃、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルである。

【0442】

ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0443】

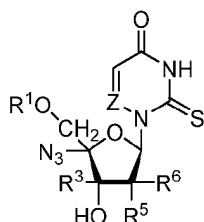
一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式
:

【0444】

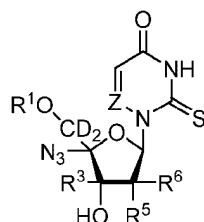
30

40

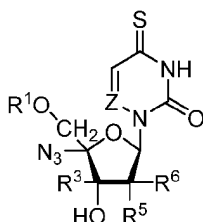
【化 1 6 9】



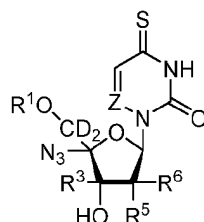
式 Ibj



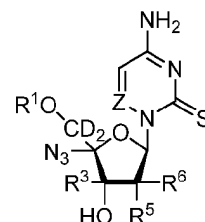
式 Ibk



式 Ibl



式 Ibm



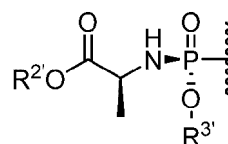
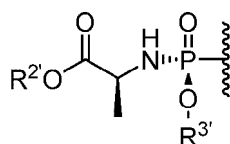
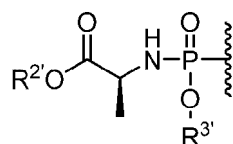
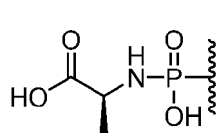
式 Ibn

またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0 4 4 5】

【化 1 7 0】



の 1 つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH であり；

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルである。

【0 4 4 6】

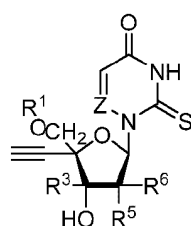
ある特定の実施形態において、Z は CH である。

【0 4 4 7】

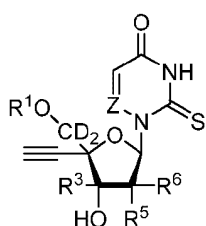
一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0 4 4 8】

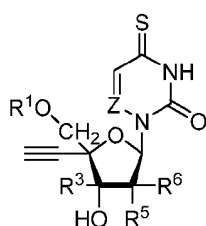
【化 1 7 1】



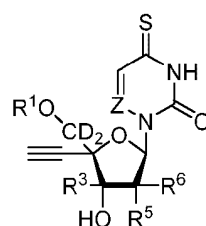
式 Ibo



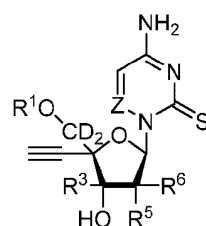
式 Ibp



式 I bq



式 Ibr



式 Ibs

またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0 4 4 9】

10

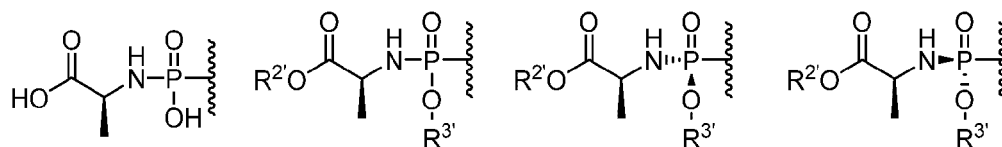
20

30

40

50

【化 1 7 2】



の 1 つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH であり；

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルである。

【0 4 5 0】

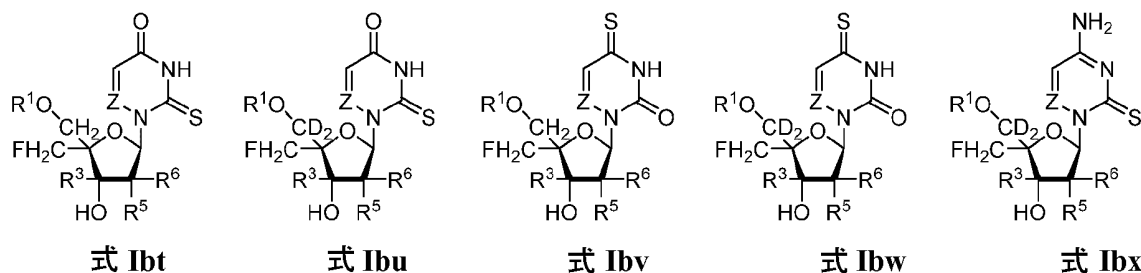
ある特定の実施形態において、Z は CH である。

【0 4 5 1】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0 4 5 2】

【化 1 7 3】

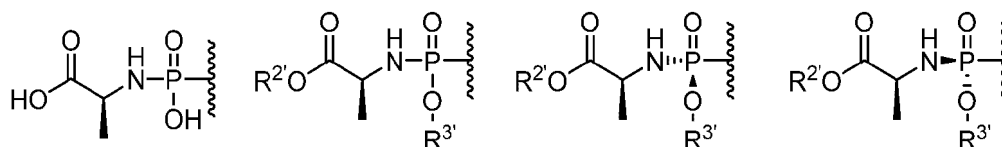


またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0 4 5 3】

【化 1 7 4】



の 1 つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^6 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルである。

【0454】

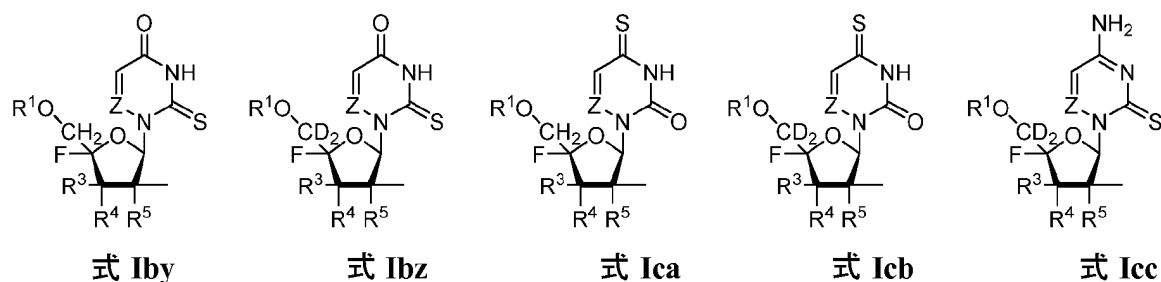
ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0455】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0456】

【化175】

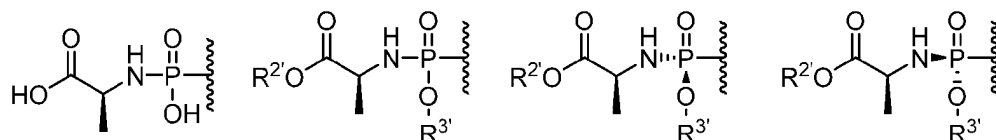


またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0457】

【化176】



の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Zは、CHまたはNであり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHである。

【0458】

ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0459】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0460】

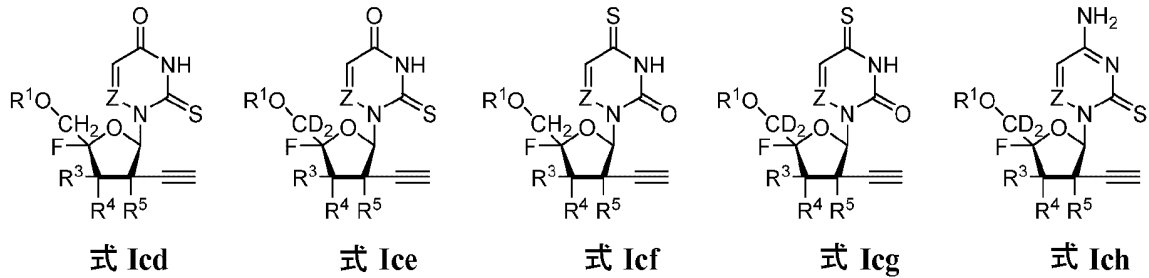
10

20

30

40

【化 1 7 7】

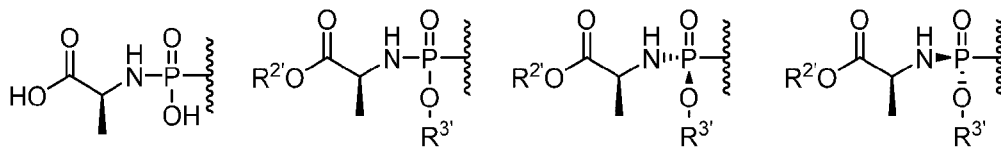


またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0 4 6 1】

【化 1 7 8】



の 1 つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH であり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH である。

【0 4 6 2】

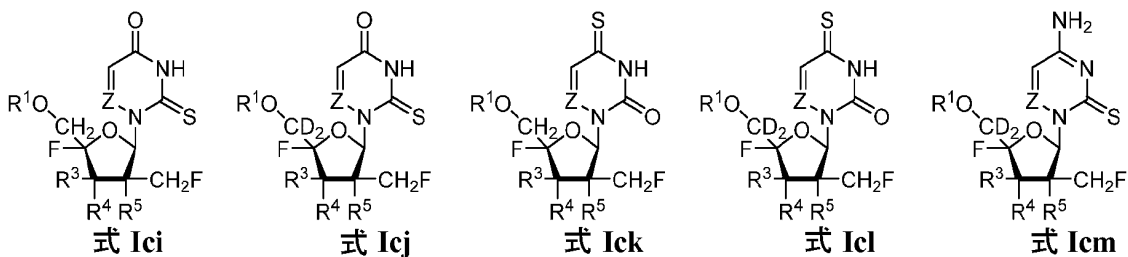
ある特定の実施形態において、Z は CH である。

【0 4 6 3】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0 4 6 4】

【化 1 7 9】



またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0 4 6 5】

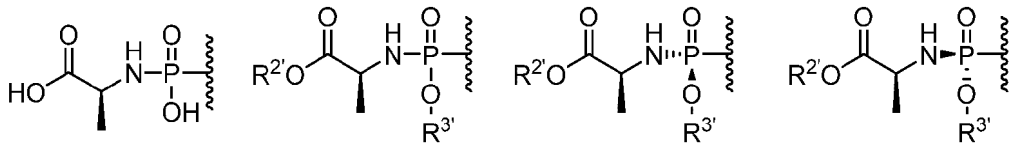
10

20

30

40

【化 1 8 0】



の 1 つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH であり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH である。

【0 4 6 6】

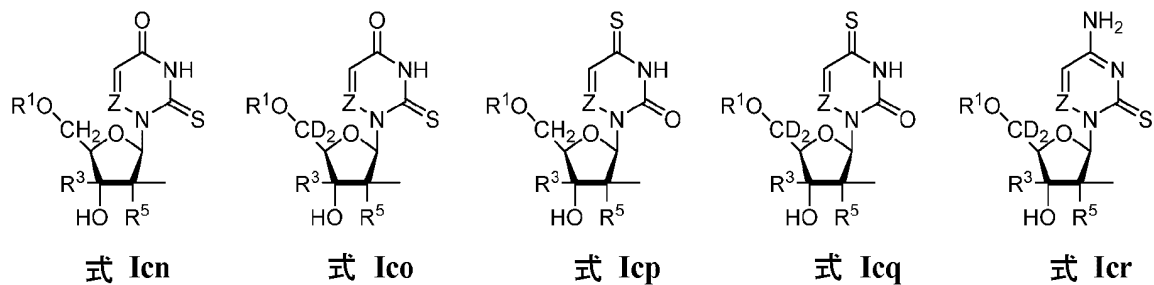
ある特定の実施形態において、Z は CH である。

【0 4 6 7】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0 4 6 8】

【化 1 8 1】

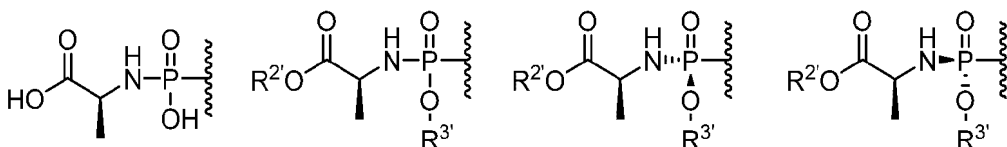


またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0 4 6 9】

【化 1 8 2】



の 1 つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは

10

20

30

40

50

S Hである。

【0470】

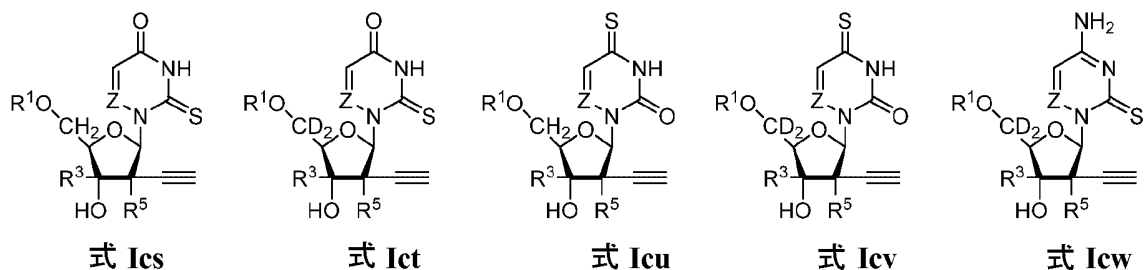
ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0471】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式
:

【0472】

【化183】



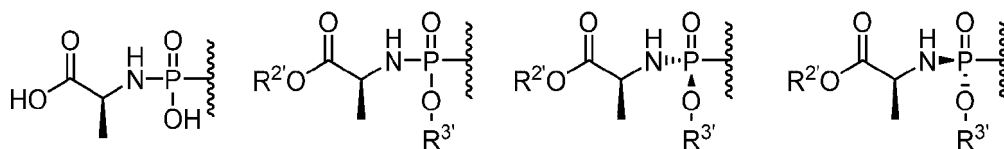
10

またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R¹ は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下:

【0473】

【化184】



20

の1つから選択され、

R² は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり;

R³ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり;

Zは、CHまたはNであり;

R³ は、H、D、メチル、CD₃、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり;

R⁵ は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはS Hである。

【0474】

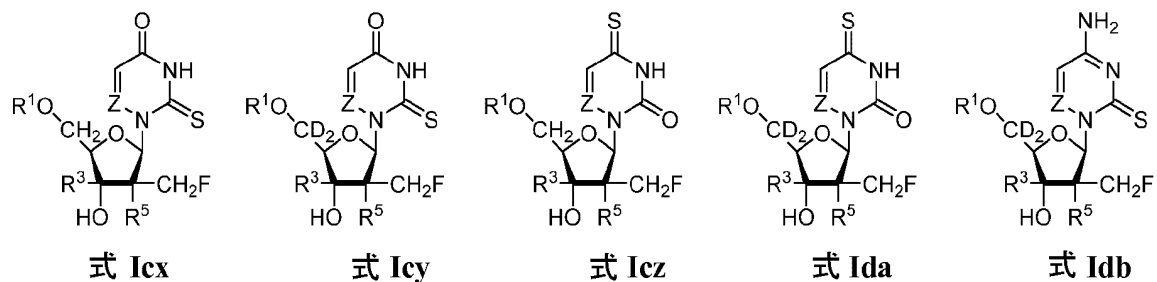
ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0475】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式
:

【0476】

【化185】



30

40

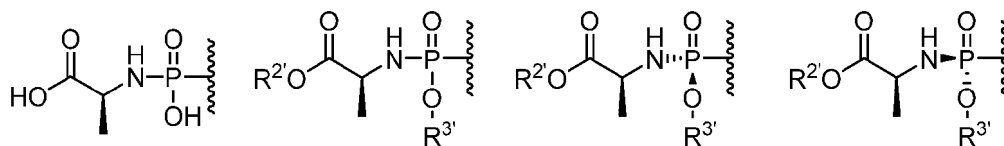
50

またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0477】

【化186】



10

の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Zは、CHまたはNであり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHである。

【0478】

20

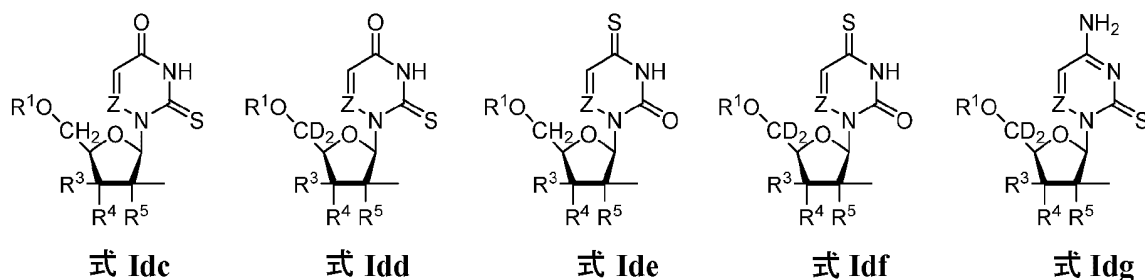
ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0479】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0480】

【化187】



式 187a

式 187b

式 187c

式 187d

式 187e

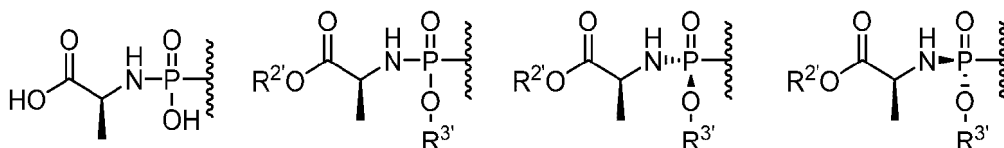
30

またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0481】

【化188】



40

の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Zは、CHまたはNであり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリル

50

であり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHである。

【0482】

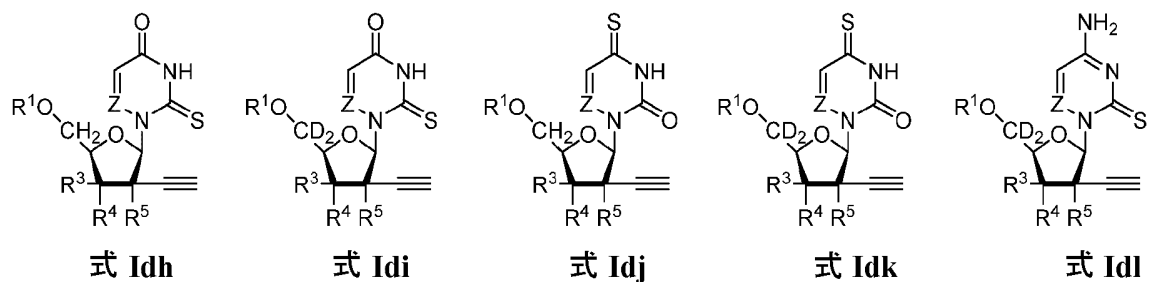
ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0483】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式
：

【0484】

【化189】

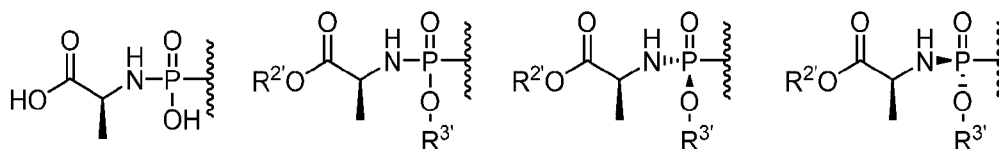


またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0485】

【化190】



の1つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Zは、CHまたはNであり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHであり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたはSHである。

【0486】

ある特定の実施形態において、ZはCHである。

【0487】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式
：

【0488】

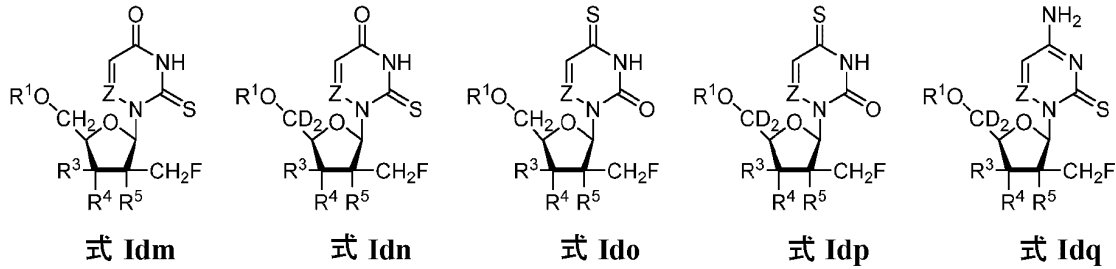
10

20

30

40

【化 1 9 1】

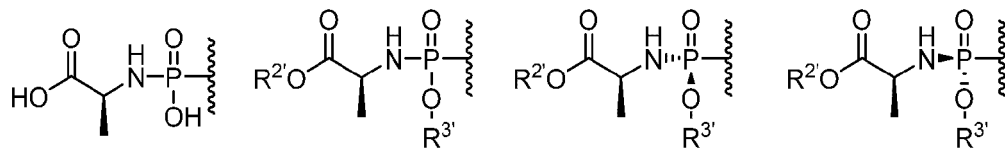


の化合物またはこれらの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートである、または以下：

【0 4 8 9】

【化 1 9 2】



の 1 つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールであり；

Z は、CH または N であり；

R^3 は、H、D、メチル、 CD_3 、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、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、ビニルまたはアリルであり；

R^4 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH であり；

R^5 は、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロまたは SH である。

【0 4 9 0】

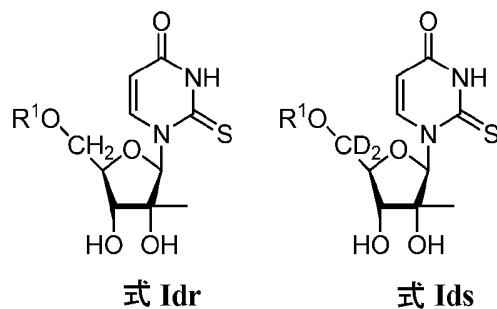
ある特定の実施形態において、Z は CH である。

【0 4 9 1】

一実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドは、以下の式：

【0 4 9 2】

【化 1 9 3】



の化合物またはこの医薬として許容される塩であり、式中、

R^1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであり、または以下：

【0 4 9 3】

10

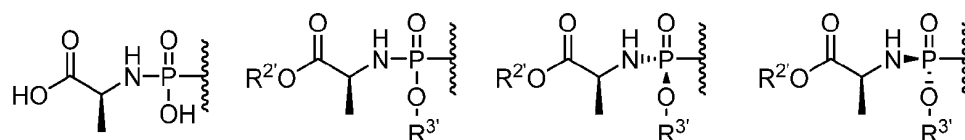
20

30

40

50

【化 1 9 4】



の 1 つから選択され、

$R^{2'}$ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり、

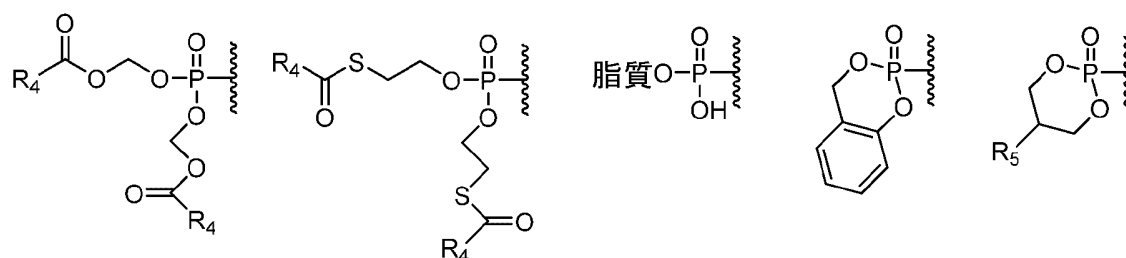
$R^{3'}$ は、アリール、ビアリールまたは置換アリールである。

【0 4 9 4】

別の実施形態において、 R^1 は、以下：

【0 4 9 5】

【化 1 9 5】



の 1 つから選択され、

R_4 は、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルまたはアルキオキシであり；

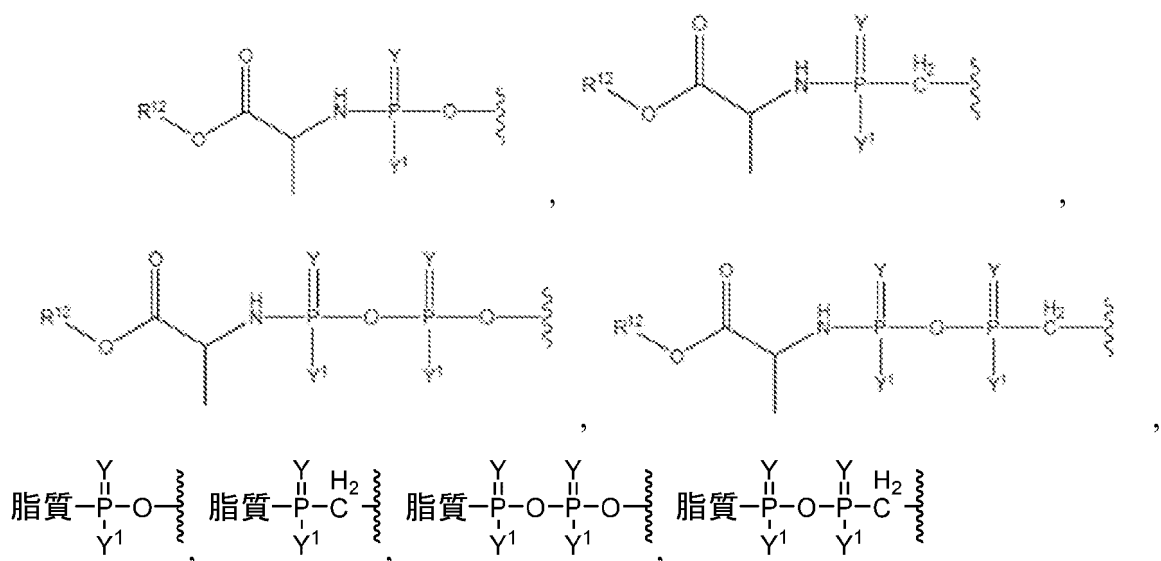
R_5 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0 4 9 6】

式 I のある特定の実施形態において、X はメチレン (CH_2) であり、 R^1 は、以下：

【0 4 9 7】

【化 1 9 6】



の 1 つであり、

式中、 R^{12} は、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、分岐アルキル、またはシクロアルキルであり；Y は、O または S であり；

Y^1 は、OH、O アリールまたは $BH_3^- M^+$ 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、複素芳香族、4-置換フェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニルである。

R^4 は、 C_{1-22} アルキル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。

【0503】

ある特定の実施形態において、Q ヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ-7置換プリン-6-チオンから選択される。

10

【0504】

好ましい実施形態において、U は O であり、Q は、ピリミジンの 2 位および／または 4 位に少なくとも 1 つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、U は S であり、Q は、ピリミジンの 2 位および／または 4 位に少なくとも 1 つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

20

【0505】

他のある特定の実施形態において、 R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 は、独立して、H、D、 CH_3 、 CD_3 、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F または I からなる群から選択される。

【0506】

また他のある特定の実施形態において、 R^{10} は、アルキル、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、シクロアルキル、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、ベンジルまたは 2-ブチルである。

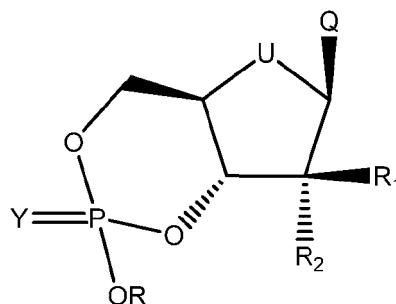
30

【0507】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0508】

【化200】



40

式 IIa

の化合物に関し、

U は、O または S であり；

ここで、 R_1 および R_2 は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または 1 つ以上の同一であるもしくは異なる R^8 で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

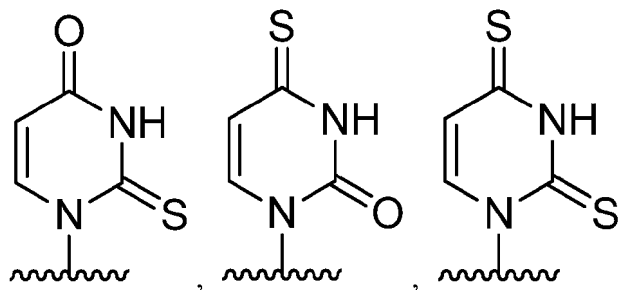
50

各 R^8 は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され、

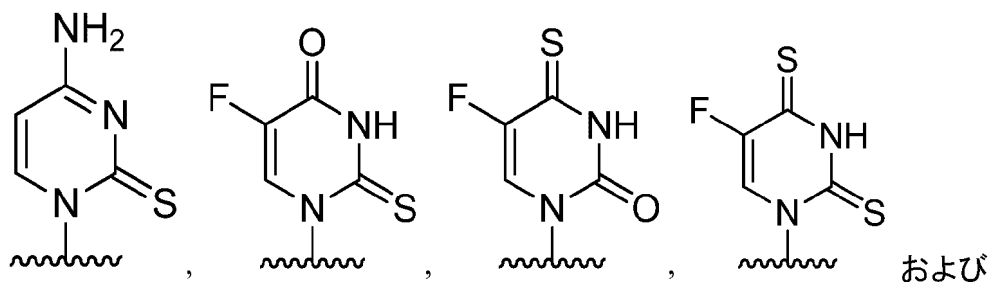
Qは、

【0509】

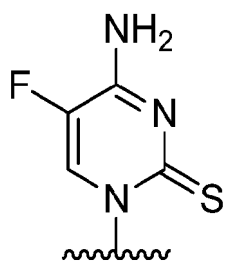
【化201】



10



20



30

から選択され；

Yは、OまたはSであり；

Rは、直鎖または分岐アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、n-ブチル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチルもしくはC₁₂₋₁₉長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル；またはベンジルである。

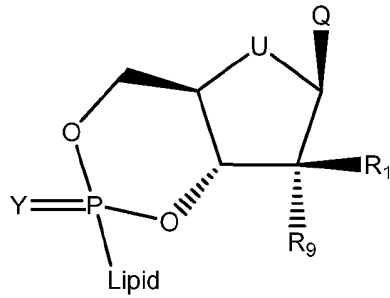
【0510】

ある特定の実施形態において、該開示は、式：

【0511】

40

【化 2 0 2】



式 IIb

10

の化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

Uは、OまたはSであり；

ここで、R₁およびR₉は、H、D、C₁ - 2₂ アルキル、C₂ - 2₂ アルケニル、C₂ - 2₂ アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁ - 2₂ アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁ - 2₂ アルキルから選択され；

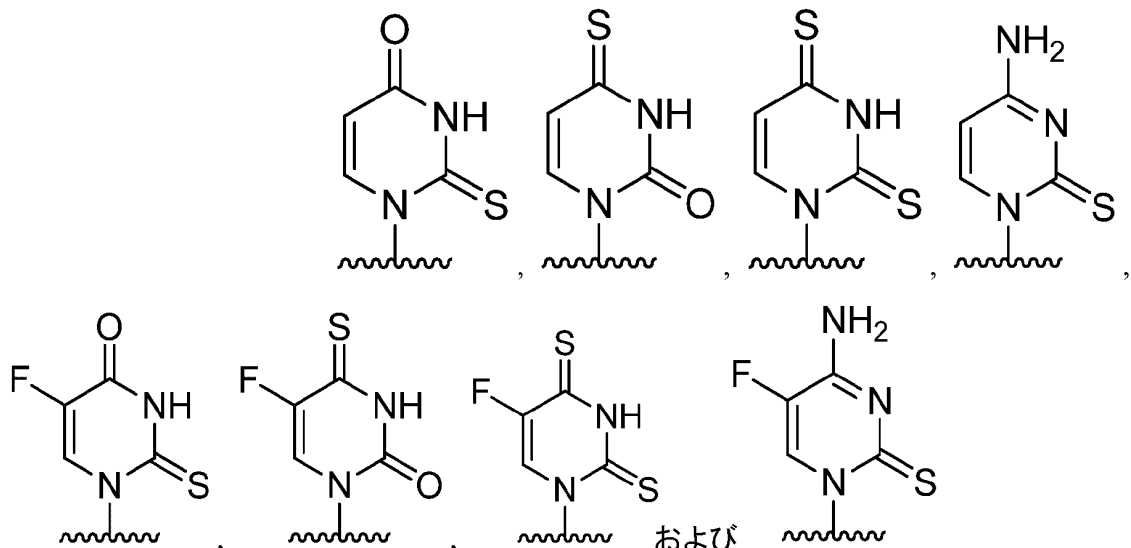
各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

20

Qは、

【0 5 1 2】

【化 2 0 3】



30

から選択され；

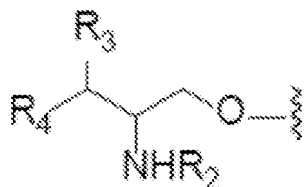
Yは、OまたはSであり；

脂質は、

【0 5 1 3】

40

【化 2 0 4】



であり；

式中、 R_2 は、H；アルキル、例えばメチル； $C(O)R'$ ； $C(O)OR'$ ；または
 $C(O)NHR'$ であり；

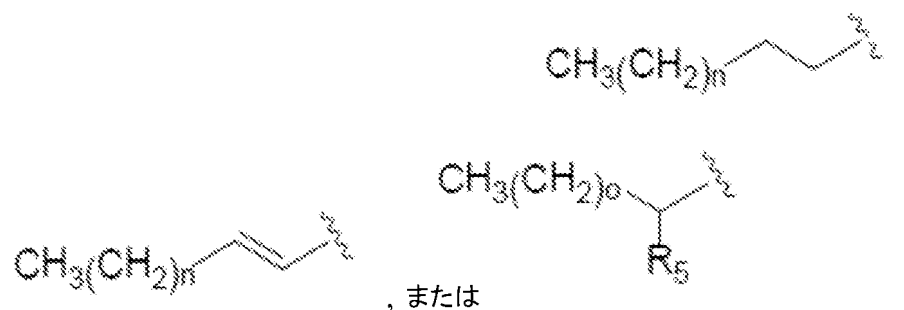
R_3 は、H；ヒドロキシル；フルオロ； OR' ； $OC(O)R'$ ； $OC(O)OR'$ ；
 $OC(O)NHR'$ であり；

R' は、H；直鎖または分岐のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、または C_{12-19} 長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル；ベンジル；フェニル；一置換フェニル；二置換フェニルまたは三置換フェニルであり；

R_4 は、 C_{11-17} 長アルキル鎖、例えば、

【0 5 1 4】

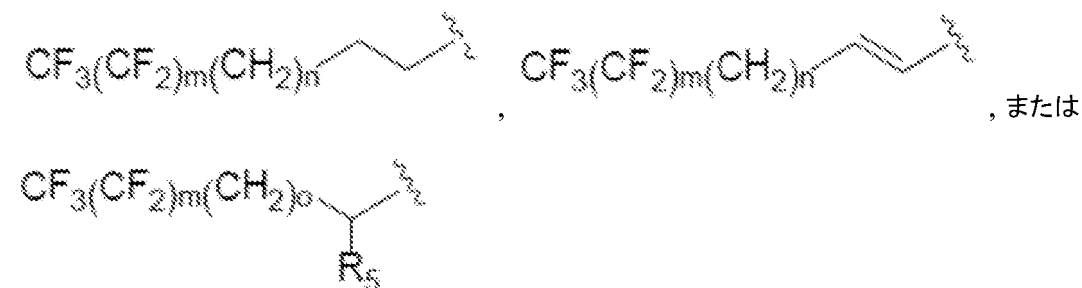
【化 2 0 5】



(式中、 n は 8 - 14 であり、 o は 9 - 15 である。)；または

【0 5 1 5】

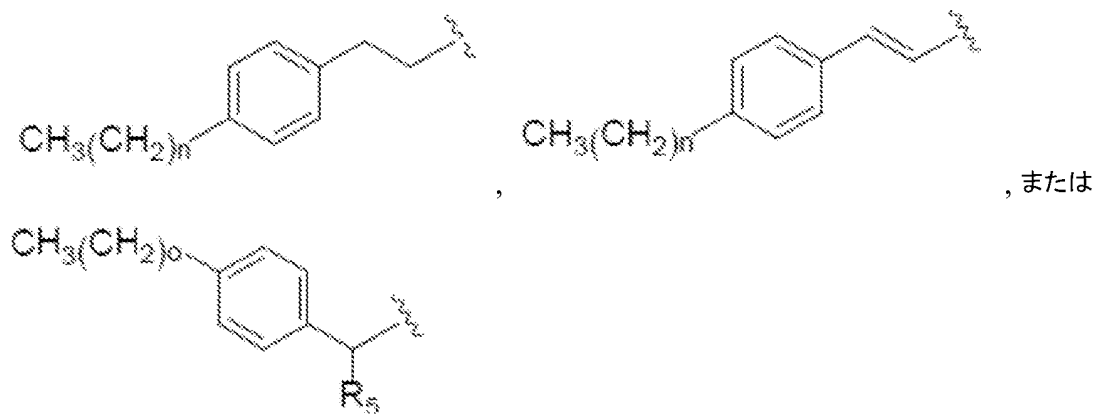
【化 2 0 6】



(式中、「 $m+n$ 」は 8 - 14 であり、「 $m+o$ 」は 9 - 15 である。)；または

【0 5 1 6】

【化 2 0 7】

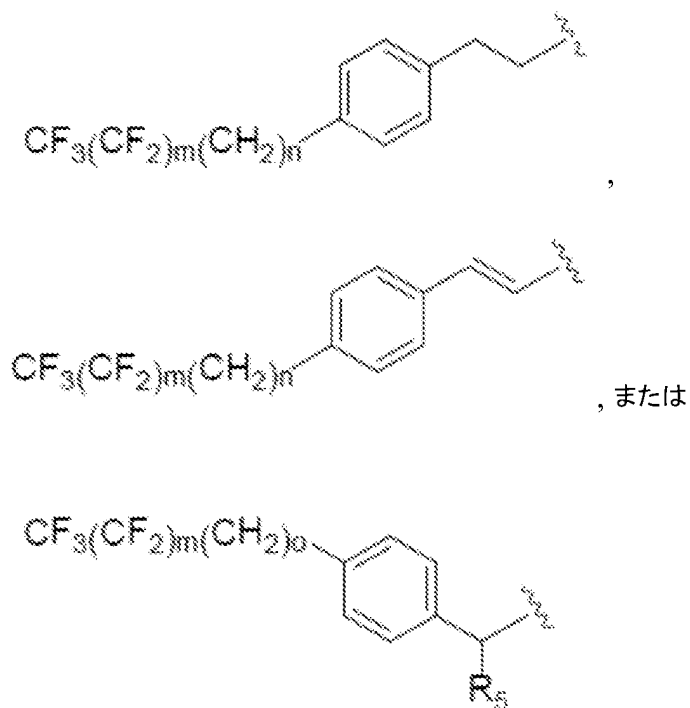


10

(式中、 n は4-10であり、 o は5-11である。) ; または

【0 5 1 7】

【化 2 0 8】



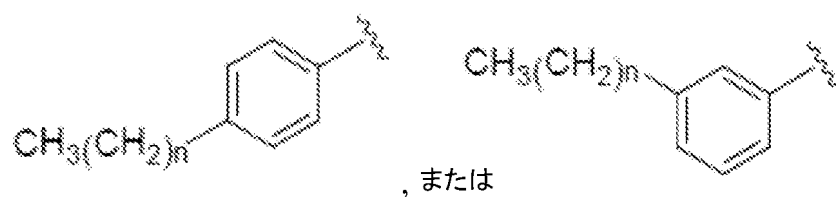
20

30

(式中、「 $m+n$ 」は4-10であり、「 $m+o$ 」は5-11である。) ; または

【0 5 1 8】

【化 2 0 9】

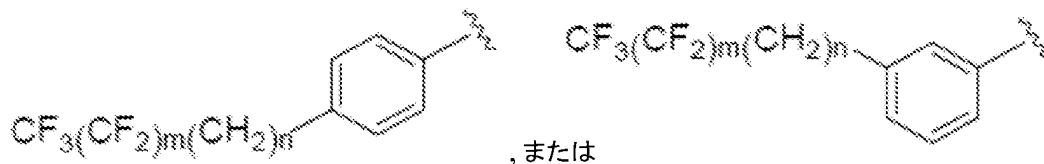


40

(式中、 n は6-12である。) ; または

【0 5 1 9】

【化 2 1 0】

(式中、「 $m+n$ 」は6-12である。)

であり；

R_5 は、H、ヒドロキシル、フルオロ、 OR' 、 $OC(O)R'$ 、 $OC(O)OR'$ または $OC(O)NHR'$ である。

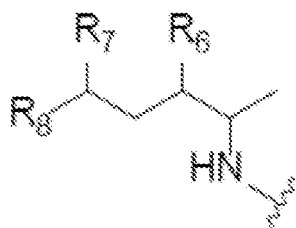
10

【0 5 2 0】

代替実施形態において、脂質は、

【0 5 2 1】

【化 2 1 1】



20

であり；

式中、 R_6 は、H；ヒドロキシル；フルオロ； OR' ； $OC(O)R'$ ； $OC(O)OR'$ ；または $OC(O)NHR'$ であり；

R_7 は、H；ヒドロキシル；フルオロ； OR' ； $OC(O)R'$ ； $OC(O)OR'$ ；または $OC(O)NHR'$ であり；

R' は、H；直鎖または分岐のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、または C_{12-19} 長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル；ベンジル；フェニル；一置換フェニル；二置換フェニル；三置換フェニルであり；

30

R_8 は、 C_{9-15} アルキル鎖、例えば

【0 5 2 2】

【化 2 1 2】

(式中、 n は8-14である。) または

【0 5 2 3】

【化 2 1 3】

(式中、「 $m+n$ 」は8-14である。) である。

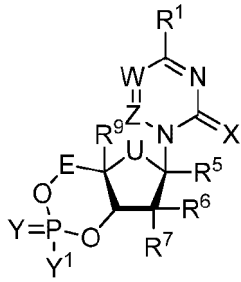
【0 5 2 4】

ある特定の実施形態において、該開示は、式：

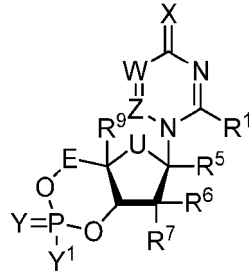
【0 5 2 5】

40

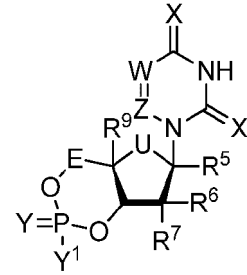
【化 2 1 4】



式 IIc



式 IIId



式 IIe

10

の化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

R^5 は、HまたはDであり；

Eは、 CH_2 または CD_2 であり；

Uは、OまたはSであり；

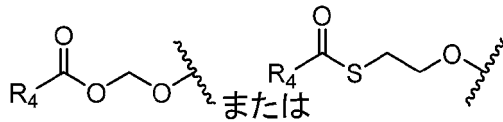
Yは、OまたはSであり；

Y^1 は、 OR^{40} 、脂質、 BH_3-M^+ であり、または

【0 5 2 6】

【化 2 1 5】

20



から選択され；

各Xは、独立して、O、S、NH、 NR^8 、 $NHOH$ 、 NR^8OH 、 $NHOR^8$ または NR^8OR^8 であり；

R^1 は、OH、SH、 NH_2 、 OR^8 、 SR^8 、 NHR^8 、 $NHOH$ 、 NR^8OH 、 $NHOR^8$ または NR^8OR^8 であり；

ここで、式IIcおよびIIIdにおいて、XがSであるもしくは R^1 が SR^8 である一方、またはXがSであるおよび R^1 が SR^8 である両方であり；

30

ここで、式IIeにおいて、少なくとも1つのXはSであり；

Wは、CH、Nまたは CR^8 であり；

Zは、CH、Nまたは CR^8 であり；

R^6 、 R^7 および R^9 は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なる R^8 で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

各 R^8 は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル) $_2$ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルから選択され；

40

R^{40} は、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキルであり；

R^4 は、 C_{1-22} アルキル、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキルである。

【0 5 2 7】

ある特定の実施形態において、UはSであり、YおよびZはCHである。

【0 5 2 8】

50

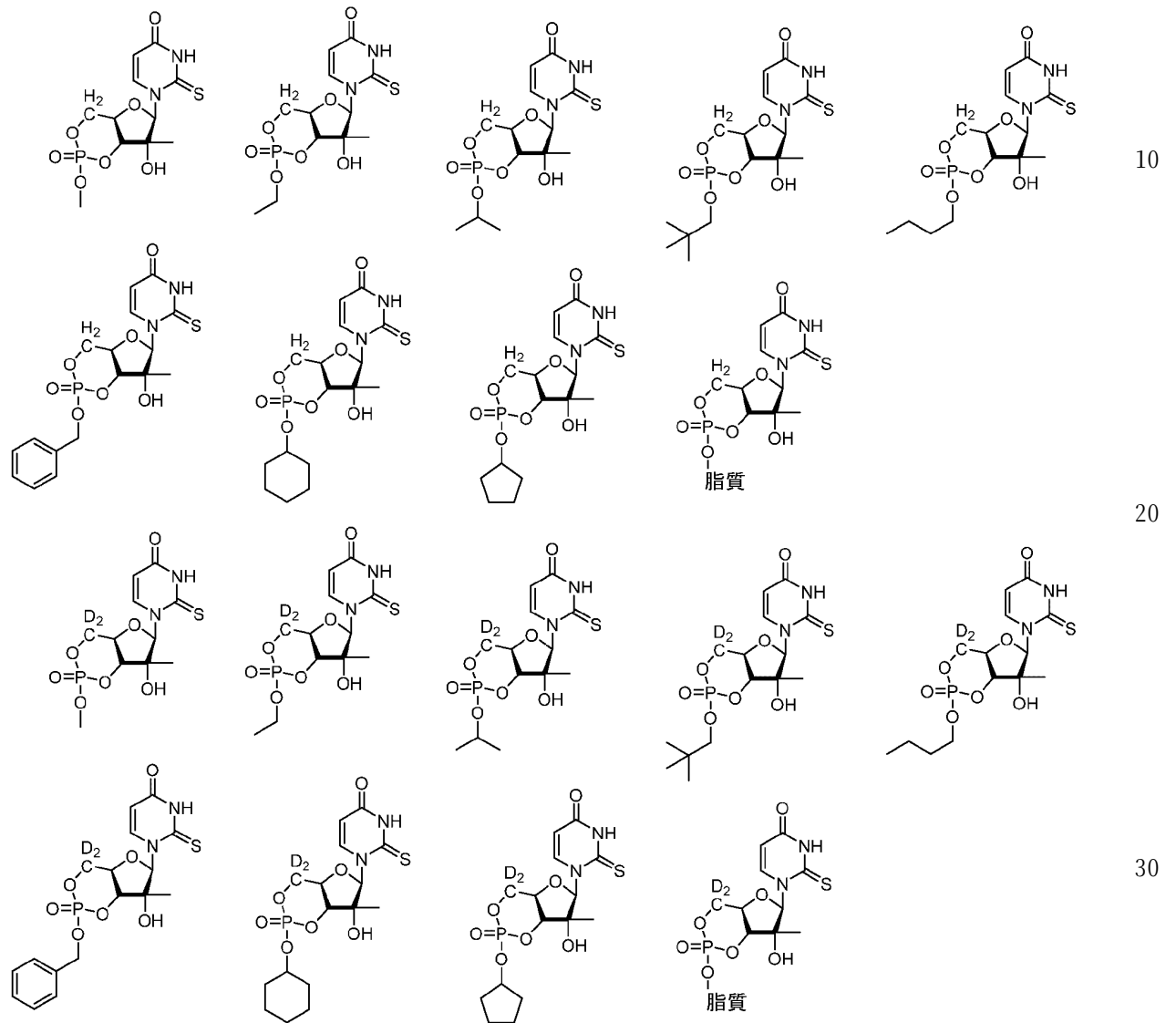
他の実施形態において、UはOであり、YおよびZはCHである。

【0529】

例示的な実施形態において、該化合物は、

【0530】

【化216】



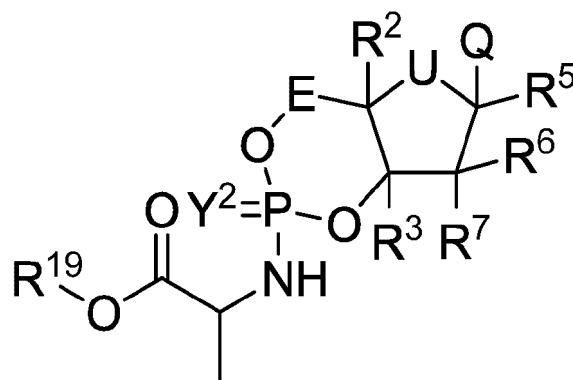
から選択される。

【0531】

ある特定の実施形態において、本発明は、以下の式：

【0532】

【化 2 1 7】



10

式 III

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

R⁵ は、H または D であり；

U は、O または S であり；

E は、CH₂ または CD₂ であり；

Y² は、O または S であり；

R²、R³、R⁶ および R⁷ は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂ アルキル、C₂₋₂₂ アルケニル、C₂₋₂₂ アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂ アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なる R⁸ で置換されてもよい C₁₋₂₂ アルキルから選択され；

20

Q は、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルで置換されてもよく；

各 R⁸ は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)2アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

30

R¹⁹ は、C₁₋₂₂ アルキル、C₂₋₂₂ アルケニル、C₂₋₂₂ アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキルである。

【0533】

好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

【0534】

ある特定の実施形態において、R⁶ は、水素、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アセチレニル、エチル、ビニルまたはシアノから選択される。

40

【0535】

ある特定の実施形態において、R¹⁹ は、アルキル、メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、シクロアルキル、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、ベンジルまたは2-ブチルから選択される。

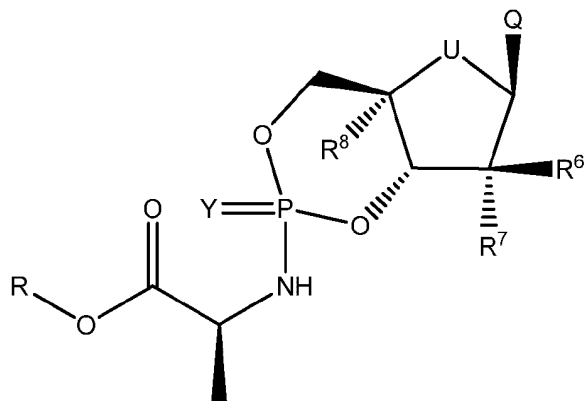
【0536】

ある特定の実施形態において該開示は、式：

【0537】

50

【化 2 1 8】



式 IIIa

の化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

Uは、OまたはSであり；

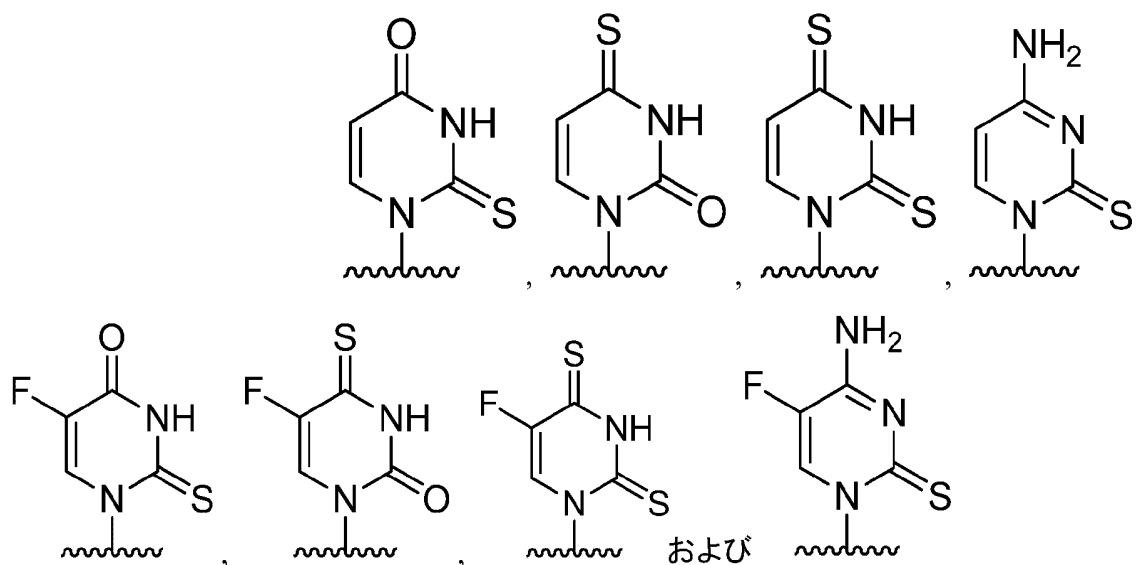
R⁶およびR⁷は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルから選択され；

各R¹¹は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

Qは、

【0 5 3 8】

【化 2 1 9】



から選択され；

Yは、OまたはSであり；

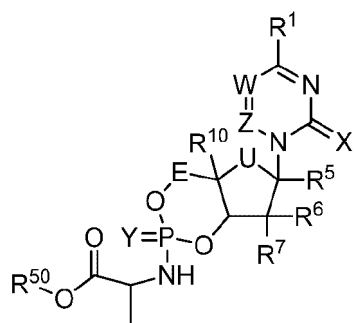
Rは、直鎖または分岐のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、n-ブチル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、またはC₁₂₋₁₉長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル；またはベンジルである。

【0 5 3 9】

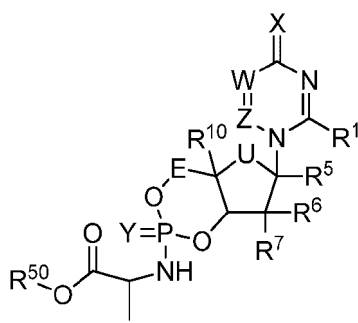
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0540】

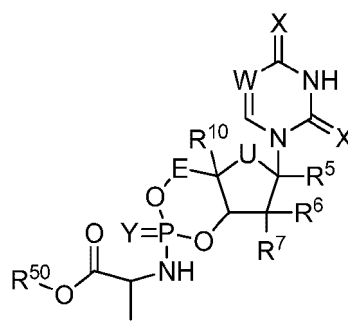
【化220】



式 IIIb



式 IIIc



式 IIIId

10

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

R⁵ は、HまたはDであり；

Eは、CH₂またはCD₂であり；

Uは、OまたはSであり；

Yは、OまたはSであり；

各Xは、独立して、O、S、NH、NR⁸、NHOH、NR⁸OH、NHOR⁸またはNR⁸OR⁸であり；

20

R¹ は、OH、SH、NH₂、OR⁸、SR⁸、NHR⁸、NHOH、NR⁸OH、NHOR⁸またはNR⁸OR⁸であり；

ここで、式IIIbおよびIIIcにおいて、XがSであるもしくはR¹がSR⁸である一方、またはXがSであるおよびR¹がSR⁸である両方であり；

ここで、式IIIIdにおいて、少なくとも1つのXはSであり；

Wは、CH、NまたはCR⁸であり；

Zは、CH、NまたはCR⁸であり；

ここで、R⁶、R⁷およびR¹⁰は、各々独立して、H、D、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C₁₋₂₂アルコキシ、OH、SH、NH₂、N₃、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なるR⁹で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルから選択され；

30

R⁸ は、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR⁹で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R⁹は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

40

R⁵⁰ は、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニル、分岐アルキルまたはシクロアルキルである。

【0541】

ある特定の実施形態において、UはSであり、WおよびZはCHである。他の実施形態において、UはOであり、WおよびZはCHである。

【0542】

ある特定の実施形態において、R⁵はHである。他の実施形態において、R⁶はメチルである。また他の実施形態において、R⁷はヒドロキシルである。好ましい実施形態にお

50

いて、 R^5 はHであり、 R^6 はメチルであり、 R^7 はヒドロキシルである。

【0543】

ある特定の実施形態において、 R^{50} は、アルキル、メチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、2-ブチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、シクロアルキル、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、ベンジルまたは2-ブチルである。

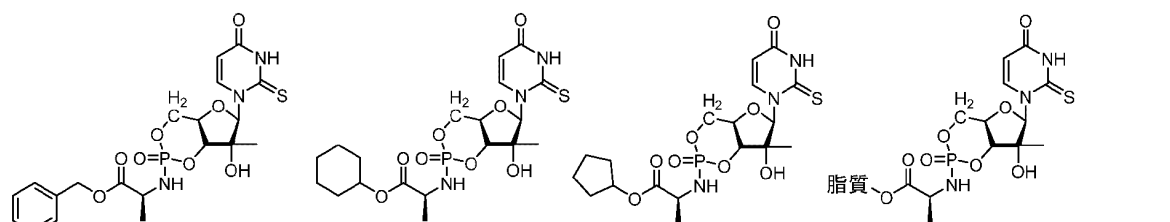
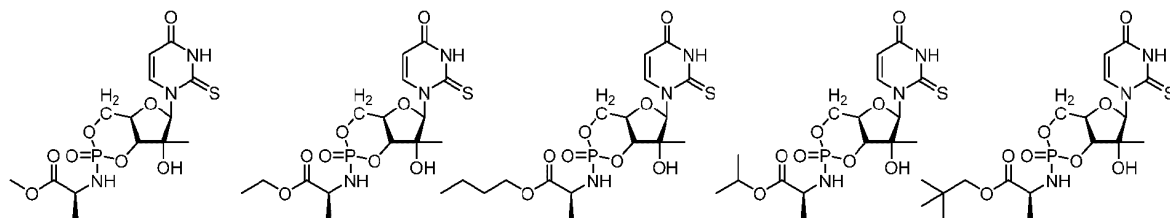
【0544】

例示的な実施形態において、該化合物は、

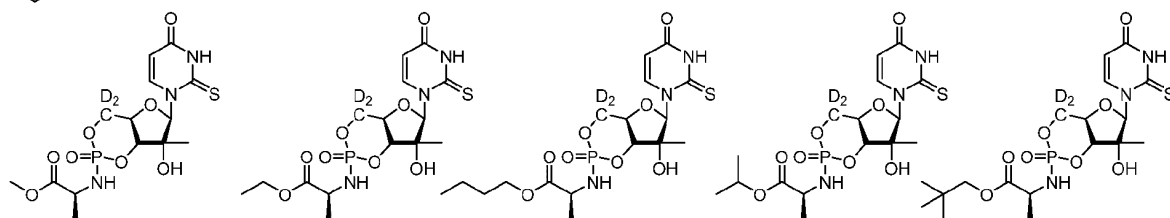
【0545】

【化221】

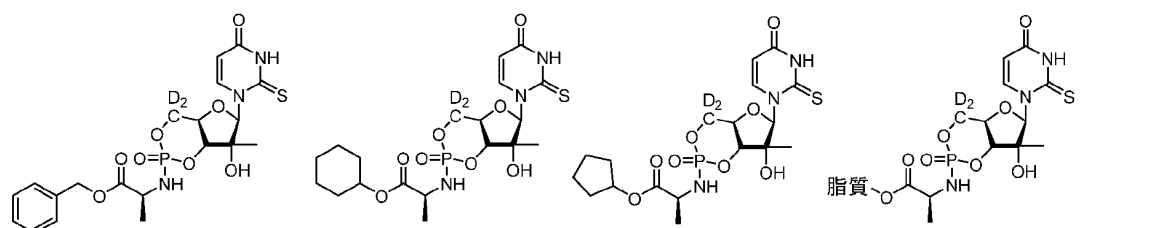
10



20



30



から選択される。

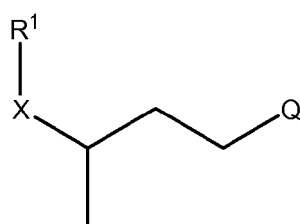
【0546】

ある特定の実施形態において、本発明は、以下の式：

【0547】

【化222】

40



式 IV

の化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

50

Xは、O、CH₂またはCD₂であり；

R¹は、ホスフェート置換基、ホスホネート置換基、ポリホスフェート置換基、ポリホスホネート置換基であり、ここで、ホスフェートまたはポリホスフェートもしくはポリホスホネートにおけるホスフェートは、場合によって、ホスホロボレート、ホスホロチオエートまたはホスホロアミデートであり、該置換基は、1つ以上の同一であるまたは異なるR⁶で置換されてもよいアミノ酸エステルまたは脂質もしくは誘導体でさらに置換されており；

Qは、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルで置換されてもよく；

R⁶は、同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで各R⁶は、1つ以上の同一であるまたは異なるR⁷で置換されてもよく；

R⁷は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルである。

【0548】

ある特定の実施形態において、Qヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ7置換プリン-6-チオンである。

【0549】

好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および／または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

【0550】

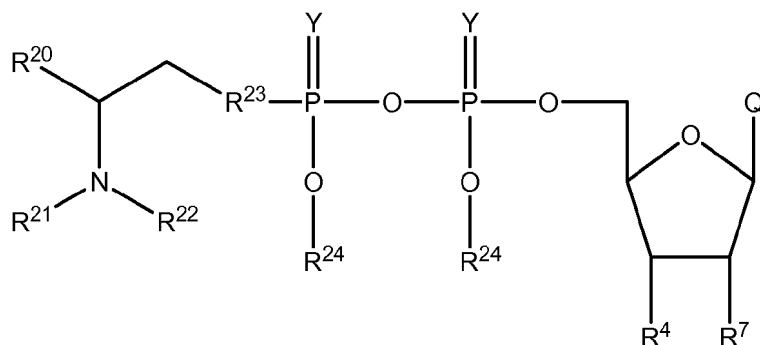
ある特定の実施形態において、脂質は、上に記載されているまたは本明細書に記載されている式の任意のもののスフィンゴ脂質である。

【0551】

ある特定の実施形態において、本発明は、以下の式

【0552】

【化 2 2 3】



式 V

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

各 Y は、独立して、O または S であり；

R^{23} は、O または NH であり；

R^4 および R^7 は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または 1 つ以上の同一であるもしくは異なる R^9 で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

Q は、少なくとも 1 つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている 2 個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここで Q は、1 つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルで置換されてもよく；

各 R^9 は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

R^{20} は、1 つ以上の同一であるまたは異なる R^{26} で置換されてもよい 6 個から 22 個の炭素のアルキルであり；

R^{21} および R^{22} は、各々独立して、水素、アルキルまたはアルカノイルから選択され、ここで R^{21} および R^{22} は、各々、1 つ以上の同一であるまたは異なる R^{26} で置換されてもよく；

R^{24} および R^{25} は、各々独立して、水素、アルキルまたはアリールから選択され、ここで R^{24} および R^{25} は、各々、1 つ以上の同一であるまたは異なる R^{26} で置換されてもよく；

各 R^{26} は、独立して、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂ アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。

【0 5 5 3】

ある特定の実施形態において、 R^4 および R^7 は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アジ化物またはハロゲンである。

【0 5 5 4】

ある特定の実施形態において、本発明は、以下の式

【0 5 5 5】

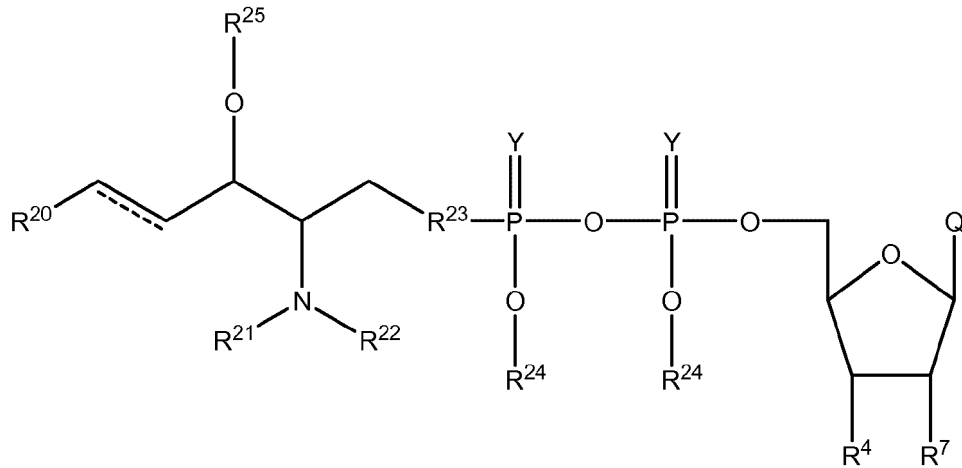
10

20

30

40

【化 2 2 4】



10

式 VI

の化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

点線は、単結合または二重結合の存在を表し；

Qは、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換されてもよく；

20

R^{23} は、OまたはNHであり；

R^4 および R^7 は、各々独立して、H、D、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、 C_{1-22} アルコキシ、OH、SH、 NH_2 、 N_3 、CHO、CN、Cl、Br、F、I、または1つ以上の同一であるもしくは異なる R^{26} で置換されてもよい C_{1-22} アルキルから選択され；

R^{20} は、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{26} で置換されてもよい6個から22個の炭素のアルキルであり；

R^{21} 、 R^{22} および R^{25} は、独立して、水素、アルキルまたはアルカノイルから選択され、ここで R^{21} 、 R^{22} および R^{25} は、各々、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{26} で置換されてもよく；

30

各 R^{24} は、独立して、水素、アルキルまたはアリールから選択され、ここで各 R^{24} は、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{26} で置換されてもよく；

各 R^{26} は、独立して、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。

【0556】

ある特定の実施形態において、Qヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ7置換プリン-6-チオンである。

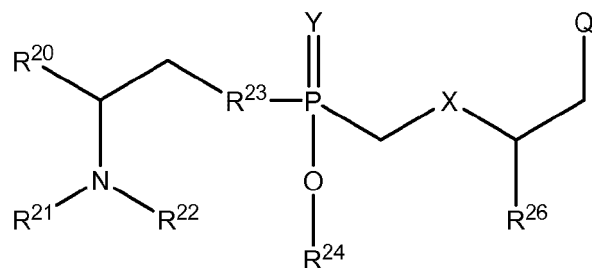
40

【0557】

ある特定の実施形態において、本発明は、以下の式：

【0558】

【化 2 2 5】



式 VII

10

を有する化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

Xは、OまたはNHまたは CD_2 であり；

Yは、OまたはSであり；

R^{23} は、OまたはNHであり；

Qは、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルで置換されてもよく；

R^{20} は、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{37} で置換されてもよい6個から22個の炭素のアルキルであり；

R^{21} および R^{22} は、各々独立して、水素、アルキルまたはアルカノイルから選択され、ここで R^{21} および R^{22} は、各々、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{37} で置換されてもよく；

20

R^{24} は、水素、アルキルまたはアリールであり、ここで R^{24} は、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{37} で置換されてもよく；

R^{26} は、アルキルであり；

各 R^{37} は、独立して、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。

30

【0559】

ある特定の実施形態において、Qヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ-7置換プリン-6-チオンである。

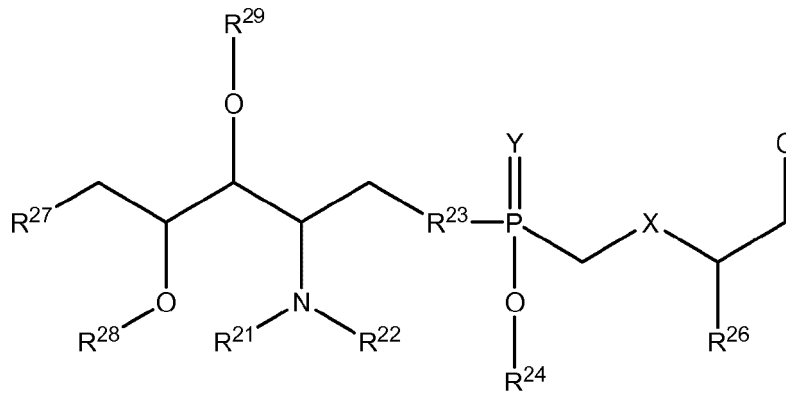
【0560】

ある特定の実施形態において、本発明は、以下の式：

40

【0561】

【化 2 2 6】



10

式 VIII

を有する化合物またはこれらの医薬として許容される塩に関し、式中、

Xは、OまたはNHまたはCD₂であり；

Yは、OまたはSであり；

R²³は、OまたはNHであり；

Qは、少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルで置換されている2個以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、ここでQは、1つ以上の同一であるまたは異なるアルキル、ハロゲンまたはシクロアルキルで置換されてもよく；

20

R²⁷は、1つ以上の同一であるまたは異なるR³⁷で置換されてもよい6個から22個の炭素のアルキルであり；

R²¹、R²²、R²⁸およびR²⁹は、各々独立して、水素、アルキルまたはアルカノイルから選択され、ここでR²¹、R²²、R²⁸およびR²⁹は、各々、1つ以上の同一であるまたは異なるR³⁷で置換されてもよく；

R²⁴は、水素、アルキルまたはアリールであり、ここでR²⁴は、1つ以上の同一であるまたは異なるR³⁷で置換されてもよく；

R²⁶は、アルキルであり；

各R³⁷は、独立して、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択される。

30

【0562】

ある特定の実施形態において、Qヘテロシクリルは、ピリミジン-2-オン-4-チオン、ピリミジン-2-チオン-4-オン、ピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノピリミジン-2-チオン、5-フルオロピリミジン-2-オン-4-チオン、5-フルオロピリミジン-2-チオン-4-オン、5-フルオロピリミジン-2, 4-ジチオン、4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-チオン、2-アミノプリン-6-チオン、2-アミノ-7-デアザプリン-6-チオンまたは2-アミノ-7-デアザ-7置換プリン-6-チオンである。

40

【0563】

好ましい実施形態において、UはOであり、Qは、ピリミジンの2位および/または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。他の好ましい実施形態において、UはSであり、Qは、ピリミジンの2位および/または4位に少なくとも1つのチオン、チオールまたはチオエーテルを有する前記ピリミジンである。

【0564】

ある特定の実施形態において、R²³-R²⁷によって定義されている断片は、スフィンゴ脂質である。適当なスフィンゴ脂質には、以下に限定されないが、2-アミノオクタ

50

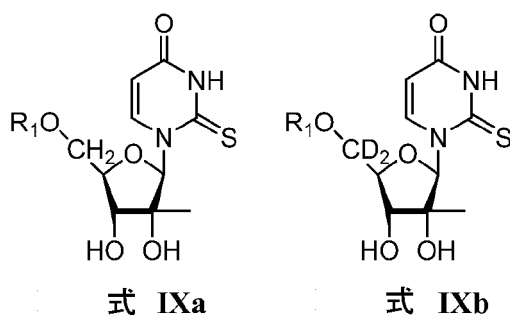
デカン-3, 5-ジオール; (2S, 3S, 5S)-2-アミノオクタデカン-3, 5-ジオール; (2S, 3R, 5S)-2-アミノオクタデカン-3, 5-ジオール; 2-(メチルアミノ)オクタデカン-3, 5-ジオール; (2S, 3R, 5S)-2-(メチルアミノ)オクタデカン-3, 5-ジオール; 2-(ジメチルアミノ)オクタデカン-3, 5-ジオール; (2R, 3S, 5S)-2-(ジメチルアミノ)オクタデカン-3, 5-ジオール; 1-(ピロリジン-2-イル)ヘキサデカン-1, 3-ジオール; (1S, 3S)-1-(S)-ピロリジン-2-イルヘキサデカン-1, 3-ジオール; 2-アミノ-11, 11-ジフルオロオクタデカン-3, 5-ジオール; (2S, 3S, 5S)-2-アミノ-11, 11-ジフルオロオクタデカン-3, 5-ジオール; 11, 11-ジフルオロ-2-(メチルアミノ)オクタデカン-3, 5-ジオール; (2S, 3S, 5S)-11, 11-ジフルオロ-2-(メチルアミノ)オクタデカン-3, 5-ジオール; N-(2S, 3S, 5S)-3, 5-ジヒドロキシオクタデカン-2-イル)アセトアミド; N-(2S, 3S, 5S)-3, 5-ジヒドロキシオクタデカン-2-イル)パルミトアミド; 1-(1-アミノシクロプロピル)ヘキサデカン-1, 3-ジオール; (1S, 3R)-1-(1-アミノシクロプロピル)ヘキサデカン-1, 3-ジオール; (1S, 3S)-1-(1-アミノシクロプロピル)ヘキサデカン-1, 3-ジオール; 2-アミノ-2-メチルオクタデカン-3, 5-ジオール; (3S, 5S)-2-アミノ-2-メチルオクタデカン-3, 5-ジオール; (3S, 5R)-2-アミノ-2-メチルオクタデカン-3, 5-ジオール; (3S, 5S)-2-メチル-2-(メチルアミノ)オクタデカン-3, 5-ジオール; 2-アミノ-5-ヒドロキシ-2-メチルオクタデカン-3-オン; (Z)-2-アミノ-5-ヒドロキシ-2-メチルオクタデカン-3-オンオキシム; (2S, 3R, 5R)-2-アミノ-6, 6-ジフルオロオクタデカン-3, 5-ジオール; (2S, 3S, 5R)-2-アミノ-6, 6-ジフルオロオクタデカン-3, 5-ジオール; (2S, 3S, 5S)-2-アミノ-6, 6-ジフルオロオクタデカン-3, 5-ジオール; (2S, 3R, 5S)-2-アミノ-6, 6-ジフルオロオクタデカン-3, 5-ジオール; および (2S, 3S, 5S)-2-アミノ-18, 18, 18-トリフルオロオクタデカン-3, 5-ジオールが含まれ; これらは、1個以上の置換基で置換されていてよい。

【0565】

好ましい実施形態において、ヌクレオシドコンジュゲートまたはこの医薬として許容される塩は、以下の構造:

【0566】

【化227】

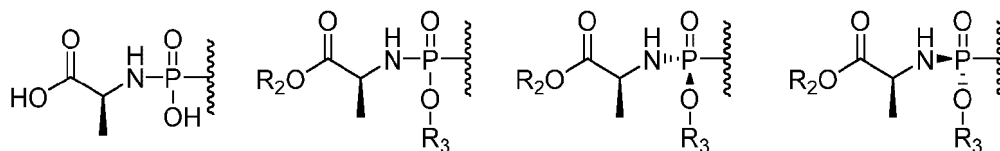


を有し、式中、

R_1 は、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであり、または以下:

【0567】

【化 2 2 8】



の 1 つから選択され；

R_2 は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

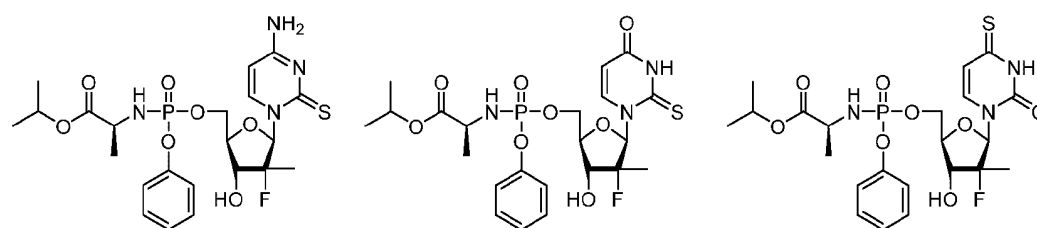
R_3 は、アリール、ビアリールまたは置換アリールである。

【0 5 6 8】

例示される実施形態において、リン成分にコンジュゲートされているヌクレオシドまたはこの医薬として許容される塩は、以下の構造：

【0 5 6 9】

【化 2 2 9】



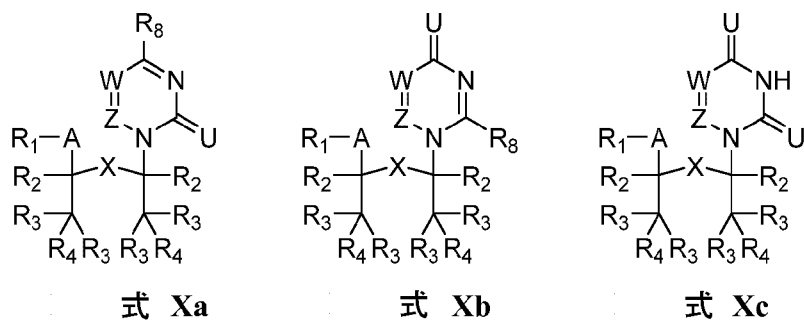
を有する。

【0 5 7 0】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0 5 7 1】

【化 2 3 0】



の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

A は、存在しない、または CH_2 、 CD_2 、O、 CH_2O 、 CD_2O 、 OCH_2 もしくは OCD_2 から選択され；

R_1 は、以下：

【0 5 7 2】

10

20

30

40

[illegible]

Xは、O、S、NH、CH₂、CD₂、CHF、CF₂、CCH₂またはCCF₂であり；

各R⁸は、独立して、OH、SH、NH₂、OR⁹、SR⁹、NHR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

30

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各 R^{10} は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

40

各 R_3 は、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリデューテロメチルまたはアジドから選択され；

各 R_4 は、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、フルオロ、アジド、メ

トキシまたはアミノから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y^1 は、Oアリールまたは $BH_3^-M^+$ であり；

Y^2 は、OHまたは $BH_3^-M^+$ であり；

R_5 は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R_6 は、 C_{1-22} アルコキシ、または C_{1-22} アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

R_7 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、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ヘテロアリールである。

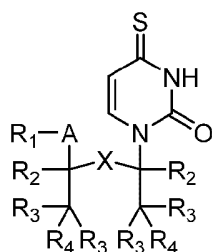
10

【0573】

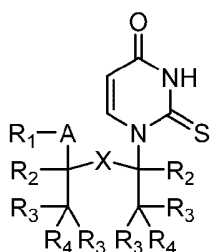
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0574】

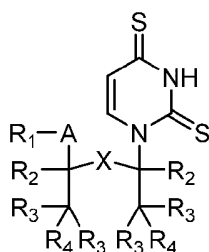
【化232】



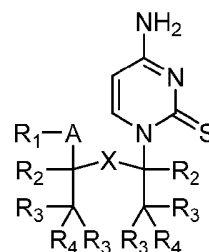
式 Xd



式 Xe



式 Xf



式 Xg

20

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

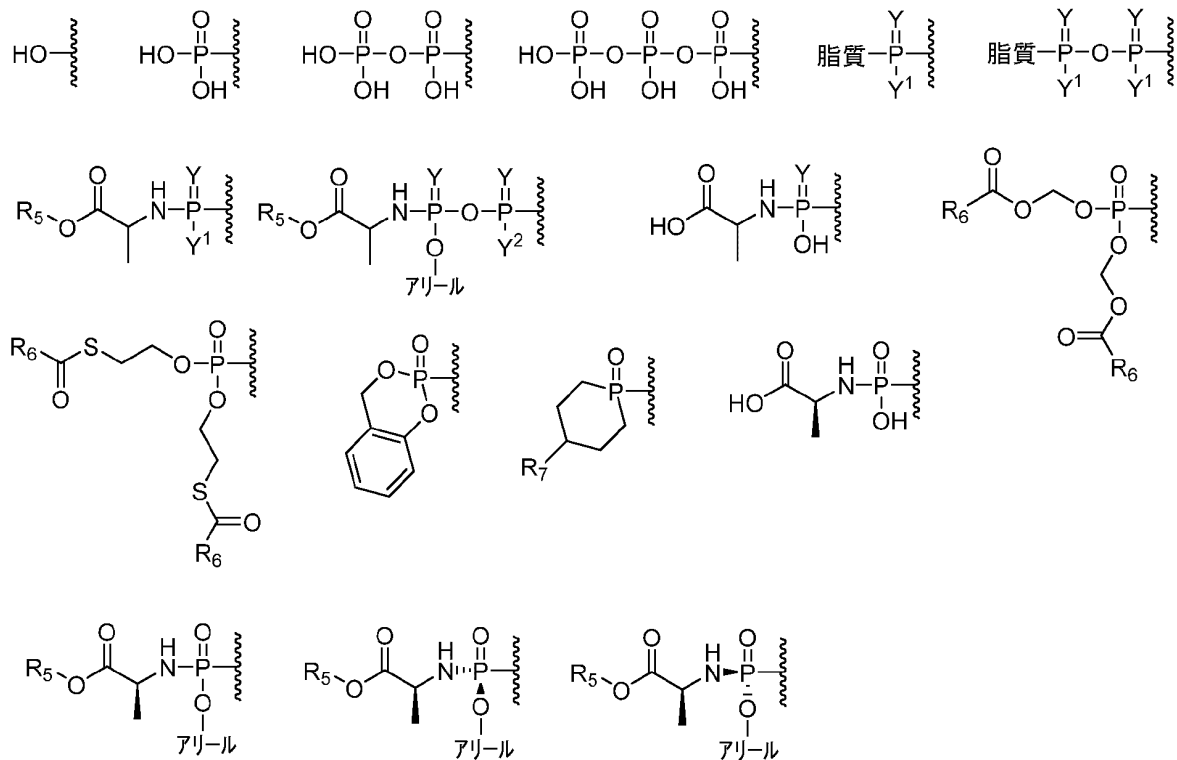
Aは、存在しない、または CH_2 、 CD_2 、O、 CH_2O 、 CD_2O 、 OCH_2 もしくは OCD_2 から選択され；

R_1 は、以下：

【0575】

30

【化 2 3 3】



10

20

の1つから選択され、

Xは、O、S、NH、CH₂、CD₂、CHF、CF₂、CCH₂またはCCF₂であり；

各R₂は、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリール、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリデューテロメチル、アジド、メトキシまたはアミノであり；

各R₃は、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリール、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリデューテロメチルまたはアジドであり；

30

各R₄は、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、フルオロ、アジド、メトキシまたはアミノであり；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

40

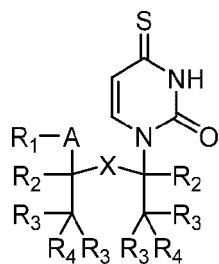
R₇は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C₁₋₂₂アルコキシ、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0576】

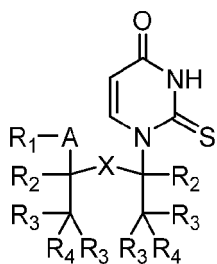
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0577】

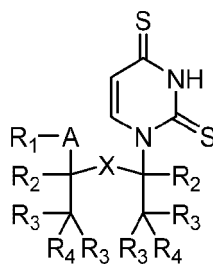
【化 2 3 4】



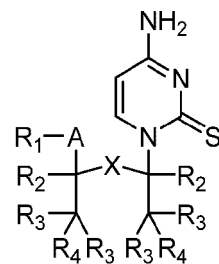
式 XIa



式 XIb



式 XIc



式 XIId

10

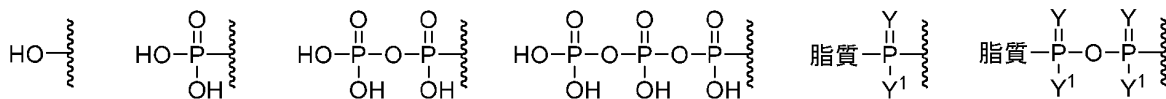
の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

Aは、存在しない、またはCH₂、CD₂、O、CH₂O、CD₂O、OCH₂もしくはOC₂D₂から選択され；

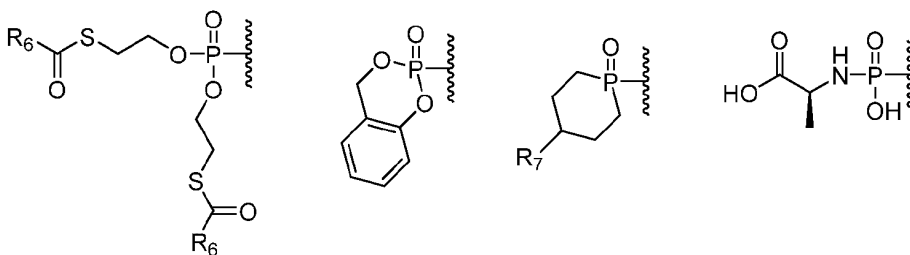
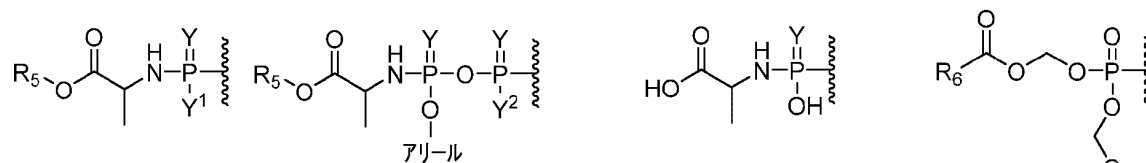
R₁は、以下：

【0 5 7 8】

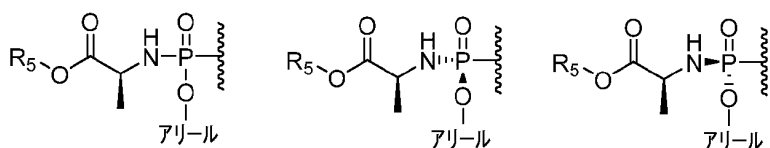
【化 2 3 5】



20



30



の1つから選択され、

Xは、O、S、NH、CH₂、CD₂、CHF、CF₂、CCH₂またはCCF₂であり；

40

各R₂は、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリデューテロメチル、アジド、メトキシまたはアミノであり；

各R₃は、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリデューテロメチルまたはアジドであり；

各R₄は、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、フルオロ、アジド、メトキシまたはアミノであり；

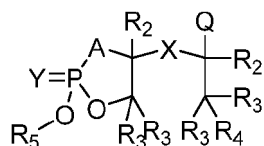
脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

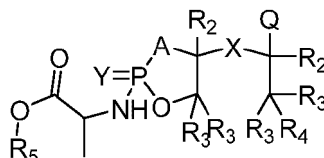
50

10

【化 2 3 6】



式 XIIa



式 XIIb

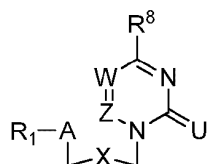
【 0 5 8 2 】

20

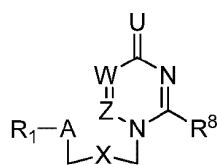
30

40

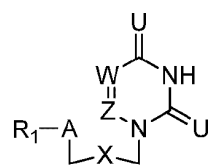
【化 2 3 7】



式 XIIIa



式 XIIIb



式 XIIIc

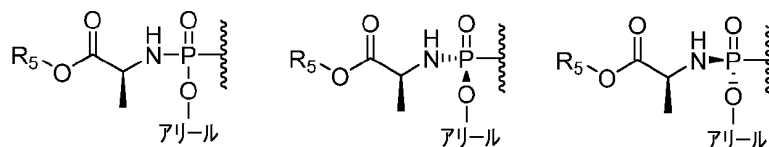
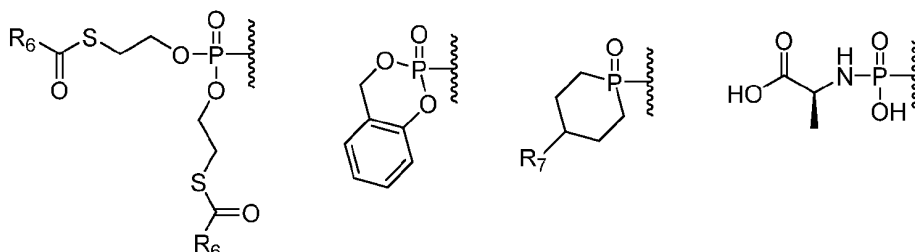
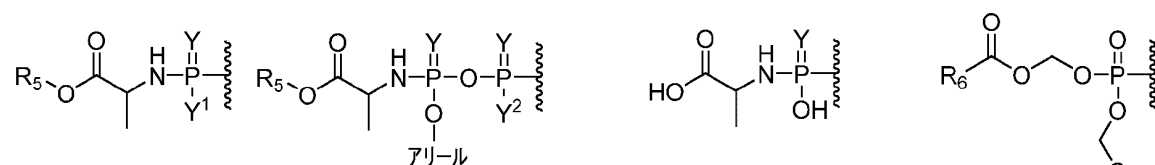
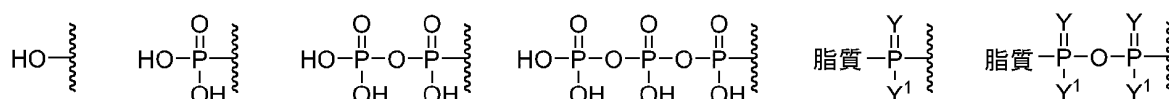
の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

Aは、存在しない、またはCH₂、CD₂、O、CH₂O、CD₂O、OCH₂もしくは
はOCD₂から選択され；

R₁は、以下：

【0 5 8 3】

【化 2 3 8】



の1つから選択され、

Xは、O、S、NH、CH₂、CD₂、CHF、CF₂、CCH₂またはCCF₂であ
り；

各Uは、独立して、O、S、NH、NR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹または
NR⁹OR⁹であり；

R⁸は、OH、SH、NH₂、OR⁹、SR⁹、NHR⁹、NHOH、NR⁹OH、N
HOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

ここで、式XIIIaおよびXIIIbにおいて、UがSであるもしくはR⁸がSR⁹
である一方、またはUがSであるおよびR⁸がSR⁹である両方であり；

ここで、式XIIIcにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各R⁹は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、
アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、
アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよい

10

20

30

40

50

C_{1-22} アルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Y は、O または S であり；

Y^1 は、O アリールまたは $BH_3^-M^+$ であり；

Y^2 は、OH または $BH_3^-M^+$ であり；

R_5 は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R_6 は、 C_{1-22} アルコキシ、または C_{1-22} アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

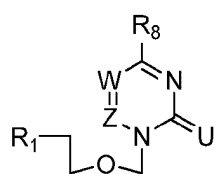
R_7 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0584】

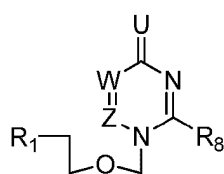
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0585】

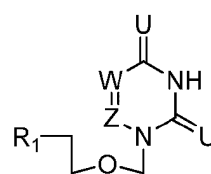
【化239】



式 XIVa



式 XIVb



式 XIVc

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

R_1 は、以下：

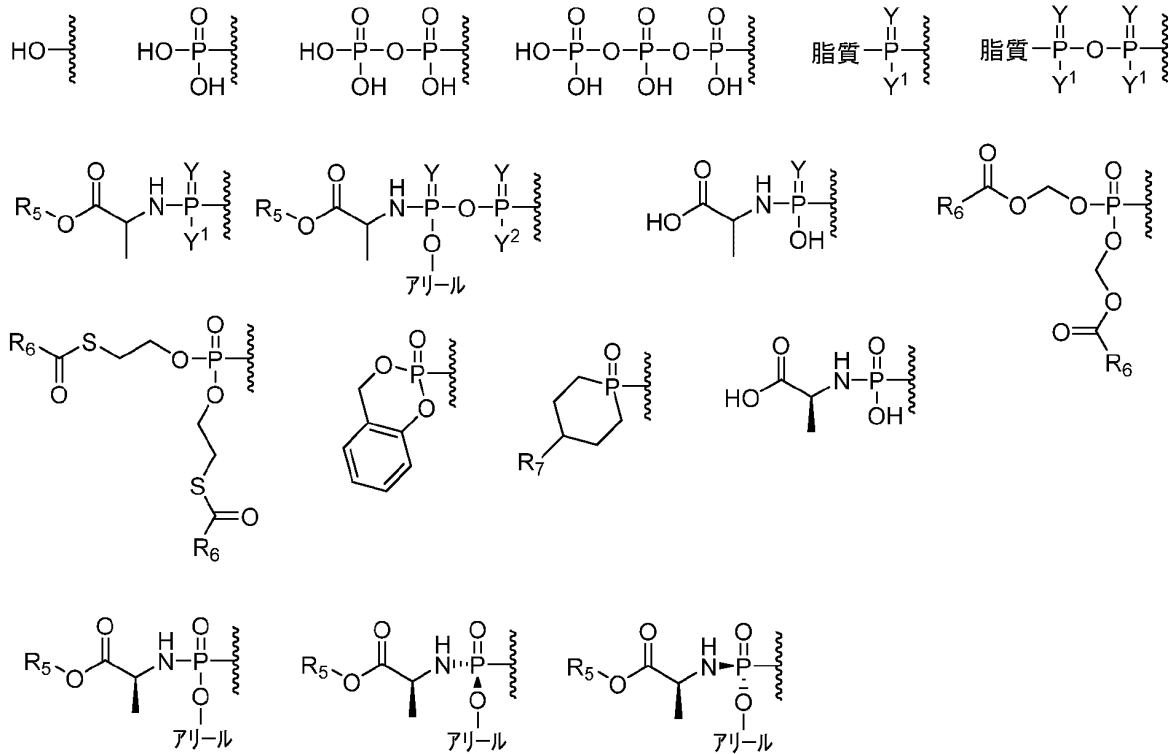
【0586】

10

20

30

【化 2 4 0】



10

20

の 1 つから選択され、

各 U は、独立して、O、S、NH、NR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹ または NR⁹OR⁹ であり；

R⁸ は、OH、SH、NH₂、OR⁹、SR⁹、NHR⁹、NHOH、NR⁹OH、N HOR⁹ または NR⁹OR⁹ であり；

ここで、式 X I V a および X I V b において、U が S であるもしくは R⁸ が SR⁹ である一方、または U が S であるおよび R⁸ が SR⁹ である両方であり；

ここで、式 X I V c において、少なくとも 1 つの U は S であり；

W は、CH、N または CR⁹ であり；

Z は、CH、N または CR⁹ であり；

各 R⁹ は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1 つ以上の同一であるまたは異なる R¹⁰ で置換されてもよい C₁₋₂₂ アルキルであり；

各 R¹⁰ は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Y は、O または S であり；

Y¹ は、O アリールまたは BH₃⁻M⁺ であり；

Y² は、OH または BH₃⁻M⁺ であり；

R₅ は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆ は、C₁₋₂₂ アルコキシ、または C₁₋₂₂ アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

R₇ は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、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ヘテロアリ

30

40

50

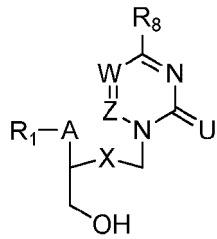
ールである。

【0587】

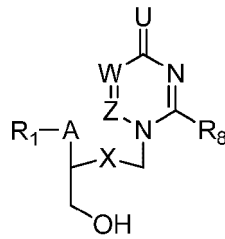
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0588】

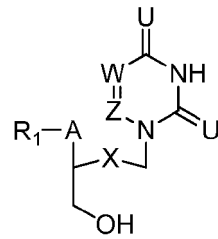
【化241】



式 XVa



式 XVb



式 XVc

10

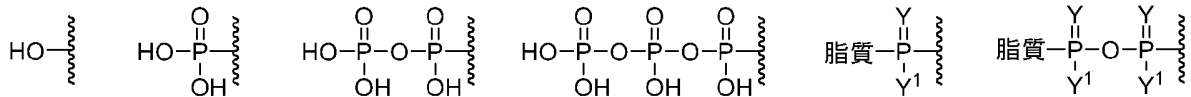
の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

Aは、存在しない、またはCH₂、CD₂、O、CH₂O、CD₂O、OCH₂もしくはOC₂D₂から選択され；

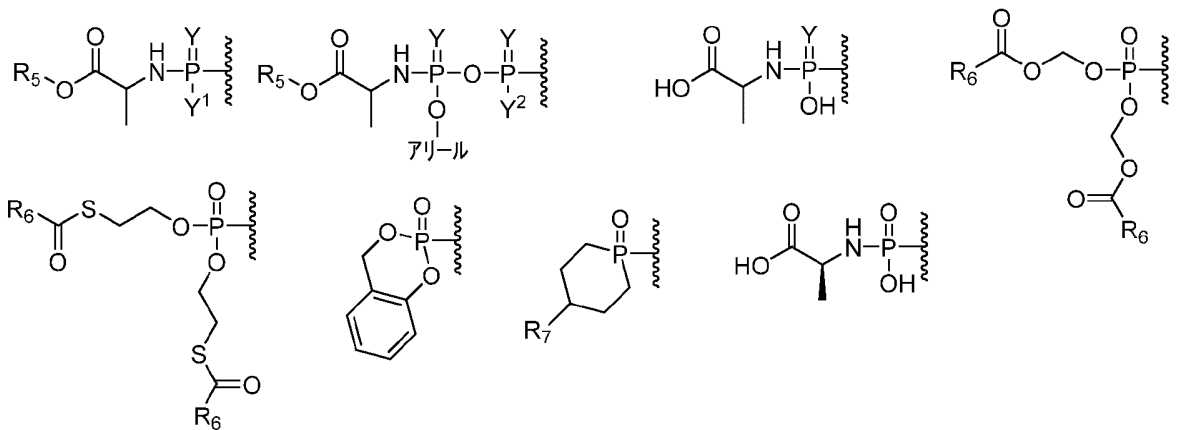
R₁は、以下：

【0589】

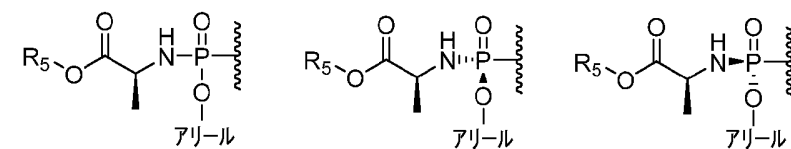
【化242】



20



30



40

の1つから選択され、

Xは、O、S、NH、CH₂、CD₂、CHF、CF₂、CCH₂またはCCF₂であり；

各Uは、独立して、O、S、NH、NR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹、またはNR⁹OR⁹であり；

R⁸は、OH、SH、NH₂、OR⁹、SR⁹、NHR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

ここで、式XVaおよびXVbにおいて、UがSであるもしくはR⁸がSR⁹である一方、またはUがSであるおよびR⁸がSR⁹である両方であり；

50

ここで、式XVcにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各R⁹は、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリールまたはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

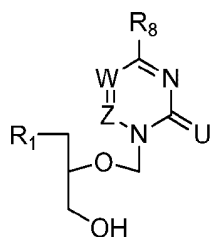
R₇は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C₁₋₂₂アルコキシ、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0590】

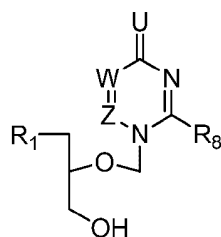
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0591】

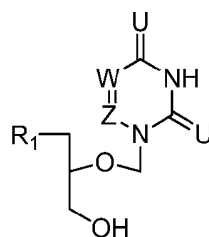
【化243】



式 XVIa



式 XVIb



式 XVIc

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

R₁は、以下：

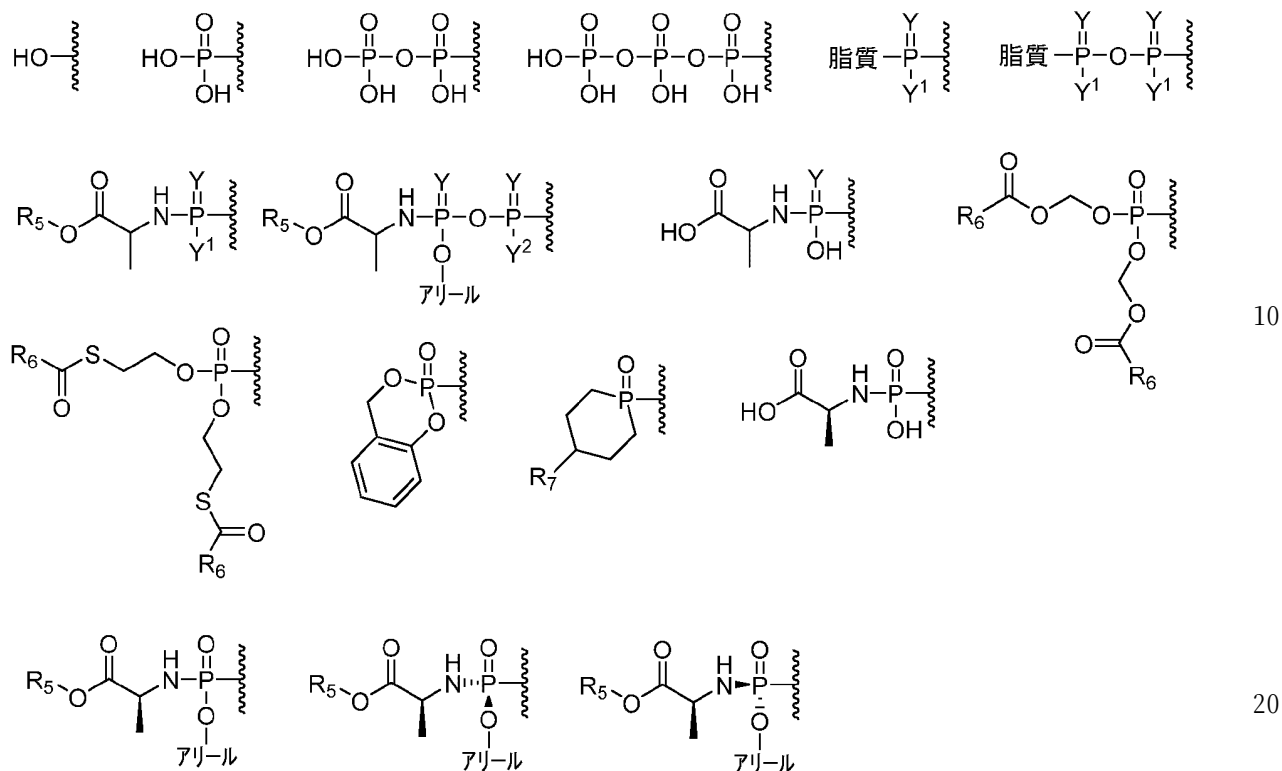
【0592】

10

20

30

【化 2 4 4】



の1つから選択され、

各Uは、独立して、O、S、NH、NR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

R⁸は、OH、SH、NH₂、OR⁹、SR⁹、NHR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

ここで、式XVI aおよびXVI bにおいて、UがSであるもしくはR⁸がSR⁹である一方、またはUがSであるおよびR⁸がSR⁹である両方であり；

ここで、式XVI cにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各R⁹は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、グラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

R₇は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C₁₋₂₂アルコキシ、C

10

20

30

40

50

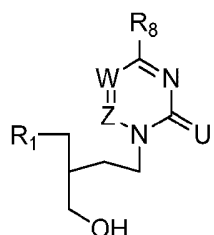
$1 - 2, 2$ アルキル、 $C_{2 - 2, 2}$ アルケニル、 $C_{2 - 2, 2}$ アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0593】

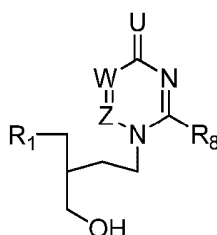
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0594】

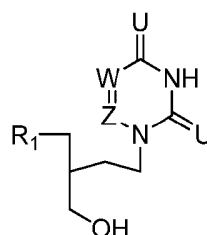
【化245】



式 XVIIa



式 XVIIb



式 XVIIc

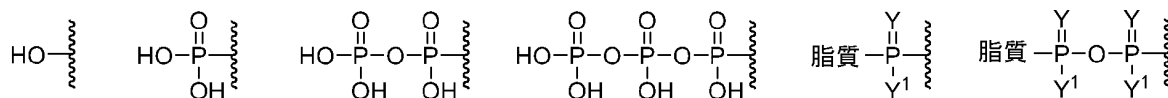
10

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

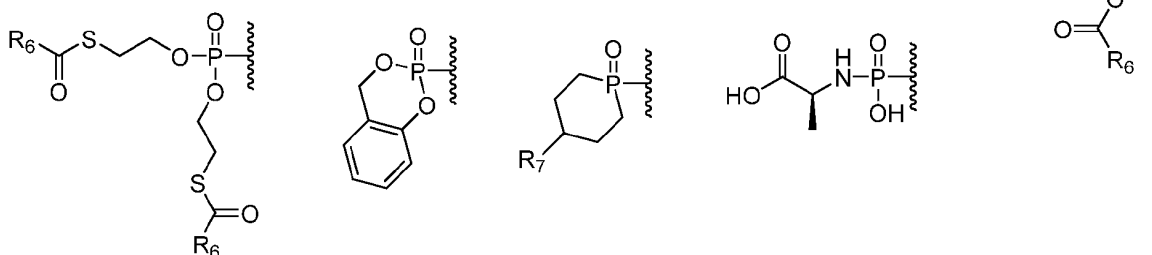
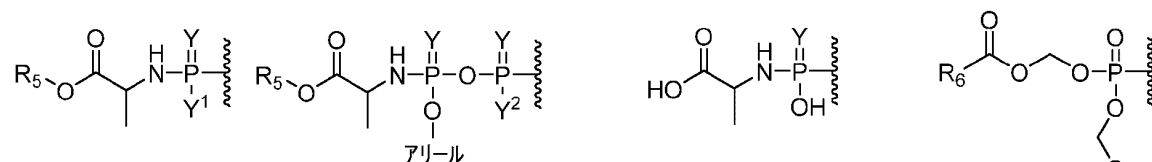
R_1 は、以下：

【0595】

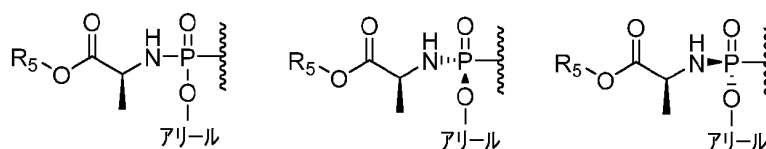
【化246】



20



30



40

の1つから選択され、

各Uは、独立して、O、S、NH、 NR^9 、NHOH、 NR^9OH 、 $NHOR^9$ または NR^9OR^9 であり；

R^8 は、OH、SH、 NH_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NHR^9 、NHOH、 NR^9OH 、 $NHOR^9$ または NR^9OR^9 であり；

ここで、式XVIIaおよびXVIIbにおいて、UがSであるもしくは R^8 が SR^9 である一方、またはUがSであるおよび R^8 が SR^9 である両方であり；

ここで、式XVIIcにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

Wは、CH、Nまたは CR^9 であり；

Zは、CH、Nまたは CR^9 であり；

50

各 R^9 は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なる R^{10} で置換されてもよい C_{1-22} アルキルであり；

各 R^{10} は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Y は、O または S であり；

Y^1 は、O アリールまたは $BH_3^-M^+$ であり；

Y^2 は、OH または $BH_3^-M^+$ であり；

R_5 は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R_6 は、 C_{1-22} アルコキシ、または C_{1-22} アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

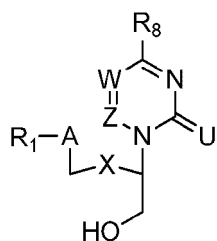
R_7 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0596】

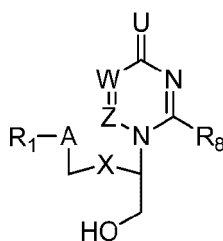
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0597】

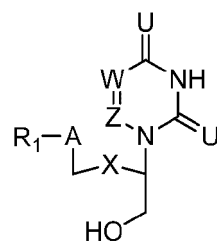
【化247】



式 XVIIIa



式 XVIIIb



式 XVIIIc

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

A は、存在しない、または CH_2 、 CD_2 、O、 CH_2O 、 CD_2O 、 OCH_2 もしくは OCD_2 から選択され；

R_1 は、以下：

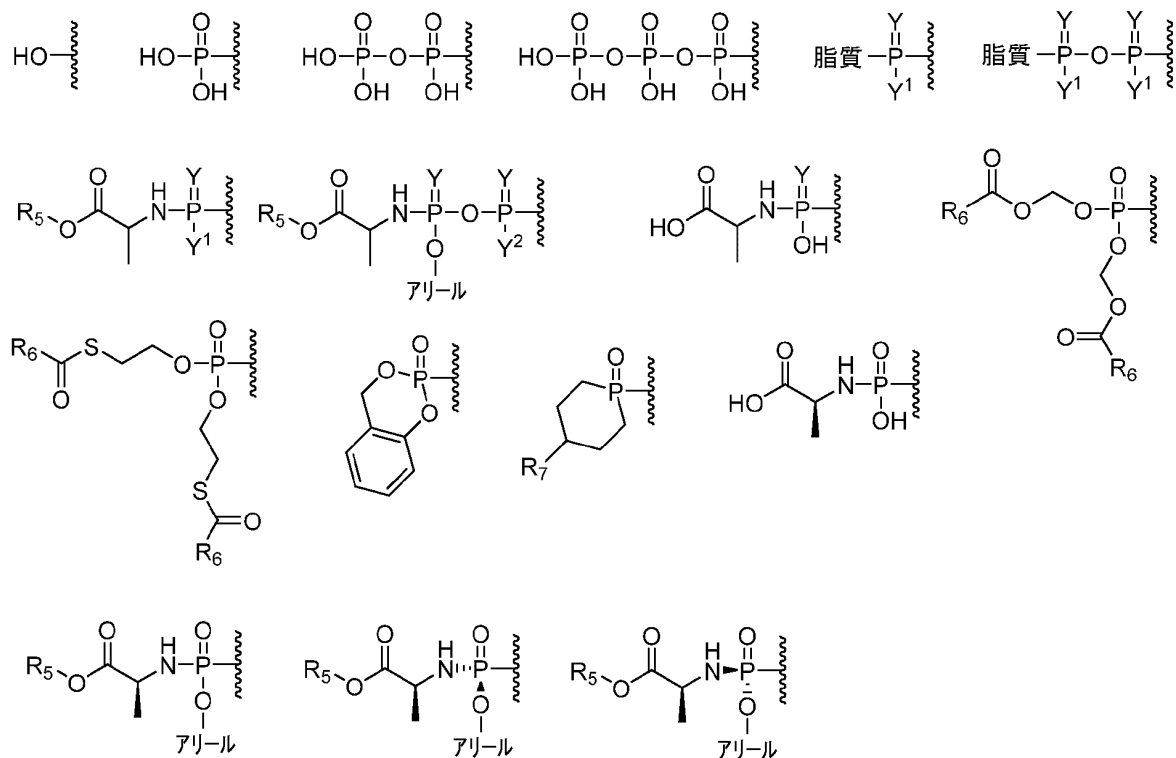
【0598】

10

20

30

【化 2 4 8】



10

20

の1つから選択され、

Xは、O、S、NH、CH₂、CD₂、CHF、CF₂、CCH₂またはCCF₂であり；

各Uは、独立して、O、S、NH、NR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

R⁸は、OH、SH、NH₂、OR⁹、SR⁹、NHR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

ここで、式XVII IaおよびXVII Ibにおいて、UがSであるもしくはR⁸がSR⁹である一方、またはUがSであるおよびR⁸がSR⁹である両方であり；

30

ここで、式XVII Icにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各R⁹は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

40

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル

50

、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

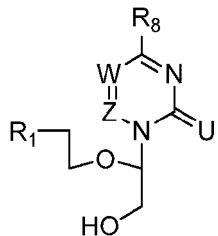
R_7 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0599】

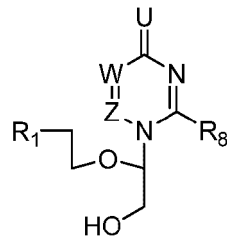
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0600】

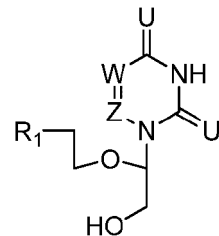
【化249】



式 XIXa



式 XIXb



式 XIXc

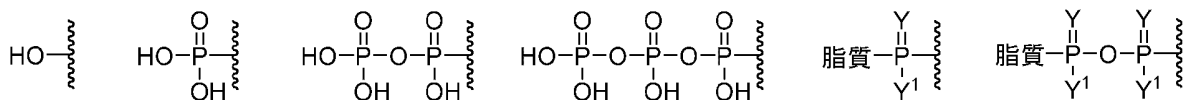
10

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

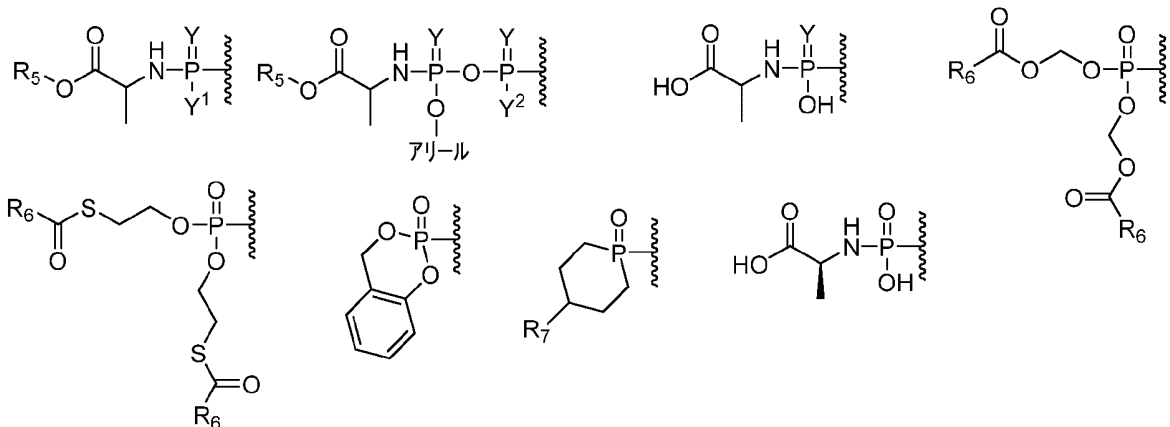
R_1 は、以下：

【0601】

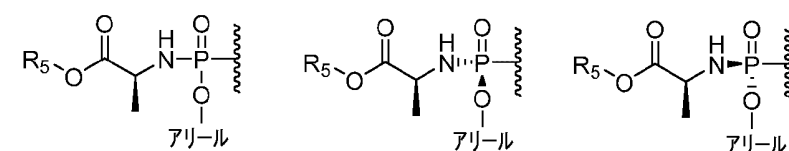
【化250】



20



30



40

の1つから選択され、

各Uは、独立して、O、S、NH、 NR^9 、NHOH、 NR^9OH 、 $NHOR^9$ または NR^9OR^9 であり；

R^8 は、OH、SH、 NH_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NHR^9 、NHOH、 NR^9OH 、 $NHOR^9$ または NR^9OR^9 であり；

ここで、式XIXaおよびXIXbにおいて、UがSであるもしくは R^8 が SR^9 である一方、またはUがSであるおよび R^8 が SR^9 である両方であり；

ここで、式XIXcにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

50

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

R⁹は、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

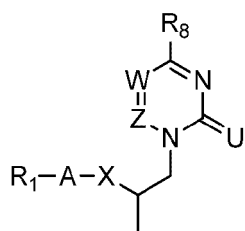
R₇は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C₁₋₂₂アルコキシ、C₁₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、C₂₋₂₂アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0602】

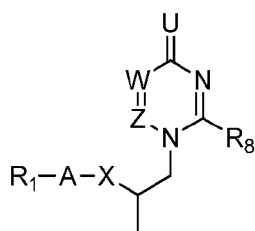
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0603】

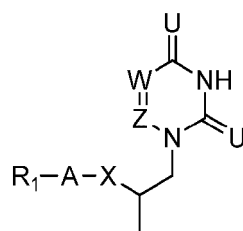
【化251】



式 XXa



式 XXb



式 XXc

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

Aは、存在しない、またはCH₂、CD₂、O、CH₂O、CD₂O、OCH₂もしくはOCD₂から選択され；

R₁は、以下：

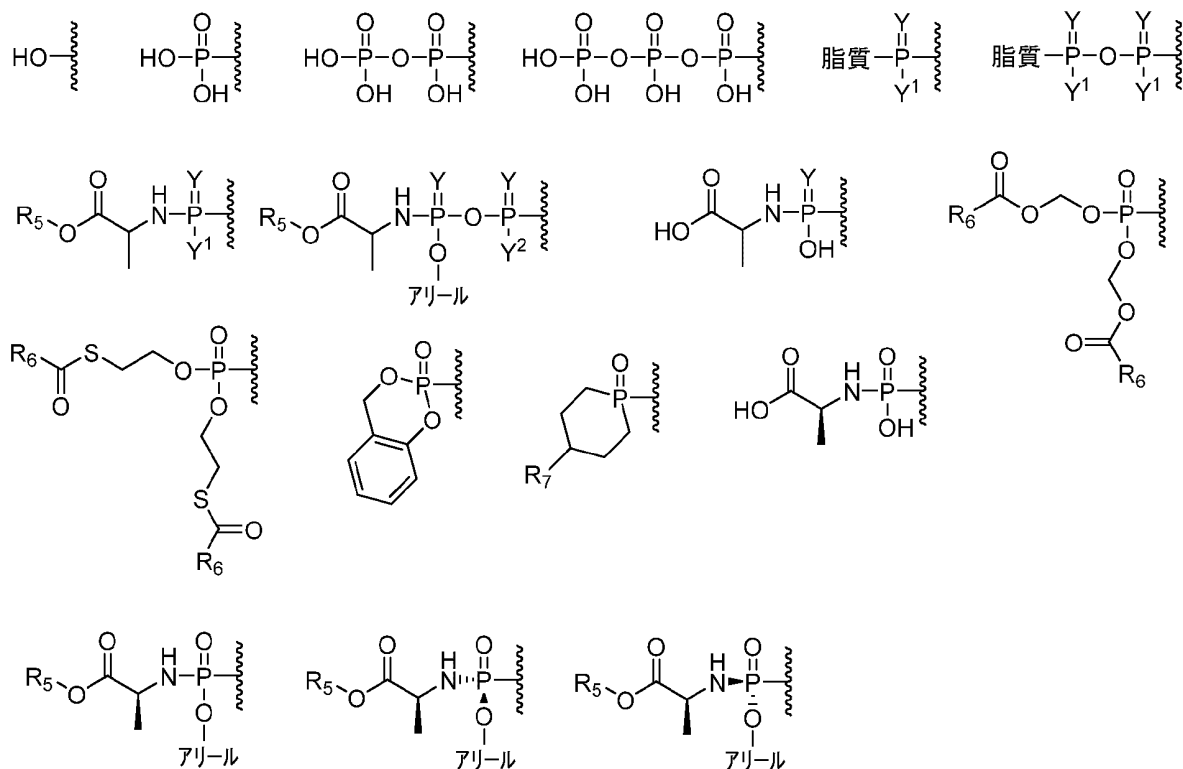
【0604】

10

20

30

【化 2 5 2】



10

20

の1つから選択され、

Xは、O、S、NH、CH₂、CD₂、CHF、CF₂、CCH₂またはCCF₂であり；

各Uは、独立して、O、S、NH、NR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

R⁸は、OH、SH、NH₂、OR⁹、SR⁹、NHR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

ここで、式XXaおよびXXbにおいて、UがSであるもしくはR⁸がSR⁹である一方、またはUがSであるおよびR⁸がSR⁹である両方であり；

ここで、式XXcにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各R⁹は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル

30

40

50

、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

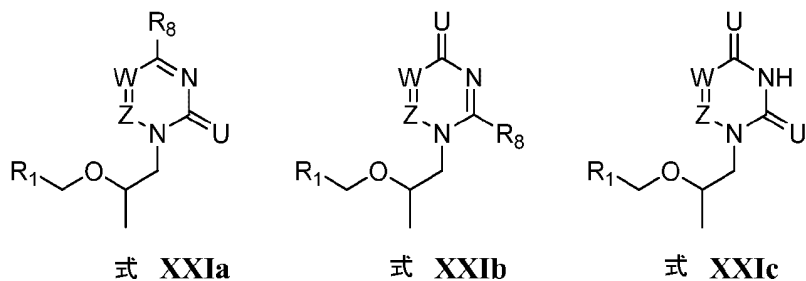
R_7 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0605】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0606】

【化253】



10

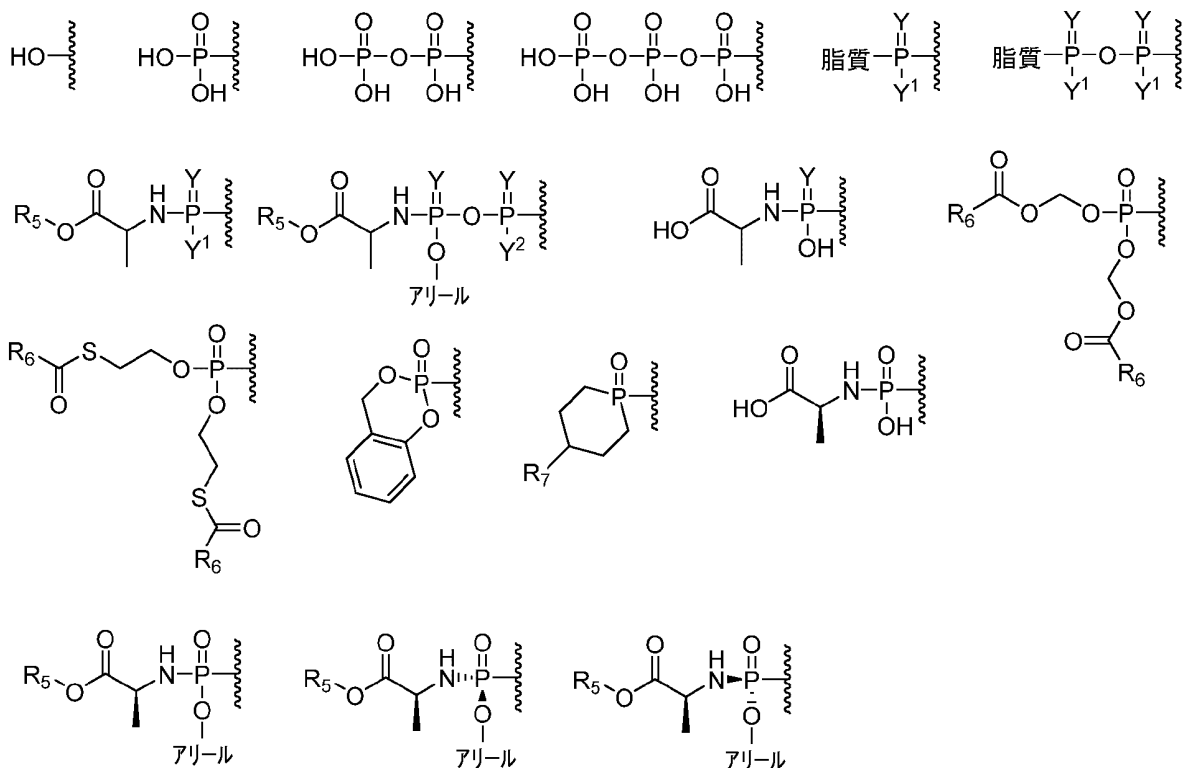
の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

R_1 は、以下：

【0607】

【化254】

20



30

40

の1つから選択され、

各Uは、独立して、O、S、NH、 NR^9 、 $NHOH$ 、 NR^9OH 、 $NHOR^9$ または NR^9OR^9 であり；

R^8 は、OH、SH、 NH_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NHR^9 、 $NHOH$ 、 NR^9OH 、 $NHOR^9$ または NR^9OR^9 であり；

ここで、式XXIaおよびXXIbにおいて、UがSであるもしくは R^8 が SR^9 である一方、またはUがSであるおよび R^8 が SR^9 である両方であり；

ここで、式XXIcにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

Wは、CH、Nまたは CR^9 であり；

50

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各R⁹は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂アルキルであり；

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

10

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

R₇は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、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ヘテロアリールである。

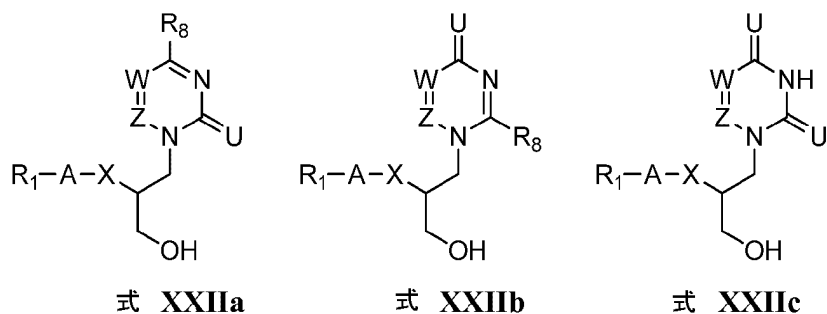
20

【0608】

ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0609】

【化255】



30

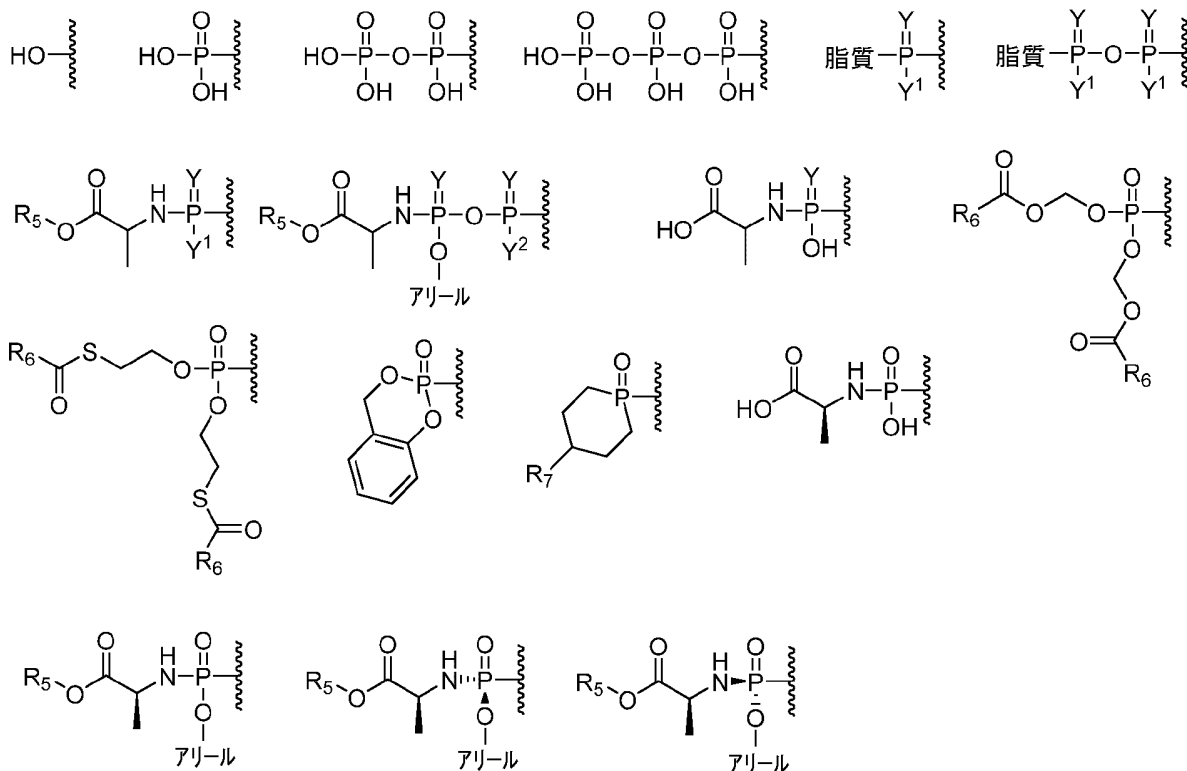
の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

Aは、存在しない、またはCH₂、CD₂、O、CH₂O、CD₂O、OCH₂もしくはOCD₂から選択され；

R₁は、以下：

【0610】

【化 2 5 6】



の1つから選択され、

Xは、O、S、NH、CH₂、CD₂、CHF、CF₂、CCH₂またはCCF₂であり；

各Uは、独立して、O、S、NH、NR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

R⁸は、OH、SH、NH₂、OR⁹、SR⁹、NHR⁹、NHOH、NR⁹OH、NHOR⁹またはNR⁹OR⁹であり；

ここで、式XXIIaおよびXXIIbにおいて、UがSであるもしくはR⁸がSR⁹である一方、またはUがSであるおよびR⁸がSR⁹である両方であり；

ここで、式XXIIcにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各R⁹は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル

10

20

30

40

50

、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

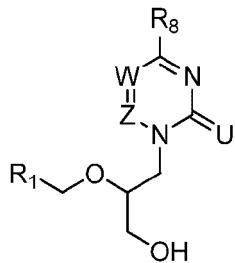
R_7 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、 C_{1-22} アルコキシ、 C_{1-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、 C_{2-22} アルキニルまたは置換ヘテロアリールである。

【0611】

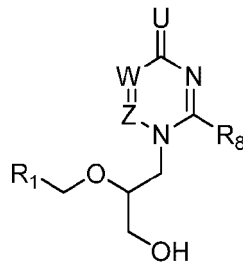
ある特定の実施形態において、該開示は、以下の式：

【0612】

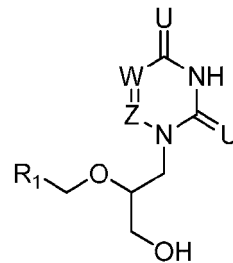
【化257】



式 XXIIIa



式 XXIIIb



式 XXIIIc

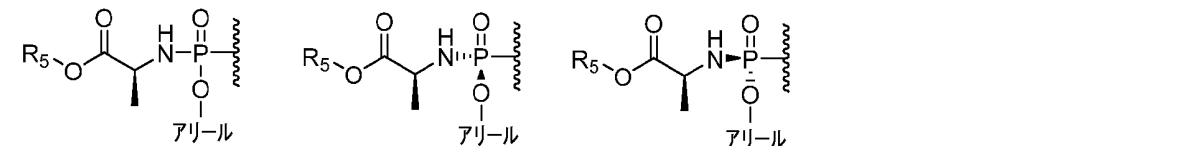
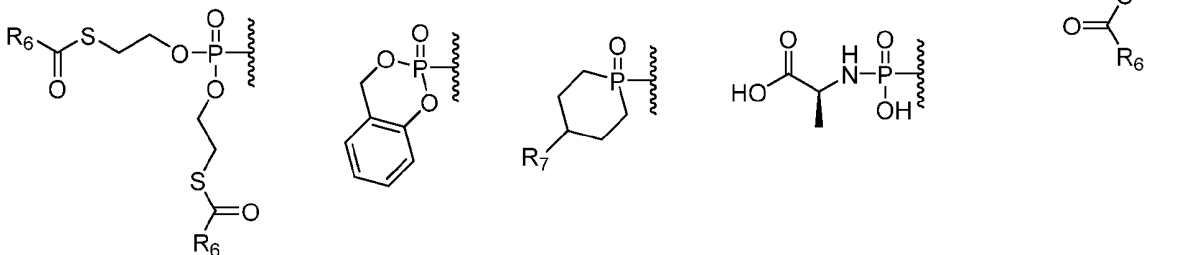
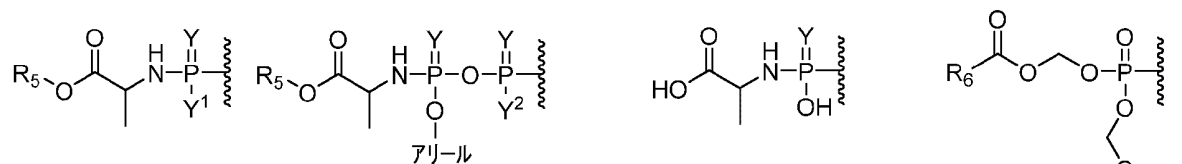
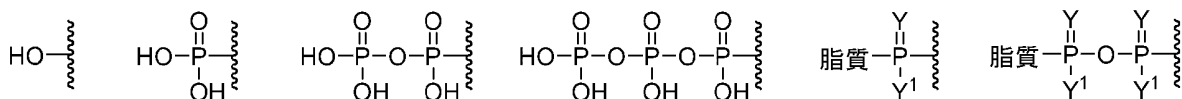
10

の化合物またはこの医薬として許容される塩に関し、式中、

R_1 は、以下：

【0613】

【化258】



30

40

の1つから選択され、

各Uは、独立して、O、S、NH、 NR^9 、NHOH、 NR^9OH 、 $NHOR^9$ または NR^9OR^9 であり；

R^8 は、OH、SH、 NH_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NHR^9 、NHOH、 NR^9OH 、 $NHOR^9$ または NR^9OR^9 であり；

ここで、式XXIIIaおよびXXIIIbにおいて、UがSであるもしくは R^8 が SR^9 である一方、またはUがSであるおよび R^8 が SR^9 である両方であり；

ここで、式XXIIIcにおいて、少なくとも1つのUはSであり；

50

Wは、CH、NまたはCR⁹であり；

Zは、CH、NまたはCR⁹であり；

各R⁹は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシアルキル、アシル、脂質、グラニル、1つ以上の同一であるまたは異なるR¹⁰で置換されてもよいC₁₋₂₂アルキルであり；

各R¹⁰は、独立して、アルキル、ジュウテロ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、(アルキル)₂アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

脂質は、本明細書に記載されている通りであり；

Yは、OまたはSであり；

Y¹は、OアリールまたはBH₃⁻M⁺であり；

Y²は、OHまたはBH₃⁻M⁺であり；

R₅は、アルキル、分岐アルキルまたはシクロアルキルであり；

アリールは、本明細書に記載されている通りであり；

R₆は、C₁₋₂₂アルコキシ、またはC₁₋₂₂アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルもしくはアルキオキシであり；

R₇は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、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ヘテロアリールである。

【0614】

感染性疾患

本明細書において提供されている化合物は、ウイルス性の感染性疾患を処置するために使用することができる。ウイルス感染の例には、以下に限定されないが、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ウイルスおよびレトロウイルスを含む。）またはDNAウイルスによって引き起こされる感染が含まれる。全ての菌株、型ならびにRNAウイルスおよびDNAウイルスのサブタイプが本明細書において企図される。

【0615】

RNAウイルスの例には、以下に限定されないが、ピコルナウイルスが含まれ、これには、アフトウイルス（例えば、口蹄疫ウイルスO、A、C、Asia1、SAT1、SAT2およびSAT3）、カルジオウイルス（例えば、脳筋炎ウイルスおよびTheilerマウス脳脊髄炎ウイルス）、エンテロウイルス（例えばポリオウイルス1、2および3、ヒトのエンテロウイルスA-D、ウシエンテロウイルス1および2、ヒトの коксаッキーウイルスA1-A22およびA24、ヒトの коксаッキーウイルスB1-B5、ヒトのエコーウイルス1-7、9、11-12、24、27、29-33、ヒトのエンテロウイルス68-71、ブタエンテロウイルス8-10およびサルエンテロウイルス1-18）、エルボウイルス（例えば、ウマ鼻炎ウイルス）、ヘパトウイルス（例えばヒトA型肝炎ウイルスおよびサルA型肝炎ウイルス）、コブウイルス（例えば、ウシコブウイルスおよびアイチウイルス）、パレコウイルス（例えば、ヒトパレコウイルス1およびヒトパレコウイルス2）、ライノウイルス（例えば、ライノウイルスA、ライノウイルスB、ライノウイルスC、HRV₁₆、HRV₁₆（VR-11757）、HRV₁₄（VR-284）、またはHRV_{1A}（VR-1559）、ヒトライノウイルス1-100およびウシライノウイルス1-3）およびテッショウウイルス（例えば、ブタテッショウウイルス）が含まれる。

【0616】

RNAウイルスの追加例には、カリシウイルスが含まれ、これには、ノロウイルス（例えば、ノーウォークウイルス）、サポウイルス（例えば、サッポロウイルス）、ラゴウイ

10

20

30

40

50

ルス（例えば、ウサギ出血疾患ウイルスおよびヨーロッパ褐色野兎症候群ウイルス）およびベシウイルス（例えばブタ水疱疹ウイルスおよびネコカリシウイルス）が含まれる。他のRNAウイルスにはアストロウイルスが含まれ、これには、マムストロウイルスおよびアバストロウイルスが含まれる。トガウイルスもRNAウイルスである。トガウイルスには、アルファウイルス（例えば、チクングニアウイルス、シンドビスウイルス、セムリキ森林ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、東部ゲタウイルス、エバーグレイズウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルスおよびアウラウイルス）および風疹ウイルスが含まれる。RNAウイルスの追加例には、フラビウイルス（例えば、ダニ媒介性脳炎ウイルス、チュレニーウイルス、アロアウイルス、Mウイルス（1型から4型）、ケドウゴウウイルス、日本脳炎ウイルス（JEV）、ウエストナイルウイルス（WNV）、デング熱ウイルス（遺伝子型1-4を含む。）、ココベラウイルス、ウンタヤウイルス、スpondウェニウイルス、黄熱病ウイルス、エンテベコウモリウイルス、モドックウイルス、リオブラボーウイルス、細胞融合剤ウイルス、ペスチウイルス、GBウイルスA、GBV-A様ウイルス、GBウイルスC、G型肝炎ウイルス、ヘパシウイルス（C型肝炎ウイルス（HCV））全ての6つの遺伝子型）、ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）1型および2型、ならびにGBウイルスB）が含まれる。

【0617】

RNAウイルスの他の例はコロナウイルスであり、これには、SARS-CoV、HCoV-229E、HCoV-NL63およびHCoV-OC43などのヒト呼吸器コロナウイルスが含まれる。コロナウイルスには、コウモリSARS様CoV、中東呼吸器症候群コロナウイルス（MERS）、シチメンチョウコロナウイルス、ニワトリコロナウイルス、ネココロナウイルスおよびイヌコロナウイルスも含まれる。追加のRNAウイルスには、アルテリウイルス（例えば、ウマアルテリウイルス、ブタ生殖器呼吸器症候群ウイルス、マウスの乳酸脱水素酵素ウイルス、およびサル出血熱ウイルス）が含まれる。他のRNAウイルスにはラブドウイルスが含まれ、これらには、リッサウイルス（例えば、狂犬病、ラゴスコウモリウイルス、モクラウイルス、ドゥベンヘイジウイルスおよびヨーロッパコウモリリッサウイルス）、ベジクロウイルス（例えば、VSV-Indiana、VSV-New Jersey、VSV-Alagoas、ピリウイルス、球菌ウイルス、マラバウイルス、イスファハンウイルスおよびチャンディプウイルス）、およびエフェメロウイルス（例えば、ウシ流行熱ウイルス、アデレードリバーウイルスおよびベリマーウイルス）が含まれる。RNAウイルスの追加例には、フィロウイルスが含まれる。これには、マールブルグおよびエボラウイルス（例えば、EBOV-Z、EBOV-S、EBOV-ICおよびEBOV-R）が含まれる。

【0618】

パラミクソウイルスもRNAウイルスである。これらのウイルスの例は、ルブラウイルス（例えば、ムンプス、パラインフルエンザウイルス5、ヒトパラインフルエンザウイルス2型、マプエラウイルスおよびブタルブラウイルス）、アブラウイルス（例えば、ニューカッスル病ウイルス）、レスポウイルス（例えば、センダイウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス1型および3型、ウシパラインフルエンザウイルス3型）、ヘニパウイルス（例えば、ヘンドラウイルスおよびニパウイルス）、モルビリウイルス（例えば、麻疹、クジラモルビリウイルス、イヌジステンパーウイルス、小反芻獣疫ウイルス、アザラシジステンパーウイルスおよび牛疫ウイルス）、ニューモウイルス（例えば、ヒト呼吸器合胞体ウイルス（RSV）A2、B1およびS2、ウシ呼吸器合胞体ウイルスおよびマウス肺炎ウイルス）、メタニューモウイルス（例えば、ヒトのメタニューモウイルスおよびトリメタニューモウイルス）である。追加のパラミクソウイルスには、フェルドランウイルス、ツパイパラミクソウイルス、メナングルウイルス、チオマンウイルス、ベイロングウイルス、Jウイルス、モスマンウイルス、サレムウイルスおよびナリバウイルスが含まれる。

【0619】

追加のRNAウイルスには、オルソミクソウイルスが含まれる。これらのウイルスには

10

20

30

40

50

、インフルエンザウイルスおよび菌株（例えば、A型インフルエンザ、A型インフルエンザ菌株A/Victoria/3/75、A型インフルエンザ菌株A/Puerto Rico/8/34、A型インフルエンザH1N1（以下に限定されないが、A/WS/33、A/NWS/33およびA/California/04/2009の菌株を含む。）、B型インフルエンザ、B型インフルエンザ菌株Lee、およびC型インフルエンザウイルス）H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3およびH10N7）、ならびにトリインフルエンザ（例えば、菌株H5N1、H5N1 Duck/MN/1525/81、H5N2、H7N1、H7N7およびH9N2）ソゴトウイルスおよびイサウイルスが含まれる。オルソブニヤウイルス（例えば、アカバネウイルス、カリフォルニア脳炎、カシェ渓谷ウイルス、カンジキウサギウイルス）、ナイロウイルス（例えば、ナイロビヒツジウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス群およびヒューズウイルス）、フレボウイルス（例えば、カンディル、プンタトロ、リフトバレー熱、サシチョウバエ熱、ナポリ、トスカーナ、シシリアンおよびチャグレス）、およびハンタウイルス（例えば、ハンタン、ドブラバ、ソウル、プーマラ、シンノンブル、バイユー、ブラッククリークカナル、アンデスおよびトッタパラヤム）もRNAウイルスである。リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、ルジョウイルス、ラッサ熱ウイルス、アルゼンチン出血熱ウイルス、ボリビア出血熱ウイルス、ベネズエラ出血熱ウイルス、SABVおよびWWAVなどのアレナウイルスもRNAウイルスである。ボルナ病ウイルスもRNAウイルスである。D型肝炎（デルタ）ウイルスおよびE型肝炎もRNAウイルスである。

【0620】

追加のRNAウイルスには、レオウイルス、ロタウイルス、ビルナウイルス、クリソウイルス、シストウイルス、ハイポウイルス、パルチチウイルスおよびトトウイルスが含まれる。アフリカ馬疫ウイルス、ブルータングウイルス、チャングイノラウイルス、チェスダウイルス、チョバー峡谷コリパルタウイルス、家畜流行性出血熱ウイルス、ウマ脳症ウイルス、ユーベナンジーウイルス、イエリウイルス、グレートアイランドウイルス、レボンボウイルス、オルンゴウイルス、パリアムウイルス、ペルー馬疫ウイルス、セント・クロア川ウイルス、ユマティラウイルス、ワドメダニウイルス、ウォーラルウイルス、ウォリゴウイルスおよびウォンゴアウイルスなどのオルビウイルスもRNAウイルスである。レトロウイルスには、アルファレトロウイルス（例えば、ラウス肉腫ウイルスおよびトリ白血病ウイルス）、ベータレトロウイルス（例えば、マウス乳癌ウイルス、マソン・ファイザー・サルウイルスおよびヤグジークテヒツジレトロウイルス）、ガンマレトロウイルス（例えば、マウス白血病ウイルスおよびネコ白血病ウイルス、デルトラレトロウイルス（例えば、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1、HTLV-2）、ウシ白血病ウイルス、STLV-1およびSTLV-2）、イプシロンレトロウイルス（例えば、ウォールアイ皮膚肉腫ウイルスおよびウォールアイ表皮過形成ウイルス1）、細網内皮症ウイルス（例えば、ニワトリシンシチウムウイルス、レンチウイルス（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）1型、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）2型、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）3型、サル免疫不全ウイルス、ウマ伝染性貧血ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、ヤギ関節炎脳炎ウイルスおよびビスナ・マエディウイルス）およびスプーマウイルス（例えば、ヒトフォーミーウイルスおよびネコ合胞体形成ウイルス）が含まれる。

【0621】

DNAウイルスの例には、ポリオーマウイルス（例えば、サルウイルス40、サルエージェント12、BKウイルス、JCウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルス、ウシポリオーマウイルスおよびリンパ増殖性パポーバウイルス）、パピローマウイルス（例えば、ヒトパピローマウイルス、ウシパピローマウイルス）、アデノウイルス（例えば、アデノウイルスA-F、イヌアデノウイルス1型、イヌアデノウイルス2型）、サーコウイルス（例えば、ブタサーコウイルスならびに嘴および羽疾患ウイルス（BFDV）、パルボウイルス（例えば、イヌパルボウイルス）、エリスロウイルス（例えば、アデノ随伴ウイルス1-8型）、ベータパルボウイルス、アムドウイルス、デンソウイルス、イテラウイルス、ブレビデンソウイルス、ペフデンソウイルス、ヘルペスウイルス1、2、3、4

、5、6、7および8（例えば、単純ヘルペスウイルス1、単純ヘルペスウイルス2、水痘-帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、サイトメガロウイルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス-6変異体A、ヒトヘルペスウイルス-6変異体Bおよびオナガザルヘルペスウイルス1（Bウイルス））、ポックスウイルス（例えば、天然痘（痘瘡）、牛痘、サル痘、ワクシニア、ウアシンギシュ、ラクダ痘、偽牛痘、きゅう痘、馬痘、鶏痘、シチメンチョウ痘および豚痘）、およびヘパドナウイルス（例えば、B型肝炎およびB型肝炎様ウイルス）が含まれる。1つを超えるウイルスゲノムの部分を含むキメラウイルスも、本明細書において企図される。

【0622】

一部の実施形態において、該開示は、ウイルス、細菌、真菌、原虫および寄生虫による感染を処置または予防することに関する。一部の実施形態において、該開示は、ウイルス感染と診断されている、疑われているまたはその症状を呈する対象に本発明における化合物を投与することを含む、ウイルス感染を処置する方法に関する。

10

【0623】

ウイルスは、生物体の生細胞の内側で典型的に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、通常、核酸、タンパク質コート、および一部の場においてタンパク質コートを囲む脂質のエンベロープからなる。ウイルスの形状は、単純ならせん状および正二十面体形態からより複雑な構造を範囲とする。ウイルスコードタンパク質サブユニットは、自己組織化してカプシドを形成し、一般に、ウイルスゲノムの存在を必要とする。複合体ウイルスは、それらのカプシドの構築において補助するタンパク質をコードすることができる。核酸に関連するタンパク質は、核タンパク質として知られており、ウイルスカプシドタンパク質とウイルス核酸との会合は、ヌクレオカプシドと呼ばれる。

20

【0624】

ウイルスは、直接または体液の接触、例えば、血液、涙、精液、前精漿、唾液、牛乳、腔分泌物、病変部；液滴接触、糞口接触を含めた様々な方法によって、または動物の咬傷もしくは誕生の結果として伝染される。ウイルスは、DNA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のいずれかである。一部のウイルスは、部分的に二本鎖および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を有するウイルスについて、鎖は、それがウイルスメッセンジャーRNA（mRNA）に相補的であるかどうかによって依存して、ポジティブセンス（プラス鎖と呼ばれる。）またはネガティブセンス（マイナス鎖と呼ばれる。）のいずれかであると言われている。ポジティブセンスウイルスRNAはウイルスmRNAと同一であり、したがって、宿主細胞によって直ちに翻訳され得る。ネガティブセンスウイルスRNAは、mRNAに相補的であり、したがって、翻訳の前にRNAポリメラーゼによってポジティブセンスRNAに変換されなければならない。DNA命名法は、ウイルスmRNAのためのコード鎖がそれに相補的であること（ネガティブ）、および非コード鎖がそのコピーである（ポジティブ）ことにおいて、RNA命名法と同様である。

30

【0625】

抗原シフトまたは再集合は、新規な菌株をもたらす得る。ウイルスは、いくつかの機序によって遺伝子変化を受ける。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プロセスが含まれる。抗原シフトは、ウイルスのゲノムにおいて主要変化がある場合に発生する。これは、組換えまたは再集合の結果であり得る。RNAウイルスは、しばしば、同種であるがわずかに異なるゲノムヌクレオシド配列を有するウイルスの疑似種または群れとして存在する。

40

【0626】

ウイルス内の遺伝子材料および該材料が複製される方法は、ウイルスの異なる型の間で変動する。大部分のDNAウイルスのゲノム複製は、細胞の核において行われる。細胞がその表面上に適切な受容体を有しているならば、これらのウイルスは、細胞膜との融合

50

によってまたはエンドサイトーシスによって細胞に侵入する。大部分のDNAウイルスは、宿主DNAおよびRNA合成機構、ならびにRNAプロセッシング機構に完全に依存性である。複製は、通常、細胞質において行われる。RNAウイルスは、典型的に、これら自体のRNAレプリカーゼ酵素を使用して、それらのゲノムのコピーを作成する。

【0627】

ウイルスのBaltimore分類は、mRNA生成の機序に基づく。ウイルスは、タンパク質を生成するとともにこれら自体を複製するために、それらのゲノムからmRNAを発生させなければならないが、これを達成するために異なる機序が使用される。ウイルスゲノムは、一本鎖(ss)または二本鎖(ds)のRNAまたはDNAであり得、逆転写酵素(RT)を使用し得るまたは使用し得ない。追加として、ssRNAウイルスは、センス(プラス)またはアンチセンス(マイナス)のいずれかであり得る。この分類は、ウイルスを7つの群: I、dsDNAウイルス(例えば、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(例えば、パルボウイルス); III、dsRNAウイルス(例えば、レオウイルス); IV、(プラス)ssRNAウイルス(プラス)センスRNA(例えば、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(例えば、オルソミクソウイルス、ラブドウイルス); VI、ライフサイクルにDNA中間体を有するssRNA-RTウイルス(プラス)センスRNA(例えば、レトロウイルス); およびVII、dsDNA-RTウイルス(例えば、ヘパドナウイルス)に分ける。

【0628】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、後天性免疫不全症候群(AIDS)を引き起こすレンチウイルス(レトロウイルスファミリーのメンバー)である。レンチウイルスは、一本鎖のポジティブセンスのエンベロープRNAウイルスとして伝染される。標的細胞の侵入で、ウイルスRNAゲノムは、ウイルスコード逆転写酵素によって二本鎖DNAに変換される。このウイルスDNAは、次いで、ウイルスコードされたインテグラーゼによって宿主細胞共同因子と一緒に細胞DNAに組み込まれる。HIVには2つの種がある。HIV-1は、時々、LAVまたはHTLV-IIIと名付けられる。

【0629】

HIVは、ヘルパーT細胞(CD4+T細胞)、マクロファージおよび樹状細胞などのヒト免疫系における生活細胞に主に感染する。HIV感染は、CD4+T細胞の低レベルに至る。CD4+T細胞の数が臨界レベルより低く減少した場合、細胞媒介免疫は失われ、身体は次第に、他のウイルスまたは細菌の感染に対してより感受性になる。HIVを有する対象は、典型的に、免疫系の進行性不全を伴う悪性腫瘍を発症する。

【0630】

ウイルスエンベロープは、新たに形成されたウイルス粒子が細胞から発芽した場合にヒト細胞の膜から取られたリン脂質の2つの層で構成される。ウイルスエンベロープにおいて包埋されているのは、宿主細胞からのタンパク質およびEnvとして知られているHIVタンパク質である。Envは、糖タンパク質gp120およびgp41を含有する。RNAゲノムは、構造標識(LTR、TAR、RRE、PE、SLIP、CRSおよびINS)および19種のタンパク質をコードする9種の遺伝子(gag、pol、およびenv、tat、rev、nef、vif、vpr、vpu、ならびに時々、tat、envおよびrevの融合である第10番目のtev)からなる。これらの遺伝子の3つ、gag、polおよびenvは、新たなウイルス粒子のための構造タンパク質を作成するのに必要とされる情報を含有する。HIV-1診断は、典型的に、抗体を用いてELISA、ウェスタンブロットもしくは免疫親和性のアッセイにおいて、または核酸試験(例えば、ウイルスRNAまたはDNA増幅)によって行われる。

【0631】

HIVは、典型的に、抗ウイルス剤、例えば、2種のヌクレオシド類似体逆転写阻害剤および1種の非ヌクレオシド類似体逆転写阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の組合せで処置される。この3つの薬物の組合せは、一般的に、三重カクテルとして知られている

。ある特定の実施形態において、該開示は、2種のヌクレオシド類似体逆転写阻害剤および1種の非ヌクレオシド類似体逆転写阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤との組合せで本明細書において開示されている医薬組成物を投与することによって、HIVと診断されている対象を処置することに関する。

【0632】

ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物、エムトリシタビン、テノホビルおよびエファビレンツを投与することによって対象を処置することに関する。ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物、エムトリシタビン、テノホビルおよびラルテグラビルを投与することによって対象を処置することに関する。ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物、エムトリシタビン、テノホビル、リトナビルおよびダルナビルを投与することによって対象を処置することに関する。ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物、エムトリシタビン、テノホビル、リトナビルおよびアタザナビルを投与することによって対象を処置することに関する。

10

【0633】

バナナレクチン (Ban Lec または Ban Lec-1) は、熟したバナナの果肉における優勢なタンパク質の1種であり、マンノースおよびマンノース含有オリゴ糖類についての結合特異性を有する。Ban Lec は、HIV-1 エンベロープタンパク質 gp120 に結合する。ある特定の実施形態において、該開示は、バナナレクチンとの組合せで本明細書において開示されている化合物を投与することによってHIVなどのウイルス感染を処置することに関する。

20

【0634】

C型肝炎ウイルスは、一本鎖のプラスセンスRNAウイルスである。それは、フラビウイルス科 (Flaviviridae) ファミリーにおけるヘパシウイルス属の唯一の公知メンバーである。C型肝炎ウイルスには数で表示される6つの主要な遺伝子型がある。C型肝炎ウイルス粒子は、正二十面体保護シェルによって囲まれているとともに、脂質エンベロープにさらに包まれている遺伝子材料 (RNA) のコアからなる。2種のウイルスエンベロープ糖タンパク質、E1 および E2 は、脂質エンベロープに包埋されている。ゲノムは、単一のタンパク質を生成するために翻訳される単一のオープンリーディングフレームからなる。この大きなプレタンパク質は、後に、細胞およびウイルスのプロテアーゼによって、宿主細胞内のウイルス複製を可能にするまたは成熟ウイルス粒子、例えば、E1、E2、NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5、NS5A および NS5B に集合するより小さいタンパク質に切断される。

30

【0635】

HCV は肝臓の炎症に至り、慢性感染は硬変に至る。C型肝炎感染を有する大部分の人々は、慢性形態を有する。HCV の診断は、5' 非コード領域の核酸分析を介して生じ得る。ELISA アッセイはC型肝炎抗体を検出するために、RNA アッセイはウイルス負荷を決定するために実施することができる。HCV に感染した対象は、腹痛、腹水、暗色尿、疲労、全身性そう痒、黄疸、発熱、吐き気、青白いまたは粘土色の便、および嘔吐の症状を呈し得る。

40

【0636】

一部の場合における治療剤は、長時間の間ウイルスを抑制することができる。典型的な薬物療法は、インターフェロナルファおよびリバビリンの組合せである。対象は、ペグ化インターフェロナルファの注射を受けることができる。遺伝子型1および4は、他の遺伝子型 (2、3、5 および 6) よりもインターフェロン系の処置に応答性でない。ある特定の実施形態において、該開示は、症状を呈するまたはHCVと診断されている対象に、本明細書において開示されている化合物を投与することによって、HCVを有する対象を処置することに関する。ある特定の実施形態において、該化合物は、インターフェロナルファおよびリバビリンなどの別の抗ウイルス剤、ならびに／またはテラプレビルまたはボセプレビルなどのプロテアーゼ阻害剤との組合せで投与される。ある特定の実施形態

50

において、対象は、遺伝子型 2、3、5 または 6 と診断されている。他の実施形態において、対象は、遺伝子型 1 または 4 と診断されている。

【0637】

ある特定の実施形態において、対象は、核酸検出またはウイルス抗原検出によってウイルスを有すると診断されている。サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus) (CMV) は、ヘルペスウイルス科 (Herpesviridae) のベータヘルペスウイルス亜科 (Betaherpesvirinae) サブファミリーに属する。ヒトにおいて、それは、一般的に、HCMV またはヒトヘルペスウイルス 5 (HHV-5) として知られている。ヘルペスウイルスは、典型的に、長期にわたり体内に潜伏したままであるという特徴的能力を共有する。HCMV 感染は、免疫低下である患者にとって生命を危うくし得る。ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物の投与によって、サイトメガロウイルスと診断されている対象を処置するまたはサイトメガロウイルス感染を予防する方法に関する。ある特定の実施形態において、対象は免疫低下である。典型的な実施形態において、対象は、血液透析を受け、癌と診断され、免疫抑制薬を受け、および／または HIV 感染と診断されている臓器移植レシピエントである。ある特定の実施形態において、対象は、劇症肝不全の原因であるサイトメガロウイルス肝炎、サイトメガロウイルス網膜炎（網膜の炎症は検眼鏡検査によって検出され得る。）、サイトメガロウイルス大腸炎（大腸の炎症）、サイトメガロウイルス肺臓炎、サイトメガロウイルス食道炎、サイトメガロウイルス単核球症、多発神経根症、横断性脊髄炎および亜急性脳炎と診断され得る。ある特定の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、バルガンシクロビルまたはガンシクロビルなどの抗ウイルス剤との組合せで投与される。ある特定の実施形態において、対象は、定期的な血清学的モニタリングを受ける。

【0638】

妊娠対象の HCMV 感染は、先天性異常に至り得る。先天性 HCMV 感染は、母親が妊娠中に原発感染（または再活性化）を患った場合に発生する。ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物を投与することによって、サイトメガロウイルスと診断されている妊娠対象を処置するまたは妊娠しようと試みるもしくは現在妊娠しているリスクがある対象におけるサイトメガロウイルス感染を予防する方法に関する。

【0639】

CMV に感染した対象は、典型的に、該ウイルスに対する抗体が生じる。CMV に対するこれらの抗体を検出する多数の実験室試験が開発されている。該ウイルスは、活動性感染を検出するために、尿、咽頭スワブ、気管支洗浄および組織試料から得られる標本から培養することができる。PCR を使用して CMV 感染対象のウイルス負荷をモニタリングすることができる。CMV pp65 抗原血症試験は、末梢血白血球におけるサイトメガロウイルスの pp65 タンパク質を同定するための免疫親和性ベースアッセイである。患者が、伝染性単核球症の症状を有するが単核球症およびエプスタイン・バーのウイルスについて陰性試験結果を有するならば、または彼らが、肝炎の徴候を示すが A 型、B 型および C 型肝炎について陰性試験結果を有するならば、CMV が疑われるべきである。ウイルス培養は、対象が症候性である任意の時に実施することができる。CMV に対する抗体についての実験室試験が実施されることで、対象がすでに CMV 感染を有しているかを決定することができる。

【0640】

酵素連結免疫吸着アッセイ（または ELISA）は、CMV に対する抗体を測定するための、最も一般的に利用可能な血清試験である。結果は、幼児における急性感染、以前の感染、または受動的に獲得された移行抗体が存在するかを決定するために使用することができる。他の試験には、様々な蛍光アッセイ、間接血球凝集、（PCR）およびラテックス凝集が含まれる。CMV 特異的 IgM についての ELISA 技法が利用可能である。

【0641】

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、タンパク質で構成される外側脂質エンベロープおよび正二十面体ヌクレオカプシドコアからなる。HBVのゲノムは環状DNAから作製されているが、該DNAは完全二本鎖でない。該鎖の一方の端部は、ウイルスDNAポリメラーゼに連結されている。ウイルスは、逆転写によってRNA中間体形態を介して複製する。複製は、典型的に、それが炎症(肝炎)を引き起こす肝臓において行われる。ウイルスは、ウイルス特異的タンパク質およびこれらの対応する抗体が感染した人々に見出される血液中に拡散する。これらのタンパク質および抗体についての血液試験は、感染を診断するために使用される。

【0642】

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、宿主酵素によって作製されるRNAを介して繁殖するので、ウイルスゲノムDNAは、宿主シャペロンによって細胞核に転移されなければならない。部分二本鎖ウイルスDNAは次いで、完全二本鎖にされ、ウイルスmRNAの転写のためのテンプレートとして働く共有結合閉環状DNA(cccDNA)に形質転換する。ウイルスは、このエンベロープタンパク質上に存在する抗原エピトープに基づいて4つの主要な血清型(adr、adw、ayr、ayw)に、およびゲノムの全体的なヌクレオチド配列変動に従って8つの遺伝子型(A-H)に分割される。

【0643】

B型肝炎表面抗原(HBsAg)は、典型的に、この感染の存在についてスクリーニングするために使用される。それは、感染中に出現する第1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、この抗原は存在しないことがあり、これが宿主によって排除されているならば、それは感染の後期に検出不可能であり得る。感染性ビリオンは、ウイルスゲノムを封入する内部「コア粒子」を含有する。正二十面体のコア粒子は、代替としてB型肝炎コア抗原またはHBcAgとして知られているコアタンパク質で作製されている。B型肝炎コア抗原(抗HBc IgM)に対するIgM抗体は、血清学的マーカーとして使用することができる。B型肝炎e抗原(HBeAg)が出現し得る。宿主の血清におけるHBeAgの存在は、ウイルス複製の高い速度に関連している。B型肝炎ウイルスのある特定の変異体は、「e」抗原を生成しない。

【0644】

宿主が感染を排除できるならば、典型的にHBsAgは検出不可能になり、その後、B型肝炎表面抗原およびコア抗原に対するIgG抗体が続く(抗HBsおよび抗HBc IgG)。HBsAgの除去と抗HBsの出現との間の時間は、空白時間と呼ばれる。HBsAgについて陰性だが抗HBsについて陽性の人間は、感染を排除しているかまたは以前にワクチン接種しているかのいずれかである。少なくとも6カ月の間HBsAg陽性のままである個体は、B型肝炎キャリアであると考えられる。該ウイルスのキャリアは、慢性B型肝炎を有することがあり、これは、血清アラニンアミノトランスフェラーゼレベルの上昇および生検によって同定され得る肝臓の炎症によって反映される。核酸(PCR)試験は、臨床標本におけるHBV DNAの量を検出および測定するために開発された。

【0645】

B型肝炎ウイルスの急性感染は、急性ウイルス性肝炎を伴う。急性ウイルス性肝炎は、典型的に、一般の健康不良、食欲不振、吐き気、嘔吐、身体の痛み、軽い発熱、暗色尿の症状で始まり、次いで、黄疸の発症に進行する。B型肝炎ウイルスの慢性感染は、無症候性であり得るか、またはおそらく硬変に至る肝臓の慢性炎症(慢性肝炎)を伴い得るかのいずれかである。B型慢性肝炎感染を有することは、肝細胞癌腫(肝臓癌)の発生率を増加させる。

【0646】

HBV感染中、宿主免疫応答は、肝細胞障害およびウイルス排除の両方を引き起こす。適応免疫応答、特にウイルス特異的細胞傷害性Tリンパ球(CTL)は、HBV感染に関連する肝損傷の大部分に寄与する。感染細胞を死滅させることによって、および生存可能な肝実質細胞からHBVを一掃できる抗ウイルスサイトカインを生成することによって、

10

20

30

40

50

C T Lはウイルスを除去する。肝臓傷害はC T Lによって惹起および媒介されるが、抗原非特異的炎症細胞は、C T L誘発免疫病理を悪化することがあり、感染の部位で活性化された血小板は、肝臓におけるC T Lの蓄積を容易にすることができる。

【0647】

治療剤は、ウイルスが複製するのを止め、したがって肝臓傷害を最小化することができる。ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物を投与することによって、H B Vと診断されている対象を処置する方法に関する。ある特定の実施形態において、対象は免疫低下である。ある特定の実施形態において、該化合物は、ラミブジン、アデホビル、テノホビル、テルビブジンおよびエンテカビルなどの別の抗ウイルス剤、ならびに／または免疫系モジュレーター、インターフェロンアルファ-2 a およびペグ化インターフェロンアルファ-2 a（ペガシス）との組合せで投与される。ある特定の実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている医薬組成物および場合によって1種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低下対象におけるH B V感染を予防することに関する。ある特定の実施形態において、対象の性的パートナーがH B Vと診断されているので対象は感染のリスクがある。

【0648】

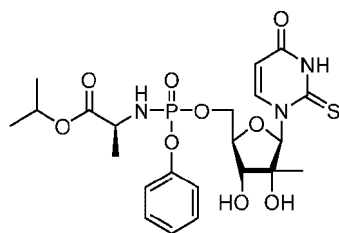
本発明の化合物は、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、アムプリゲン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビル、シドホビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、I I I型インターフェロン、I I型インターフェロン、I型インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、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-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、ソホスボビル、スタブジン、テラプレビル、テノホビル、テノホ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、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およびこれらの組合せなどの第2の抗ウイルス剤との組合せで投与することができる。

【0649】

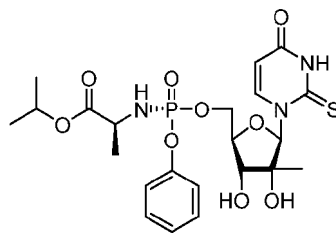
特定の実施形態において、以下の化合物の1つは、上に記述されている第2の抗ウイルス剤と一緒に投与される：

【0650】

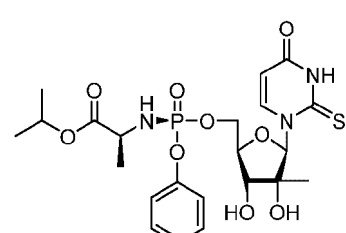
【化259】



1911



2023



2024

【0651】

対象におけるH C V感染を処置するための方法も提供される。該方法は、12週以下の持続期間の間、または本明細書において説明されている通りの別の持続期間の間、リバビリンを伴ってまたは伴わずに、少なくとも2種の直接作用性抗ウイルス剤（D A A）を提供するこの発明の化合物を投与することを含む。一実施形態において、処置の持続期間は

12週以下である。別の実施形態において、処置の持続期間は8週以下である。好ましくは、リバビリンを伴うまたは伴わない2種以上の直接作用性抗ウイルス剤（DAA）は、持続性ウイルス学的応答（SVR）を提供するまたは対象における有効性の別の所望の測定を達成するのに有効な量で投与される。対象は、処置レジメン中にインターフェロンを投与されない。言い換えれば、一実施形態において、該方法は、対象へのインターフェロンの投与を除き、それによって、インターフェロンに伴う副作用を回避する。一部の実施形態において、該方法は、DAAの1つ以上の薬物動態または生物学的利用能を改善するため、対象にシトクロムP-450の阻害剤（リトナビルなど）を投与することをさらに含む。

【0652】

10

別の態様として、対象におけるHCV感染を処置するための方法が提供される。該方法は、12週以下の持続期間または本明細書において説明されている別の持続期間の間（例えば、該処置レジメンは、8週以下の持続期間を続けることができる。）対象に、（a）プロテアーゼ阻害剤、（b）少なくとも1種がこの発明のポリメラーゼおよびこの組合せである少なくとも1種のポリメラーゼ阻害剤を、（c）リバビリンおよび／または（d）阻害剤もしくはシトクロムP-450を伴ってまたは伴わずに投与することを含む。好ましくは、該化合物は、対象におけるSVRの高い速度または有効性の別の測定を提供するのに有効な量で投与される。非限定的な例として、該化合物は、共処方し、1日1回投与することができ、処置レジメンは、好ましくは8週または6週の間続く。

【0653】

20

また別の態様として、HCV感染を有する対象の集団を処置するための方法が提供される。該方法は、12週または8週または6週以下の持続期間の間、対象に、リバビリンを伴ってまたは伴わずに、DAAの1つがこの発明の化合物である少なくとも2種のDAAを投与することを含む。好ましくは、少なくとも2種のDAAは、集団の少なくとも約70%、好ましくは集団の少なくとも90%において有効性のSVRまたは別の測定をもたらすのに有効な量で対象に投与される。

【0654】

前述の方法ならびに本明細書で下に記載されている方法において、DAAは、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤（これらの1種は本明細書において提供されている。）、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、NS3B阻害剤、NS4A阻害剤、NS5A阻害剤、NS5B阻害剤、シクロフィリン阻害剤、および前述のいずれかの組合せからなる群から選択することができる。例えば、一部の実施形態において、本方法において使用されるDAAは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および本明細書において提供されている少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤を含むまたはこれらからなる。

30

【0655】

HCVポリメラーゼ阻害剤の少なくとも1種は、この発明の化合物の1つ（本明細書に記載されている。）である。例として、この発明の化合物は、約100mgから約250mgの総1日用量を投与する、または約150mgから約250mgの用量で1日1回投与することができる。

40

【0656】

一部の実施形態において、少なくとも2種のDAAは、この発明の少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤を含む。例として、この発明のポリメラーゼ阻害剤は、約100mgから約250mgの総1日投与量で投与することができる、NS5A阻害剤は、約25mgから約200mgの総1日用量で投与することができる。リトナビル（または別のシトクロムP-4503A4阻害剤）は、該化合物の薬物動態および生物学的利用能を改善するために同時投与することができる。

【0657】

前述の方法ならびに本明細書に記載されている方法において、リバビリンを伴うまたは伴わないDAAは、任意の有効な投薬スキームおよび／または頻度で投与することができ

50

、例えば、それらは各々毎日投与することができる。各D A Aは、別々または組合せのいずれかで投与することができ、各D A Aは、少なくとも1日1回、少なくとも1日2回または少なくとも1日3回投与することができる。同様に、リバビリンは、少なくとも1日1回、少なくとも1日2回または少なくとも1日3回、別々にまたはD A Aの1種以上との組合せのいずれかで投与することができる。一部の好ましい実施形態において、該化合物は1日1回投与される。

【0658】

一部の態様において、本技術は、12週または8週または6週以下の持続期間の間、リバビリンを伴ってまたは伴わずに、少なくとも2種のD A Aを、それを必要とする対象に投与することを含む、H C V感染を処置するための方法を提供し、ここで対象は、前記持続期間中にインターフェロンを投与されない。一部の態様において、リバビリンを伴うまたは伴わない少なくとも2種のD A Aは、S V Rをもたらすのに有効な量で投与される。一部の方法は、シトクロムP 4 5 0の阻害剤を対象に投与することをさらに含む。一部の態様において、持続期間は8週以下である。

【0659】

なお別の態様において、少なくとも2種の直接作用性抗ウイルス剤は、以下からなる群から選択される薬物の組合せを含む：この発明の化合物と、A B T-4 5 0および／またはA B T-2 6 7および／またはA B T-3 3 3の1つ以上；この発明の新規な化合物と、U S 2 0 1 0 / 0 1 4 4 6 0 8 ; U S 6 1 / 3 3 9 , 9 6 4 ; U S 2 0 1 1 / 0 3 1 2 9 7 3 ; W O 2 0 0 9 / 0 3 9 1 2 7 ; U S 2 0 1 0 / 0 3 1 7 5 6 8 ; 2 0 1 2 / 1 5 1 1 5 8 ; U S 2 0 1 2 / 0 1 7 2 2 9 0 ; W O 2 0 1 2 / 0 9 2 4 1 1 ; W O 2 0 1 2 / 0 8 7 8 3 3 ; W O 2 0 1 2 / 0 8 3 1 7 0 ; W O 2 0 0 9 / 0 3 9 1 3 5 ; U S 2 0 1 2 / 0 1 1 5 9 1 8 ; W O 2 0 1 2 / 0 5 1 3 6 1 ; W O 2 0 1 2 / 0 0 9 6 9 9 ; W O 2 0 1 1 / 1 5 6 3 3 7 ; U S 2 0 1 1 / 0 2 0 7 6 9 9 ; W O 2 0 1 0 / 0 7 5 3 7 6 ; U S 7 , 9 1 0 5 , 9 5 ; W O 2 0 1 0 / 1 2 0 9 3 5 ; W O 2 0 1 0 / 1 1 1 4 3 7 ; W O 2 0 1 0 / 1 1 1 4 3 6 ; U S 2 0 1 0 / 0 1 6 8 3 8 4 またはU S 2 0 0 4 / 0 1 6 7 1 2 3 のいずれかに開示されている化合物；この発明の化合物と、シメプレビルおよび／またはG S K 8 0 5 の1つ以上；この発明の化合物と、アスナプレビルおよび／またはダクラタスビルおよび／またはB M S-3 2 5 の1つ以上；この発明の化合物と、G S-9 4 5 1、および／またはレジパスビルおよび／またはソホスブビルおよび／またはG S-9 6 6 9 の1つ以上；この発明の化合物と、A C H-2 6 8 4 および／またはA C H-3 1 0 2 および／またはA C H-3 4 2 2 の1つ以上；この発明の化合物と、ボセプレビルおよび／またはM K-8 7 4 2 の1つ以上；この発明の化合物と、ファルダプレビルおよび／またはデレオブビルの1つ以上；この発明の化合物と、P P I-6 6 8 ; この発明の化合物と、テラプレビルおよび／またはV X-1 3 5 の1つ以上；この発明の化合物と、サマタスビルおよび／またはI D X-4 3 7 の1つ以上；この発明の化合物と、P S I-7 9 7 7 および／またはP S I-9 3 8、この発明の化合物と、B M S-7 9 0 0 5 2 および／またはB M S-6 5 0 0 3 2 ; この発明の化合物と、G S-5 8 8 5 および／またはG S-9 4 5 1 ; この発明の化合物と、G S-5 8 8 5、G S-9 1 9 0 および／またはG S-9 4 5 1 ; この発明の化合物と、B I-2 0 1 3 3 5 および／またはB I-2 7 1 2 7 との組合せ；この発明の化合物と、テラプレビルおよび／またはV X-2 2 2 との組合せ；この発明の化合物と、P S I-7 9 7 7 および／またはT M C-4 3 5 との組合せ；ならびにこの発明の化合物と、ダノプレビルおよび／またはR 7 1 2 8 との組合せ。

【0660】

なお別の態様において、少なくとも2つの直接作用性抗ウイルス剤は、P S I-7 9 7 7 および／またはB M S-7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル)の組合せで、この発明の化合物を含む。なお別の態様において、少なくとも2つの直接作用性抗ウイルス剤は、P S I-7 9 7 7 および／またはB M S-6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)の組合せで、この発明の化合物を含む。また別の態様において、少なくとも直接作用性抗ウイルス剤は、P S

I-7977、BMS-650032（アスナプレビル）および／またはBMS-790052（ダクラタスビル）との組合せで、この発明の化合物を含む。この発明の化合物は、これらの組合せに添加され得るか、またはリストされているポリメラーゼを置き換えるために使用され得るかのいずれかである。

【0661】

別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための少なくとも2種のDAAの組合せを特色し、ここで、処置レジメンの持続期間は、12週以下である（例えば、持続期間は12週である；または持続期間は11週、10週、9週、8週、7週、6週、5週、4週もしくは3週である。）。該処置は、HCVに感染した対象に少なくとも2種のDAAを投与することを含む。該処置の持続期間は12週であり、その上例えば8週以下続くことができる（例えば、持続期間は8週である；または持続期間は7週、6週、5週、4週もしくは3週である。）。該処置には、リバビリンを投与することが含まれ得るが、インターフェロンを投与することが含まれない。DAAの1種が薬物動態増強を必要とするならば、該処置には、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コビスタット）を投与することも含まれ得る。少なくとも2種のDAAは、同時または逐次に投与することができる。例えば、1種のDAAは1日1回投与することができ、別のDAAは1日2回投与することができる。別の例では、2種のDAAは1日1回投与される。なお別の例では、2種のDAAは単一組成物中に共処方され、同時に（例えば、1日1回）投与される。非限定的な例として、処置されている患者は、遺伝子型1aまたは1bなどのHCV遺伝子型1に感染されていてよい。別の非限定的な例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染されていてよい。なお別の非限定的な例として、患者は、HCV処置未経験患者、HCV処置経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者、部分応答者または再発者）であってよい、またはインターフェロン処置の候補でなくてよい。

【0662】

別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための少なくとも2種のDAAの組合せを特色とし、ここで、前記組合せは、以下から選択される化合物との組合せで、この発明の化合物を含む：

PSI-7977および／またはPSI-938の組合せ；

BMS-790052および／またはBMS-650032の組合せ；

GS-5885および／またはGS-9451の組合せ；

GS-5885、GS-9190および／またはGS-9451の組合せ；

BI-201335および／またはBI-27127の組合せ；

テラプレビルおよび／またはVX-222の組合せで；

PSI-7977および／またはTMC-435の組合せ；

ダノプレビルおよび／またはR7128の組合せ；

ABT-450および／またはABT-267および／またはABT-333の組合せ；

以下のプロテアーゼ阻害剤の1種以上：ABT450、シメプレビル、アスナプレビル、GS-9451、ACH-2684、ボセプレビル、MK-5172、ファルダプレビルおよびテラプレビル；

以下のNS5A阻害剤の1種以上：ABT-267、GSK805、ダクラタスビル、レジパスビル、GS-5816、ACH-3102、MK-8742、PPI-668およびサマタスビル；

以下の非nuc NS5B阻害剤の1種以上：ABT-333、TMC055、BMS-325、GS-9669およびデレオブビル。

【0663】

一実施形態において、上記の組合せ治療において使用される本発明の化合物は、1911、2023または2024である。現在好ましい実施形態において、上記の組合せ治療において使用される本発明の新規な化合物は2023である。1911、2033および2024の1つ以上は、ABT-450、ABT-267および／またはABT-333

および／またはUS 2010/0144608; US 61/339, 964; US 2011/0312973; WO 2009/039127; US 2010/0317568; 2012/151158; US 2012/0172290; WO 2012/092411; WO 2012/087833; WO 2012/083170; WO 2009/039135; US 2012/0115918; WO 2012/051361; WO 2012/009699; WO 2011/156337; US 2011/0207699; WO 2010/075376; US 7, 9105, 95; WO 2010/120935; WO 2010/111437; WO 2010/111436; US 2010/0168384もしくはUS 2004/0167123に開示されている化合物の1種以上と組み合わせることができる。

10

【0664】

なお別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための少なくとも2種のDAAの組合せを特色とし、ここで、前記組合せは、以下から選択される組合せで、この発明の化合物を含む：

ABT-450および／またはABT-267および／またはABT-333および／またはUS 2010/0144608; US 61/339, 964; US 2011/0312973; WO 2009/039127; US 2010/0317568; 2012/151158; US 2012/0172290; WO 2012/092411; WO 2012/087833; WO 2012/083170; WO 2009/039135; US 2012/0115918; WO 2012/051361; WO 2012/009699; WO 2011/156337; US 2011/0207699; WO 2010/075376; US 7, 9105, 95; WO 2010/120935; WO 2010/111437; WO 2010/111436; US 2010/0168384もしくはUS 2004/0167123に開示されている化合物；

20

PSI-797および／もしくはBMS-790052の組合せ；

PSI-7977および／もしくはBMS-650032の組合せ；

PSI-7977、BMS-790052および／もしくはBMS-650032の組合せ；

INX-189および／もしくはBMS-790052の組合せ；

INX-189および／もしくはBMS-650032の組合せ；または

30

INX-189、BMS-790052および／もしくはBMS-650032の組合せ。

【0665】

また別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための、PSI-7977または少なくとも2種のDAAの組合せを特色とし、ここで、前記組合せは、この発明の化合物および以下から選択される化合物の組合せを含む：

メリシタビンおよび／またはダノプレビルの組合せ；

ダクラタスビルおよび／またはBMS-791325の組合せ；ならびに

PSI-7977および／またはGS-5885の組合せ。

40

【0666】

該処置は、HCVに感染している対象にPSI-7977またはDAA組合せを投与することを含む。

【0667】

また別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための、PSI-7977または少なくとも2種のDAAの組合せとの、この発明の化合物を特色とし、ここで、前記組合せは、以下から選択される組合せを含む：

メリシタビンおよび／またはダノプレビルの組合せ；

INX-189、ダクラタスビルおよび／またはBMS-791325の組合せ；ならびに

PSI-7977および／またはGS-5885の組合せ。

50

【0668】

該処置は、HCVに感染している対象にPSI-7977またはDAA組合せを投与することを含む。

【0669】

また別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための、少なくとも2種のDAAの組合せを特色とし、ここで、前記組合せは、この発明の化合物および以下から選択される組合せを含む：

テゴブビルおよび／またはGS-9256の組合せ；

BMS-791325、アスナプレビルおよび／またはダクラタスビルの組合せ；ならびに

TMC-435および／またはダクラタスビルの組合せ。

10

【0670】

該処置は、HCVに感染している対象にDAA組合せを投与することを含む。

【0671】

なお別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための、この発明の化合物とPSI-7977および／またはBMS-790052との組合せを特色とする。該処置は、HCVに感染している対象にDAA組合せを投与することを含む。

【0672】

なお別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための、この発明の化合物とPSI-7977および／またはTMC-435との組合せを特色とする。

20

【0673】

なお別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための、この発明の化合物とダノプレビルおよび／またはメリシタビンとの組合せを特色とする。

【0674】

なお別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための、この発明の化合物とダクラタスビルおよび／またはBMS-791325との組合せを特色とする。該処置は、HCVに感染している対象に、DAA組合せを投与することを含む。

30

【0675】

なお別の態様において、本技術は、HCV感染を処置することにおける使用のための、この発明の化合物とPSI-7977および／またはGS-5885との組合せを特色とする。該処置は、HCVに感染している対象にDAA組合せを投与することを含む。

【0676】

処置レジメンの持続期間は16週以下である（例えば、持続期間は16週である；または持続期間は14週、12週または10週、9週、8週、7週、6週、5週、4週、3週、2週または1週である。）。該処置には、リバビリンを投与することが含まれるが、インターフェロンを投与することが含まれない。DAAの1つが薬物動態増強を必要とするならば、該処置には、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コビシスタット）を投与することが含まれ得る。2種のDAAは、同時または逐次に投与することができる。例えば、一方のDAAは1日1回投与することができ、他方のDAAは1日2回投与することができる。別の例では、2種のDAAは1日1回投与される。なお別の例では、2種のDAAは、単一組成物中に共処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。非限定的な例として、処置されている患者は、遺伝子型1aまたは2bなどのHCV遺伝子型1に感染していてよい。別の非限定的な例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染していてよい。なお別の非限定的な例において、患者は、HCV処置未経験患者、HCV処置経験患者、インターフェロン非応答（例えば、無応答者）であってよい、またはインターフェロン処置の候補でなくてよい。

40

【0677】

50

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、少なくとも2種のDAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤およびこの発明のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。該処置は、例えばおよび限定せずに、8週、9週、10週、11週または12週など12週以下続くことができる。好ましくは、該処置は12週間続く。該処置は、8週間続くこともできる。処置されている対象は、例えば、処置未経験患者であってよい。対象は、処置経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってよい。好ましくは、処置されている対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な例として、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

【0678】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、少なくとも2種のDAAは、この発明の化合物を、HCVプロテアーゼ阻害剤および非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチドHCVポリメラーゼ阻害剤とともに含む。該処置は、例えば、および限定せずに、8週、9週、10週、11週または12週など12週以下続くことができる。好ましくは、該処置は、12週間続く。該処置は、8週間続くこともできる。処置されている対象は、例えば、処置未経験患者であってよい。対象は、処置経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってよい。好ましくは、処置されている対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な例として、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

10

【0679】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、DAAは、この発明の化合物をHCVプロテアーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤とともに含む。

20

【0680】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、少なくとも2種のDAAは、この発明のHCVポリメラーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤を含む。

【0681】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、DAAは、この発明の化合物およびHCV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤を含む。

【0682】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、DAAは、この発明のHCVヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤を含むことができる。

30

【0683】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、少なくとも2種のDAAは、この発明の化合物をPSI-7977および／またはTMC-435とともに含む。

【0684】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、DAAは、この発明の化合物をPSI-7977および／またはダクラタスビルとともに含む。

【0685】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、DAAは、この発明の化合物をPSI-7977および／またはGS-5885とともに含む。

40

【0686】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、DAAは、この発明の化合物をメリシタピンおよび／またはダノプレビルとともに含む。

【0687】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、DAAは、この発明の化合物をBMS-790052および／またはBMS-650032とともに含む。

【0688】

本発明のこの態様のなお別の実施形態において、DAAは、この発明の化合物ならびにINX-189、ダクラタスビルおよび／またはBMS-791325を含む。

50

【0689】

本技術の処置レジメンは、一般に、完全処置レジメンを成し、即ち、後続のインターフェロン含有レジメンは意図されない。したがって、本明細書に記載されている処置または使用には、一般に、任意の後続のインターフェロン含有処置が含まれない。

【0690】

該開示の一態様において、「感染」または「細菌感染」は、アシネトバクター属種 (*acinetobacter* spp)、バクテロイド属種 (*bacteroides* spp)、ブルクホルデリア属種 (*burkholderia* spp)、カンピロバクター属種 (*campylobacter* spp)、クラミジア属種 (*chlamydia* spp)、クラミドフィラ属種 (*chlamydophila* spp)、クロストリジウム属種 (*clostridium* spp)、エンテロバクター属種 (*enterobacter* spp)、エンテロコックス属種 (*enterococcus* spp)、エシェリキア属種 (*escherichia* spp)、フソバクテリウム属種 (*fusobacterium* spp)、ガルドネラ属種 (*gardnerella* spp)、ヘモフィルス属種 (*haemophilus* spp)、ヘリコバクター属種 (*helicobacter* spp)、クレブシエラ属種 (*klebsiella* spp)、レジオネラ属種 (*legionella* spp)、モラクセラ属種 (*moraxella* spp)、モルガネラ属種 (*morganella* spp)、マイコプラズマ属種 (*mycoplasma* spp)、ナイセリア属種 (*neisseria* spp)、ペプトコックス属種 (*peptococcus* spp)、ペプトストレプトコックス属種 (*peptostreptococcus* spp)、プロテウス属種 (*proteus* spp)、シュードモナス属種 (*pseudomonas* spp)、サルモネラ属種 (*salmonella* spp)、セラチア属種 (*serratia* spp)、スタフィロコックス属種 (*staphylococcus* spp)、ストレプトコックス属種 (*streptococcus* spp)、ステノトロホモナス属種 (*stenotrophomonas* spp) またはウレアプラズマ属種 (*ureaplasma* spp) によって引き起こされる感染を指す。

【0691】

該開示の一態様において、「感染」または「細菌感染」は、アシネトバクター・バウマニー (*acinetobacter baumanii*)、アシネトバクター・ヘモリチカス (*acinetobacter haemolyticus*)、アシネトバクター・ジュニイ (*acinetobacter junii*)、アシネトバクター・ジョンソニイ (*acinetobacter johnsonii*)、アシネトバクター・イワフイ (*acinetobacter Iwoffii*)、バクテロイデス・ビビウス (*bacteroides bivius*)、バクテロイデス・フラジリス (*bacteroides fragilis*)、ブルクホルデリア・セパシア (*burkholderia cepacia*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*campylobacter jejuni*)、クラミジア・ニューモニアエ (*chlamydia pneumoniae*)、クラミジア・ウレアリチクス (*chlamydia urealyticus*)、クラミジア・ニューモニアエ (*chlamydophila pneumoniae*)、クロストリジウム・ディフィシル (*clostridium difficile*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*enterobacter aerogenes*)、エンテロバクター・クロアカエ (*enterobacter cloacae*)、エンテロコックス・ファエカリス (*enterococcus faecalis*)、エンテロコックス・ファエシウム (*enterococcus faecium*)、エスケリシア・コリ (*escherichia coli*)、ガルドネラ・バギナリス (*gardnerella vaginalis*)、ハエモフィルス・パラインフルエンザエ (*haemophilus par influenzae*)、ハエモフィルス・インフルエンザエ (*haemophilus influenzae*)、ヘリコバクター・ピロリ (*helicobacter pylori*)、クレブシエラ・ニューモニアエ (*klebsiella*

10

20

30

40

50

pneumoniae)、レジオネラ・ニューモフィラ (legionella pneumophila)、メチシリン耐性スタフィロкокクス・アウレウス (staphylococcus aureus)、ペニシリン感受性スタフィロкокクス・アウレウス (staphylococcus aureus)、(moraxella catarrhalis)、(morganella morganii)、マイコプラズマ・ニューモニアエ (mycoplasma pneumoniae)、ネイッセリア・ゴノロエアエ (neisseria gonorrhoeae)、ペニシリン耐性ストレプトкокクス・ニューモニアエ (streptococcus pneumoniae)、ペニシリン感受性のストレプトкокクス・ニューモニアエ (streptococcus pneumoniae)、ペプトストレプトкокクス・マグヌス (peptostreptococcus magnus)、ペプトストレプトкокクス・ミクロス (peptostreptococcus micros)、ペプトストレプトкокクス・アナエロビウス (peptostreptococcus anaerobius)、ペプトストレプトкокクス・アサカロリティクス (peptostreptococcus asaccharolyticus)、ペプトストレプトкокクス・プレボチイ (peptostreptococcus prevotii)、ペプトストレプトкокクス・テトラジウス (peptostreptococcus tetradius)、ペプトストレプトкокクス・バギナリス (peptostreptococcus vaginalis)、プロテウス・ミラビリス (proteus mirabilis)、シュードモナス・エルギノサ (pseudomonas aeruginosa)、キノロン耐性スタフィロкокクス・アウレウス (staphylococcus aureus)、キノロン耐性スタフィロкокクス・エピデルミス (staphylococcus epidermis)、サルモネラ・チフィ (salmonella typhi)、サルモネラ・パラチフィ (salmonella paratyphi)、サルモネラ・エンテリチジス (salmonella enteritidis)、サルモネラ・チフィムリウム (salmonella typhimurium)、セラチア・マルセスセンス (serratia marcescens)、スタフィロкокクス・アウレウス (staphylococcus aureus)、スタフィロкокクス・エピデルミジス (staphylococcus epidermidis)、スタフィロкокクス・サブロフィチクス (staphylococcus saprophytics)、スタフィロкокクス・アガラクチアエ (streptococcus agalactiae)、ストレプトкокクス・ニューモニアエ (streptococcus pneumoniae)、ストレプトкокクス・ピオゲネス (streptococcus pyogenes)、ステノトロホモナス・マルトフィリア (stenotrophomonas maltophilia)、ウレアプラズマ・ウレアリチクム (ureaplasma urealyticum)、バンコマイシン耐性エンテロкокクス・フェシウム (enterococcus faecium)、バンコマイシン耐性エンテロкокクス・ファエカリス (enterococcus faecalis)、バンコマイシン耐性スタフィロкокクス・アウレウス (staphylococcus aureus)、バンコマイシン耐性スタフィロкокクス・エピデルミス (staphylococcus epidermis)、マイコバクテリウム・ツベルクロシス (mycobacterium tuberculosis)、クロストリジウム・パルフレングス (clostridium perfringens)、クレブシエラ・オクシトカ (klebsiella oxytoca)、ネイッセリア・ミニンギチジス (neisseria meningitidis)、プロテウス・ブルガリス (proteus vulgaris)、またはコアグララーゼ陰性スタフィロкокクス (スタフィロкокクス・ルグデュネンシス (staphylococcus lugdunensis)、スタフィロкокクス・カピチス (staphylococcus capitis)、スタフィロкокクス・ホミニス (staphylococcus hominis) または スタフィロкокクス・サブロフィチク (staphylococcus saprophytic) を含む。) によって引き起こされる感

10

20

30

40

50

染を指す。

【0692】

該開示の一態様において、「感染」または「細菌感染」は、好気性菌、偏性嫌気性菌、通性嫌気性菌、グラム陽性細菌、グラム陰性細菌、グラム不定細菌または非定型呼吸器病原体を指す。

【0693】

一部の実施形態において、該開示は、婦人科感染、呼吸器感染（RTI）、性行為感染または尿路感染などの細菌感染を処置することに関する。

【0694】

一部の実施形態において、該開示は、薬物耐性細菌によって引き起こされる感染などの細菌感染を処置することに関する。

10

【0695】

一部の実施形態において、該開示は、市中感染ニューモニエ、院内感染ニューモニエ、皮膚&皮膚構造感染、淋菌性子宮頸管炎、淋菌性尿道炎、発熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染、ならびにペニシリン耐性ストレプトコックス・ニューモニアエ、メチシリン耐性スタフィロコックス・アウレウス、メチシリン耐性スタフィロコックス・エピデルミジスおよびバンコマイシン耐性腸球菌などの薬物耐性細菌によって引き起こされる感染、梅毒、人工呼吸器関連肺炎、腹腔内感染、淋菌、髄膜炎、破傷風または結核などの細菌感染を処置することに関する。

【0696】

20

一部の実施形態において、該開示は、癩風、小孢子菌、白癬菌、表皮菌によって引き起こされる感染、カンジダ症、クリプトコッカス症またはアスペルギルス症などの真菌感染を処置することに関する。

【0697】

一部の実施形態において、該開示は、以下に限定されないが、マラリアを含めた原虫によって引き起こされる感染、アメーバ症、ジアルジア症、トキソプラズマ症、クリプトスポリジウム症、トリコモナス症、リーシュマニア症、睡眠病または赤痢を処置することに関する。

【0698】

本明細書において開示されているある特定の化合物は、対象におけるマラリア寄生虫の感染を予防または処置するならびに／または合併症および／もしくはそれらに伴う症状を予防、処置および／もしくは軽減するのに有用であり、次いで、こうした疾患の処置および／または予防のための医薬の調製において使用することができる。マラリアは、プラスモジウム・ファルシパルム（*Plasmodium falciparum*）、P. ビバクス（*P. vivax*）、P. オバレ（*P. ovale*）またはP. マラリアエ（*P. malariae*）によって引き起こされ得る。

30

【0699】

一実施形態において、該化合物は、対象がマラリア寄生虫に曝露された後で投与される。別の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、マラリアが風土性である国に対象が旅行した後で投与される。

40

【0700】

該化合物または上述されている医薬組成物は、キノリン（例えば、キニーネ、クロロキン、アモジアキン、メフロキン、プリマキン、タフェノキン）のような抗マラリア薬；過氧化物抗マラリア薬（例えば、アルテミシニン、アルテメテル、アーテスネート）；ピリメタミン－スルファドキシシン抗マラリア薬（例えば、ファンシダール）；ヒドロキシナフトキノン（例えば、アトバクオン）；アクロリン型抗マラリア薬（例えば、ピロナリジン）；および抗原虫剤、例えばエチルスチバミン、ヒドロキシスチルバミジン、ペンタミジン、スチルバミジン、キナピラミン、ピューロマイシン、プロパミジン、ニフルチモックス、メラルソプロール、ニモラゾール、ニフロキシムおよびアミノトロゾールなどを含む群から選択される1種以上の他の治療的に有用な物質との組合せで使用することもできる

50

。

【0701】

実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、クロロキン、アルテメシン、キングアス、8-アミノキノリン、アモジアキン、アルテテル、アルテメテル、アルテミシニン、アーテスネート、アルテスン酸、アルテリン酸、アトバコン、アジスロマイシン、ビグアナイド、リン酸クロロキン、クロルプログアニル、シクログアニル、ダブゾン、デスブチルハロファントリン、デシプラミン、ドキシサイクリン、ジヒドロフォルレート還元酵素阻害剤、ジピリダモール、ハロファントリン、ハロペリドール、硫酸ヒドロキシクロロキン、イミプラミン、メフロキン、ペンフルリドール、リン脂質阻害剤、プリマキン、プログアニル、ピリメタミン、ピロナリジン、キニーネ、キニジン、キナクリンアルテミシニン、スルホンアミド、スルホン、スルファドキシン、スルファレン、タフェノキン、テトラサイクリン、テトランドリン、トリアジン、これらの塩または混合物からなる群から選択される1種の追加の薬物との組合せで 사용할ことができる。

10

【0702】

癌

典型的な実施形態において、該開示は、本明細書において開示されている化合物を患者に投与することを含む、癌を処置する方法に関する。一部の実施形態において、該開示は、癌を処置することにおける使用のための、本明細書において開示されている化合物またはこの医薬として許容される塩に関する。

20

【0703】

一部の実施形態において、該開示は、乳房、結腸直腸、肺（小細胞肺癌、非小細胞肺癌および気管支肺胞上皮癌を含む。）および前立腺の癌の処置における使用のために本明細書において定義されている通りの、本明細書において開示されている化合物またはこの医薬として許容される塩に関する。

【0704】

一部の実施形態において、該開示は、胆管、骨、膀胱、頭頸部、腎臓、肝臓、胃腸管組織、食道、卵巣、子宮内膜、膵臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮、頸部および外陰の癌、ならびに白血病（ALLおよびCMLを含む。）、多発性骨髄腫およびリンパ腫の処置における使用のために本明細書において定義されている通りの、本明細書において開示されている化合物またはこの医薬として許容される塩に関する。

30

【0705】

一部の実施形態において、該開示は、肺癌、前立腺癌、メラノーマ、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、腎臓癌、胃癌、肉腫、頭頸部癌、中枢神経系の腫瘍およびこれらの転移の処置における、ならびにその上神経膠芽腫の処置のための使用のために本明細書において定義されている通りの、本明細書において開示されている化合物またはこの医薬として許容される塩に関する。

【0706】

一部の実施形態において、本明細書において開示されている化合物は、単一薬剤として単独でまたは他の臨床的に関連の薬剤との組合せのいずれかで臨床に使用することができる。この化合物は、一連の遺伝子における突然変異により生じ得る潜在的な癌耐性機序を

40

【0707】

本明細書において定義されている抗癌処置は、単独治療として適用することができる、または該開示の化合物に加えて、従来の外科手術もしくは放射線治療もしくは化学療法に

関与することができる。こうした化学療法には、抗腫瘍剤の以下のカテゴリーの1つ以上が含まれる：

（i）医療腫瘍学において使用される通りの抗増殖性／抗悪性新生物薬およびこれらの組合せ、例えば、アルキル化試薬（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブスルファンおよびニトロソ尿素）；代謝拮抗剤（例えば、5-フルオロウラシルおよびゲムシタビン、テ

50

ガフル、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシ尿素のようなフルオロピリミジンなどの葉酸代謝拮抗薬）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルピンのようなビンカアルカロイド、ならびにタキソールおよびタキソテルのようなタキソイド）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシンのようなエピポドフィロトキシシン）；およびプロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ [Velcade（登録商標）]）；および薬剤アナグレリド [Agrylin（登録商標）]；および薬剤アルファーインターフェロン；

10

（i i）細胞分裂阻害剤、例えば、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン）、エストロゲン受容体下方調節剤（例えば、フルベストラント）、抗アンドロゲン薬（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステロゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタンとして）およびフィナステリドなど5 α -レダクターゼの阻害剤；

（i i i）癌細胞侵襲を阻害する薬剤（例えば、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）；

20

（i v）成長因子機能の阻害剤、例えば、こうした阻害剤としては、成長因子抗体、成長因子受容体抗体（例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ [Herceptin（商標）] および抗erbB1抗体セツキシマブ）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えば：N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-メトキシ-6-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ）、N-（3-エチニルフェニル）-6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）キナゾリン-4-アミン（エルロチニブ）、および6-アクリルアミド-N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-アミン（CI 1033）、例えば血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤および例えば肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤、例えばホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）の阻害剤および例えばマイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ（MEK1/2）の阻害剤および例えばタンパク質キナーゼB（PKB/Akt）の阻害剤、例えばSrcチロシンキナーゼファミリーおよび／またはエーベルソン（Abl）チロシンキナーゼファミリーの阻害剤、例えばダサチニブ（BMS-354825）およびメシル酸イマチニブ（Gleevec（商標））；ならびにSTATシグナリングを修飾する任意の薬剤；

30

（v）抗血管新生剤、例えば、血管内皮成長因子の効果を阻害するもの（例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ [Avastin（商標）]）、および他の機序によって働く化合物（例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤、およびアンジオスタチン）；

40

（v i）血管損傷剤、例えば、コンプレタスタチンA4；

（v i i）アンチセンス治療薬、例えば、抗rasアンチセンスなど、上記にリストされている標的を対象とするもの；

（v i i i）遺伝子治療手法、例えば異常p53または異常BRCA1もしくはBRCA2などの異常遺伝子を置き換える手法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するものなどGDEPT（遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療）手法、および多剤耐性遺伝子治療などの化学療法または放射線治療に耐性の

50

患者を増加させる手法を含む；ならびに

(ix) 免疫治療手法、例えば、患者腫瘍細胞の免疫原性を増加させるエキスビポおよびインビポ手法、例えばインターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインのトランスフェクション、T細胞アネルギーを減少させる手法、サイトカイントランスフェクト樹状細胞などのトランスフェクト免疫細胞を使用する手法、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用する手法、および抗イディオタイプ抗体を使用する手法、ならびに免疫変調薬サリドマイドおよびレナリドミド [Revlimid (登録商標)] を使用する手法を含む。

【0708】

こうした共同処置は、該処置の個々の構成成分の同時、逐次または別々の投薬を経て達成することができる。こうした組合せ生成物は、この開示の化合物またはこれらの医薬として許容される塩を、前に本明細書に記載されている投与量範囲内で、および他の医薬として活性な薬剤を、これの承認投与量範囲内で用いる。

【0709】

処方物

本明細書において開示されている医薬組成物は、一般に下に記載されている通りの医薬として許容される塩の形態であってよい。適当な医薬として許容される有機酸および／または無機酸の一部の好ましいが非限定的な例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸およびクエン酸、ならびにそれ自体知られている他の医薬として許容される酸である（下記に言及されている文献が参照される。）。

【0710】

該開示の化合物が酸性基ならびに塩基性基を含有する場合、該開示の化合物は内塩を形成することができ、こうした化合物は該開示の範囲内である。該開示の化合物が水素供与性ヘテロ原子（例えば、NH）を含有する場合、該開示は、分子内の塩基性基または原子への水素原子の転位によって形成される塩および／または異性体も包含する。

【0711】

化合物の医薬として許容される塩には、これらの酸付加塩および塩基塩が含まれる。適当な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、アセテート塩、アジベート塩、アスパルテート塩、ベンゾエート塩、ベシレート塩、ピカーボネート／カーボネート塩、ビスルフェート／サルフェート塩、ボレート塩、カンシレート塩、シトレート塩、シクラメート塩、エジシレート塩、エシレート塩、ホルメート塩、フマレート塩、グルセプテート塩、グルコネート塩、グルクロネート塩、ヘキサフルオロホスフェート塩、ヒベンゼート塩、ヒドロクロリド／クロリド塩、ヒドロプロモート／プロミド塩、ヒドロヨージド／ヨージド塩、イセチオネート塩、ラクテート塩、マレート塩、マレエート塩、マロネート塩、メシレート塩、メチルサルフェート塩、ナフチレート塩、2-ナプシレート塩、ニコチネート塩、ナイトレート塩、オロテート塩、オキサレート塩、パルミテート塩、パモエート塩、ホスフェート／リン酸水素／リン酸二水素塩、ピログルタメート塩、サッカレート塩、ステアレート塩、スクシネート塩、タンネート塩、タータレート塩、トシレート塩、トリフルオロアセテート塩およびキシノホエート塩が含まれる。適当な塩基塩は、非毒性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、ジオールアミン塩、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、トロメタミン塩および亜鉛塩が含まれる。酸および塩基の半塩、例えば、ヘミサルフェート塩およびヘミカルシウム塩も形成することができる。適当な塩の概説について、医薬塩のハンドブック：、参照により本明細書に組み込むStahlおよびWermuth (Wiley-VCH, 2002) によるProperties, Selection, and Useを参照されたい。

【0712】

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することができる。プロドラッグには、哺乳動物対象に投与される場合に活性親薬物を放出する共有結合担体が

10

20

30

40

50

含まれ得る。プロドラッグは、親化合物に対して、ルーチン操作またはインビボのいずれかで、修飾物が開裂されるようなやり方で化合物中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、例えば、ヒドロキシル基が、哺乳動物対象に投与される場合に遊離ヒドロキシル基を形成するために開裂する任意の基に結合されている化合物が含まれる。プロドラッグの例には、以下に限定されないが、化合物におけるアルコール官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が含まれる。化合物をプロドラッグとして構造化する方法は、例えば、TestaおよびMayer、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism、Wilcy（2006）において知られている。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開裂によるプロドラッグの転化によって活性代謝物を形成する。エステルプロドラッグは、身体中で容易に分解されて、対応するアルコールを放出することが示された。例えば、Imai、Drug Metab Pharmacokinet.（2006）21（3）：173－85、表題「Human carboxylesterase isozymes：catalytic properties and rational drug design」を参照されたい。

10

【0713】

本開示における使用のための医薬組成物は、典型的に、化合物の有効量および適当な医薬許容担体を含む。該調製物は、該開示による少なくとも1種の化合物を1種以上の医薬として許容される担体と、および所望であれば、必要な場合に無菌条件下で他の医薬活性化合物との組合せで混合することに通常関与する、それ自体知られている方式で調製することができる。米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号および米国特許第6,372,733号ならびに上に記述されているさらなる文献が、ならびにRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版など標準的なハンドブックが参照される。

20

【0714】

一般に、医薬的使用のため、該化合物は、少なくとも1種の化合物および少なくとも1種の医薬として許容される担体、希釈剤または賦形剤、ならびに場合によって1種以上のさらなる医薬として活性な化合物を含む医薬調製物として処方することができる。

【0715】

該開示の医薬調製は、好ましくは単位剤形であり、適当には、例えばボックス、ブリスター、バイアル、瓶、サッシェ、アンプルに、または任意の他の適当な単用量または多用量保持器または容器（適切にラベルを貼ることができる。）に；場合によって生成物情報および／または使用のための指示を含む1つ以上のパンフレットとともに包装することができる。一般に、こうした単位投与量は、該開示の少なくとも1種の化合物1mgから1000mgの間、および通常5mgから500mgの間、例えば、単位投与量当たり約10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mgまたは400mgを含有する。

30

【0716】

該化合物は、使用される特定の調製に主に依存して、経口、眼球、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内または鼻腔内の経路を含めた様々な経路によって投与することができる。該化合物は、適当な投与で、それが投与される対象において所望の治療または予防効果を達成するのに充分である化合物の任意の量が意味される「有効量」で一般に投与される。通常、予防または処置されるべき状態および投与の経路に依存して、こうした有効量は、通常、1日当たり患者の1キログラム体重当たり0.01mgから1000mgとの間、より頻繁には、1日当たり患者の1キログラム体重当たり0.1mgから500mgの間、例えば1mgから250mgの間、例えば約5mg、10mg、20mg、50mg、100mg、150mg、200mgまたは250mgであり、これは、1つ以上の日用量に分割される単回日用量として投与することができる。投与されるべき量（単数以上）、投与の経路、およびさらなる処置レジメンは、患者の年齢、性別および全身状態、なら

40

50

びに処置されるべき疾患／症状の性質および重症度などの因子に依存して、処置する臨床医によって決定することができる。米国特許第6, 372, 778号、米国特許第6, 369, 086号、米国特許第6, 369, 087号および米国特許第6, 372, 733号ならびに上に記述されているさらなる文献が、ならびにRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版など標準的なハンドブックが参照される。

【0717】

経口投与形態のため、該化合物は、賦形剤、安定剤または不活性希釈剤などの適当な添加剤と混合し、通例の方法によって、錠剤、コーティング錠剤、硬カプセル、水溶液、アルコール溶液または油性溶液などの適当な投与形態にすることができる。適当な不活性担体の例は、アラビアガム、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。この場合において、該調製物は、乾燥および湿潤顆粒の両方として実施することができる。適当な油性賦形剤または溶媒は、植物性または動物性油、例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溶液のための適当な溶媒は、水、エタノール、糖溶液、またはこれらの混合物である。ポリエチレングリコールおよ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助剤として有用である。即時放出錠剤として、これらの組成物は、微結晶性セルロース、第二リン酸カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびラクトース、ならびに／または当技術分野において知られている他の賦形剤、バインダー、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含有することができる。

【0718】

経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与される場合、該組成物は、医薬処方技術分野においてよく知られている技法に従って調製することができ、ベンジルアルコールまたは他の適当な保存料、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および／または当技術分野において知られている他の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製することができる。エアロゾルまたはスプレーの形態における投与のための適当な医薬処方物は、例えば、エタノールもしくは水などの医薬として許容される溶媒またはこうした溶媒の混合物中の、該開示の化合物またはそれらの生理学的に忍容性のある塩の溶液、懸濁液またはエマルジョンである。必要とされるならば、該処方物は、追加として、他の医薬助剤、例えば界面活性剤、乳化剤および安定剤、ならびに噴霧剤を含有することができる。

【0719】

皮下または静脈内の投与のため、該化合物は、所望であれば、そのための通例の物質、例えば可溶化剤、乳化剤またはさらなる助剤とともに、溶液、懸濁液またはエマルジョンにされる。該化合物は凍結乾燥することができ、得られる凍結乾燥物は、例えば注射または注入調製物の生成のために使用することもできる。適当な溶媒は、例えば、水、生理的食塩溶液またはアルコール、例えばエタノール、プロパノール、グリセロール、糖溶液、例えばグルコースもしくはマンニトールの溶液、または記述されている様々な溶媒の混合物である。注射可能な溶液または懸濁液は、適当な非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒、例えばマンニトール、1, 3-ブタンジオール、水、リンゲル液もしくは等張塩化ナトリウム溶液、または適当な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤、例えば、合成モノまたはジグリセリドを含めた滅菌油、無刺激油、固定油、およびオレイン酸を含めた脂肪酸を使用して、公知の技術に従って処方することができる。

【0720】

坐剤の形態で直腸投与される場合、該処方物は、式Iの化合物を、適当な非刺激性賦形剤、例えばカカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールと混合することによって調製することができ、これら処方物は、常温で固体であるが、直腸腔内で液化および／または溶解することで薬物を放出する。

【0721】

ある特定の実施形態において、これらの組成物は拡張放出处方物であり得ることが企図

10

20

30

40

50

される。典型的な拡張放出形成は、腸溶コーティングを利用する。典型的に、障壁は、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療法に適用される。腸溶コーティング剤は、それが小腸に達する前に薬物療法の放出を防止する。腸溶コーティング剤は、多糖類のポリマー、例えば、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、アルギネート、プルラン、ヒアルロン酸、キチンおよびキトサンなど；他の天然ポリマー、例えば、タンパク質（アルブミン、ゼラチンなど）、ポリ-L-リシン；ナトリウムポリ（アクリル酸）；ポリ（ヒドロキシアルキルメタリクレート）（例えばポリ（ヒドロキシメチルメタリクレート））；カルボキシポリメチレン（例えばCarbopol（商標））；カルボマー；ポリビニルピロリドン；ガム、例えば、グアーガム、アラビアガム、ガムカラヤ、ガムガッティ、ローカストビーンガム、タマリンドガム、ジェランガム、トラガカントガム、寒天、ペクチンおよびグルテンなど；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）；およびセルロースエーテル、例えば、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）およびカルボキシメチルセルロースナトリウム（Na-CMC）；ならびに上記のポリマーの任意のもののコポリマーおよび／または（単純な）混合物を含有することができる。上に記述されているポリマーのいくつかは、標準的技術を経て、さらに架橋されていてよい。

【0722】

ポリマーの選択は、該開示の組成物において用いられる活性成分／薬物の性質ならびに放出の所望の速度によって決定される。特に、例えばHPMCの場合において、より高い分子量は、一般に、組成物から薬物を放出するより遅い速度を提供することが、当業者によって認識される。さらに、HPMCの場合において、メトキシル基およびヒドロキシプロポキシル基の異なる置換度は、組成物からの薬物の放出速度における変化を起こす。この点においておよび上で明記されている通り、特定の必要または所望の放出特性を生成するために、ポリマー担体が例えば異なる分子量の2種以上のポリマーのブレンドを経て提供されるコーティングの形態で該開示の組成物を提供することが望ましいことがある。

【0723】

ポリラクチド、ポリグリコリド、およびそれらのコポリマーポリ（ラクチド-ε-ε-グリコリド）の微小球が使用されることで、徐放性タンパク質送達系を形成することができる。タンパク質は、水系タンパク質および有機溶媒系ポリマーを用いる油中水型エマルジョンの形成（エマルジョン方法）、溶媒ベースのポリマー溶液中に分散されている固体タンパク質を用いる油中固体懸濁液の形成（懸濁液方法）、または溶媒ベースのポリマー溶液中にタンパク質を溶解させること（溶解方法）を含めた多数の方法によってポリ（ラクチド-ε-ε-グリコリド）微小球体デポー中に捕捉することができる。ポリ（エチレングリコール）をタンパク質に付着させること（ペグ化）で、治療的タンパク質を循環させるインビボ半減期を増加し、免疫応答の確率を減少することができる。

【0724】

リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に標的化されたりリポソームを含む。）は、医薬として許容される担体を生成するための従来の方法によって調製することもできる。これは、本発明によるヌクレオシド化合物の遊離ヌクレオシド、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の形態の送達に適切であり得る。

【0725】

本発明のヌクレオシドは、いくつかのキラル中心を有し、光学活性およびラセミ体の形態で存在および単離することができることが認識されている。一部の化合物は多形性を呈し得る。本発明は、本明細書に記載されている有用な特性を所有する、本発明の化合物の任意のラセミ、光学活性、ジアステレオマー、多形性もしくは立体異性体の形態、または

10

20

30

40

50

これらの混合物を包含すると理解されるべきである。どのように光学活性形態を調製するかは、当技術分野においてよく知られている（例えば、ラセミ体形態の分割による、再結晶化技法による、光学活性出発材料からの合成による、キラル合成による、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離による）。

【0726】

ヌクレオシドの炭素はキラルであり、それらの非水素置換基（それぞれ、塩基およびC H O R基）は、糖環系に対してシス（同じ側）またはトランス（反対側）のいずれかであり得る。4つの光学異性体は、そのため、以下の立体配置（酸素原子が奥にあるように、水平面において糖成分を配向させる場合）によって表される：シス（両方の基が「上方」であり、自然発生β-Dヌクレオシドの立体配置に対応する。）、シス（両方の基が「下方」であり、非自然発生β-L立体配置である。）、トランス（C 2'置換基が「上方」であり、C 4'置換基が「下方」である。）、およびトランス（C 2'置換基が「下方」であり、C 4'置換基が「上方」である。）。「D-ヌクレオシド」は天然立体配置におけるシスヌクレオシドであり、「L-ヌクレオシド」は非自然発生立体配置におけるシスヌクレオシドである。

【0727】

同様に、大部分のアミノ酸はキラルであり（LまたはDとして指定され、ここで、Lエナンチオマーは自然発生立体配置である。）、別々のエナンチオマーとして存在することができる。

【0728】

光学活性材料を得るための方法の例は、当技術分野において知られており、少なくとも以下が含まれる。i) 結晶の物理的分離—個々のエナンチオマーの巨視的結晶が手動で分離される技法。この技法は、別々のエナンチオマーの結晶が存在し、即ち、材料が集合体であり、結晶が視覚的に別個であるならば使用することができる；ii) 同時結晶化—個々のエナンチオマーがラセミ体の溶液から別々に結晶化される技法であり、後者が固体状態における集合体である場合にのみ可能である；iii) 酵素的分割—ラセミ体の部分または完全分離が、酵素とのエナンチオマーのための反応の異なる速度による技法；iv) 酵素的的不斉合成—合成の少なくとも1つのステップが酵素反応を使用することで、所望のエナンチオマーのエナンチオマー的に純粋なまたは富化された合成前駆体を得る合成技術；v) 化学的不斉合成—所望のエナンチオマーが、生成物において不斉性（即ち、キラリティー）を生成する条件下でアキラル前駆体から合成される合成技術であり、これは、キラル触媒またはキラル補助基を使用して達成することができる；vi) ジアステレオマー分離—ラセミ化合物が、個々のエナンチオマーからジアステレオマーに変換するエナンチオマー的に純粋な試薬（キラル補助基）と反応される技法。結果として得られるジアステレオマーは、次いで、これらの今や明確になった構造的差異により、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離され、キラル補助基が後に除去されることで、所望のエナンチオマーを得る；vii) 第一次および第二次の不斉転換—ラセミ体からのジアステレオマーが平衡化することで、所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの溶液が優勢になる、または所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの優先的結晶化が平衡を乱すことで、最終的に原則として全ての材料が、所望のエナンチオマーから結晶性ジアステレオマーに変換される技法。所望のエナンチオマーは、次いで、ジアステレオマーから放出される；viii) 動力学的分割—この技法は、動態条件下でエナンチオマーと、キラル、非ラセミ試薬または触媒との不均等な反応速度による、ラセミ体の部分的または完全な分割（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選択的合成—所望のエナンチオマーが非キラル出発材料から得られ、立体化学的完全性が合成の過程にわたり損なわれないまたは最小しか損なわれない合成技術；x) キラル液体クロマトグラフィー—ラセミ体のエナンチオマーが、静止相とのそれらの異なる相互作用により、液体移動相において分離される技法。静止相はキラル材料で作製することができる、または移動相は追加のキラル材料を含有することで、異なる相互作用を誘発することができる；xi) キラルガスクロマトグラフィー—固定された非ラ

セミキラル吸着剤相を含有するカラムでの気体移動相におけるエナンチオマーの異なる相互作用により、ラセミ体が揮発され、エナンチオマーが分離される技法；x i i) キラル溶媒を用いる抽出—特定のキラル溶媒中への1つのエナンチオマーの優先的溶解により、エナンチオマーが分離される技法；x i i i) キラル膜を横切る輸送—ラセミ体が薄膜障壁と接触せられる技法。障壁は、典型的に、2種の混和性流体を分離し、1つはラセミ体を含有し、濃度差または圧力差などの推進力が、膜障壁を横切る優先的輸送を引き起こす。分離は、ラセミ体の1つのエナンチオマーだけが通過するのを可能にする膜の非ラセミキラル性質の結果として発生する。疑似移動床クロマトグラフィーを含めたキラルクロマトグラフィーが一実施形態において使用される。多種多様なキラル固定相が市販されている。

10

【0729】

本明細書に記載されている化合物の一部は、オレフィン二重結合を含有し、別段に特定されていない限り、EおよびZ幾何異性体の両方が含まれると意味される。

【0730】

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、ケト—エノール互変異性体などの互変異性体として存在し得る。個々の互変異性体ならびにこれらの混合物は、本発明の化合物内に包含されると意図される。

【実施例】

【0731】

[実施例1]

20

コンジュゲート調製

モノおよびジホスフェートプロドラッグは、いくつかのグループによって調製されてきた。本明細書に参照により組み込まれるJessenら、Bio reversible Protection of Nucleoside Diphosphates, Angewandte Chemie—International Edition English 2008、47(45)、8719—8722を参照されたい。P—O—P無水物結合の断裂を防止するために、急速に断片化して（例えば、内因性エステラーゼによって脱アシル化されるビス—（4—アシルオキシベンジル）—ヌクレオシドジホスフェート（BAB—NDP））、第2のホスフェート上に負電荷を発生させる側基を利用することができる。両方とも本明細書に参照により組み込まれるRoutledgeら、Synthesis, Bioactivation and Anti-HIV Activity of 4-Acyloxybenzyl-bis(nucleosid-5'-yl) Phosphates, Nucleosides & Nucleotides 1995、14(7)、1545—1558およびMeierら、Comparative study of bis(benzyl) phosphate triesters of 2', 3'-dideoxy-2', 3'-didehydrothymidine(d4T) and cycloSal-d4TMP-hydrolysis, mechanistic insights and anti-HIV activity, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2002、13、101—114も参照されたい。これが発生すると、P—O—P無水物結合は開裂に感受性でなく、残りの保護基が次いで、その最終分解をすることで、ヌクレオシドジホスフェートを生成することができる。

30

40

【0732】

ジホスフェートおよびモノチオジホスフェートプロドラッグを調製するための他の方法は、図5に示されている。標準的なカップリング条件を使用して、スフィンゴ脂質—ヌクレオシドモノホスフェートプロドラッグを調製する。対応するジホスフェートプロドラッグは、図5に示されているプロトコルに従って、ならびに本明細書に参照によりそれらの全体を組み込むSmithら、Substituted Nucleotide Analogs. 米国特許出願2012/0071434； Skowronskaら、Reaction of Oxophosphorane—Sulfonyl and Ox

50

ophosphorane-Selenenyl Chlorides with Dialkyl Trimethylsilyl Phosphites—Novel Synthesis of Compounds Containing a Sulfur or Selenium Bridge Between 2 Phosphoryl Centers, Journal of the Chemical Society—Perkin Transactions 1 1988, 8, 2197–2201; Dembinskiら、An Expedient Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Mono-thiopyrophosphates, Tetrahedron Letters 1994, 35 (34), 6331–6334; Skowronskaら、Novel Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Monothiosphosphates, Tetrahedron Letters 1987, 28 (36), 4209–4210; および Chojnowskiら、Methods of Synthesis of O, O-Bis Trimethylsilyl Phosphorothiolates. Synthesis—Stuttgart 1977, 10, 683–686で提供されている通りに調製することができる。

10

【0733】

[実施例2]

2-フルオロヌクレオシドの活性

リボヌクレオシド類似体は、これらの対応するトリホスフェートに活性化される場合、ウイルスコード RdRp の競合的基質阻害剤として作用することによって RNA 依存性 RNA ウイルス複製を阻害する。この治療クラスにおける化合物は、以下に限定されないが、アレナウイルス科、ブニヤウイルス科、フラビウイルス科、オルトミクソウイルス科、パラミクソウイルス科およびトガウイルス科のウイルスファミリーに見出されるウイルスの処置において有用である。本明細書において開示されているある特定の化合物は、抗ウイルス耐性のための高い遺伝子障壁；ウイルスファミリー内の広範なスペクトル活性；および感染の部位への標的化送達を用いる高い経口生物学的利用能などの利点を有することが企図される。

20

【0734】

天然型リボヌクレオシドを模倣するために 2'-アルファーフッ素置換基を用いてヌクレオシド類似体を設計した。C-F 結合長さ (1.35 Å) は C-O 結合長さ (1.43 Å) と同様であり、フッ素は、フッ素置換基を等極および等比体積のヒドロキシル基と置き換える水素-結合アクセプターである。現在では HCV 感染を処置するための臨床トリアルにおけるリボヌクレオシド類似体と異なり、ある特定の実施形態において、この開示によって包含されている 2', 3'-ジデオキシ-2'-フルオロヌクレオシド類似体は、3'-ヒドロキシル基を欠如しており、したがって、ウイルス複製の絶対連鎖停止剤である。ヌクレオシドがこれらのトリホスフェートに変換されると、それらはウイルスコード RdRp の競合的基質阻害剤として作用する。新生 RNA への連鎖停止剤の取り込み後、ウイルス複製が終わる。絶対連鎖停止剤の 1 つの利点は、それらが慢性疾患を処置する時に宿主に変異原性でないということである。

30

40

【0735】

[実施例3]

NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ反応条件

化合物を HCV GT-1b Con-1 からの NS5B- $\delta 21$ の阻害についてアッセイした。反応物には、精製組換え酵素、1 u/ μ L のマイナス鎖 HCV IRES RNA テンプレート、および [3 2 P] -CTP または [3 2 P] -UTP のいずれかを含めた 1 μ M の NTP 基質が含まれていた。アッセイプレートをクエンチ前に 27°C で 1 時間の間インキュベートした。巨大分子生成物への [3 2 P] 取り込みをフィルター結合によって判定した。

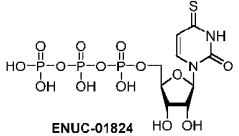
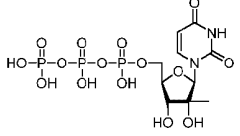
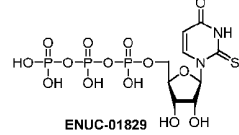
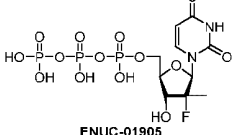
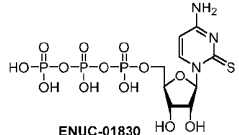
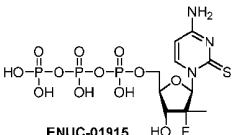
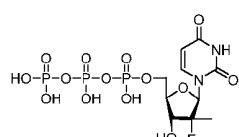
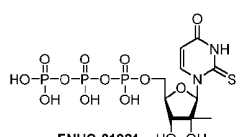
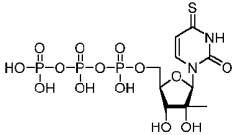
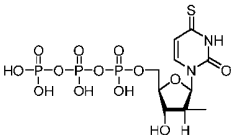
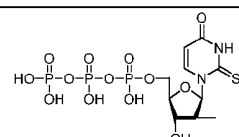
【0736】

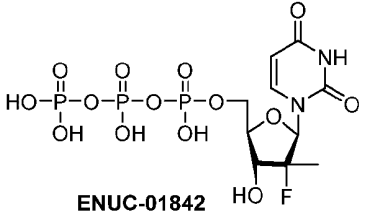
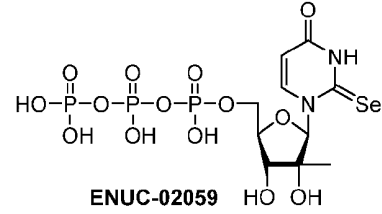
50

下記の表は、HCV NS5Bポリメラーゼに対する選択類似体トリホスフェートの活性を示す。

【0737】

【表1】

構造およびI.D.	HCV NS5B pol アッセイ		構造およびI.D.	HCV NS5B pol アッセイ	
	³² P-CTP	³² P-UTP		³² P-CTP	³² P-UTP
 ENUC-01824	IC50 = 80 uM	IC50 = 6 uM	 ENUC-01890	IC50 = 3 uM	IC50 = 2 uM
 ENUC-01829	IC50 > 1000 uM	IC50 < 1 uM	 ENUC-01905	IC50 = 3 uM	IC50 = 2 uM
 ENUC-01830	IC50 = 20 uM	IC50 = 100 uM	 ENUC-01915	IC50 = 10 uM	IC50 = 11 uM
 ENUC-01842	IC50 ~ 2 uM	IC50 ~ 1 uM	 ENUC-01921	IC50 = 2 uM	IC50 = 2 uM
 ENUC-01884	IC50 = 5 uM	IC50 = 4 uM	 ENUC-01952	IC50 < 1 uM	IC50 < 1 uM
 ENUC-02013	IC50 = 4 uM	IC50 = 5 uM			

構造およびI.D.	HCV NS5B pol アッセイ (³² P-GTP)		
	IC25 (uM)	IC50 (uM)	IC95 (uM)
 ENUC-01842	0.52	1.24	9.91
 ENUC-02059	6.82	50.1	> 100

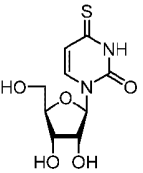
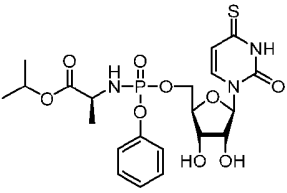
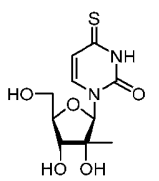
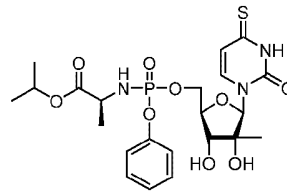
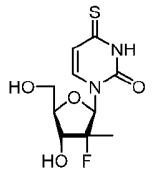
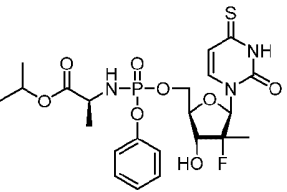
【0738】

[実施例 4]

【0739】

【表 2】

HCVレプリコンGT-1bルシフェラーゼアッセイ結果

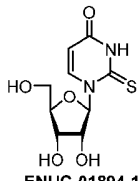
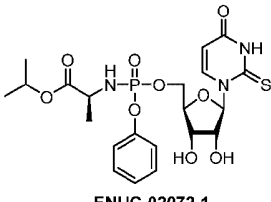
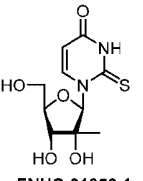
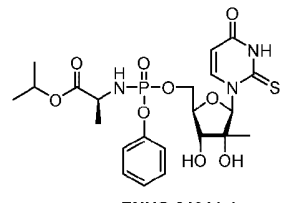
	HCVレプリコン アッセイ	細胞毒性 (CC50 uM)						
構造およびI.D.	EC50 uM	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c
 ENUC-01893-1	> 100	60	22.5	83	2.3			
 ENUC-02071-1	> 100	381	> 400		241			
 ENUC-01916-1	> 100	> 100	> 400	> 100	> 400			
 ENUC-01920-1	7.98	> 400	> 400	> 300	169	> 200	> 400	> 200
 ENUC-01946-1	> 100	> 400	> 400		> 400			
 ENUC-01943-1	> 100	> 300	199	> 300	136	> 200	> 400	> 400

10

20

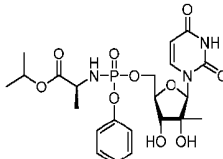
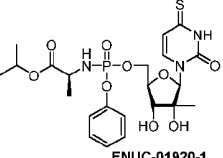
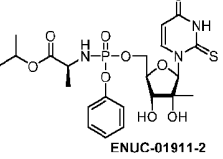
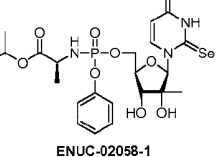
30

40

	HCVレプリコンアッセイ	細胞毒性 (CC50 uM)						
構造およびI.D.	EC50 uM	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c
 ENUC-01894-1	> 100	45	101	147	2.7			
 ENUC-02072-1	39.2	> 400	> 400		> 400			
 ENUC-01850-1	> 100	> 100	> 400	> 100	> 200			
 ENUC-01911-1	0.187uM	> 400	> 400	> 300	> 300	98	> 200	> 200

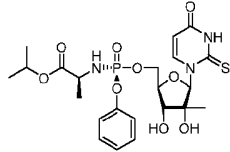
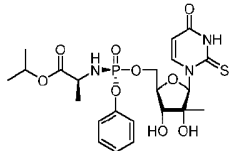
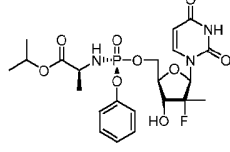
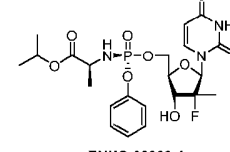
10

20

構造およびID.	HCVレプリコンアッセイ		細胞毒性 (CC50 μ M)						
	EC50 μ M	EC90 μ M	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c
 ENUC-01982-1	0.0317	0.168	65	159	157	150	124	80	31
 ENUC-01920-1	7.98	35.7	> 400	> 400	> 300	169	> 200	> 400	> 200
 ENUC-01911-2	0.152 μ M $\pm$ 0.0239 μ M (n = 3)	0.462 μ M $\pm$ 0.0547 μ M (n = 3)	> 400	> 400	> 300	> 300	98	> 200	> 200
 ENUC-02058-1	3.97	43.6	> 100	> 400	> 400		> 400		

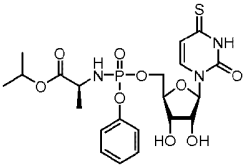
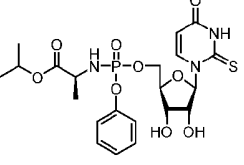
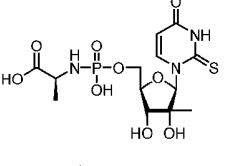
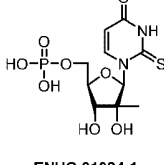
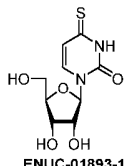
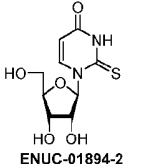
10

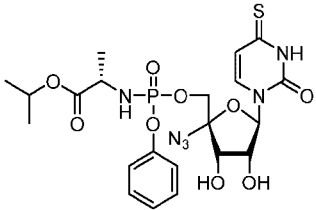
20

	HCVレプリコンアッセイ		細胞毒性 (CC50 uM)						
構造およびID.	EC50 uM	EC90 uM	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c
 ENUC-02023-1	0.0441uM ±0.004uM (n = 2)	0.176uM ±0.0318uM (n = 2)	252	> 400		> 400			
 ENUC-02024-1	0.538uM ±0.160uM (n = 2)	3.33uM ± 1.82uM (n = 2)	> 400	> 400		> 400			
 ENUC-02025-1	0.0199uM	0.0803uM	279	365		> 400			
 ENUC-02026-1	0.221uM	0.893uM	> 400	> 400		> 400			

10

20

構造およびI.D.	細胞毒性 (CC50 μ M)								
	HCVレプリコン (EC50 μ M)	Huh-7 細胞(CC50 μ M)	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c
 ENUC-02071-1	> 100	> 100	369	> 400		> 400			
 ENUC-02072-2	39.2	> 100	> 400	> 400		> 400			
 ENUC-01997-1	> 100	> 100	> 400	> 400		> 400			
 ENUC-01984-1	1.35	> 100	> 400	> 400		> 400			
 ENUC-01893-1	> 100	45.7							
 ENUC-01894-2	> 100	> 100							

構造およびI.D.	細胞毒性 (CC50 μ M)				
	HCVレプリコン (EC50 μ M)	Huh-7 細胞 (CC50 μ M)	Huh-7	HepG2	CEM
 ENUC-02083-1	> 100	> 100	> 400	> 400	229

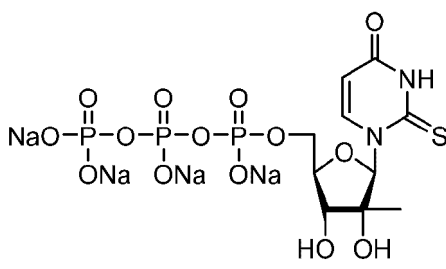
【0740】

[実施例5]

【0741】

【表3】

ヒトDNAポリメラーゼ阻害データ:

構造およびI.D.	ヒトDNA pol α (IC50 μ M)	ヒトDNA pol β (IC50 μ M)	ヒトDNA pol γ (IC50 μ M)
 ENUC-01992-1	> 1000	588.2	> 1000

10

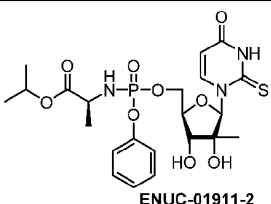
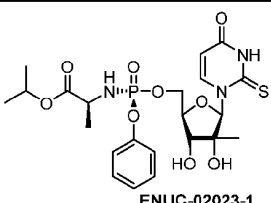
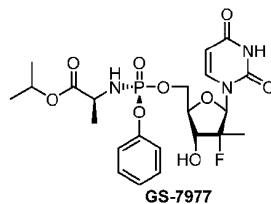
【0742】

[実施例6]

【0743】

【表4】

野生型、突然変異体およびキメラHCVレプリコンの阻害

機密	EC50(μ M)							CC50(μ M)
化合物ID	GT1b	GT1a	2b (GT1b/2b NS5B キメラ)	3a (GT1b/3a NS5B キメラ)	4a (GT1b/4a NS5B キメラ)	GT1b- NS5B- S96T	GT1b- NS5B- S282T	GT1b
 ENUC-01911-2	0.0946	0.0785	0.0830	0.0882	0.0371	0.132	> 10	> 10
 ENUC-02023-1	0.0491	0.0265	0.0445	0.0367	0.0254	0.0787	~7.262	> 10
 GS-7977	0.0360	0.0206	0.0199	0.0385	0.0493	0.0702	0.287	> 2

30

40

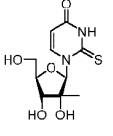
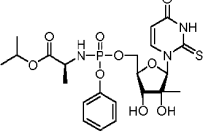
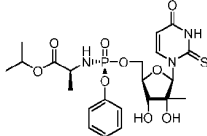
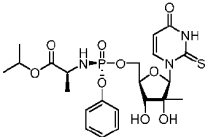
【0744】

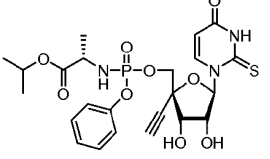
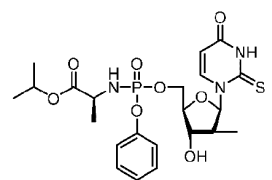
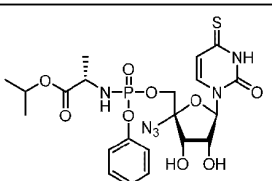
[実施例7]

【0745】

【表 5】

抗デング熱活性:

構造およびI.D.	細胞毒性 (CC50 μ M)										
	デング熱2型 ヘー細胞 (EC50 μ M)	ヘー細胞 (CC50 μ M)	デング熱2型 Huh-7細胞 (EC50 μ M)	Huh-7 細胞 (CC50 μ M)	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c
 ENUC-01850	7.79	> 100	> 100	> 100	> 100	> 400	> 100	> 200			
 ENUC-01911	2.02	> 100	5.1	> 100	> 400	> 400	> 300	> 300	98	> 200	> 200
 ENUC-02023	2.35	> 100	5.62	> 100	252	> 400		> 400			
 ENUC-02024	56.2	> 100	24.9	> 100	> 400	> 400		> 400			

構造およびI.D.	細胞毒性 (CC50 μ M)								
	デング熱2型 ヘー細胞 (EC50 μ M)	ヘー細胞 (CC50 μ M)	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c
 ENUC-02069-1	> 100	> 100	> 400	> 400		> 400			
 ENUC-02078-1	6.07	> 100	> 400	> 400		259			
 ENUC-02083-1	4.82	> 100	> 400	> 400		229			

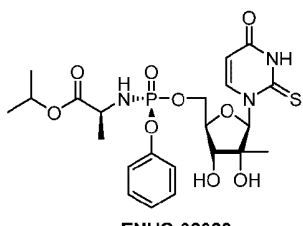
【 0 7 4 6 】

[実施例 8]

【 0 7 4 7 】

【表 6】

汎血清型抗デング熱活性

構造およびI.D.	細胞株	Dengue Type 1 (EC50 μ M)	デング熱型 3 (EC50 μ M)	デング熱型 4 (EC50 μ M)	CC50 μ M
 ENUC-02023	Huh-7	1.76	7.28	14.2	> 100

10

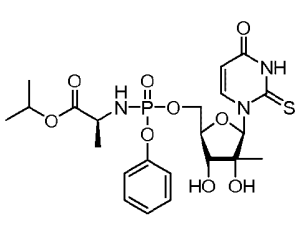
【 0 7 4 8 】

[実施例 9]

【 0 7 4 9 】

【表 7】

DNAウイルス複製の阻害

構造およびI.D.	HBV (EC50 μ M)	HepG2 細胞 (CC50 μ M)	アデノウイルス (EC50 μ M)	Huh-7 細胞 (CC50 μ M)	HSV-1 (EC50 μ M)	Huh-7 細胞 (CC50 μ M)
 ENUC-01911	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
	HIV (EC50 μ M)	PBM 細胞 (CC50 μ M)	HCMV (EC50 μ M)	MRC-5 細胞 (CC50 μ M)	VZV (EC50 μ M)	MRC-5 細胞 (CC50 μ M)
	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

20

30

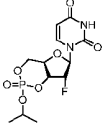
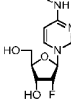
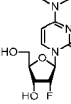
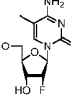
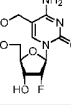
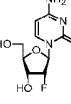
【 0 7 5 0 】

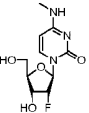
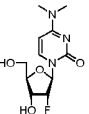
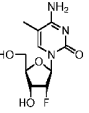
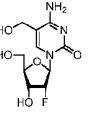
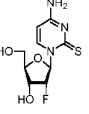
[実施例 10]

【 0 7 5 1 】

【表 8】

シチジン類似体についての抗ウイルス活性

EIDD ID	構造	インフルエンザ ^a A			インフルエンザ ^b B	RSV	SARS
		H1N1 EC50	H3N2 EC50	H5N1 (ローパス) EC50			
EFVX-01841		> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	70 uM CC50 > 89 uM
EFVX-01853		> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM
EFVX-01854		> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM
EFVX-01855		> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM
EFVX-01856		> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM
EFVX-01857		> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 100 uM	> 87 uM CC50 = 87 uM

EIDD ID	構造	麻疹 EC50	CHIKウイルス EC50	デングウイルス EC50	RVFV EC50	タリベウイルス EC50	VEEV EC50	ウエストナイルウイルス EC50
EFVX-01853		> 100 uM	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml
EFVX-01854		> 100 uM	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml
EFVX-01855		> 100 uM	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml
EFVX-01856		> 100 uM	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml
EFVX-01857		> 100 uM	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml	> 100 ug/ml

【 0 7 5 2 】

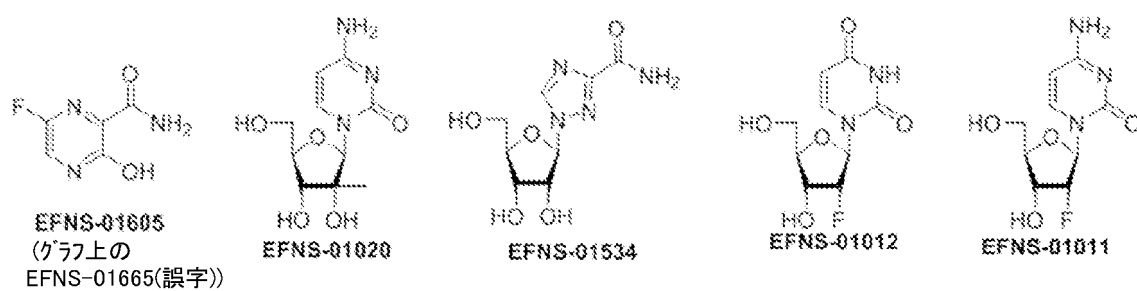
[実施例 1 1]

V E E Vレプリコンアッセイからの結果

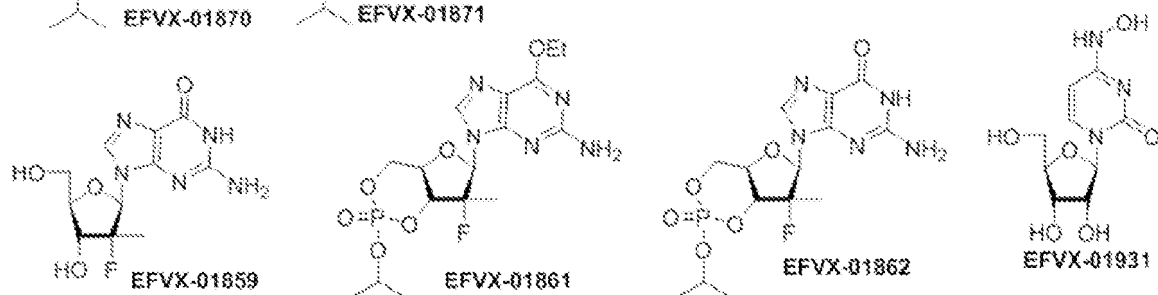
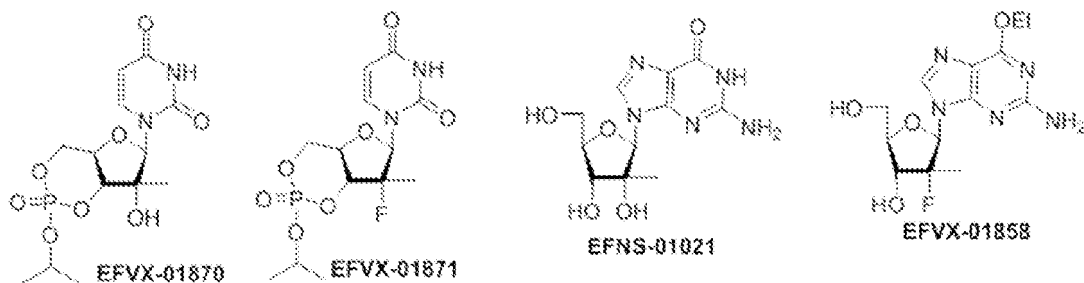
【 0 7 5 3 】

【化 2 6 0】

スクリーンされた化合物:



10

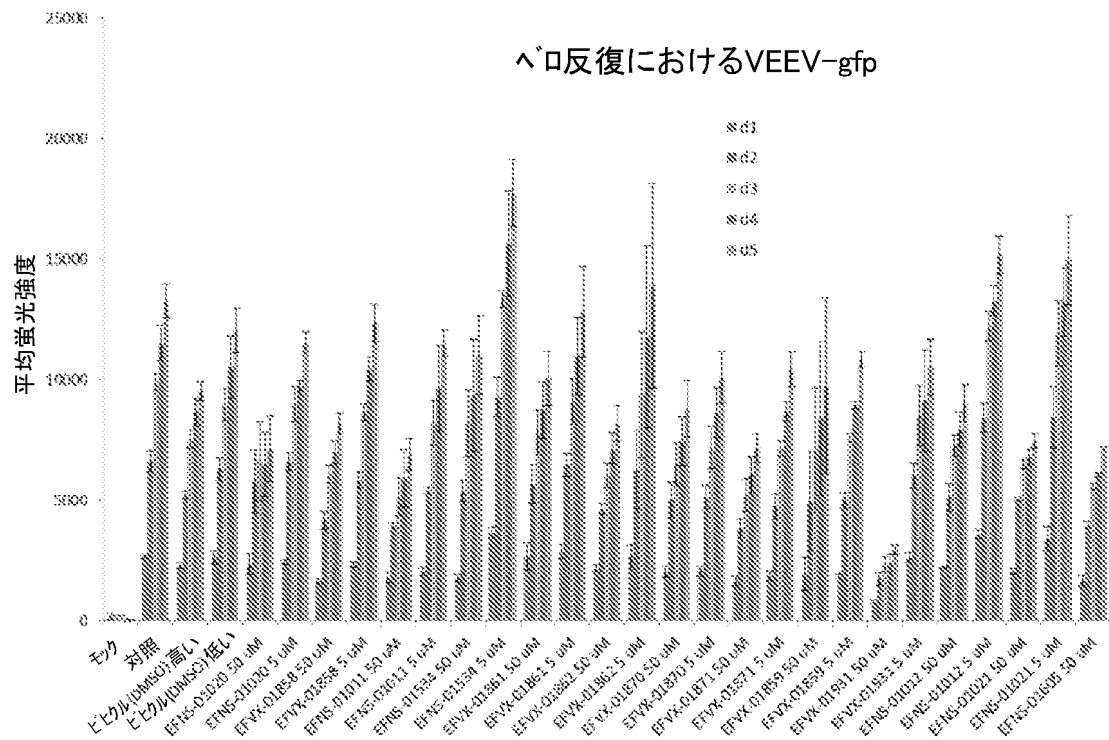


20

【 0 7 5 4 】

【化 2 6 1】

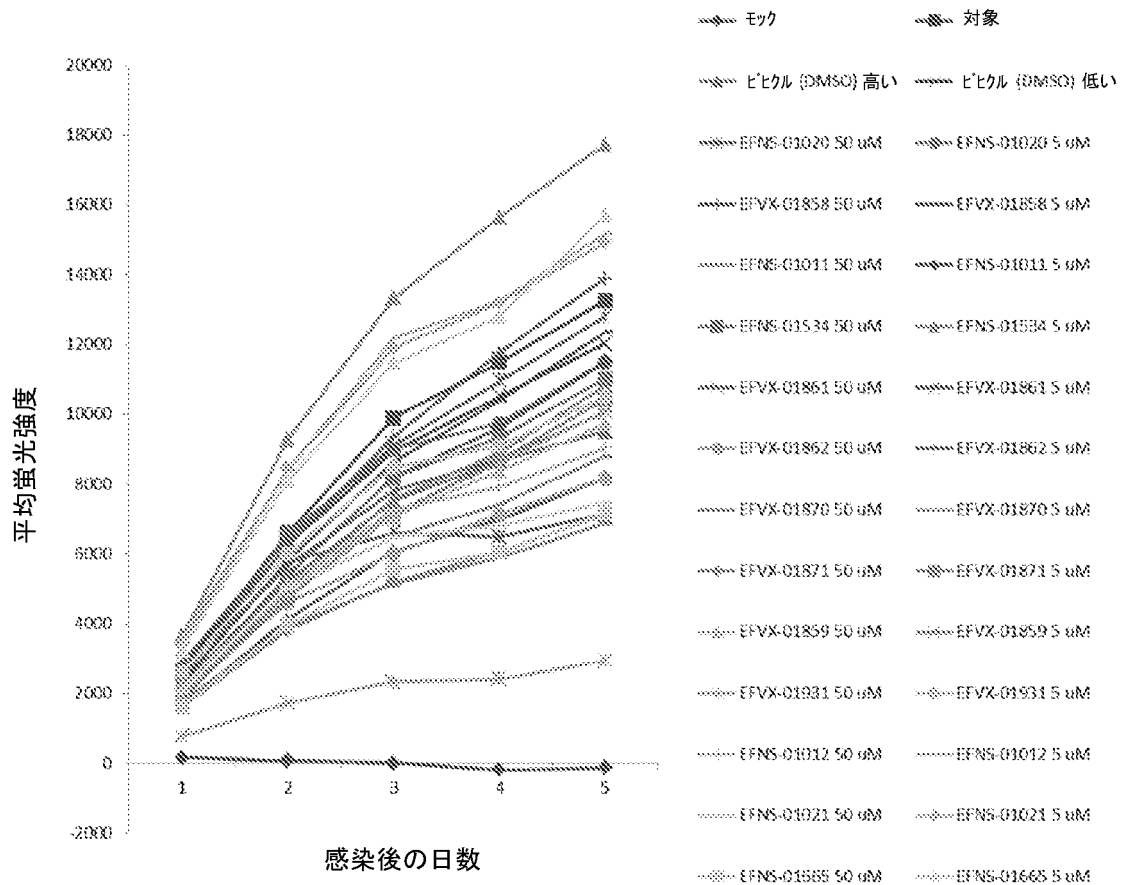
VEEVアッセイ結果:



10

20

ヘロ反復におけるVEEV-gfp



30

40

50

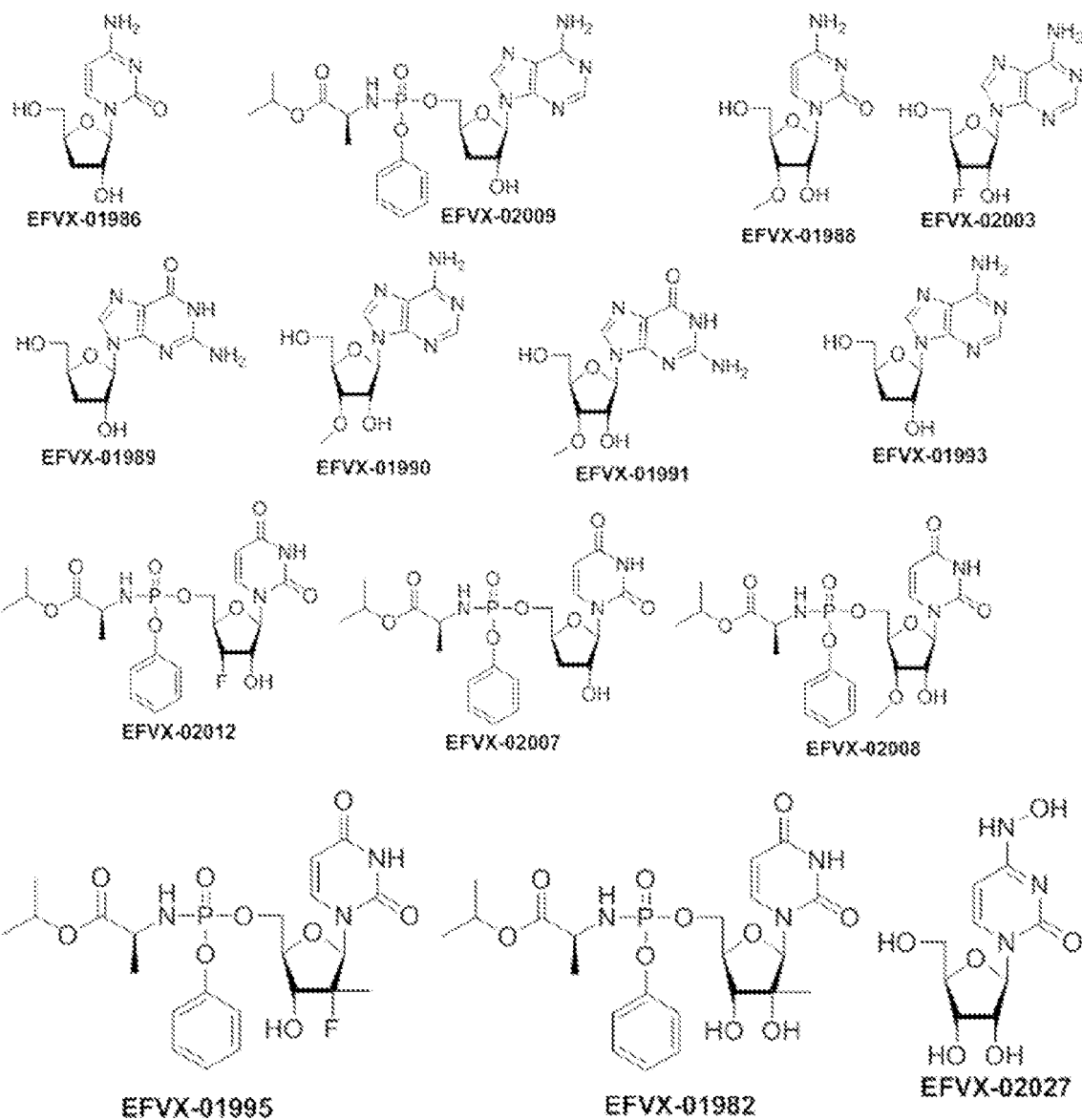
【 0 7 5 5 】

[実施例 1 2]

【 0 7 5 6 】

【化 2 6 2】

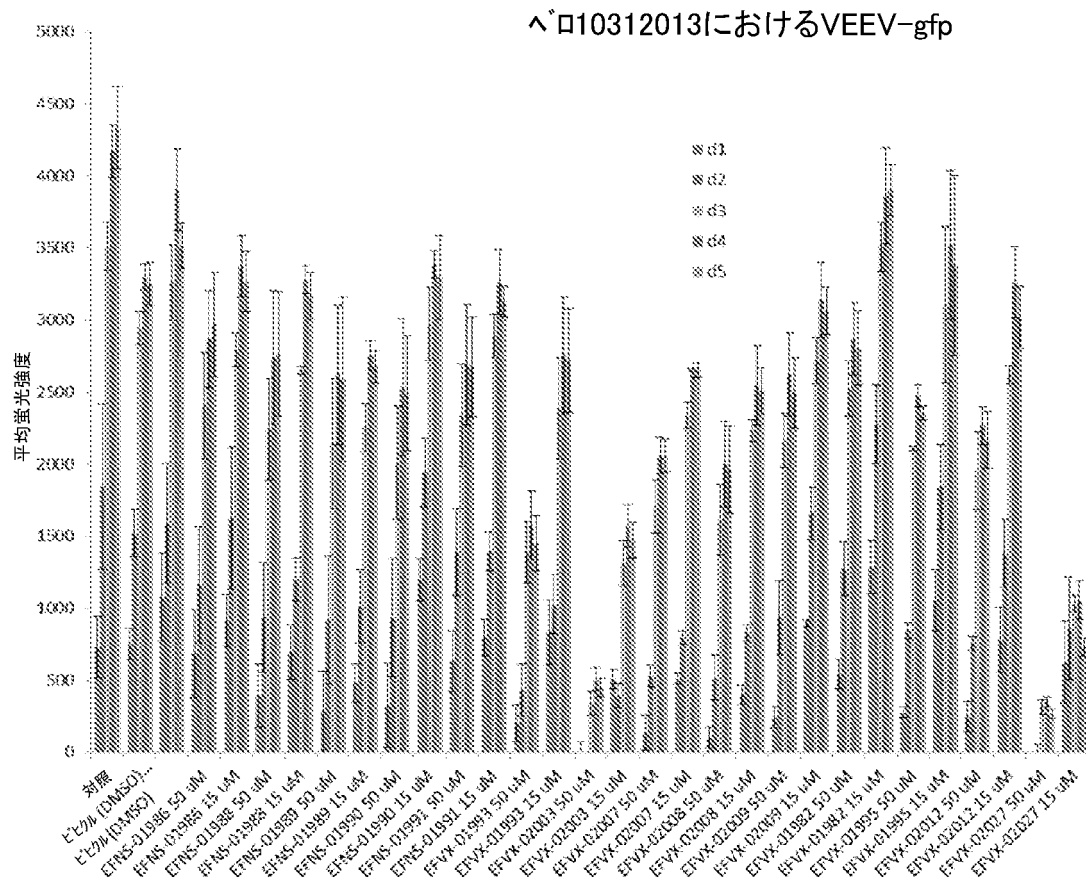
VEEVレプリコンアッセイにおいてスクリーンされた化合物:



【 0 7 5 7 】

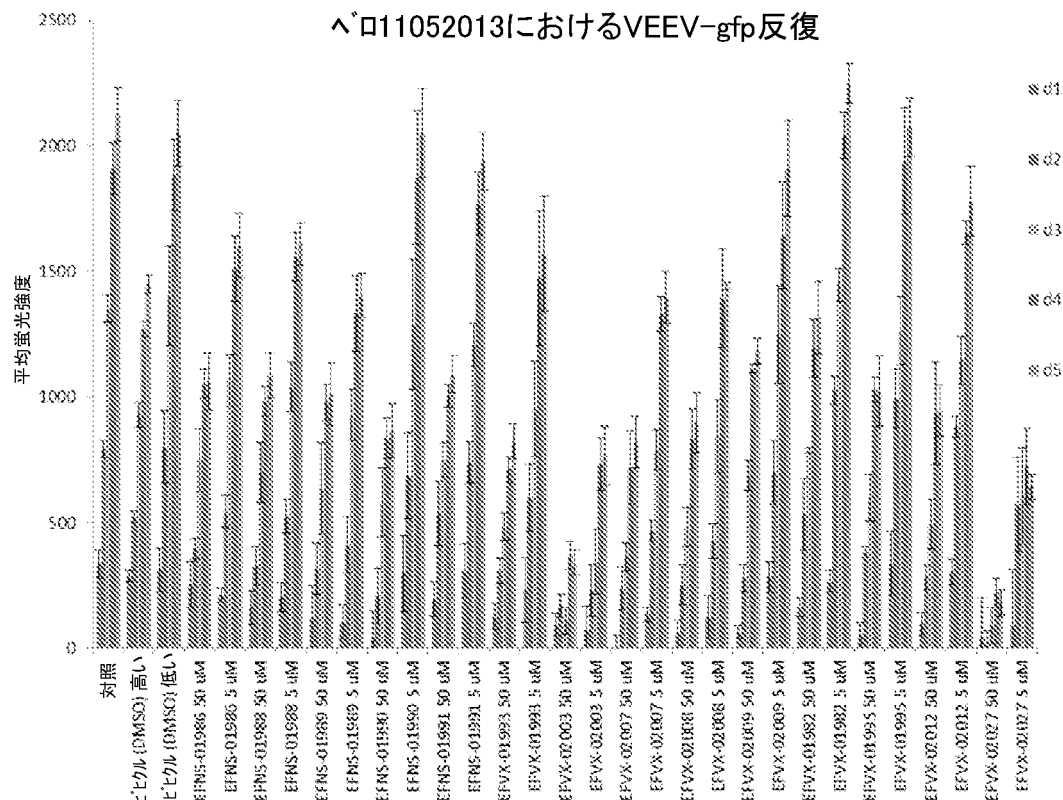
【化 2 6 3】

VEEVレプリコンアッセイの結果:



10

20



30

40

【0 7 5 8】

[実施例 1 3]

スフィンゴ脂質および誘導体の合成

スフィンゴ脂質の調製は、本明細書に参照によりその全体を組み込む P C T / U S 1 2

50

／ 5 7 4 4 8 において提供されている。

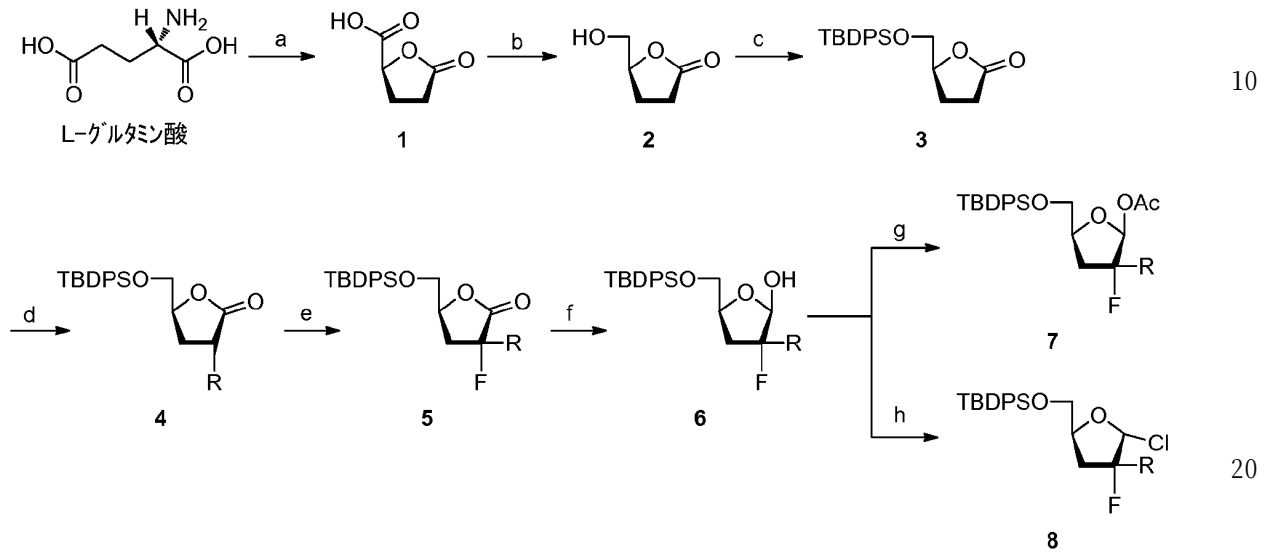
【 0 7 5 9 】

[実施例 1 4]

2', 3'-ジデオキシ-2'-P-置換-2'-α-フルオロヌクレオシドの一般的合成

【 0 7 6 0 】

【 化 2 6 4 】



試薬および条件：a) NaNO_2 、 HCl (aq)；b) BH_3 、 SMe_2 ；c) TBDPSOCl 、 DMAP 、 ピリジン ；d) i. LiHMDS 、ii. RX ($\text{X}=\text{Cl}$ 、 Br 、 I など)；e) i. TBSOTf 、 Et_3N 、ii. NFSi ；f) DIBAL ；g) Ac_2O 、 DMAP ；h) HMPT 、 CCl_4

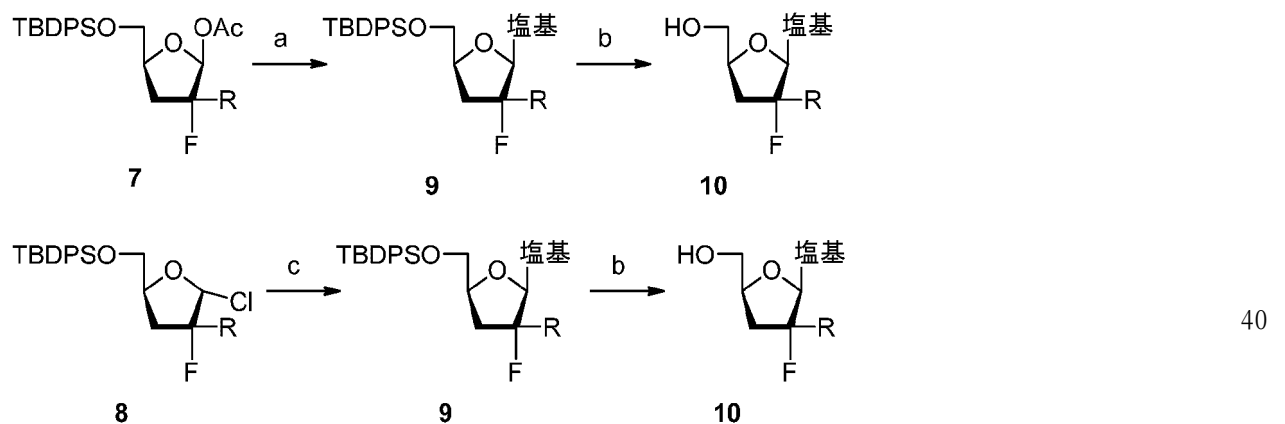
【 0 7 6 1 】

[実施例 1 5]

塩基カップリングおよび脱保護

【 0 7 6 2 】

【 化 2 6 5 】



試薬および条件：a) シリル化塩基、 TMSOTf 、 DCE ；b) TBAF 、 THF ；c) ヌクレオベース、 TDA-1 、 KOH 、 MeCN

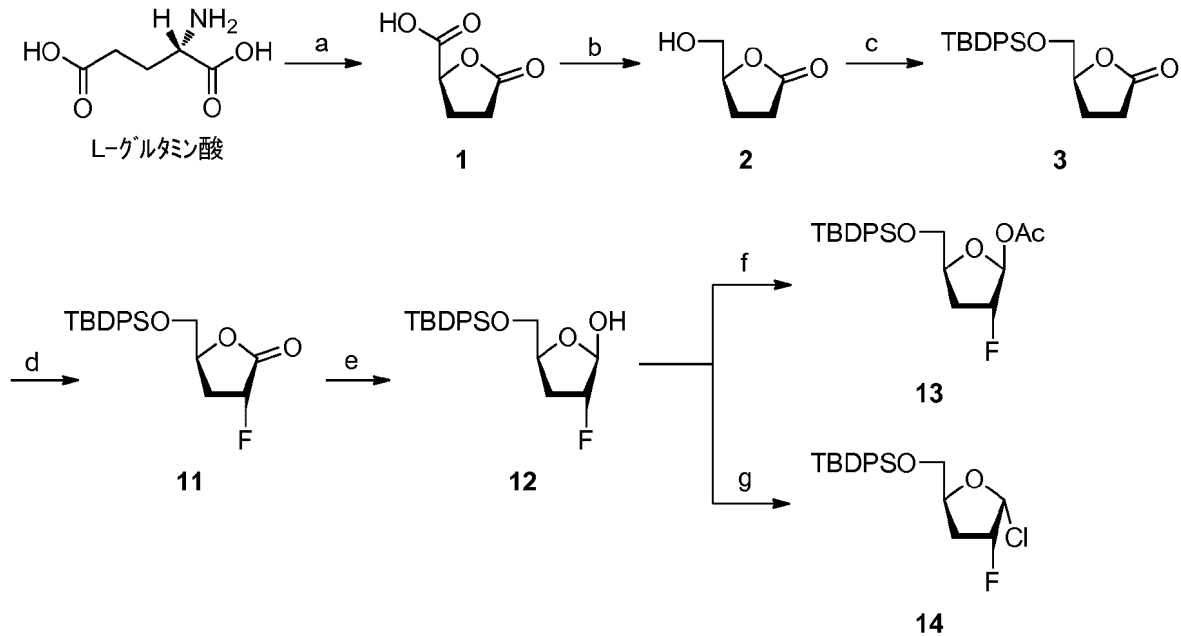
【 0 7 6 3 】

[実施例 1 6]

2', 3'-ジデオキシ-2'-α-フルオロヌクレオシドの合成

【 0 7 6 4 】

【化 2 6 6】



試薬および条件：a) NaNO_2 、 HCl (aq)；b) BH_3 、 SMe_2 ；c) TBDPSO 、 DMAP 、ピリジン；d) i. LiHMDS 、ii. NFSi ；e) DIBAL ；f) Ac_2O 、 DMAP ；g) HMPT 、 CCl_4

20

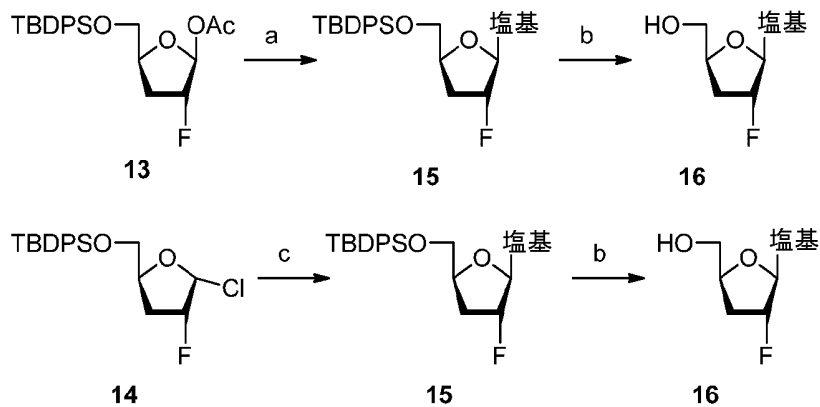
【0765】

[実施例 17]

塩基カップリングおよび脱保護

【0766】

【化 2 6 7】



試薬および条件：a) シリル化塩基、 TMSOTf 、 DCE ；b) TBAF 、 THF ；c) ヌクレオベース、 TDA-1 、 KOH 、 MeCN

40

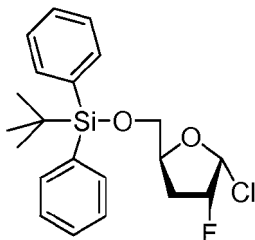
【0767】

[実施例 18]

1-クロロ-2, 3-ジデオキシ-2-フルオロ-5-tert-ブチルジメチルシリル
リボース 17

【0768】

【化 2 6 8】



【0 7 6 9】

−50℃の2, 3-ジデオキシ-2-フルオロ-5-tert-ブチルジメチルシリルリボース(840mg、2.24mmol)および四塩化炭素(1.55g、10.09mmol)の無水トルエン(15mL)中混合物を、35分間にわたって、ヘキサメチル亜リン酸トリアミド(440mg、2.69mmol)のトルエン(15mL)中溶液で滴下処理した。混合物を、0℃に徐々に加温しながら攪拌し、3時間この温度に維持した。−20℃に冷却した後、混合物を冷トルエン(50mL)で希釈し、冷ブライン(−10℃にて5mL)の滴下添加によりクエンチした。10分後、有機層を分離し、再度冷ブライン(10mL)で洗浄した。硫酸ナトリウムで脱水した後、有機相を濾過し、ロータリーエバポレーター(浴を20℃に設定)により濃縮して、粗製の17(900mg)を9:1のα:β比で得た。粗物質をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.65–7.58(m, 5H)、7.46–7.32(m, 7H)、6.28(d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H)、5.36(td, $J=8.4, 4.2\text{Hz}$, 1H)、5.22(td, $J=8.3, 4.1\text{Hz}$, 1H)、4.55(ddt, $J=7.6, 5.2, 2.8\text{Hz}$, 1H)、3.78(ddd, $J=11.5, 2.7, 1.8\text{Hz}$, 1H)、3.60(dd, $J=11.5, 2.8\text{Hz}$, 1H)、2.44–2.35(m, 2H)。

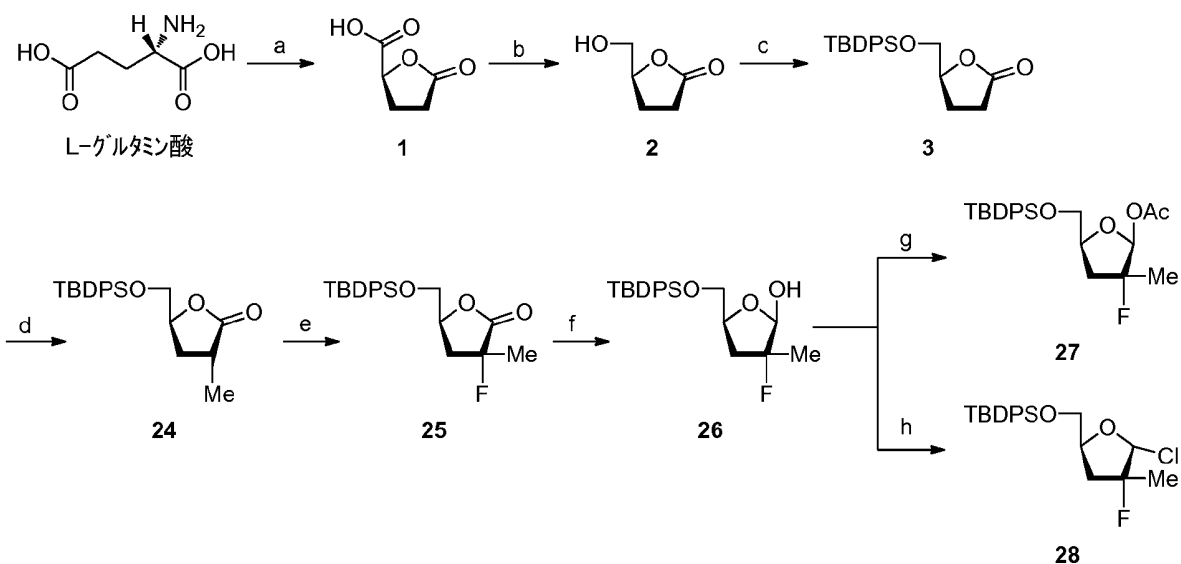
【0 7 7 0】

[実施例 19]

2', 3'-ジデオキシ-2'-α-メチル-2'-α-フルオロヌクレオシドの合成

【0 7 7 1】

【化 2 6 9】



試薬および条件: a) NaNO_2 、 HCl (水溶液); b) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$; c) TBDPSCl 、 DMAP 、ピリジン; d) i. LiHMDS 、ii. MeI ; e) i. TB

SOTf、Et₃N、i.i. NFSi；f) DIBAL；g) Ac₂O、DMAP；h) HMPT、CCl₄

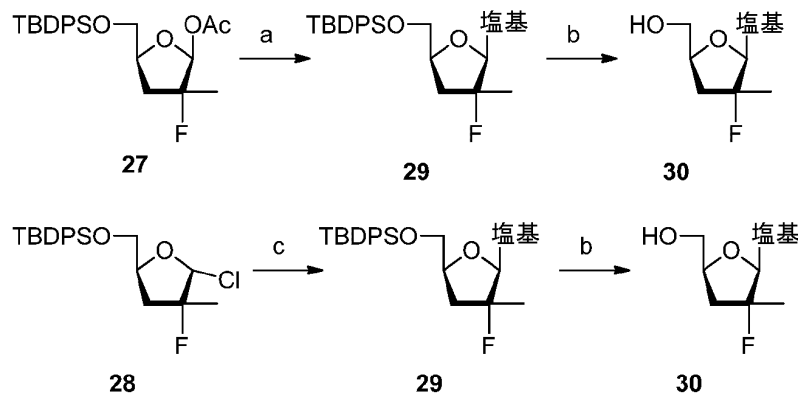
【0772】

[実施例20]

塩基カップリングおよび脱保護

【0773】

【化270】



10

試薬および条件：a) シリル化塩基、TMSOTf、DCE；b) TBAF、THF；c) 核酸塩基、TDA-1、KOH、MeCN

20

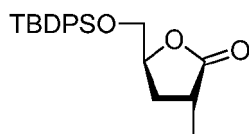
【0774】

[実施例21]

(3R, 5S)-5-(((tert-butylジフェニルシリル)オキシ)メチル)-3-メチルジヒドロフラン-2(3H)-オン(31)

【0775】

【化271】



30

【0776】

不活性雰囲気下0℃のジイソプロピルアミン(2.01ml、14.1mmol)の乾燥THF(20ml)中溶液に、n-ブチリチウム(8.83mlのヘキサン中1.6M溶液、14.13mmol)を添加した。30分間攪拌した後、溶液を-78℃に冷却し、(4S)-4-tert-ブチルジフェニルシロキシメチル-4-ブタノリド(5.01g、14.13mmol)の乾燥THF(5ml)中溶液を5分間かけて滴下添加した。-78℃にてさらに30分間攪拌した後、ヨードメタン(1.31ml、21.0mmol)を添加し、反応容器を氷浴から取り出した。周囲温度にて30分後、脱イオン水(40ml)を溶液に添加し、有機物をエーテル(3×15ml)で抽出した。合わせた有機層を1M HCl(3×20ml)で洗浄し、ブラインでもう一度洗浄した後、Mg₂SO₄で脱水した。粗生成物を、85：15 ヘキサン：酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して(4：1 ヘキサン：酢酸エチルにおいて生成物R_f=0.26)、最終生成物を白色結晶性固体として得た。立体化学を、NMRデータと報告されたデータとの比較に基づいて確定した。

40

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.65(m, 4H)、7.48-7.39(m, 6H)、4.58-4.53(m, 1H)、3.86(dd, J=3.2, 10.8Hz, 1H)、3.68(dd, J=3.2, 11.2Hz, 1H)、2.90-2.81(m, 1H)、2.45(ddd, J=3.2, 9.2, 12.8

50

H z, 1 H)、1.98 (dt, J=8.8, 12.4 Hz, 1 H)、1.30 (d, J=7.2 Hz, 3 H)、1.06 (s, 9 H)。

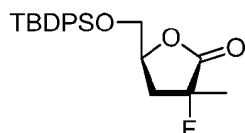
【0777】

[実施例22]

(3R, 5S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル - 3 - フルオロ - 3 - メチルジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (32)

【0778】

【化272】



10

【0779】

化合物31 (0.1000 g, 0.27 mmol) をアルゴン雰囲気下の乾燥フラスコに入れ、乾燥DCM (5 mL) に溶解した。次に、TBSOTf (0.075 mL, 0.33 mmol) を室温にてラクトンの攪拌DCM溶液に滴下添加し、続いて非希釈トリエチルアミン (0.057 mL, 0.41 mmol) を同様に室温にて滴下添加した。反応混合物を、TLCによりモニターしながら、窒素下で室温にて2時間攪拌した。次に、NFSi (0.1280 g, 0.41 mmol) を2 mLの乾燥DCMに溶解し、窒素下で室温にてシリルエノールエーテルに滴下添加した。反応混合物は暗赤色に変化した。反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、エーテルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、8:1 ヘキサン/酢酸エチルで溶出するシリカ上で精製した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67–7.64 (m, 4 H)、7.48–7.39 (m, 6 H)、4.75–4.70 (m, 1 H)、3.96 (dd, J=3.6, 12 Hz, 1 H)、3.71 (dd, J=3.6, 11.6 Hz, 1 H)、2.53 (ddd, J=6.4, 14.6, 22.8 Hz, 1 H)、2.37 (ddd, J=8.8, 14.6, 35.2 Hz, 1 H)、1.66 (d, J=22.8 Hz, 3 H)、1.05 (s, 9 H)。

30

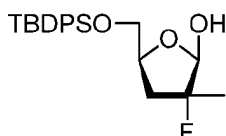
【0780】

[実施例23]

(2R, 3R, 5S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル - 3 - フルオロ - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - オール (33)

【0781】

【化273】



40

【0782】

化合物33は、JOC (1998)、63、2161–2167により概説されている手順に従って調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70–7.67 (m, 4 H)、7.47–7.39 (m, 6 H)、5.10 (t, J=7.2 Hz, 1 H)、4.50 (m, 1 H)、3.87 (dd, J=2.4, 11.2 Hz, 1 H)、3.46 (dd, J=2.4, 11.2 Hz, 1 H)、2.27–2.11 (m, 2 H)、1.57 (d, J=21.6 Hz, 3 H)、1.09 (s, 9 H)。

【0783】

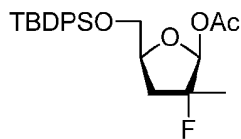
50

[実施例 24]

(2S, 3R, 5S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (34)

【0784】

【化274】



10

【0785】

化合物34は、JOC (1998)、63、2161-2167により概説されている手順に従って調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.69-7.66 (m, 4H)、7.46-7.37 (m, 6H)、6.13 (d, $J=10.4$ Hz, 1H)、4.53-4.47 (m, 1H)、3.79 (dd, $J=4.4, 10.8$ Hz, 1H)、3.72 (dd, $J=4.4, 11.6$ Hz, 1H)、2.27-2.02 (m, 2H)、1.92 (s, 3H)、1.50 (d, $J=21.6$ Hz, 3H)、1.07 (s, 9H)。

【0786】

[実施例 25]

20

一般的な核酸塩基カップリング条件

所望の核酸塩基 (5当量) をアルゴン雰囲気下の乾燥フラスコに移し、HMDS (2 mL / 1 mmol の核酸塩基) 中に懸濁させた。触媒硫酸アンモニウム (1-3 mg) を反応容器に添加し、懸濁液を1-3時間還流させた。反応の経過中に、白色懸濁液は透明に変化した。反応容器を室温に冷却し、過剰のHMDSを減圧下で除去した。得られた残留物を乾燥DCE (5 mL / 1 mmol の化合物34) に溶解し、続いて化合物34を室温にて添加した。最後に、非希釈TMSOTf (5.5当量) を攪拌溶液に添加した。反応物を飽和重碳酸ナトリウムでクエンチした。有機層を収集し、 MgSO_4 で脱水し、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を、9:1 DCM/MeOHで溶出するシリカゲル上で精製した。

30

【0787】

[実施例 26]

一般的脱保護条件

乾燥THF (10 mL / 1 mmol の保護されたヌクレオシド) に溶解した保護されたヌクレオシドの溶液を、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF、THF中1 M溶液、1.1当量) で処理し、室温にて3時間攪拌した。粗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0-10%メタノール) 上で精製して、所望のヌクレオシドを得た。

【0788】

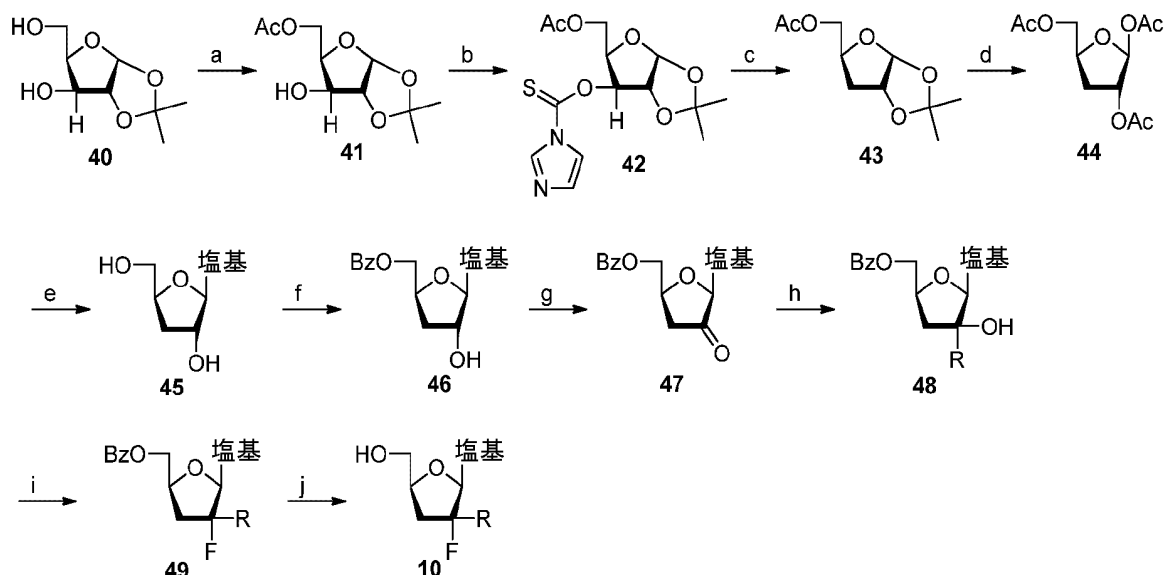
[実施例 27]

40

2', 3'-ジデオキシ-2'- β -置換-2'- α -フルオロヌクレオシドの合成のための代替経路

【0789】

【化 2 7 5】



試薬および条件：a) AcCl 、ピリジン、DCM；b) TCDI 、ピリジン、DCM；
c) Bu_3SnH 、 AIBN ；d) Ac_2O 、 AcOH 、 H_2SO_4 ；e) i. シリル化
塩基、 TMSOTf 、ii. K_2CO_3 、 MeOH ；f) BzCl ；g) DMP ；h) R
 Li または RMgBr ；i) DAST ；j) NH_3 、 MeOH

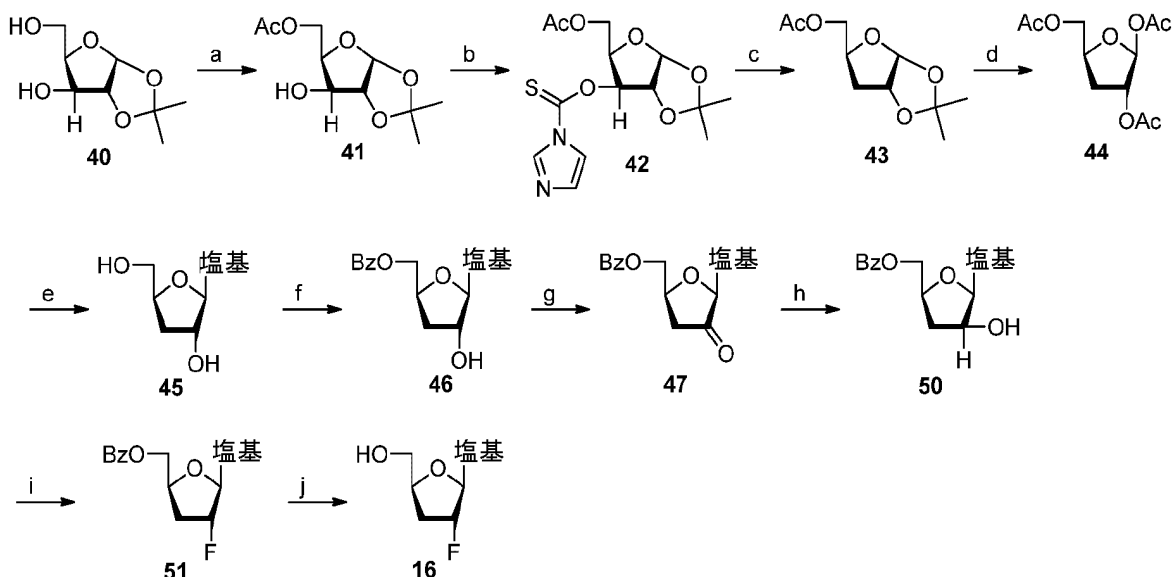
【0 7 9 0】

[実施例 2 8]

2', 3'-ジデオキシ-2'- α -フルオロヌクレオシドへの代替経路

【0 7 9 1】

【化 2 7 6】



試薬および条件：a) AcCl 、ピリジン、DCM；b) TCDI 、ピリジン、DCM；
c) Bu_3SnH 、 AIBN ；d) Ac_2O 、 AcOH 、 H_2SO_4 ；e) i. シリル化
塩基、 TMSOTf 、ii. K_2CO_3 、 MeOH ；f) BzCl ；g) DMP ；h) NaBH_4 ；i) DAST ；j) NH_3 、 MeOH

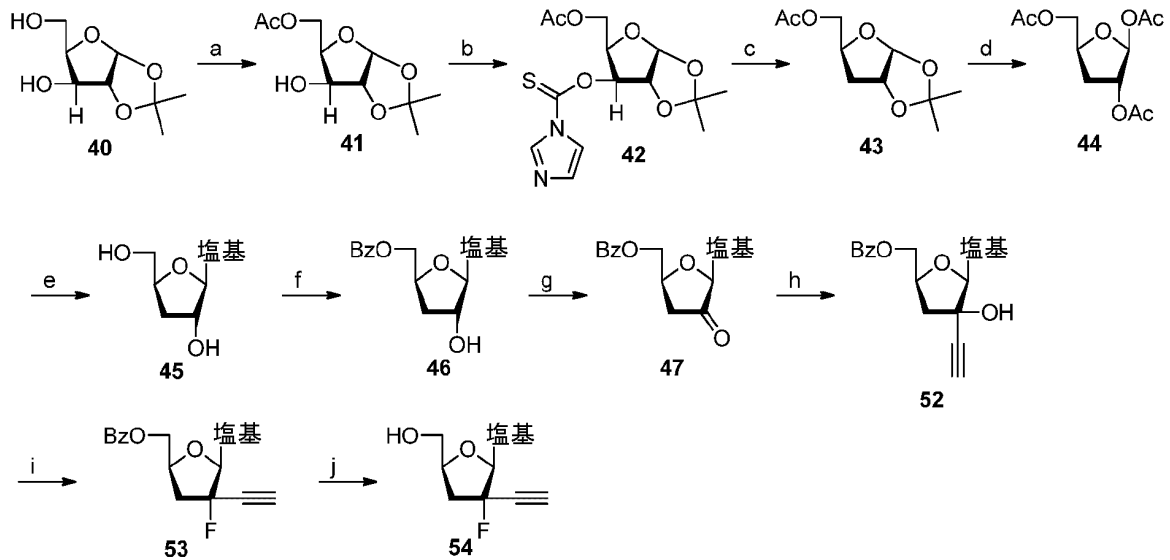
【0 7 9 2】

[実施例 2 9]

2', 3'-ジデオキシ-2'- β -エチニル-2'- α -フルオロヌクレオシド

【0 7 9 3】

【化 2 7 7】



10

試薬および条件：a) AcCl 、ピリジン、DCM；b) TCDI 、ピリジン、DCM；
 c) Bu_3SnH 、 AIBN ；d) Ac_2O 、 AcOH 、 H_2SO_4 ；e) i. シリル化
 塩基、 TMSOTf 、ii. K_2CO_3 、 MeOH ；f) BzCl ；g) DMP ；h) i
 . トリメチルシリルアセチレン、 BuLi 、ii. NH_4F 、 MeOH ；i) DAST ；
 j) NH_3 、 MeOH

20

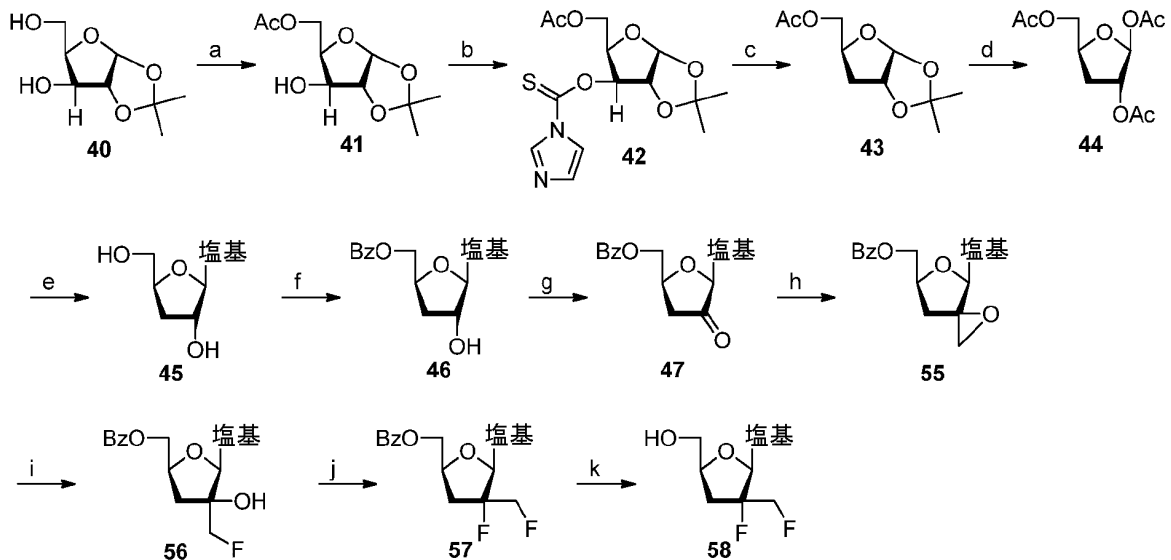
【0 7 9 4】

【実施例 3 0】

2', 3'-ジデオキシ-2'- β -フルオロメチル-2'- α -フルオロヌクレオシド

【0 7 9 5】

【化 2 7 8】



30

40

試薬および条件：a) AcCl 、ピリジン、DCM；b) TCDI 、ピリジン、DCM；
 c) Bu_3SnH 、 AIBN ；d) Ac_2O 、 AcOH 、 H_2SO_4 ；e) i. シリル化
 塩基、 TMSOTf 、ii. K_2CO_3 、 MeOH ；f) BzCl ；g) DMP ；h) $\text{Me}_3\text{S}(\text{O})\text{I}$ 、 NaH ；i) KF 、18-クラウン-6；j) DAST ；k) NH_3 、
 MeOH

【0 7 9 6】

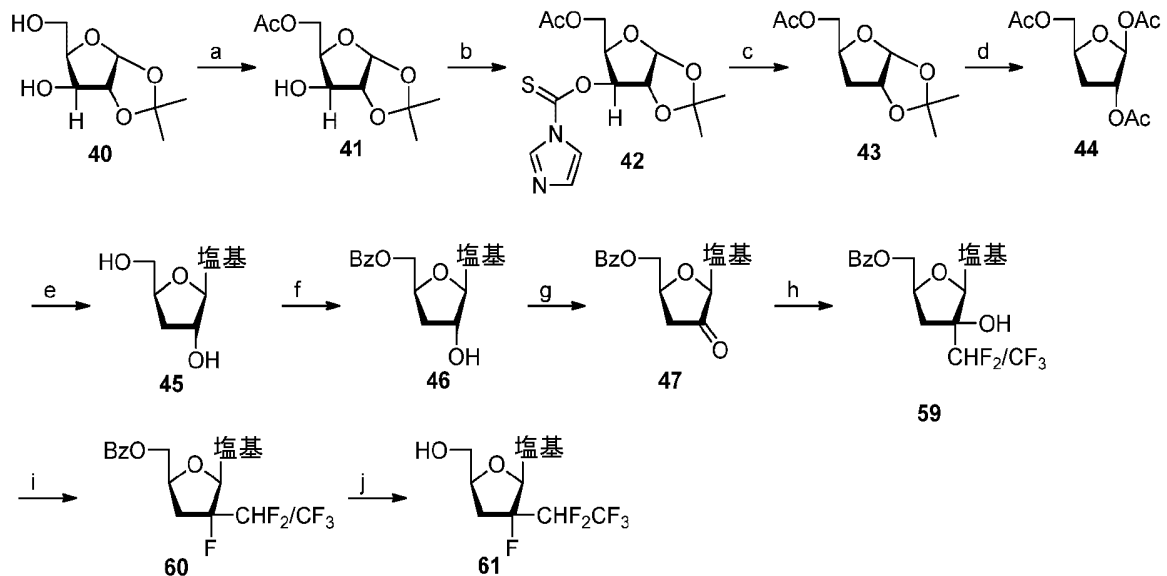
【実施例 3 1】

50

2', 3'-ジデオキシ-2'-β-ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル-2'-α-フルオロヌクレオシド

【0797】

【化279】



試薬および条件：a) AcCl 、ピリジン、DCM；b) TCDI 、ピリジン、DCM；c) Bu_3SnH 、 AIBN ；d) Ac_2O 、 AcOH 、 H_2SO_4 ；e) i. シリル化塩基、 TMSOTf 、ii. K_2CO_3 、 MeOH ；f) BzCl ；g) DMP ；h) CHF_2 ；i. $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 LiHMDS 、ii. SmI_2 または CF_3 ： TMSCF_3 、 TBAF ；j) DAST ；k) NH_3 、 MeOH

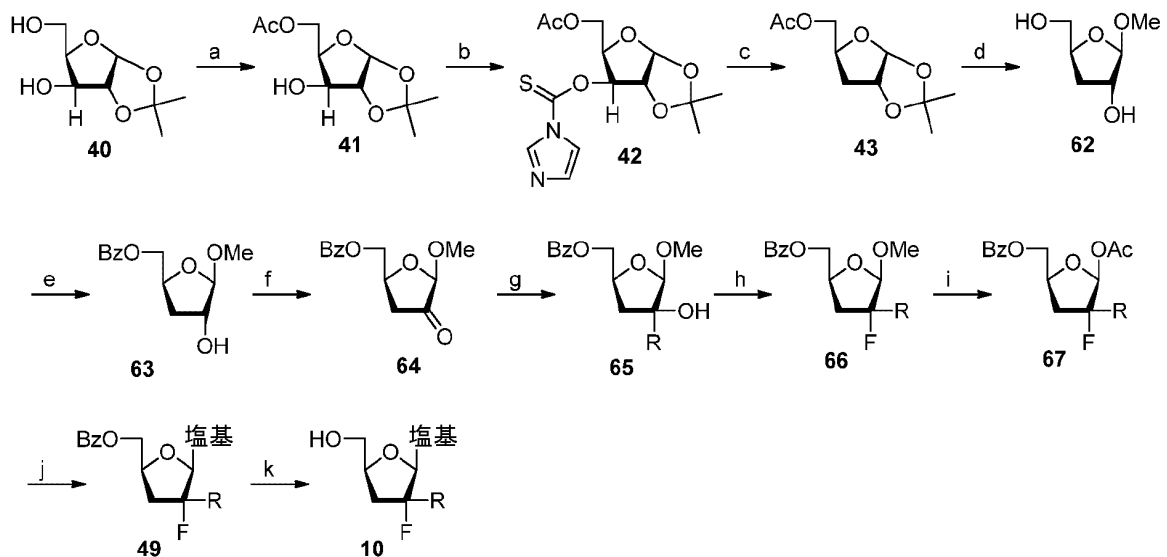
【0798】

【実施例32】

2', 3'-ジデオキシ-2'-β-置換-2'-α-フルオロヌクレオシドへの代替経路

【0799】

【化280】



試薬および条件：a) AcCl 、ピリジン、DCM；b) TCDI 、ピリジン、DCM；c) Bu_3SnH 、 AIBN ；d) i. H_2SO_4 、 MeOH 、ii. K_2CO_3 、 MeOH ；e) BzCl 、ピリジン；f) DMP ；g) RLi または RMgBr ；h) DAS

T ; i) Ac_2O 、 AcOH 、 H_2SO_4 ; j) シリル化塩基、 TMSOTf ; k) NH_3 、 MeOH

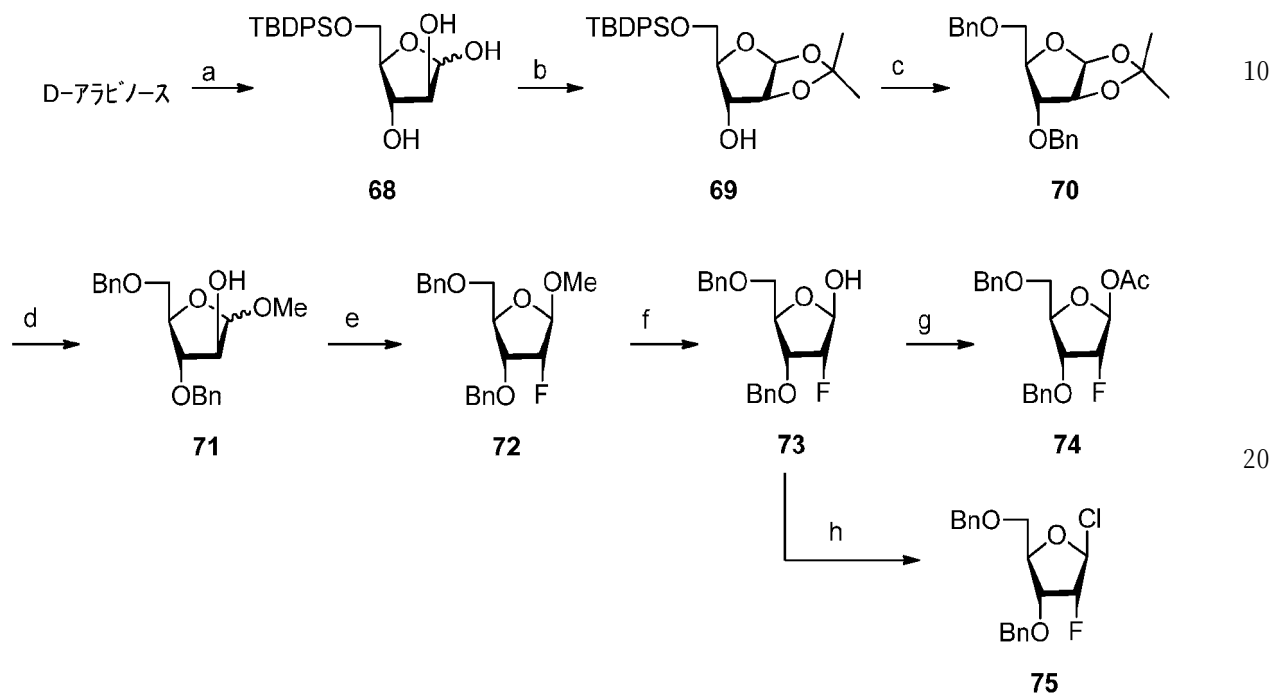
【0800】

[実施例33]

2'-デオキシ-2'- α -フルオロリボヌクレオシドの合成

【0801】

【化281】



試薬および条件：a) TBDPSCl 、イミダゾール；b) アセトン、 CuSO_4 、 H_2SO_4 ；c) KOH 、 BnCl ；d) CSA 、 MeOH ；e) i. Tf_2O 、ii. TBAF ；f) 90% TFA （水溶液）；g) Ac_2O 、 DMAP ；h) HMPT 、 CCl_4

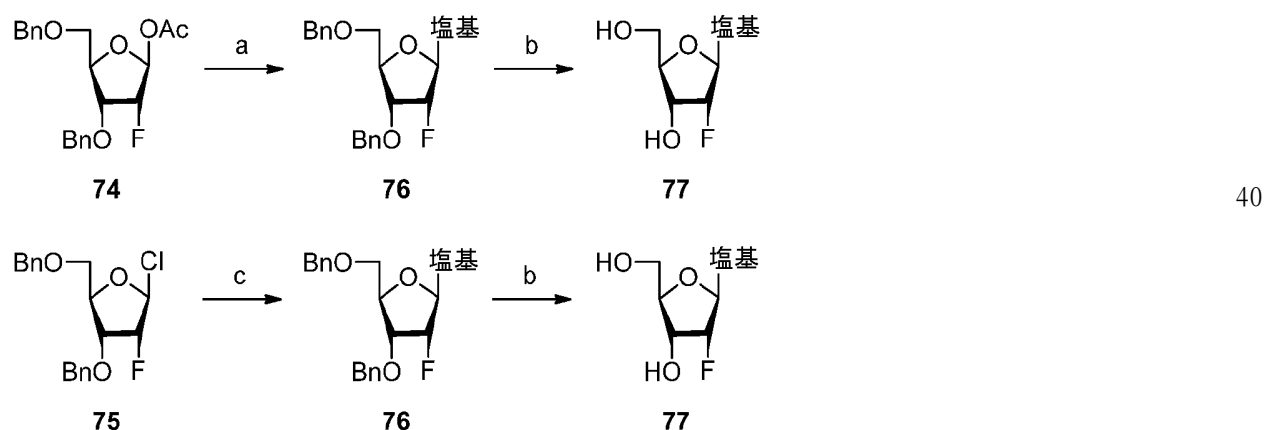
【0802】

[実施例34]

塩基カップリングおよび脱保護

【0803】

【化282】



試薬および条件：a) シリル化塩基、 TMSOTf 、 DCE ；b) BCl_3 、 DCM ；c) 核酸塩基、 TDA-1 、 KOH 、 MeCN

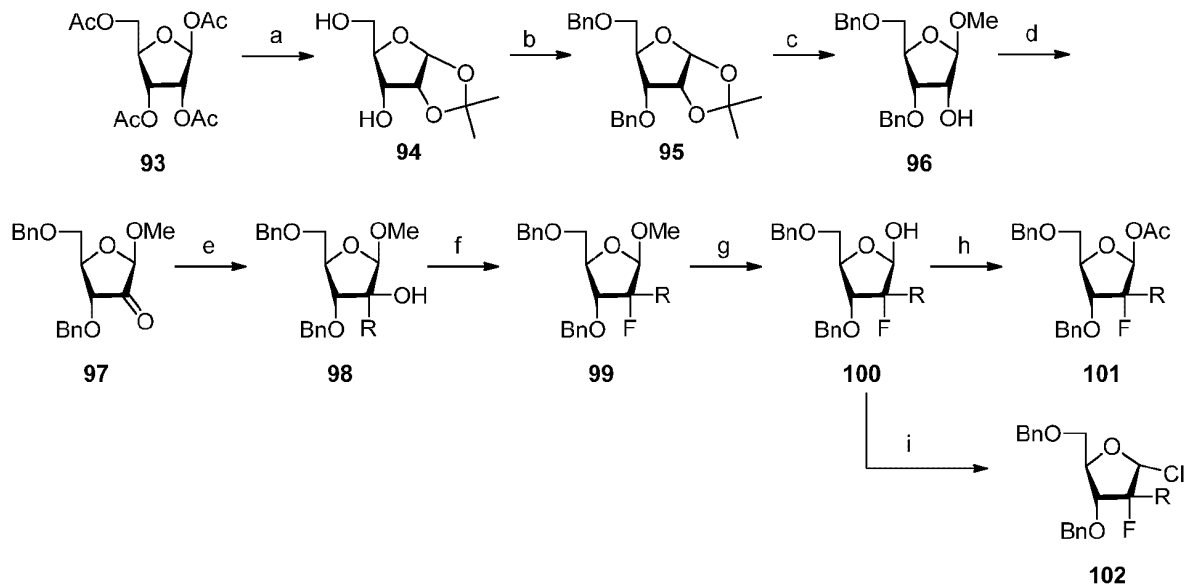
【0804】

[実施例35]

2'-デオキシ-2'-β-置換-2'-α-フルオロリボヌクレオシドの合成

【0805】

【化283】



試薬および条件：a) i. I_2 、アセトン、ii. K_2CO_3 、MeOH；b) KOH、 $BnCl$ ；c) H_2SO_4 、MeOH；d) DMP；e) RLi または $RMgBr$ ；f) DAST；g) H_2SO_4 、 H_2O ；h) Ac_2O 、DMAP；i) HMPT、 CCl_4

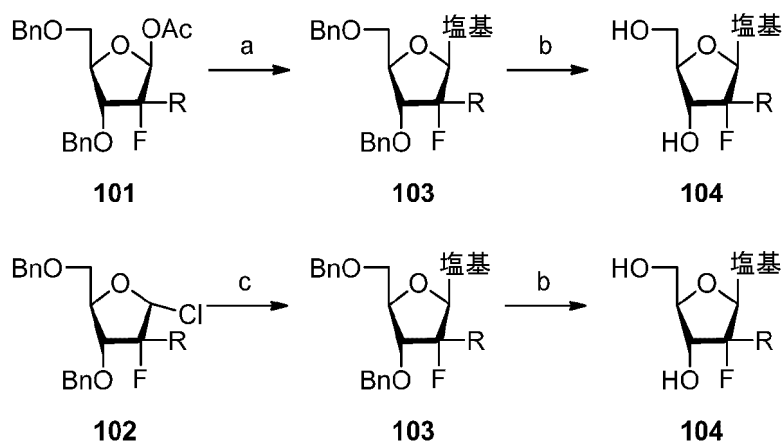
【0806】

[実施例36]

塩基カップリングおよび脱保護

【0807】

【化284】



試薬および条件：a) シリル化塩基、 $TMSOTf$ 、DCE；b) BCl_3 、DCM；c) 核酸塩基、TDA-1、KOH、MeCN

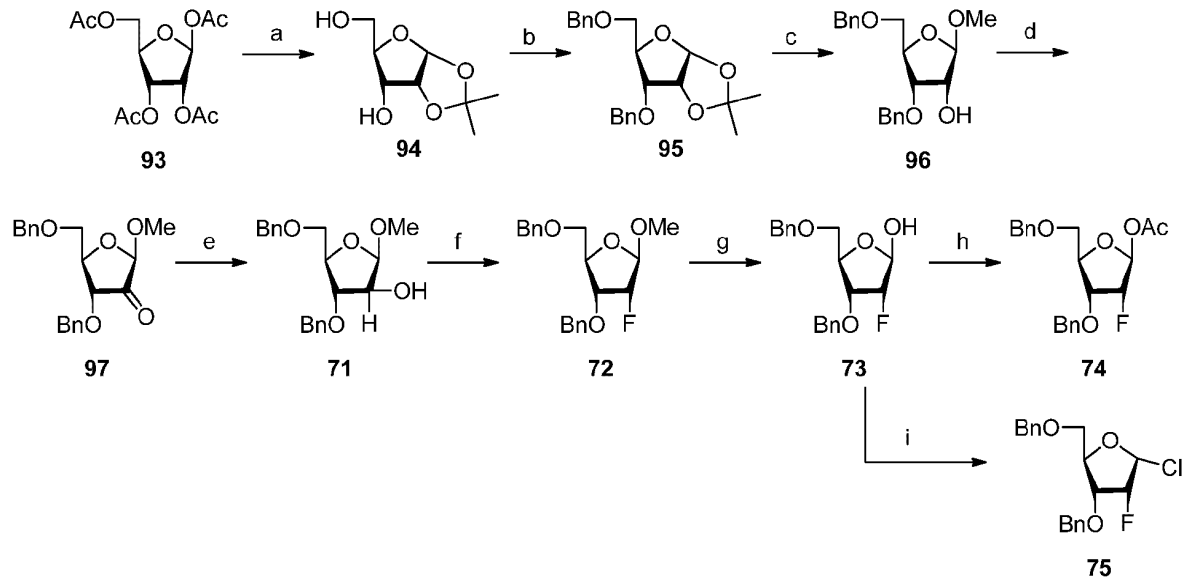
【0808】

[実施例37]

2'-デオキシ-2'-α-フルオロリボヌクレオシドのための代替合成

【0809】

【化 2 8 5】



10

試薬および条件：a) i. I_2 、アセトン、ii. K_2CO_3 、MeOH；b) KOH、BnCl；c) H_2SO_4 、MeOH；d) DMP；e) $NaBH_4$ ；f) DAST；g) H_2SO_4 、 H_2O ；h) Ac_2O 、DMAP；i) HMPT、 CCl_4

20

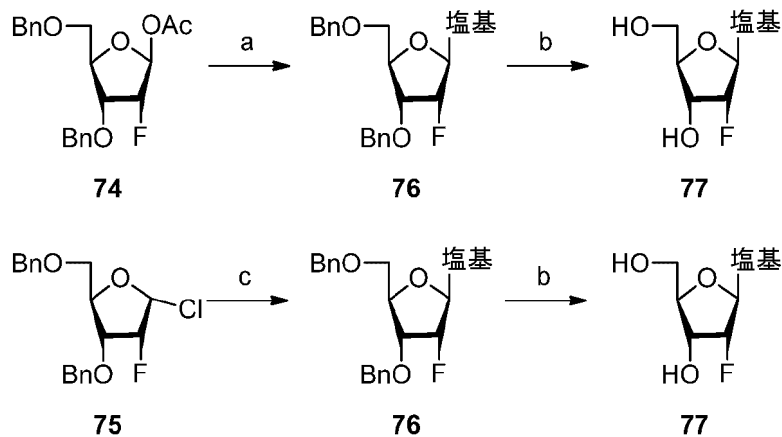
【0 8 1 0】

[実施例 3 8]

塩基カップリングおよび脱保護

【0 8 1 1】

【化 2 8 6】



30

試薬および条件：a) シリル化塩基、TMSOTf、DCE；b) BCl_3 、DCM；c) 核酸塩基、TDA-1、KOH、MeCN

40

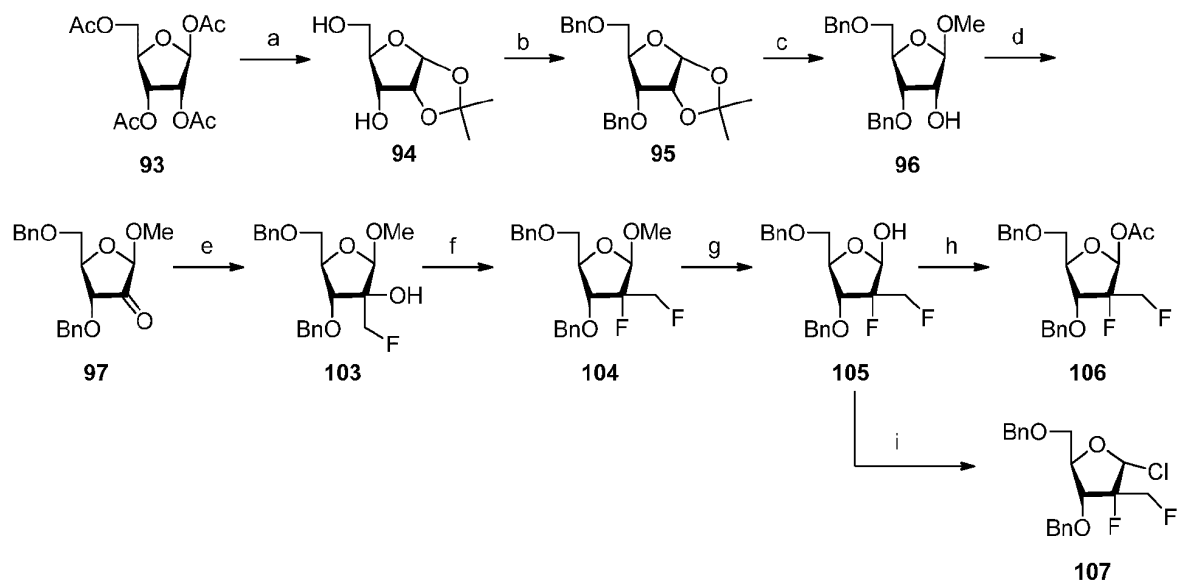
【0 8 1 2】

[実施例 3 9]

2'-デオキシ-2'-β-フルオロメチル-2'-α-フルオロリボヌクレオシドの合成

【0 8 1 3】

【化 2 8 7】



10

試薬および条件：a) i. I_2 、アセトン、ii. K_2CO_3 、MeOH；b) KOH、 $BnCl$ ；c) H_2SO_4 、MeOH；d) DMP；e) i. $Me_3S(O)I$ 、NaH、ii. KF、18-クラウン-6；f) DAST；g) H_2SO_4 、 H_2O ；h) Ac_2O 、DMAP；i) HMPT、 CCl_4

20

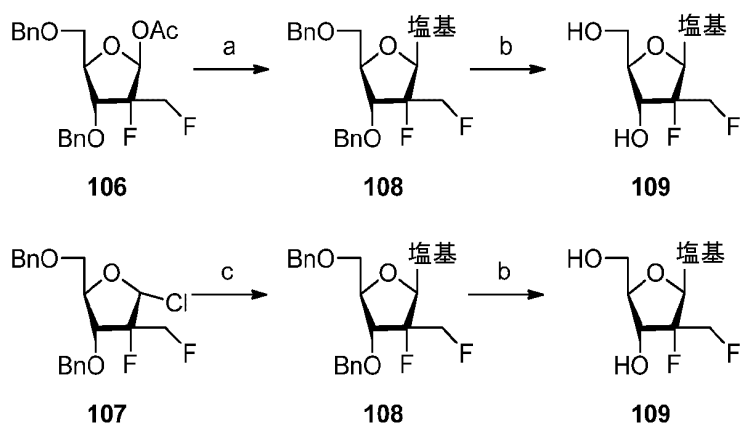
【0 8 1 4】

[実施例 4 0]

塩基カップリングおよび脱保護

【0 8 1 5】

【化 2 8 8】



30

試薬および条件：a) シリル化塩基、TMSOTf、DCE；b) BCl_3 、DCM；c) 核酸塩基、TDA-1、KOH、MeCN

40

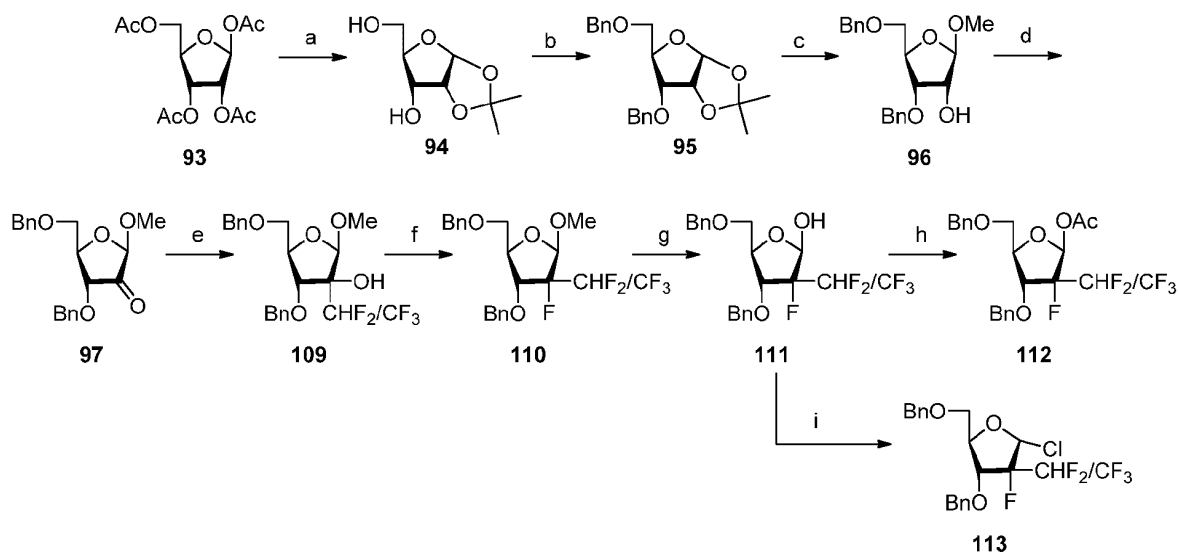
【0 8 1 6】

[実施例 4 1]

2'-デオキシ-2'-β-ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル-2'-α-フルオロリボヌクレオシドの合成

【0 8 1 7】

【化 2 8 9】



10

試薬および条件：a) i. I_2 、アセトン、ii. K_2CO_3 、MeOH；b) KOH、 $BnCl$ ；c) H_2SO_4 、MeOH；d) DMP；e) CHF_2 ：i. $PhSO_2CF_2H$ 、 $LiHMDS$ 、ii. SmI_2 または CF_3 ：TMSCF₃、TBAF；f) DAST；g) H_2SO_4 、 H_2O ；h) Ac_2O 、DMAP；i) HMPT、 CCl_4

20

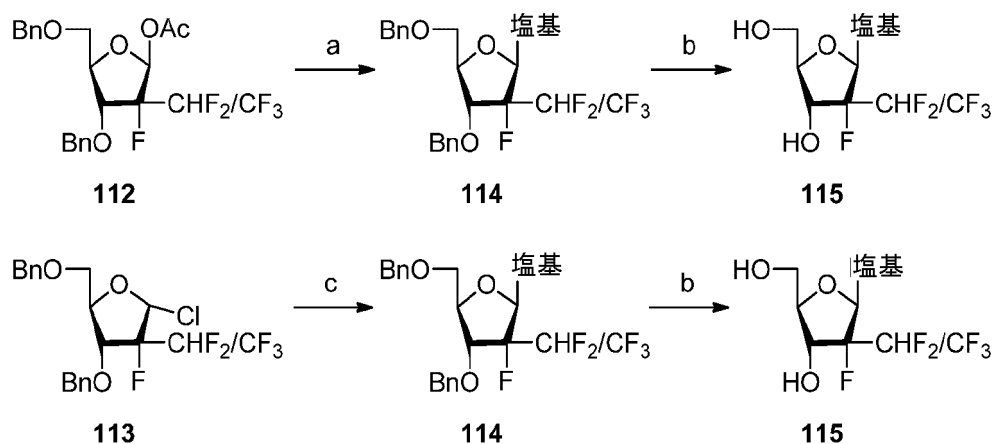
【0 8 1 8】

[実施例 4 2]

塩基カップリングおよび脱保護

【0 8 1 9】

【化 2 9 0】



30

試薬および条件：a) シリル化塩基、TMSOTf、DCE；b) BCl_3 、DCM；c) 核酸塩基、TDA-1、KOH、MeCN

40

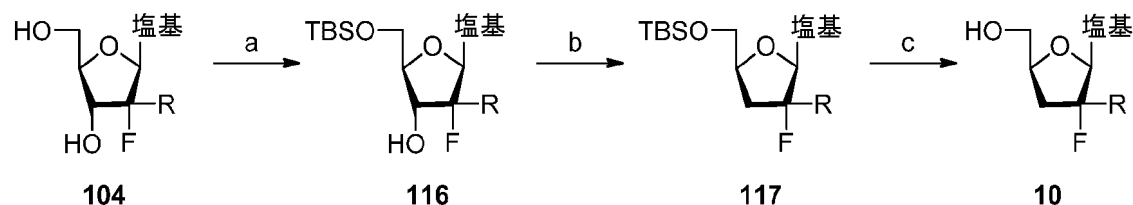
【0 8 2 0】

[実施例 4 3]

2', 3'-ジデオキシ-2'-β-置換-2'-α-フルオロヌクレオシドの代替合成

【0 8 2 1】

【化 2 9 1】



試薬および条件：a) TBS-Cl、 Et_3N 、DMAP；b) i. フェニルクロロチオホルメート、ii. AIBN；c) TBAF

10

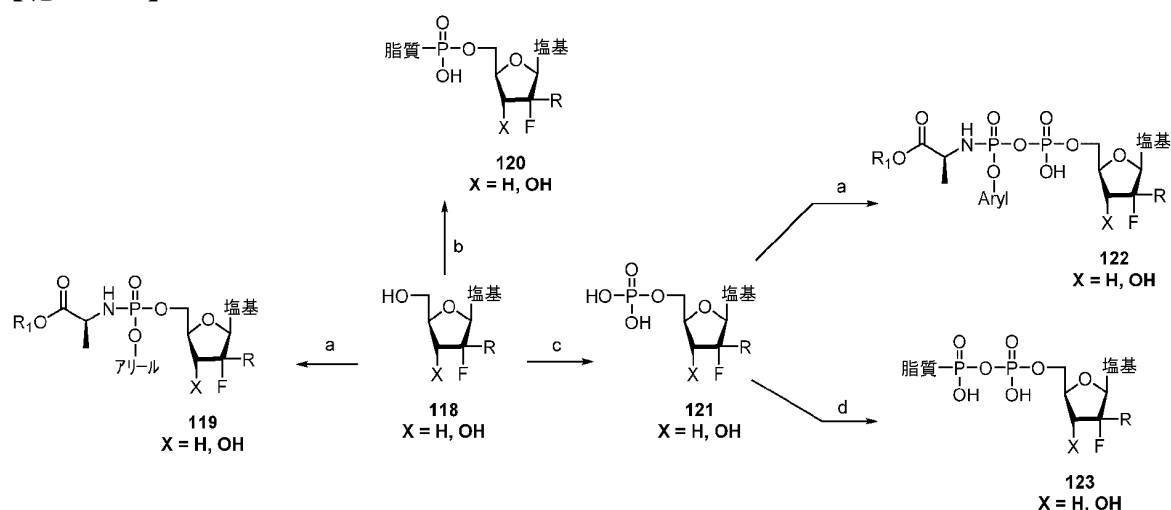
【0 8 2 2】

[実施例 4 4]

モノホスフェートおよびジホスフェートプロドラッグ合成

【0 8 2 3】

【化 2 9 2】



20

試薬および条件：a) クロロホスホルアミデート、イミダゾール；b) DIC、脂質-1-リン酸；c) POCl_3 、 $\text{O}=\text{P}(\text{OMe})_3$ ；d) i. DIC、モルホリン、ii. スフィンゴイド塩基-1-リン酸、テトラゾール

30

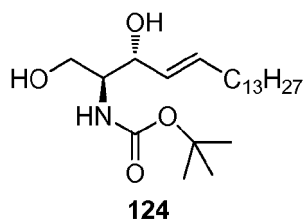
【0 8 2 4】

[実施例 4 5]

N-tert-ブチルオキシカルボニルスフィンゴシン (1 2 4)

【0 8 2 5】

【化 2 9 3】



40

【0 8 2 6】

Boumendjel、AhceneおよびMiller、Stephen Journal of Lipid Research 1994、35、2305に従って調製した。

【0 8 2 7】

4℃のスフィンゴシン (450mg、1.50mmol) および二炭酸ジ-tert-

50

ブチル (0.656 g、3.01 mmol) の塩化メチレン (100 mL) 中混合物を、ジイソプロピルエチルアミン (0.53 mL、3.01 mmol) で滴下処理した。室温に徐々に加温した後、混合物をさらに12時間攪拌し、次いで塩化メチレン (100 mL) で希釈し、続いて水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮乾固した。粗残留物を、ヘキサン中50%酢酸エチルを用いるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (19 mm × 175 mm) により精製して、N-tert-ブチルオキシカルボニルースフィンゴシン (540 mg、90%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 5.77 (dt, $J=15.4$, 8.4 Hz, 1H)、5.52 (dd, $J=15.4$, 8.4 Hz, 1H)、3.93 (dd, $J=11.4$, 3.7 Hz, 1H)、3.70 (dd, $J=11.4$, 3.7 Hz, 1H)、3.59 (s, 3H)、2.05 (q, $J=7.0$ Hz, 2H)、1.52 (s, 9H)、1.25 (s, 22H)、0.87 (t, $J=6.5$ Hz, 3H)。

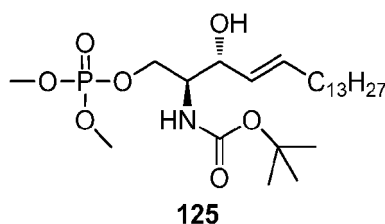
【0828】

[実施例46]

N-tert-ブチルオキシカルボニルースフィンゴシン-1-O-ジメチルホスフェート (125)

【0829】

【化294】



【0830】

N-tert-ブチルオキシカルボニルースフィンゴシン 124 (540 mg、1.35 mmol) を、無水ピリジン (2 × 12 mL) との共蒸発により無水にした。次いで、残留物を無水ピリジンに溶解し、四臭化炭素 (622 mg、1.88 mmol) で処理した。混合物を0℃に冷却し、30分間にわたってトリメチルホスファイト (0.25 mL、2.10 mmol) の無水ピリジン (3 mL) 中溶液で滴下処理した。室温にてさらに12時間後、LCMSおよびtlc (塩化メチレン中5%メタノール) 分析の両方が完全な変換を示した。混合物を水 (2 mL) でクエンチし、次いで濃縮乾固した。得られた暗色油状物を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、3% HCl 溶液 (2 × 20 mL) で洗浄し、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残留物を、塩化メチレン中2%メタノールを用いるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (19 mm × 175 mm) により精製して、N-tert-ブチルオキシカルボニルースフィンゴシン-1-O-ジメチルホスフェート 125 (350 mg、51%) をガム状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.82 (dt, $J=15.4$, 7.1 Hz, 1H)、5.48 (dd, $J=15.4$, 7.1 Hz, 1H)、4.99 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、4.32 (ddd, $J=10.7$, 8.0, 4.6 Hz, 1H)、4.11 (ddt, $J=10.7$, 7.4, 3.1 Hz, 2H)、3.77 (dd, $J=11.1$, 2.1 Hz, 6H)、2.01 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、1.41 (s, 9H)、1.34 (m, 2H)、1.23 (m, 20H)、0.86 (t, $J=6.4$ Hz, 3H)。

^{31}P NMR (162 MHz, クロロホルム-d) δ 2.00。

MS C₁₇H₂₅NO₄ [M+Na⁺] ; 計算値: 330.2、実測値: 330.2。

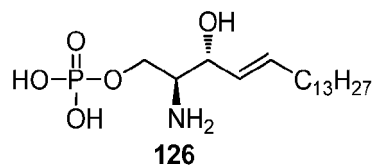
【0831】

[実施例 47]

スフィンゴシン-1-リン酸 (126)

【0832】

【化295】



【0833】

10

N-tert-ブチルオキシカルボニルスフィンゴシン-1-O-ジメチルホスフェート 125 (350 mg、0.689 mmol) の無水塩化メチレン (8 mL) 中溶液を、0℃にてトリメチルシリルプロミド (0.45 mL、3.45 mmol) で滴下処理した。室温に加温した後、混合物を室温にて6時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。得られた残留物を塩化メチレンと共に蒸発させて、過剰のトリメチルシリルプロミドを除去し、次いで66% THF水溶液 (6 mL) で処理した。得られた沈殿物を濾過により収集して、スフィンゴシン-1-リン酸 126 (218 mg、83%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4 + $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 5.84 (dt, $J=15.5, 6.7$ Hz, 1H)、5.46 (dd, $J=15.5, 6.7$ Hz, 1H)、4.33 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)、4.13 (ddd, $J=11.8, 7.7, 3.6$ Hz, 1H)、4.03 (dt, $J=11.8, 8.4$ Hz, 1H)、3.47 (ddd, $J=8.3, 4.8, 3.2$ Hz, 1H)、2.10–1.99 (m, 2H)、1.37 (m, 2H)、1.24 (m, 20H)、0.83 (t, $J=6.4$ Hz, 3H)。

20

^{31}P NMR (162 MHz, クロロホルム- d) δ 0.69。

MS $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{P}$ [$\text{M}-\text{H}^+$] ; 計算値: 378.2、実測値: 378.2。

【0834】

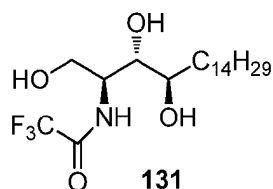
[実施例 48]

N-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン (131)

【0835】

30

【化296】



【0836】

フィトスフィンゴシン (4 g、12.6 mmol) および無水粉末炭酸カリウム (5.22 g、37.8 mmol) の塩化メチレン (85 mL) 中スラリーに、トリフルオロ酢酸無水物 (1.96 mL、13.9 mmol) を添加した。混合物を室温にて18時間攪拌し、次いで塩化メチレン (500 mL) で希釈した。混合物を水 (100 mL) で洗浄した。メタノール (60 mL) を添加して、エマルジョンを破壊した。次いで、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、131 (4.9 g、94%) を白色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (s, 1H)、4.90–4.68 (m, 1H)、4.56 (d, $J=6.1$ Hz, 1H)、4.43 (s, 1H)、3.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、3.65 (d, $J=10.8$ Hz, 1H)、3.46 (t, $J=10.2$ Hz, 1H)、3.32–3.16 (m, 1H)、1.42 (tt, $J=15.7, 7.5$ Hz, 2H)、1.20 (s, 24H)、0.83 t,

50

$J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H).

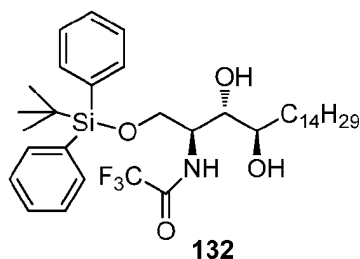
【0837】

[実施例49]

1-O-tert-ブチルジフェニルシリル-2-N-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン (132)

【0838】

【化297】



10

【0839】

無水ピリジン (23 mL) 中の N-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン (131, 1.88 g, 4.5 mmol) を DMAP (56 mg, 0.45 mmol) で処理し、次いで tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (1.38 g, 5.0 mmol) で滴下処理した。18 時間後、濃縮乾固した。得られた残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、飽和塩化アンモニウム (2 × 50 mL) で洗浄し、次いでブライン (50 mL) で洗浄した。水相を酢酸エチル (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗製の 1-O-tert-ブチルジフェニルシリル-2-N-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン 132 (3 g, 100%) をガム状物として得た。物質をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

20

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (m, 2H), 7.60–7.56 (m, 2H), 7.47–7.31 (m, 6H), 7.07 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.23 (dd, $J = 8.5, 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.04 (dt, $J = 11.0, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (ddd, $J = 11.0, 4.3, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.64 (dq, $J = 10.6, 6.0, 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.39–1.15 (m, 24H), 1.05 (m, 9H), 0.94–0.80 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H)。

30

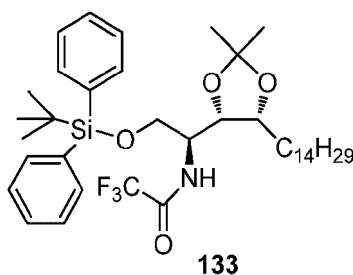
【0840】

[実施例50]

1-O-tert-ブチルジフェニルシリル-3,4-O-イソプロピリデン-2-N-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン (133)

【0841】

【化298】



40

【0842】

1-O-tert-ブチルジフェニルシリル-2-N-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン 132 (3 g, 4.5 mmol) の 1/1 (v/v) 2,2-ジメトキシプロパン/THF 中溶液を、触媒量の p-トルエンスルホン酸 (87 mg, 0.45

50

mmol) で処理し、室温にて16時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム (30 mL) でクエンチし、次いで過剰のTHF/2, 2-ジメトキシプロパンを真空下で除去した。混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。ブラインで洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗油を、ヘキサン/酢酸エチルの移動相を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (25 mm × 175 mm) により精製して、133 (2.45 g、78%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.68–7.63 (m, 2H)、7.63–7.57 (m, 2H)、7.39 (m, 6H)、6.54 (d, J=9.4 Hz, 1H)、4.23 (dd, J=8.2, 5.6 Hz, 1H)、4.12 (ddd, J=13.3, 6.9, 3.8 Hz, 2H)、3.96 (dd, J=10.5, 3.9 Hz, 1H)、3.69 (dd, J=10.5, 2.9 Hz, 1H)、1.52–1.36 (m, 2H)、1.33 (s, 3H)、1.31 (s, 3H)、1.24 (m, 24H)、1.03 (s, 9H)、0.86 (t, J=53.7, 6.9 Hz, 3H)。

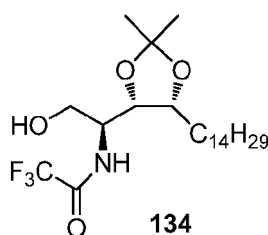
【0843】

[実施例51]

3, 4-*O*-イソプロピリデン-2-*N*-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン (134)

【0844】

【化299】



【0845】

1-*O*-tert-ブチルジフェニルシリル-3, 4-*O*-イソプロピリデン-2-*N*-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン 133 (2.45 g、3.54 mmol) のTHF (18 mL) 中溶液を、テトラブチルアンモニウムフルオリド (4.25 mL のTHF中1.0 M溶液、4.25 mmol) で処理し、室温にて12時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (100 mL) および飽和塩化アンモニウム (2 × 50 mL) で希釈し、次いでブライン (50 mL) で希釈した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、白色固体を得、この白色固体を、9:1 ヘキサン:酢酸エチルの移動相を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (25 mm × 175 mm) によりさらに精製して、134 (1.5 g、93%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 6.92 (d, J=8.7 Hz, 1H)、4.31–4.16 (m, 2H)、4.11 (dq, J=11.7, 3.7 Hz, 1H)、4.00 (dd, J=11.5, 2.6 Hz, 1H)、3.70 (dd, J=11.5, 3.6 Hz, 1H)、1.48 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)、1.25 (m, 26H)、0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

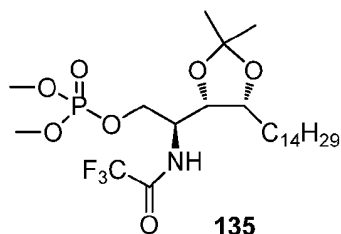
【0846】

[実施例52]

3, 4-*O*-イソプロピリデン-2-*N*-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン-1-*O*-ジメチルホスフェート (135)

【0847】

【化 3 0 0】



【0 8 4 8】

3, 4-*O*-イソプロピリデン-2-*N*-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン 134 (630 mg、1.39 mmol) の溶液を、無水ピリジン (2 × 12 mL) との共蒸発により無水にした。次いで、残留物を無水ピリジン (12 mL) に溶解し、四臭化炭素 (533 mg、1.67 mmol) で処理した。混合物を 0 °C に冷却し、30 分間にわたってトリメチルホスファイト (0.23 mL、1.95 mmol) の無水ピリジン (3 mL) 中溶液で滴下処理した。室温にてさらに 12 時間後、LCMS および tlc (塩化メチレン中 5 % メタノール) 分析の両方が完全な変換を示した。混合物を水 (2 mL) でクエンチし、次いで濃縮乾固した。得られた暗色油状物を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、3 % HCl 溶液 (2 × 20 mL) で洗浄し、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残留物を、塩化メチレン中 2 % メタノールを用いるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (19 mm × 175 mm) により精製して、135 (650 mg、83 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)、4.36 (td, *J* = 10.9, 5.0 Hz, 1H)、4.25 (m, 1H)、4.19 (m, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 3H)、3.77 (dd, *J* = 11.2, 7.5 Hz, 6H)、1.44 (s, 3H)、1.33 (s, 3H)、1.25 (m, 26H)、0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

³¹P NMR (121 MHz, クロロホルム-*d*) δ 1.69。

MS C₂₅H₄₇F₃NO₇P [M-H⁺]; 計算値: 560.3、実測値: 560.2。

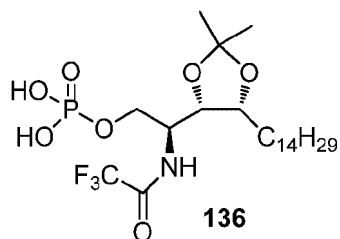
【0 8 4 9】

[実施例 53]

3, 4-*O*-イソプロピリデン-2-*N*-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン-1-ホスフェート (136)

【0 8 5 0】

【化 3 0 1】



【0 8 5 1】

3, 4-*O*-イソプロピリデン-2-*N*-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン-1-*O*-ジメチルホスフェート 135 (650 mg、1.16 mmol) の無水塩化メチレン (12 mL) 中溶液を、0 °C にてトリメチルシリルプロミド (0.81 mL、6.23 mmol) で滴下処理した。室温にて 12 時間後、混合物を濃縮乾固し、得られた残留物を塩化メチレン (3 × 50 mL) と共蒸発させて、過剰のトリメチルシリルプロミドを除去した。次いで、残留物を、pH 7-8 に維持しながら、1 % NH₄OH の冷 (

4℃) 溶液に溶解した。室温にて10分後、混合物を濃縮乾固し、得られた固体をメタノール／アセトニトリルとすり混ぜた。固体を濾過により収集し、アセトニトリルで洗浄し、高真空下で乾燥して、136 (500mg、75%) を白色固体として得た。

^1H NMR (300MHz, メタノール- d_4) δ 4.31 (dd, $J=8.7, 5.4$ Hz, 1H)、4.09 (m, 4H)、1.42 (s, 3H)、1.36 (s, 3H)、1.31 (m, 26H)、0.89 (t, $J=6.4$ Hz, 3H)。

^{31}P NMR (121MHz, メタノール- d_4) δ 1.28。

^{19}F NMR (282MHz, メタノール- d_4) δ -77.13。

HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{NO}_7\text{P}$ [$\text{M}-\text{H}^+$] ; 計算値: 532.26565、実測値: 532.26630。

10

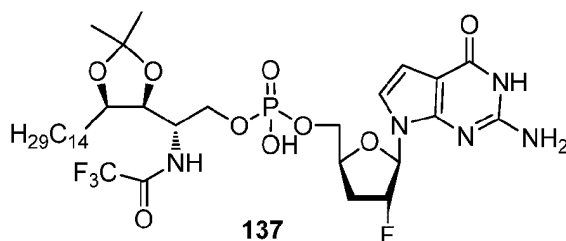
【0852】

[実施例54]

2', 3'-ジデオキシ-2'-フルオロ-5'-(N-トリフルオロアセチル-3, 4- α -イソプロピリデン-フィトスフィンゴシン-1-ホスホ)-7-デアザグアノシン (137)

【0853】

【化302】



20

【0854】

N-トリフルオロアセチル-フィトスフィンゴシン-1-ホスフェート 136 (200mg、0.373mmol) および 2', 3'-ジデオキシ-2'-フルオロ-7-デアザグアニン (100mg、0.373mmol) の混合物を、無水ピリジン (3×10mL) との共蒸発により無水にした。次いで、得られた残留物を無水ピリジン (4mL) に溶解し、ジイソプロピルカルボジイミド (127mg、1.01mmol) および HOBt (60mg、0.447mmol) で処理した。75℃にて24時間後、反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。粗物質を、1% (v/v) NH_4OH を伴うクロロホルム中5から7.5%のメタノールの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (19mm×170mm) により精製して、137 (80mg、27%) を白色固体として得た。

30

^1H NMR (300MHz, メタノール- d_4) δ 6.88 (d, $J=3.8$ Hz, 1H)、6.46 (d, $J=3.8$ Hz, 1H)、6.24 (d, $J=19.9$ Hz, 1H)、5.34 (dd, $J=52.4, 4.6$ Hz, 1H)、4.53 (s, 1H)、4.34-3.97 (m, 6H)、2.63-2.17 (m, 2H)、1.40 (s, 3H)、1.30 (s, 3H)、1.27 (m, 26H)、0.89 (t, $J=6.6$ Hz, 3H)。

40

^{31}P NMR (121MHz, メタノール- d_4) δ 12.50。

^{19}F NMR (282MHz, メタノール- d_4) δ -77.10、-179.69、-180.25 (m)。

MS $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_9\text{P}$ [$\text{M}-\text{H}^+$] ; 計算値: 781.3、実測値: 782.2。

【0855】

[実施例55]

プロドラッグの合成のための実験手順

イソプロピル 2-((クロロ(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (0

50

． 397 g、1.300 mmol) の無水 THF (5 ml) 中溶液を、2'-デオキシ-2'-フルオロスクレオシド (0.812 mmol) および 1-メチル-1H-イミダゾール (0.367 ml、4.63 mmol) のピリジン (10.00 ml) 中 -78℃ 攪拌溶液に添加した。15 分後、反応物を室温に加温し、さらに 3 時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を 120 ml の DCM に溶解し、20 ml の 1N HCl 溶液で洗浄し、続いて 10 ml の水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、移動相として DCM 中 5% MeOH を用いるシリカカラム (TEA により中和した。) で分離して、それぞれの生成物をジアステレオマーとして得た。

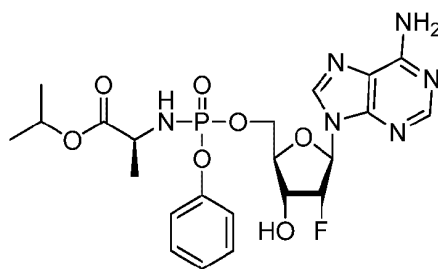
【0856】

10

[実施例 56]

【0857】

【化 303】



139

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48–1.06 (m, 9H)、4.04–3.84 (m, 1H)、4.60–4.14 (m, 3H)、4.86–4.64 (m, 1H)、5.11–4.90 (m, 1H)、5.61–5.19 (m, 1H)、6.32–5.94 (m, 3H)、7.44–7.02 (m, 5H)、8.11–7.89 (m, 1H)、8.46–8.20 (m, 1H)。LC-MS m/z 589.4 ($M+H^+$)。

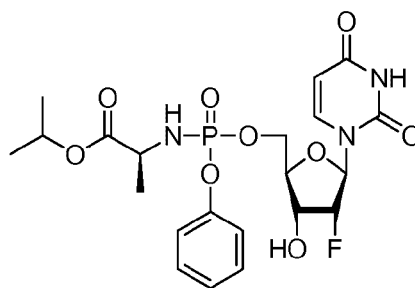
【0858】

[実施例 57]

【0859】

【化 304】

30



140

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14–1.29 (m, 6H)、1.31–1.43 (m, 3H)、3.83–4.07 (m, 2H)、4.15–4.54 (m, 3H)、4.91–5.11 (m, 1H)、5.61–5.74 (m, 1H)、5.81–5.97 (m, 1H)、7.14–7.24 (m, 3H)、7.27–7.44 (m, 2H)、7.48–7.51 (m, 1H)、7.80 (t, $J=7.96$, 7.96 Hz, OH)、9.30 (s, 1H)。LC-MS m/z 516.3 ($M+1^+$)

【0860】

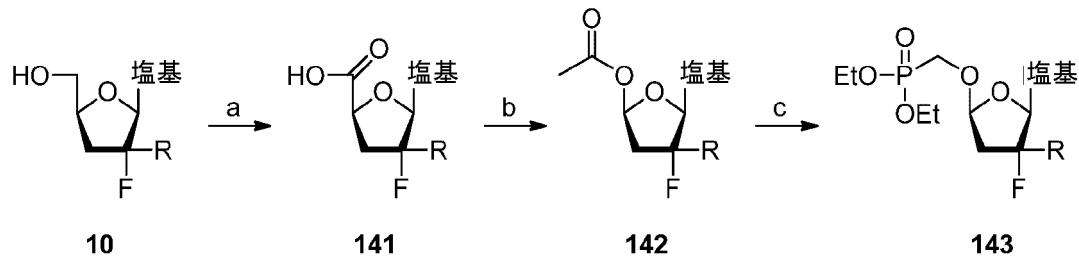
[実施例 58]

ホスホネート合成

【0861】

50

【化 3 0 5】



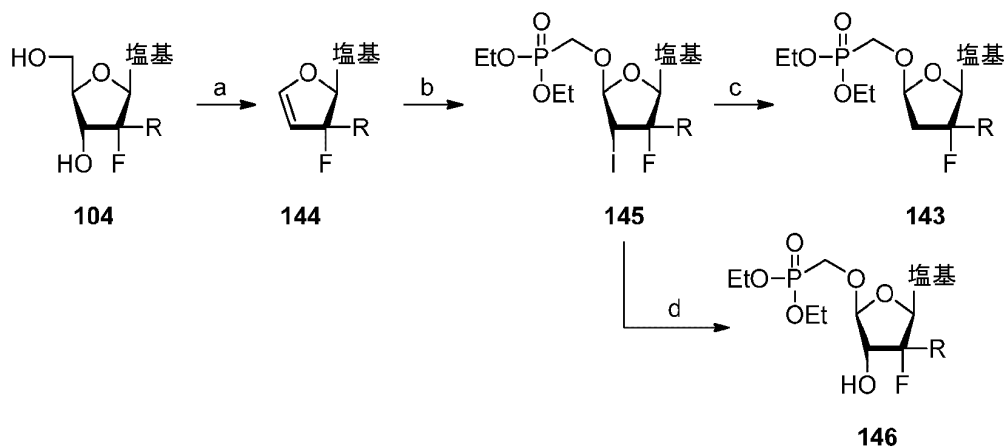
試薬および条件：a) B A I B、TEMPO；b) P b (O A c)₄；c) (E t O)₂ P O C H₂ O H、p T S A

【0 8 6 2】

[実施例 5 9]

【0 8 6 3】

【化 3 0 6】



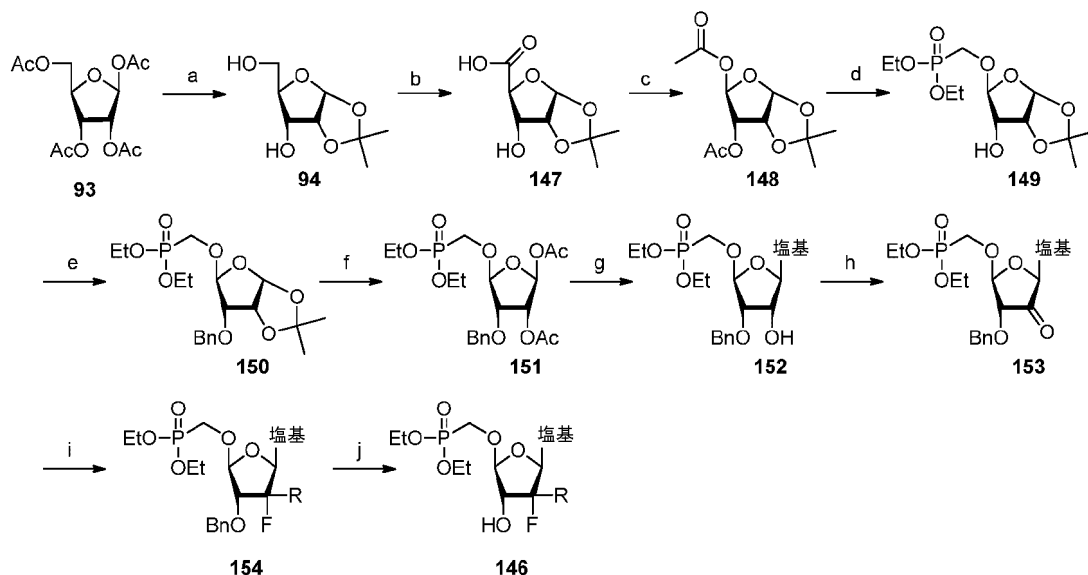
試薬および条件：a) i. P t / C、O₂、i i. D M F—ジネオペンチルアセタール；
 b) I B r、(E t O)₂ P O C H₂ O H；c) A I B N、B u₃ S n H；d) i. A g
 O A c、i i. N a O M e、M e O H、i i i. P P h₃、D I A D、4—N O₂ C₆ H₄ C O O H、i v. N a O M e、M e O H。

【0 8 6 4】

[実施例 6 0]

【0 8 6 5】

【化 3 0 7】



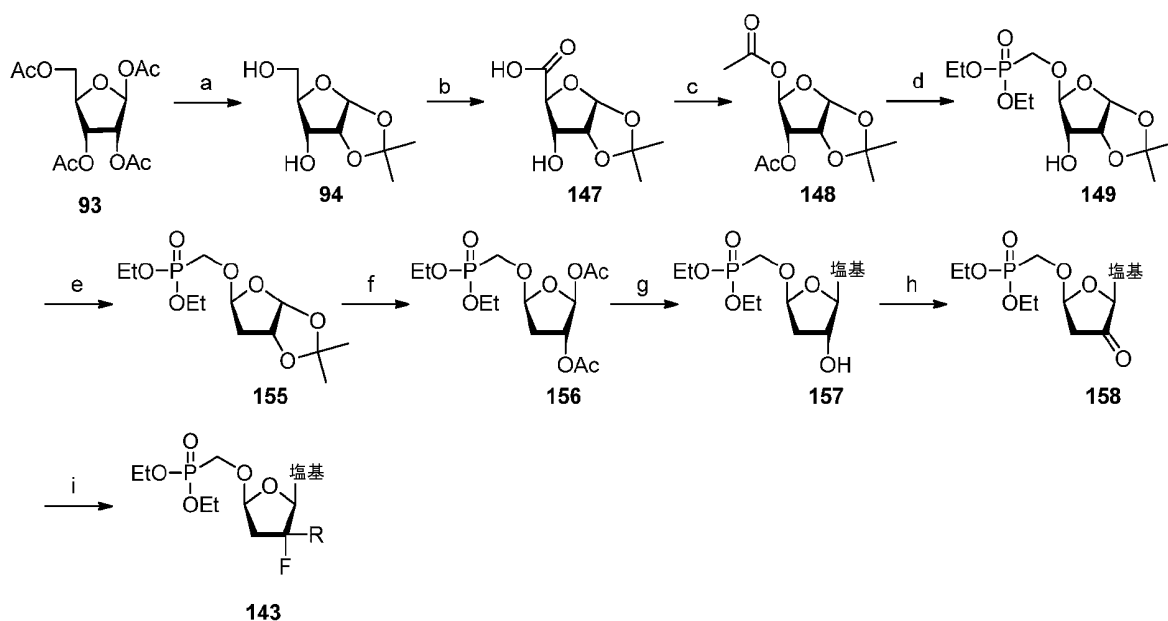
試薬および条件：a) i. I_2 、アセトン、ii. K_2CO_3 、MeOH；b) Pt/C、 O_2 ；c) i. $Pb(OAc)_4$ 、ii. Ac_2O 、DMAP；d) i. $(EtO)_2POCH_2OH$ 、pTSA、ii. K_2CO_3 、MeOH；e) BnCl、KOH；f) Ac_2O 、AcOH、 H_2SO_4 ；g) i. シリル化塩基、TMSOTf、ii. K_2CO_3 、MeOH；h) DMP；i) i. RLiまたはRMgBr、ii. DAST；j) H_2 、Pd/C。

【0 8 6 6】

[実施例 6 1]

【0 8 6 7】

【化 3 0 8】



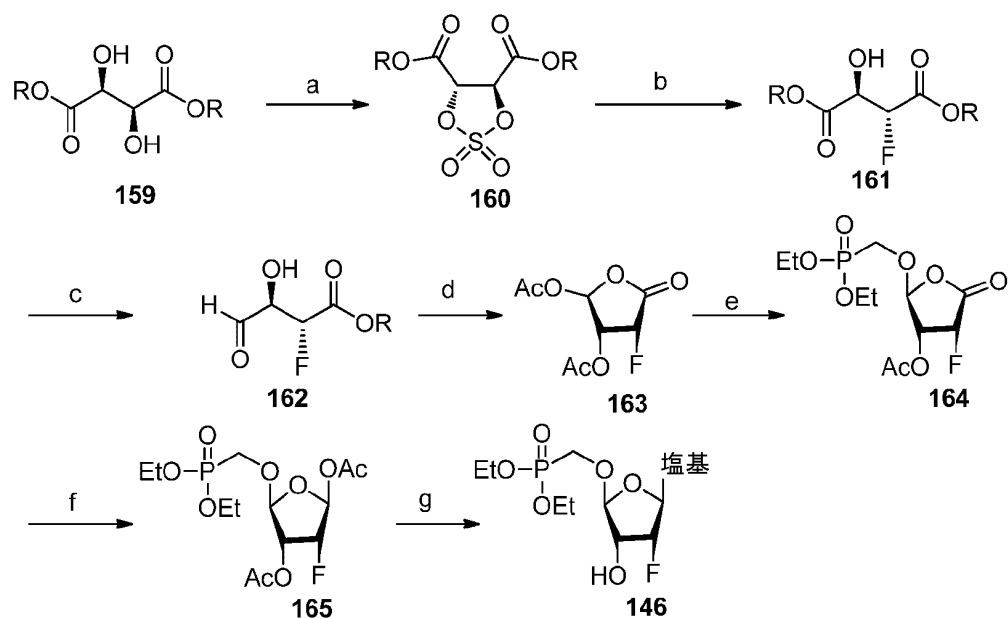
試薬および条件：a) i. I_2 、アセトン、ii. K_2CO_3 、MeOH；b) Pt/C、 O_2 ；c) i. $Pb(OAc)_4$ 、ii. Ac_2O 、DMAP；d) i. $(EtO)_2POCH_2OH$ 、pTSA、ii. K_2CO_3 、MeOH；e) i. TCDI、ピリジン、ii. Bu_3SnH 、AIBN；f) Ac_2O 、AcOH、 H_2SO_4 ；g) i. シリル化塩基、TMSOTf、ii. K_2CO_3 、MeOH；h) DMP；i) i. RLiまたはRMgBr、ii. DAST

【0868】

[実施例62]

【0869】

【化309】



試薬および条件：a) i. SOCl_2 、ii. NaIO_4 、 RuCl_3 ；b) TBAF；
 c) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、DIBAL；d) Ac_2O 、 AcOH 、 H_2SO_4 ；e) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{OH}$ 、pTSA；f) i. DIBAL、ii. Ac_2O 、 Et_3N 、D
 MAP；g) i. シリル化塩基、TMSOTf、ii. K_2CO_3 、 MeOH

【0870】

[実施例63]

ホスホネートプロドラッグ合成

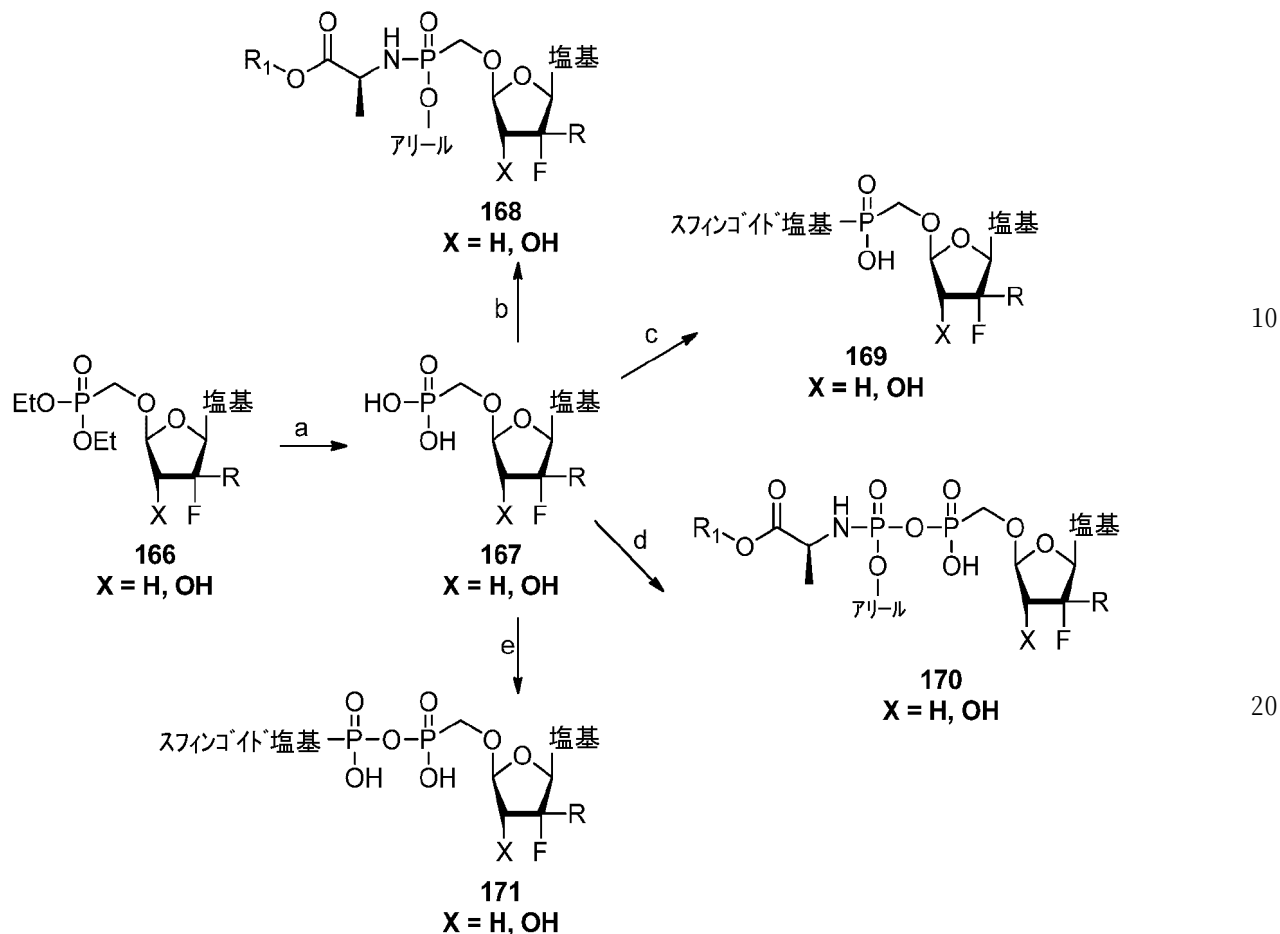
【0871】

10

20

30

【化 3 1 0】



試薬および条件：a) TMSBr；b) アミノエステル、ArOH、Et₃N、2,2'-ジチオジピリジン、PPh₃；c) i. DIC、スフィンゴイド塩基、ii. TFA；d) クロロホスホルアミデート、Et₃N；e) DIC、スフィンゴイド塩基-1-リン酸

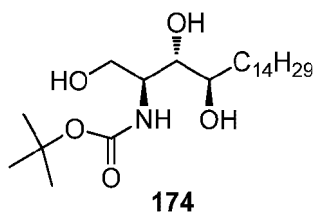
【0872】

[実施例64]

N-tert-ブチルオキシカルボニル-フィトスフィンゴシン (174)

【0873】

【化 3 1 1】



【0874】

フィトスフィンゴシン (10.6 g、33.5 mmol) およびトリエチルアミン (5.6 mL、40.2 mmol) の THF (250 mL) 中懸濁液を、二炭酸ジ-tert-ブチル (8.6 mL、36.9 mmol) で滴下処理した。室温にて12時間後、混合物を濃縮乾固し、得られた白色固体を酢酸エチル (80 mL) から再結晶し、次いで高真空下で35℃にて12時間乾燥して、174 (10.5 g、75%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、3.83 (s, 2H)、3.74 (

10

20

30

40

50

dd, $J = 11.1, 5.2 \text{ Hz}$, 1H)、3.65 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H)、3.61 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H)、1.43 (s, 9H)、1.23 (s, 27H)、0.86 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H)。

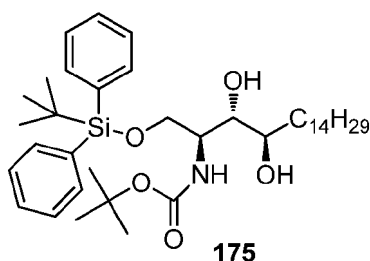
【0875】

[実施例65]

2-O-tert-ブチルジフェニルシリル-1-N-tert-ブチルオキシカルボニル-フィトスフィンゴシン (175)

【0876】

【化312】



10

【0877】

N-tert-ブチルオキシカルボニル-フィトスフィンゴシン 174 (9.5 g、22.65 mmol) およびトリエチルアミン (3.8 mL、27.2 mmol) の無水塩化メチレン/DMF (120 mL/10 mL) 中溶液を、tert-ブチルクロロジフェニルシラン (7 mL、27.25 mmol) で滴下処理した。室温にて18時間後、混合物を塩化メチレン (200 mL) で希釈し、0.2 N HCl (100 mL) で洗浄し、次いでブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、次いで濃縮して、175 (14.9 g) を油状物として得、この175をさらに精製することなく次の反応において使用した。

20

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.31 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、3.89 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1H)、3.83 (m, 1H)、3.74 (dd, $J = 11.1, 5.2 \text{ Hz}$, 1H)、3.65 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H)、3.61 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H)、1.43 (s, 9H)、1.23 (s, 27H)、0.86 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H)。

30

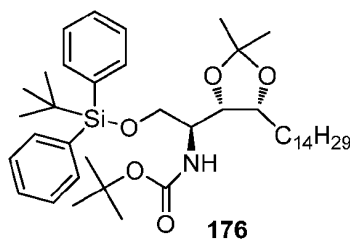
【0878】

[実施例66]

2-O-tert-ブチルジフェニルシリル-1-N-tert-ブチルオキシカルボニル-3,4-O-イソプロピリデン-フィトスフィンゴシン (176)

【0879】

【化313】



40

【0880】

2-O-tert-ブチルジフェニルシリル-1-N-tert-ブチルオキシカルボニル-フィトスフィンゴシン (175、14.9 g、22.65 mmol) の1/1 (v/v) THF/2,2-ジメトキシプロパン中溶液を、触媒パラトルエンスルホン酸 (860 mg、4.53 mmol) で処理した。24時間後、混合物を飽和重炭酸ナトリウ

50

ム溶液（50 mL）でクエンチした。混合物を濃縮し、次いで酢酸エチル（200 mL）に溶解し、ブライン（2×50 mL）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、176（15.7 g）をゴム状物として得、この176をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.66（m，4H）、7.51–7.27（m，6H）、4.78（d，J=10.0 Hz，1H）、4.18（dd，J=9.3，5.5 Hz，1H）、3.89（dd，J=9.9，3.3 Hz，1H）、3.80（d，J=9.9 Hz，1H）、3.72（d，J=9.9 Hz，1H）、1.45（s，9H）、1.42（s，3H）、1.35（s，3H）、1.25（s，27H）、1.05（s，9H）、0.87（t，J=6.5 Hz，3H）。

10

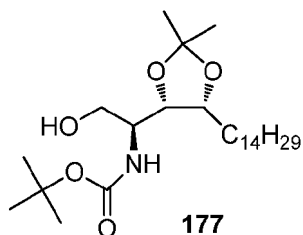
【0881】

[実施例67]

1-N-tert-ブチルオキシカルボニル-3，4-O-イソプロピリデン-フィトスフィンゴシン（177）

【0882】

【化314】



20

【0883】

0℃の2-O-tert-ブチルジフェニルシリル-1-N-tert-ブチルオキシカルボニル-3，4-O-イソプロピリデン-フィトスフィンゴシン 176（15.7 g、22.6 mmol）のTHF中溶液を、20分間にわたって、テトラブチルアンモニウムフルオリド（THF中1.0 M、24.9 mL、24.9 mmol）の溶液で滴下処理した。室温にて16時間後、tlc（3：1 ヘキサン：酢酸エチル）は完全な変換を示した。混合物を濃縮乾固し、得られた残留物を酢酸エチル（300 mL）に溶解し、水（3×100 mL）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた油状物を、ヘキサン中25から50%の酢酸エチルの溶媒勾配を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（35 mm×180 mm）により精製して、177（3ステップにわたって7.3 g、71%）を白色固体として得た。

30

¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 4.93（d，J=9.1，1H）、4.16（q，J=7.1，6.4 Hz，1H）、4.07（t，J=6.5 Hz，1H）、3.83（dd，J=11.1，2.4 Hz，1H）、3.76（m，1H）、3.67（dd，J=11.2，3.6 Hz，1H）、1.43（s，3H）、1.42（s，9H）、1.32（s，3H）、1.23（s，27H）、0.86（t，J=6.9 Hz，3H）。

40

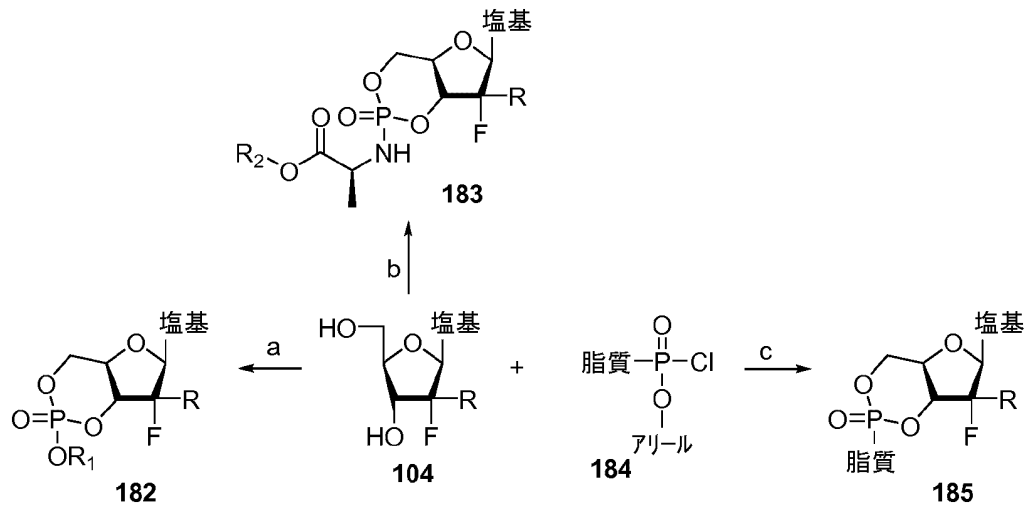
【0884】

[実施例68]

環状ホスフェートプロドラッグの合成

【0885】

【化 3 1 5】



10

試薬および条件：a) i. $R_1OP(NiPr_2)_2$ 、DCI、ii. mCPBA；b) i. クロロホスホルアミデート、イミダゾール、ii. $t-BuOK$ ；c) i. イミダゾール、ii. $t-BuOK$

【0886】

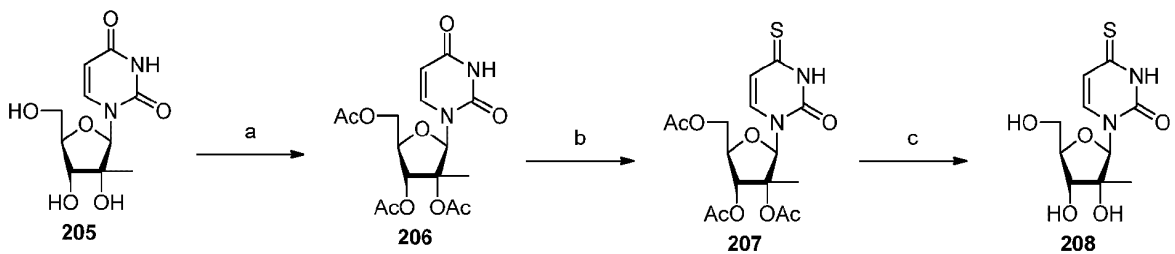
[実施例69]

20

4-チオウリジンスクレオシド類似体の合成のための一般的方法

【0887】

【化 3 1 6】



30

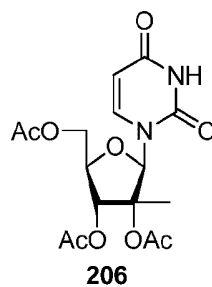
試薬および条件：a) Ac_2O 、 Et_3N 、DMAP；b) ローソン試薬、ジオキサン、還流；c) NH_3 、 $MeOH$

【0888】

[実施例70]

【0889】

【化 3 1 7】



40

【0890】

2'-メチルウリジン (0.258 g、0.999 mmol) の Ac_2O (4.00 ml) 中懸濁液を、DMAP (0.024 g、0.200 mmol) および Et_3N (0.139 ml、0.999 mmol) の存在下、室温にて終夜攪拌した。反応混合物は攪拌すると均一になり、黄色を帯びた。反応物を rotavap 上で凝縮し、 $EtOH$ (15

50

mL×3)と共蒸発させた。生成物をISCOにより精製して、白色固体を>95%の収率で得た。

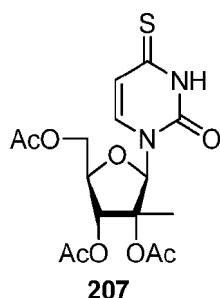
物理データ：¹H NMR (400Hz, CDCl₃): δ 1.519 (s, 3H)、2.087 (s, 6H)、2.099 (s, 3H)、4.265 (m, 1)、4.369 (m, 2H)、5.220 (d, 1H, J=6Hz)、5.756 (d, 1H, J=8Hz)、6.217 (s, 1H)、7.407 (d, 1H, J=8Hz)、9.744 (s, 1H); ¹³C NMR (100Hz, CDCl₃): δ 17.773、20.520、20.687、21.461、62.649、74.313、79.284、84.195、89.409、102.364、140.530、150.040、163.071、169.643、169.742、170.318; MS: m/z 273.1 (M-ウラシル+H); LC-MS 純度99.6%; HRMS C₁₆H₂₁O₉N₂ (M+H)の計算値: 385.12416、実測値: 385.12420。

【0891】

[実施例71]

【0892】

【化318】



【0893】

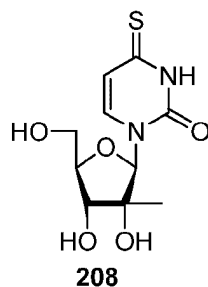
ペル-Ac-2'-メチルウリジン (0.100g、0.260mmol) およびローソン試薬 (0.127g、0.315mmol) の乾燥ジオキサン (1.301ml) 中混合物を、窒素下で2時間還流させた。反応物をrotavap上で凝縮し、得られた黄色残留物をISCO上に装填し、3%MeOH/CH₂Cl₂で溶出した。得られた黄色泡状物をさらに精製することなく次のステップにおいて使用し、LC-MSは純度53%を示した。

【0894】

[実施例72]

【0895】

【化319】



【0896】

前ステップから得た粗製のペル-Ac-5-チオ-2'-メチルウリジン (0.126g、0.315mmol) のMeOH中NH₃ (7M、1.573ml、11.01mmol) 中溶液を、密封チューブ内で室温にて4.5時間攪拌した。黄色溶液をrotavap上で凝縮し、ISCO (4gのカラム、8%→15%MeOH/CH₂Cl₂) 上に装填して、黄色泡状物を2ステップにおいて収率55%で得た。

物理データ：¹H NMR (400Hz, CD₃OD): δ 1.201 (s, 3H)、

3. 835 (m, 2H)、3. 983 (m, 2H)、5. 595 (s, 1H)、6. 396 (d, 1H, $J=7.6$ Hz)、8. 006 (d, 1H, $J=7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 Hz, CD_3OD): δ 20. 983、61. 259、74. 123、80. 862、84. 809、94. 144、114. 863、137. 236、150. 806、192. 972; MS: m/z 275. 0 (M+H); LC-MS 純度 95. 9%; HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$ (M+H) の計算値: 275. 06962、実測値: 275. 06967。

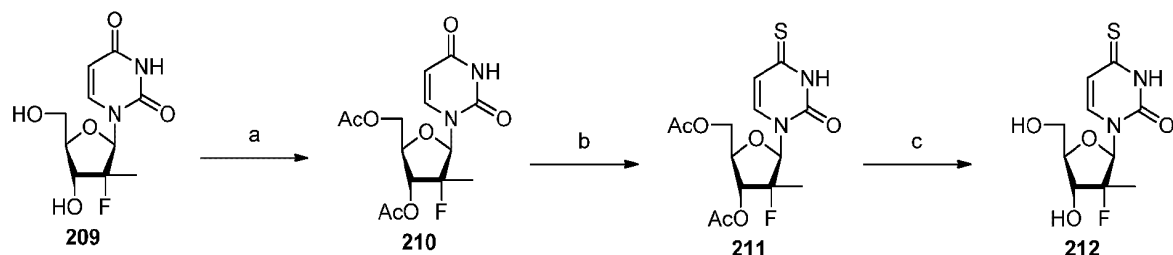
【0897】

[実施例73]

【0898】

10

【化320】



試薬および条件: a) Ac_2O 、 Et_3N 、DMAP; b) ローソン試薬、ジオキサン、還流; c) NH_3 、 MeOH

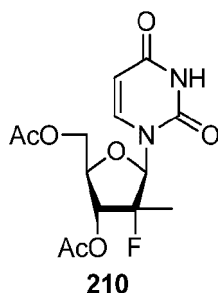
20

【0899】

[実施例74]

【0900】

【化321】



30

【0901】

2'-F-2'-メチルウラシル (0. 120 g、0. 461 mmol) の Ac_2O (1. 845 ml) 中褐色がかった懸濁液を、DMAP (5. 63 mg、0. 046 mmol) の存在下、室温にて2時間攪拌した。反応混合物は攪拌すると均一になった。反応物を *rotavap* 上で凝縮し、 MeOH (5 mL $\times$ 2) と共蒸発させた。得られた残留物を ISCO (12 g のカラム、40% $\rightarrow$ 80% EtOAc / ヘキサン) により精製して、白色固体を収率 81% で得た。

40

物理データ: ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3): δ 1. 398 (d, 3H, $J=2.2$ Hz)、2. 142 (s, 3H)、2. 183 (s, 3H)、4. 379 (m, 3H)、5. 128 (dd, 1H, $J_1=21.2$ Hz, $J_2=8.8$ Hz)、5. 788 (d, 1H, $J=8.4$ Hz)、6. 179 (d, 1H, $J=18.4$ Hz)、7. 549 (d, 1H, $J=8$ Hz)、8. 882 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3): δ 17. 113、17. 363、20. 490、20. 672、61. 457、71. 498、71. 665、98. 539、100. 390、103. 085、138. 990、149. 911、162. 312、169. 924; MS: m/z 345. 0 (M-ウラシル+H); LC-MS 純度 95%; HRMS $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}$

50

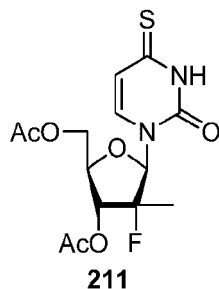
O_7N_2 (M+H) の計算値：345.10926、実測値：345.10906。

【0902】

[実施例75]

【0903】

【化322】



10

【0904】

ペル-Ac-2'-F-2'-メチルウラシル (0.129 g、0.375 mmol) およびローソン試薬 (0.183 g、0.453 mmol) の乾燥ジオキサン (1.873 ml) 中黄色懸濁液を、アルゴン下で1時間還流させ、この黄色懸濁液は加熱すると均一になった。反応物をrotavap上で凝縮し、黄色残留物をISCO (12 gのカラム、20%→100% EtOAc/ヘキサン) 上に装填した。得られた黄色泡状物はLC-MSで純度74%の所望の生成物を示し、この生成物をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

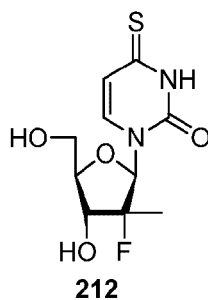
20

【0905】

[実施例76]

【0906】

【化323】



30

【0907】

ペル-Ac-2'-F-2'-メチル-4-チオウラシル (0.135 g、0.375 mmol) のMeOH中NH₃ (7M、1.873 ml、13.11 mmol) 中溶液を、密封チューブ内で室温にて4.5時間攪拌した (10:04:05 AM)。黄色溶液をrotavap上で凝縮し、ISCO (4 gのカラム、5%→12% MeOH/CH₂Cl₂) 上に装填した。得られた生成物は、2ステップで収率73%の黄色泡状物であった。

40

物理データ：¹H NMR (400 Hz, CD₃OD) : δ 1.367 (d, 3H, J = 22.4 Hz)、3.794 (dd, 1H, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 2.4 Hz)、3.971 (m, 3H)、6.094 (d, 1H, J = 18 Hz)、6.368 (d, 1H, J = 7.6 Hz)、7.888 (d, 1H, J = 7.6 Hz)。¹³C NMR (100 Hz, CD₃OD) : δ 16.757 (d, J = 25 Hz)、59.951, 72.276, 83.395, 90.704 (d, J = 34.9 Hz)、101.894 (d, J = 179.9 Hz)、114.435、135.602、149.733、192.200; MS: m/z 277.0 (M+H); LC-MS 純度100%; HRMS

50

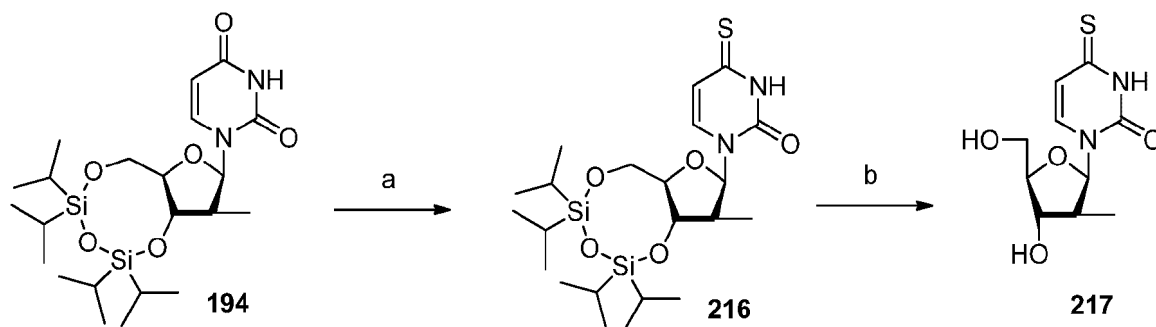
7 M) 中攪拌溶液を調製した。16時間後、反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (d c m 中 2 - 15 % メタノール) により精製して、269 mg のチオウリジン、87 % を得た。

【0916】

[実施例80]

【0917】

【化327】



10

試薬および条件：a) ジオキサン、ローソン試薬、還流；b) TBAF、THF

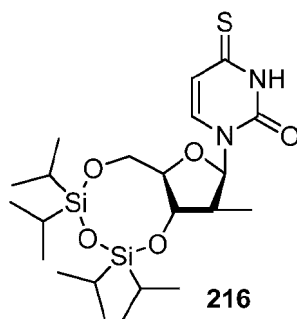
【0918】

[実施例81]

【0919】

【化328】

20



30

【0920】

1-((6aR, 8R, 9S, 9aR)-2, 2, 4, 4-テトライソプロピル-9-メチルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-8-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(0.16 g、0.33 mmol)を、乾燥1, 4-ジオキサン(1.65 mL)中のローソン試薬(0.17 g、0.43 mmol)とともにアルゴン下で1時間加熱した。次いで、溶媒を真空中で除去し、粗物質を、ヘキサン中10%から40%のEtOAcで溶出するISCOカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((6aR, 8R, 9S, 9aR)-2, 2, 4, 4-テトライソプロピル-9-メチルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-8-イル)-4-チオキソ-3, 4-ジヒドロ

40

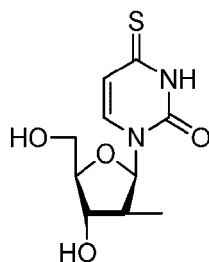
ピリミジン-2(1H)-オン(0.11 g、67%)を黄色固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (bs, 1H)、7.68 (d, J=7.6 Hz, 1H)、6.40 (dd, J=7.6, 1.6 Hz)、6.20 (d, J=7.2 Hz, 1H)、4.18 (d, J=13.6 Hz, 1H)、4.04-3.89 (m, 2H)、3.78 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H)、2.71-2.62 (m, 1H)、1.12-0.84 (m, 31H)。

【0921】

[実施例82]

【0922】

【化 3 2 9】



217

10

【0 9 2 3】

1-((6aR, 8R, 9S, 9aR)-2, 2, 4, 4-テトライソプロピル-9-メチルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-8-イル)-4-チオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン(0.11g, 0.22mmol)を、TBAF(THF中1.0M、0.44mL、0.44mmol)とともに室温にて終夜攪拌した。次いで、溶媒を真空中で除去し、粗物質を、100%DCMからDCM中4%MeOHで溶出するSiO₂カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((2R, 3S, 4R, 5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-4-チオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン(33mg, 58%)を黄色固体として得た。

20

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.81(d, J=7.6Hz, 1H)、6.38(d, J=8.0Hz, 1H)、6.17(d, J=7.6Hz, 1H)、3.96-3.71(m, 4H)、2.53-2.50(m, 1H)、0.96(d, J=7.2Hz, 3H)。

LCMS C₁₀H₁₃N₂O₄S[M+H⁺]; 計算値: 257.1、実測値 256.9。

【0 9 2 4】

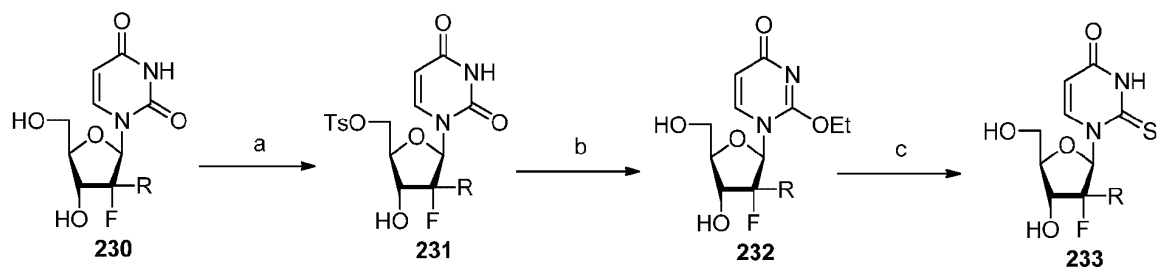
[実施例 8 3]

2'-フルオロ-2-チオウリジンヌクレオシド類似体の合成のための合成経路

【0 9 2 5】

30

【化 3 3 0】



試薬および条件: a) 塩化トシル、Et₃N、DMA P; b) NaHCO₃、エタノール、還流; c) NaSH、DMF

40

2'-フルオロ-2-チオウリジンヌクレオシド類似体は、親ヌクレオシド(1当量)を、不活性雰囲気下、ピリジン:DCM(1:1)に溶解した塩化トシル(1.2当量)で処理することにより作製することができる。次いで、得られた5'-トシルヌクレオシド類似体を還流エタノール中重炭酸ナトリウム(5当量)で処理して、2-エトキシヌクレオシドを得ることができる。最後に、所望の2-チオヌクレオシド類似体は、2-エトキシ中間体をDMFなどの極性溶媒中の水硫化ナトリウム(10当量)で処理することにより得ることができる。

【0 9 2 6】

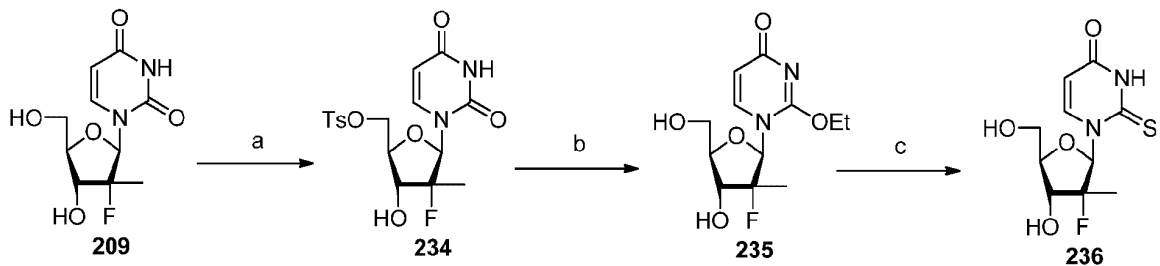
[実施例 8 4]

50

2'-フルオロ-2'-メチル-2-チオウリジンヌクレオシド類似体の合成のための合成経路

【0927】

【化331】



10

試薬および条件：a) 塩化トシル、 Et_3N 、DMAP；b) NaHCO_3 、エタノール、還流；c) NaSH 、DMF

2'-フルオロ-2'-メチル-2-チオウリジンヌクレオシド類似体は、親ヌクレオシド（1当量）を、不活性雰囲気下、ピリジン：DCM（1：1）に溶解した塩化トシル（1.2当量）で処理することにより作製することができる。次いで、得られた5'-トシルヌクレオシド類似体を還流エタノール中重炭酸ナトリウム（5当量）で処理して、2-エトキシヌクレオシドを得ることができる。最後に、所望の2-チオヌクレオシド類似体は、2-エトキシ中間体をDMFなどの極性溶媒中の水硫化ナトリウム（10当量）で

20

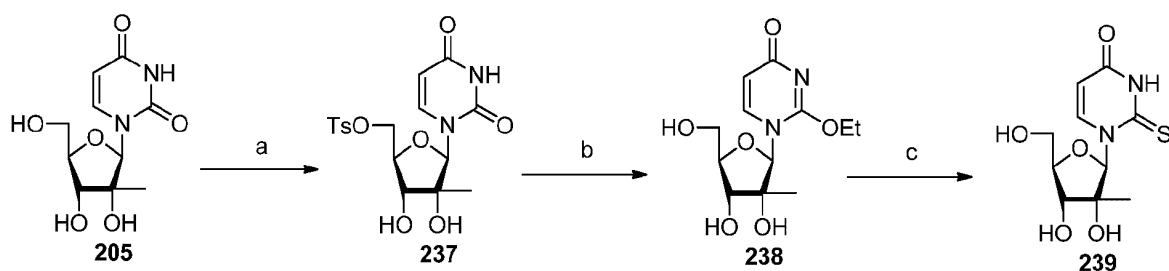
【0928】

〔実施例85〕

2'-C-メチル-2-チオウリジンヌクレオシド類似体の合成のための合成経路

【0929】

【化332】



30

試薬および条件：a) 塩化トシル、 Et_3N 、DMAP；b) NaHCO_3 、エタノール、還流；c) NaSH 、DMF

2'-C-メチル-2-チオウリジンヌクレオシド類似体は、親ヌクレオシド（1当量）を、不活性雰囲気下、ピリジン：DCM（1：1）に溶解した塩化トシル（1.2当量）で処理することにより作製することができる。次いで、得られた5'-トシルヌクレオシド類似体を還流エタノール中重炭酸ナトリウム（5当量）で処理して、2-エトキシヌクレオシドを得ることができる。最後に、所望の2-チオヌクレオシド類似体は、2-エトキシ中間体をDMFなどの極性溶媒中の水硫化ナトリウム（10当量）で処理することにより得ることができる。

40

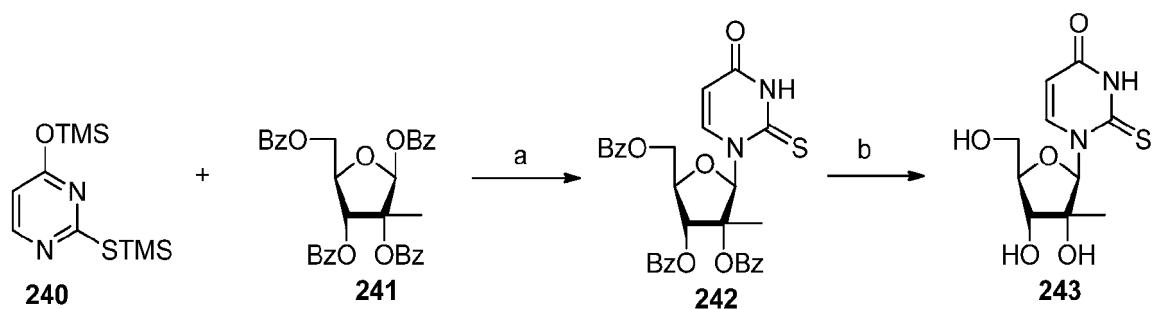
【0930】

〔実施例86〕

2'-C-メチル-2-チオウリジンヌクレオシド類似体の合成のための代替合成経路

【0931】

【化 3 3 3】

試薬および条件：a) SnCl_4 、DCE、室温；b) NH_3/MeOH

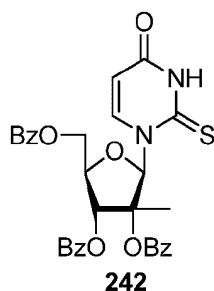
10

【0932】

[実施例 87]

【0933】

【化 3 3 4】



20

【0934】

窒素下、2-チオウラシル（1.99 g、15.5 mmol）、クロロトリメチルシラン（1.55 mL、12.21 mmol）およびビス（トリメチルシリル）アミン（46.5 mL、222 mmol）を入れた丸底フラスコ内で、ペルシリル化2-チオウラシルを調製した。全ての固体が溶解し、青緑色溶液が形成されるまで、混合物を終夜（16時間）攪拌しながら還流させた。混合物を室温に冷却し、揮発物を回転蒸発、続いて高真空により除去して、ペルシリル化2-チオウラシルを薄青色液体として得た。この化合物を次のステップにおいて直ちに使用した。

30

【0935】

新たに調製したペルシリル化2-チオウラシル 240（4.22 g、15.50 mmol）を、窒素下で室温にて攪拌しながら1, 2-ジクロロエタン（50 mL）に溶解した。241（4.50 g、7.75 mmol）の1, 2-ジクロロエタン（50 mL）中溶液を全て一度に攪拌混合物に添加した。

【0936】

この混合物に、 SnCl_4 （1.36 mL、3.03 g、11.63 mmol）をシリンジにより滴下添加し、混合物を全ての出発物質が消費されるまで室温にて6時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液（125 mL）を添加した。混合物を室温に加温し、30分間攪拌した。混合物を EtOAc （2×200 mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（1×100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して、5.5 gの粗生成物を得た。粗物質をジクロロメタンに溶かし、セライト上に固定化し、Combiflash上でのフラッシュクロマトグラフィー（120 gのカラム、ヘキサン中5から50%の EtOAc の勾配）に供して、242（2.41 g、53%）を透明粘着性固体として純度約90%で得た。この物質をさらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm 9.37 (br s, 1H)、8.10–8.05 (m, 4H)、7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 2H)、7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)、7.66–7.45 (m, 6H)、7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 2H)、7.27–7.

40

50

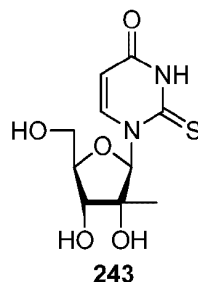
2.1 (m, 2H)、5.88 (d, $J=8.2$, 1H)、5.62 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)、4.91–4.83 (m, 2H)、4.77 (dd, $J=11.8$ Hz, 4.7 Hz, 1H)、1.77 (s, 3H)。

【0937】

[実施例88]

【0938】

【化335】



10

【0939】

丸底フラスコに、窒素下、242 (2.41 g、4.11 mmol) を入れ、0℃に冷却した。このフラスコに、アンモニアのメタノール中約7.0 N溶液 (58.7 mL、4.11 mmol) を添加し、混合物を緩やかに攪拌し、室温に終夜加温した。室温にて24時間攪拌した後、揮発物を回転蒸発により除去して、2.5 gの粗物質を得た。粗物質をMeOHに溶かし、セライト上に固定化し、CombiFlash上でのフラッシュクロマトグラフィー (80 gのカラム、EtOAc中0から10%のEtOHの勾配) に供して、243 (0.873 g、スキャフォールドからの2ステップの収率41%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.27 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 6.95 (s, 1H)、5.95 (d, 1H, $J=8.1$ Hz)、3.98 (dd, $J=12.5$ Hz, 2.1 Hz, 1H)、3.93 (dt, $J=9.3$ Hz, 2.1 Hz, 1H)、3.84 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)、3.78 (dd, $J=12.5$ Hz, 2.3 Hz)、1.24 (s, 3H)。

20

【0940】

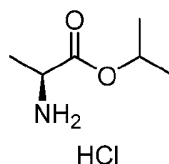
[実施例89]

5'-ホスホルアミデートプロドラッグの調製のための一般的手順
クロロホスホルアミデートの合成：

30

【0941】

【化336】



40

【0942】

塩化チオニル (80 g、49.2 mL、673 mmol) を、L-アラニン (50 g、561 mmol) のイソプロパノール (500 mL) 中懸濁液に30分間かけて滴下添加した。混合物を5時間穏やかに加熱還流し、次いでロータリーエバポレーター (浴を60℃に設定) により濃縮した。得られた濃厚なガム状物は、エーテル (150 mL) とすり混ぜると固化した。白色粉末を2回目のエーテル (150 mL) とすり混ぜ、アルゴン気流下で濾過により収集し、次いで高真空下で18時間乾燥して、(S)-イソプロピル2-アミノプロパノエート塩酸塩 (88 g、94%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (s, 3H)、5.10 –

50

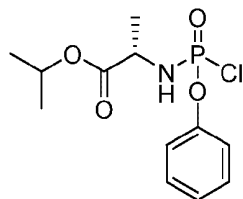
4.80 (m, 1H)、3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 1H)、1.38 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.22 (d, $J=4.6$ Hz, 3H)、1.20 (d, $J=4.6$ Hz, 3H)。

【0943】

[実施例90]

【0944】

【化337】



252

10

【0945】

ジクロロリン酸フェニル (30.9 g、146 mmol) のジクロロメタン (450 mL) 中溶液を 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 (24.5 g、146 mmol) で処理した。混合物を -78℃ にさらに冷却し、次いで、30 分間にわたって、トリエチルアミン (29.6 g、40.8 mL、293 mmol) で滴下処理した。混合物を -78℃ にてさらに 2 時間攪拌し続け、次いで室温に徐々に加温した。18 時間後、混合物を濃縮乾固し、得られたガム状物を無水エーテル (150 mL) に溶解した。スラリーをアルゴン気流下で濾過し、収集した固体を少量の無水エーテル (3×30 mL) で洗浄した。合わせた濾液をロータリーエバポレーターにより濃縮乾固して、ホスホクロリデートの 1:1 ジアステレオマー混合物 (41.5 g、93%) を淡黄色油状物として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43–7.14 (m, 5H)、5.06 (m, 1H)、4.55 (dd, $J=14.9, 7.0$ Hz, 1H)、4.21–4.01 (m, 1H)、1.48 (d, $J=7.0$ Hz, 2H)、1.27 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)、1.26 (d, $J=5.8$ Hz, 3H)。

^{31}P NMR (121 MHz, クロロホルム-d) δ 8.18 および 7.87。

30

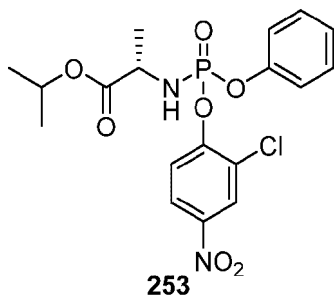
【0946】

[実施例91]

2-クロロ-4-ニトロフェニルホスホルアミデートの合成：

【0947】

【化338】



253

40

【0948】

ジクロロリン酸フェニル (60 g、42.5 mL、284 mmol) のジクロロメタン (300 mL) 中溶液を 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 (47.7 g、284 mmol) で処理した。混合物を -78℃ にさらに冷却し、1 時間にわたって、トリエチルアミン (57.6 g、79 mL、569 mmol) の塩化メチレン (300 mL) 中溶液で滴下処理した。反応混合物を 0℃ に 30 分間加温

50

し、次いで、20分間にわたって、2-クロロ-4-ニトロフェノール（46.9 g、270 mmol）およびトリエチルアミン（28.8 g、39.6 mL、284 mmol）のジクロロメタン（120 mL）中予備形成混合物で処理した。0℃にて2時間後、混合物をフリット漏斗に通して濾過し、収集した濾液を濃縮乾固した。粗ガム状物をMTBE（500 mL）に溶解し、0.2 M K_2CO_3 （2×100 mL）で洗浄し、続いて10%ブライン（3×75 mL）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、ロータリーエバポレーターにより濃縮乾固して、ジアステレオマー混合物（100 g、93%）を淡黄色油状物として得た。

1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 8.33（dd， $J=2.7$ ，1.1 Hz，1H，ジアステレオマー1）、8.31（dd， $J=2.7$ ，1.1 Hz，1H，ジアステレオマー2）、8.12（dd， $J=9.1$ ，2.7 Hz，1H）、7.72（dt， $J=9.1$ ，1.1 Hz，1H）、7.40–7.31（m，2H）、7.28–7.19（m，6H）、5.01（pd， $J=6.3$ ，5.2 Hz，1H）、4.22–4.08（m，1H）、3.96（td， $J=10.7$ ，9.1，3.6 Hz，1H）、1.43（dd， $J=7.0$ ，0.6 Hz，3H）、1.40（dd， $J=7.2$ ，0.6 Hz，3H，ジアステレオマー2）、1.25–1.20（m，9H）。

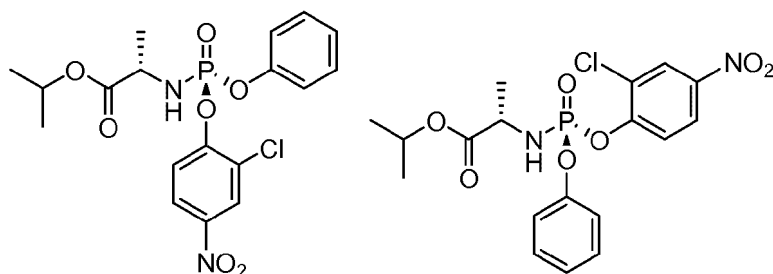
【0949】

〔実施例92〕

化合物253ジアステレオマーの分離：

【0950】

【化339】



Sp-ジアステレオマー

254

Rp-ジアステレオマー

255

【0951】

ジアステレオマー混合物253（28 g、63.2 mmol）を2：3 酢酸エチル：ヘキサン（100 mL）に溶解し、−20℃に冷却した。16時間後、得られた白色固体を濾過により収集し、高真空下で乾燥して、16：1の S_p ： R_p -ジアステレオマー混合物（5.5 g、19.6%）を得た。母液を濃縮し、得られた残留物を2：3 酢酸エチル：ヘキサン（50 mL）に溶解した。−10℃にて16時間後、得られた白色固体を収集し、高真空下で乾燥して、1：6の S_p ： R_p -ジアステレオマー混合物（4 g、14%）を得た。16：1の S_p ： R_p -ジアステレオマー混合物（5.5 g、12.4 mmol）を熱ヘキサン（50 mL）中に懸濁させ、完全に溶解するまで酢酸エチル（約10 mL）でゆっくりと処理した。0℃に冷却した後、得られた白色固体を濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥して、254の S_p -ジアステレオマー（4.2 g、76%）を単一異性体として得た。

1H NMR（ S_p -ジアステレオマー，400 MHz，クロロホルム-d） δ 8.33（dd， $J=2.7$ ，1.1 Hz，1H）、8.12（dd， $J=9.1$ ，2.7 Hz，1H）、7.71（dd， $J=9.1$ ，1.2 Hz，1H）、7.41–7.30（m，2H）、7.29–7.11（m，3H）、5.00（m，1H）、4.25–4.07（m，1H）、3.97（dd， $J=12.7$ ，9.4 Hz，1H）、1.43（d， $J=7.0$ Hz，3H）、1.23（d， $J=2.2$ Hz，3H）、1.21（d， $J=$

2. 2 H z, 3 H)。

【0952】

1 : 6 の $S_p : R_p$ -ジアステレオマー混合物 (4 g、12.4 mmol) を熱ヘキサン (50 mL) 中に懸濁させ、完全に溶解するまで酢酸エチル (約 5 mL) でゆっくりと処理した。0 °C に冷却した後、得られた白色固体を濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥して、255 の R_p -ジアステレオマー (3.2 g、80%) を単一異性体として得た。絶対立体化学を X 線分析により確認した。

^1H NMR (R_p -ジアステレオマー, 400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 (dd, $J = 2.7, 1.1$ Hz, 1H)、8.11 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H)、7.72 (dd, $J = 9.1, 1.2$ Hz, 1H)、7.42–7.30 (m, 2H)、7.31–7.14 (m, 3H)、5.01 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H)、4.15 (tq, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H)、4.08–3.94 (m, 1H)、1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)、1.24 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H)、1.22 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H)。

【0953】

[実施例 93]

ホスホルアミデートプロドラッグ形成のための一般的手順：

5'-ホスホルアミデートプロドラッグに変換される所望のヌクレオシド (1 当量) を真空オーブン内で 50 °C にて終夜乾燥した。乾燥ヌクレオシドを不活性雰囲気下で乾燥フラスコに入れ、乾燥 THF または乾燥 DCM のいずれかの中に懸濁させて 0.05 M 溶液にした。次いで、フラスコを 0 °C に冷却し、クロロホスホルアミデート試薬 (5 当量) を、懸濁させたヌクレオシドに添加した。次に、1-メチルイミダゾール (8 当量) を反応混合物に滴下添加した。反応物を室温にて 12–72 時間攪拌した。TLC による判断として反応が完了した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。次いで、希釈した反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出した。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。次いで、濃縮した粗生成物を、DCM から DCM 中 5% MeOH の勾配で溶出するシリカ上で精製した。

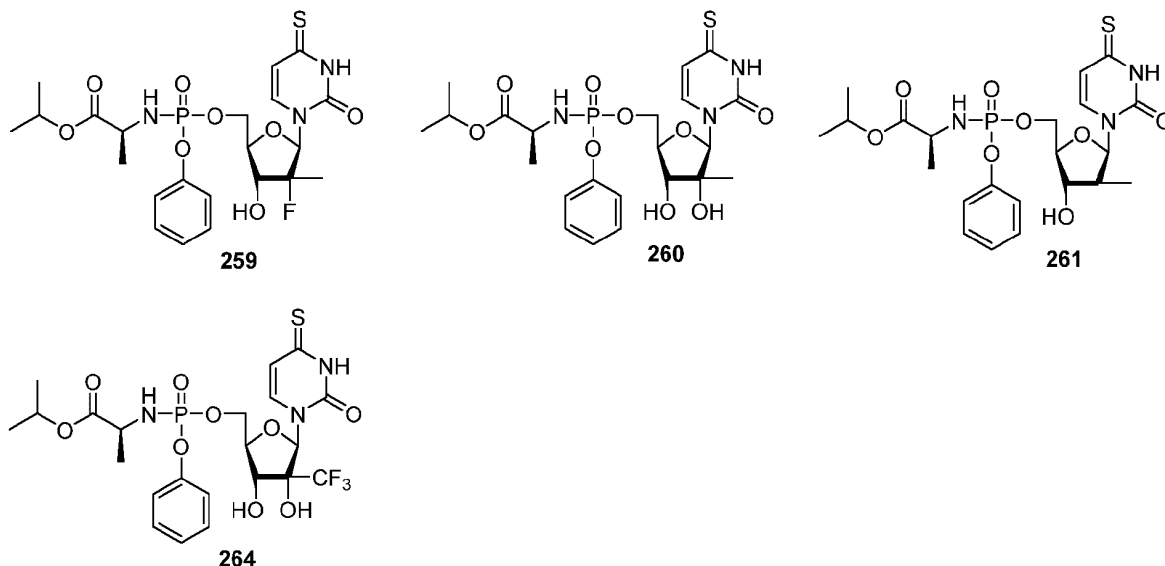
【0954】

[実施例 94]

一般的手順を利用して合成した 5'-ホスホルアミデートプロドラッグ：

【0955】

【化 340】



【0956】

10

20

30

40

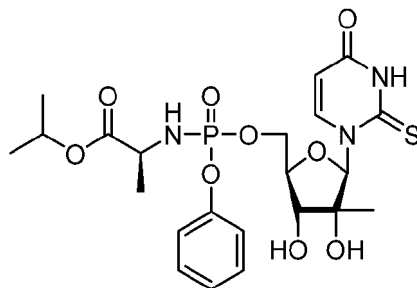
50

【実施例 95】

2'-C-メチル-2-チオウリジン-5'-ホスホルアミデートの合成のための手順：

【0957】

【化341】



275

10

【0958】

5'-ホスホルアミデートプロドラッグに変換される所望のヌクレオシド（1当量）を真空オーブン内で50℃にて終夜乾燥した。窒素下0℃の1-（（2R, 3R, 4R, 5R）-3, 4-ジヒドロキシ-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル）-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4（1H）-オン（100mg、0.365mmol）のTHF（4ml）中撹拌溶液に、THF（2.000ml）中の（2S）-イソプロピル2-（（クロロ（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエート（334mg、1.094mmol）をシリンジにより滴下添加した。撹拌混合物を、5分間にわたってシリンジにより、1-メチル-1H-イミダゾール（0.145ml、1.823mmol）で滴下処理した。混合物を室温にゆっくりと加温し、終夜撹拌した。20時間撹拌した後、混合物を回転蒸発により濃縮し、2mLのEtOHに溶かした。Isco上でのクイックカラム（12gのカラム、EtOAc中0から3%のEtOH）によりベースライン不純物の大部分を除去して、220mgの化合物を得た。2回目のIsco上でのカラム（12gのカラム、EtOAc中0から3%のEtOH）により、より低極性の不純物を除去したが、より高極性の不純物には生成物が縞状に交じっていた。合計170mgを回収した。3回目のIsco上でのカラム（12gのカラム、DCM中0から10%のMeOH）により良好な分離が得られ、所望の生成物（93mg、0.171mmol、収率46.9%）が生成された。

20

30

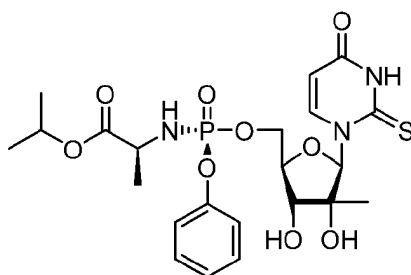
【0959】

【実施例 96】

化合物275の（S, Sp）-ジアステレオマーの合成：

【0960】

【化342】



276

40

【0961】

乾燥した50mlのフラスコに、1-（（2R, 3R, 4R, 5R）-3, 4-ジヒドロキシ-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル）-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4（1H）-オン（0.5g、1.823mmol）およびTHF（20ml）を添加し、懸濁液を窒素下氷浴中で冷却した。tert

50

ーブチルマグネシウムクロリド (2.260 ml、2.260 mmol) をシリンジにより添加すると、透明溶液が形成された。混合物を周囲温度にて30分間攪拌し、0℃に再度冷却した。化合物254のTHF (20 ml) 中溶液を、0℃にて10分間かけてシリンジにより添加した。得られた黄色がかった色の溶液を室温にて終夜攪拌した。

【0962】

反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を5% K₂CO₃ 溶液で洗浄し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。TLC 5% MeOH / DCM : SM R_f = 0.25 および生成物 R_f = 0.5。生成物を20 gのSiO₂ 上で精製し、500 mlのDCM中3% MeOHで溶出した。所望の画分を合わせ、濃縮して、TLC単一スポットの生成物を得た。少量を、トルエンに溶解し、室温にて数週間静置することにより、プレートとして結晶化させた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H)、7.34–7.13 (m, 3H)、6.98 (s, 1H)、5.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、5.06–4.89 (m, 1H)、4.53 (ddd, J = 11.8, 5.8, 2.0 Hz, 1H)、4.39 (ddd, J = 11.9, 5.8, 3.3 Hz, 1H)、4.11 (dp, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H)、3.92 (dq, J = 9.9, 7.0 Hz, 1H)、3.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、1.36 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 3H)、1.24 (s, 3H)、1.23 (d, J = 1.5 Hz, 3H)、1.21 (d, J = 1.5 Hz, 3H)。

MS C₂₂H₃₁N₃O₉PS [M+H⁺] ; 計算値: 544.1、実測値: 544.1。

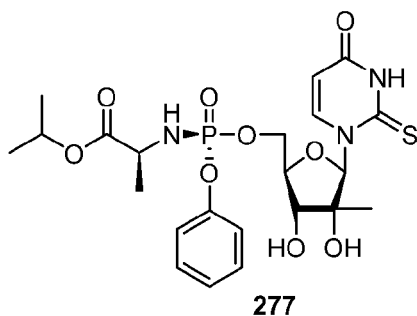
【0963】

[実施例97]

化合物275の(S, Rp) – ジアステレオマーの合成:

【0964】

【化343】



【0965】

乾燥した50 mlのフラスコに、1-((2R, 3R, 4R, 5R) – 3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル) – 3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) – 2-チオキソ-2, 3-ジヒドロピリミジン-4(1H) – オン (0.5 g、1.823 mmol) およびTHF (20 ml) を添加し、懸濁液を窒素下水浴中で冷却した。tert-ブチルマグネシウムクロリド (2.260 ml、2.260 mmol) をシリンジにより添加すると、透明溶液が形成された。混合物を周囲温度にて30分間攪拌し、0℃に再度冷却した。化合物255のTHF (20 ml) 中溶液を、0℃にて10分間かけてシリンジにより添加した。得られた黄色がかった色の溶液を室温にて終夜攪拌した。

【0966】

反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を5% K₂CO₃ 溶液で洗浄し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。TLC 5% MeOH / DCM : SM R_f = 0.25 および生成物 R_f

= 0.5。生成物を20gのSiO₂上で精製し、500mlのDCM中3%MeOHで溶出した。所望の画分を合わせ、濃縮して、TLC単一スポットの生成物を得た。

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.78 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.38 (t, J=7.9Hz, 2H)、7.31-7.14 (m, 3H)、6.98 (s, 1H)、5.91 (d, J=8.1Hz, 1H)、4.99 (m, 1H)、4.60 (ddd, J=11.9, 4.8, 2.1Hz, 1H)、4.43 (ddd, J=11.8, 5.3, 2.6Hz, 1H)、4.18-3.98 (m, 1H)、3.90 (dq, J=9.3, 7.2Hz, 1H)、3.78 (d, J=9.4Hz, 1H)、1.32 (dd, J=7.1, 1.3Hz, 3H)、1.23 (m, 8H)。

MS C₂₂H₃₁N₃O₉PS [M+H⁺] ; 計算値: 544.1、実測値: 544.1。

【0967】

[実施例98]

5'-トリホスフェートの調製のための一般的手順:

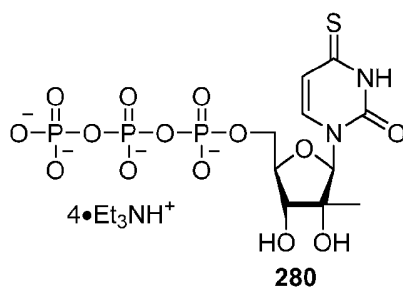
ヌクレオシド類似体を高真空下で50℃にて18時間乾燥し、次いで無水トリメチルホスフェートに溶解した(0.3M)。proton-sponge(登録商標)(1.5モル当量)の添加後、混合物を0℃に冷却し、15分間にわたってマイクロシリンジにより、塩化ホスホリル(1.3モル当量)で滴下処理した。混合物を、tlc(7:2:1 イソプロパノール:濃NH₄OH:水)によりモニターしながら、0℃にて4から6時間攪拌し続けた。モノホスフェートへの変換が85%を超えたら、反応混合物をビス(トリ-*n*-ブチルアンモニウムピロホスフェート)(3モル当量)およびトリブチルアミン(6モル当量)の無水DMF(1mL)中混合物で処理した。0℃にて20分間、tlc(11:7:2 NH₄OH:イソプロパノール:水)によりモニターした後、混合物を20mLの重炭酸トリエチルアンモニウム(TEAB)の100mM溶液で処理し、室温にて1時間攪拌し、次いでエーテル(3×15mL)で抽出した。次いで、水相を、50mM(400mL)から600mM(400mL)のTEABの緩衝液勾配を用いるDEAE Sephadex(登録商標)A-25樹脂(11×200mm)での陰イオン交換クロマトグラフィーにより精製した。10mLの画分をtlc(11:7:2 NH₄OH:イソプロパノール:水)によって分析した。トリホスフェート(500mM TEABで溶出)を含有する画分を合わせ、ロータリーエバポレーター(浴は<25℃)により濃縮した。得られた固体をDI水(10mL)中で再構成し、凍結乾燥により濃縮した。

【0968】

[実施例99]

【0969】

【化344】



【0970】

トリホスフェートを一般的手順に従って調製した。

物理データ: ¹H NMR (400Hz, D₂O): δ 1.226 (s, 3H)、1.280 (t, 36H, J=7.2Hz)、3.202 (q, 24H, J=7.2Hz)、4.143 (m, 2H)、4.363 (dq, 2H, J₁=12.8Hz, J₂=1.2Hz)、6.006 (s, 1H)、6.666 (d, 1H, J=7.6Hz)、7.88

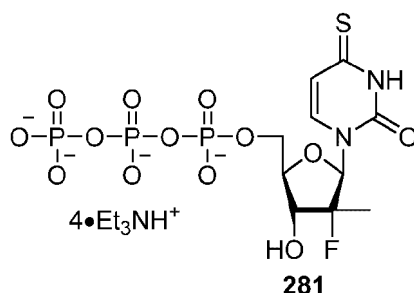
9 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz) ; MS (陰イオン) : m/z 512.9 (M-H)。

【0971】

[実施例100]

【0972】

【化345】



10

【0973】

トリホスフェートを一般的手順に従って調製した。

物理データ : ^1H NMR (400 Hz, D_2O) : δ 1.402 (d, 3H, $J = 2.3.2$ Hz)、1.262 (t, 36H, $J = 7.2$ Hz)、3.186 (q, 24H, $J = 7.2$ Hz)、4.314 (m, 4H)、6.212 (d, 1H, $J = 18.8$ Hz)、6.650 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz)、7.770 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz) ; MS (陰イオン) : m/z 514.9 (M-H)。

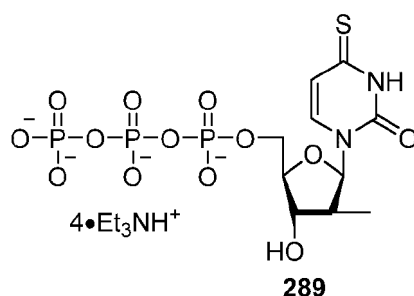
20

【0974】

[実施例101]

【0975】

【化346】



30

【0976】

トリホスフェートを作製するための一般的手順に従って、((2R, 3S, 4R, 5R) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(2-オキソ-4-チオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メチルテトラ水素トリホスフェート (4 mg, 3.5%) を、テトラトリエチルアンモニウム塩としての黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、6.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、4.33 (bs, 2H)、4.13 (t, $J = 8.8$, 1H)、4.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、3.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 24H)、2.72-2.64 (m, 1H)、1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 36H)。

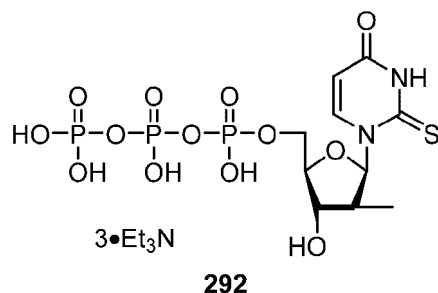
40

【0977】

[実施例102]

【0978】

【化 3 4 7】



10

【0 9 7 9】

トリホスフェートを作製するための一般的な手順に従って、((2R, 3S, 4R, 5R) - 3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(4-オキソ-2-チオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル) テトラヒドロフラン-2-イル) メチルテトラ水素トリホスフェート (69 mg、44%) を三重トリエチルアミン塩としての白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.24 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、4.35 (bs, 2H)、4.20 (t, $J=8.4$ Hz, 1H)、4.03–4.01 (m, 1H)、3.21 (q, $J=7.6$ Hz, 18H)、2.80–2.73 (m, 1H)、1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 27H)、1.00 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) δ -6.03 (d, $J=21.1$ Hz, γ P)、-10.52 (d, $J=20.2$ Hz, α P)、-21.76 (t, $J=20.7$ Hz, β P)。

HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{P}_3\text{S}$ [$\text{M}-\text{H}^+$] ; 計算値: 496.9664、実測値 496.9586。

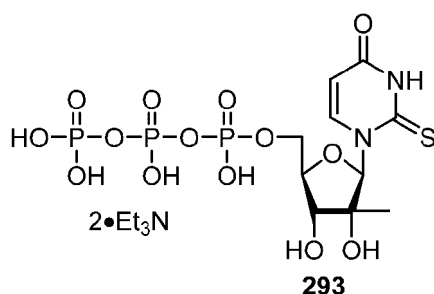
【0 9 8 0】

[実施例 103]

2'-C-メチル-2-チオウリジン-5'-トリホスフェートの合成のための方法

【0 9 8 1】

【化 3 4 8】



40

【0 9 8 2】

高真空下で 50℃ にて 18 時間乾燥した後、2'-C-メチル-2-チオウリジン (29 mg、0.106 mmol) を無水トリメチルホスフェート (0.4 mL) に溶解し、proton-sponge (登録商標) (34 mg、0.159 mmol) で処理した。混合物を 0℃ に冷却し、5 分間にわたってマイクロシリンジにより、塩化ホスホリル (13 μL 、0.137 mmol、1.3 当量) で滴下処理した。0℃ にて 2 時間後、tlc (7:2:1 イソプロパノール:濃 NH_4OH :水) はほとんどが出発物質であることを示し、このことは、親ヌクレオシドは標準的な条件下では反応するのが遅いことを示していた。次いで、混合物を漸増的 (10 μL /時間) に追加の塩化ホスホリル (40 μL 、0.137 mmol、4 当量) で処理し、5 時間後、tlc はモノホスホリルジクロ

50

リデート中間体への完全な変換を示した。依然として0℃にて、反応混合物をビス（トリ
 ー n −ブチルアンモニウムピロホスフェート）（145mg、0.264mmol）およ
 びトリブチルアミン（153 μ L、0.634mmol）を含有する無水DMF（1mL）
 ）中溶液で滴下処理した。0℃にて20分後、混合物を20mLの重炭酸トリエチルアン
 モニウム（TEAB）の100mM溶液でクエンチし、室温に加温しながら1時間攪拌し
 、次いでエーテル（3 $\times$ 15mL）で抽出した。水相を、50mM（400mL）から6
 00mM（400mL）のTEABの緩衝液勾配を用いるDEAE Sephadex（
 登録商標）A-25樹脂（11 $\times$ 200mm）での陰イオン交換クロマトグラフィーによ
 り精製した。8mLの画分を最初にt_{1c}（11：7：2 NH₄OH：イソプロパノール：水）によ
 って分析し、次いでトリホスフェートを含有する画分をリンNMRによって
 さらに分析して、生成物が無機リン酸塩を含まないことを確実にした（この非反応性ヌク
 レオシド類似体のリン酸化を開始するには過剰の塩化ホスホリルが必要なため、生成物混
 合物は高濃度の無機リン酸塩を含有していた。）。純粋なトリホスフェート（500mM
 TEABで溶出）を含有する画分を合わせ、ロータリーエバポレーター（浴は<25℃
 ）により濃縮した。得られた固体をDI水（10mL）中で再構成し、凍結乾燥により濃
 縮して、2′-C-メチル-2′-チオウリジン-5′-トリホスフェート（25mg、
 33%）をビス（トリエチルアンモニウム塩）として得た。

¹H NMR（400MHz，重水） δ 8.01（d，J=7.9Hz，1H）、7.
 08（s，2H）、6.20（d，J=7.9Hz，2H）、4.36（m，2H）、4.
 14（m，2H）、3.19（q，J=7.3Hz，12H）、1.27（t，J=7.
 3Hz，20H）。

³¹P NMR（162MHz，重水） δ -8.81（d，J=20.6Hz）、-13.
 70（d，J=19.9Hz）、-24.82（t，J=20.6Hz）。

HRMS C₁₀H₁₇N₂O₁₄P₃S [M-H⁺]；計算値：512.95287、
 実測値：512.95406。

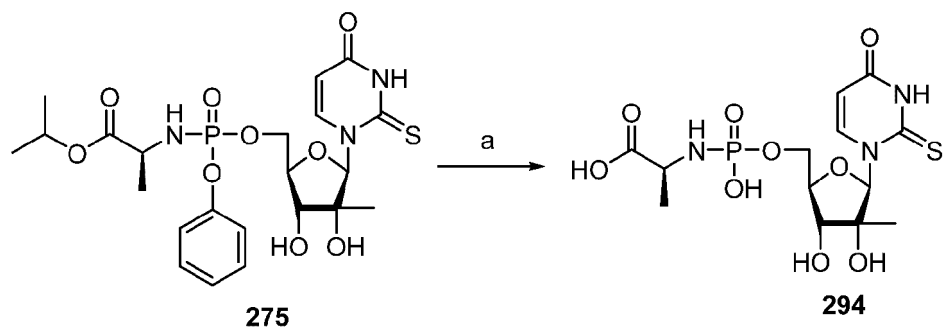
【0983】

[実施例104]

ヌクレオチドアラニルホスフェートの合成

【0984】

【化349】



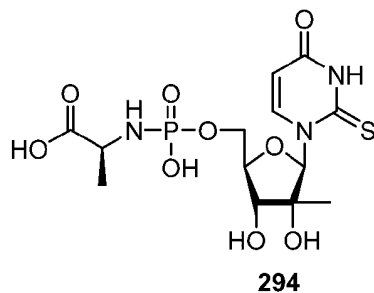
試薬および条件：a) Et₃N、H₂O、37℃

【0985】

[実施例105]

【0986】

【化 3 5 0】



【0 9 8 7】

10

親ヌクレオチド、5'-ホスホルアミデート (0.1 mmol) を、室温にて丸底フラスコ内のトリエチルアミン (5 mL) および蒸留水 (5 mL) 中に懸濁させた。反応混合物を 37°C にて 24 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。粗残留物を、2-プロパノール、水、アンモニア (8:1:1) で溶出するシリカ上で精製した。所望生成物を含有する画分をプールし、減圧下で濃縮して、揮発物の大部分を除去した。残った水溶液をバイアルに移し、次いでドライアイス/アセトン浴中で凍結させた。次いで、物質を凍結乾燥して、所望の生成物を白色固体として得た。

【0 9 8 8】

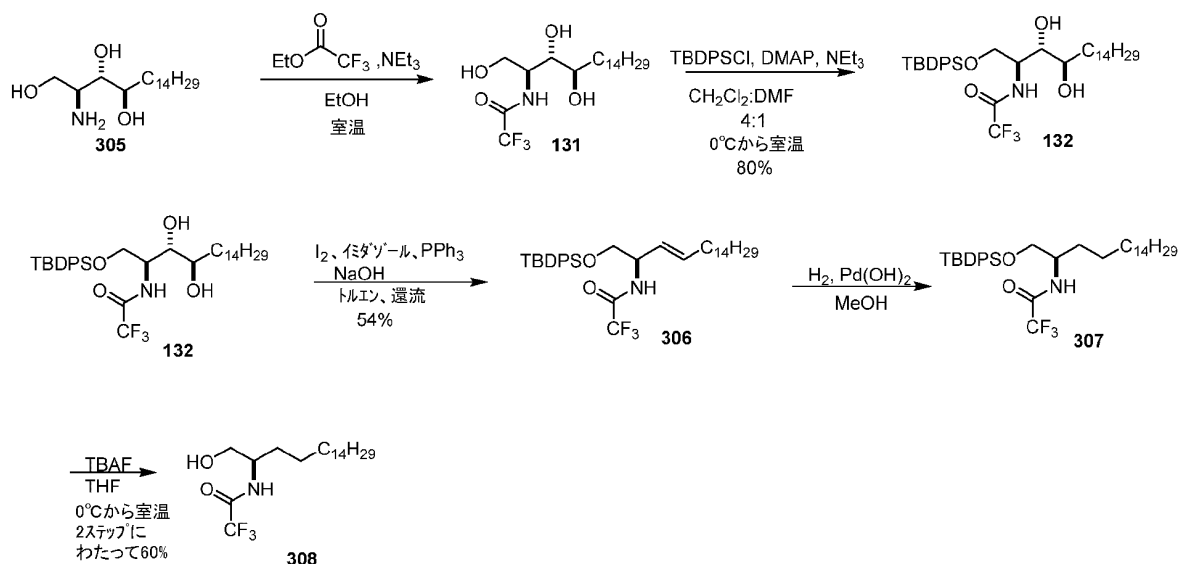
[実施例 106]

(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1-ヒドロキシオクタデカン-2-イル)アセトアミドの合成

20

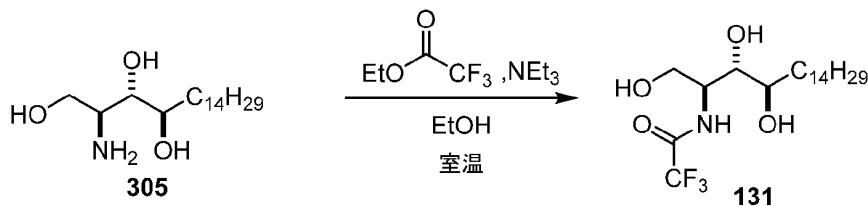
【0 9 8 9】

【化 3 5 1】



30

40



【0 9 9 0】

フィトスフィンゴシン (15.75 mmol) を EtOH に溶解し (0.5 M)、トリフルオロ酢酸エチル (15.75 mmol) を滴下添加した。次に、NEt₃ (24.4

50

1 mmol) を添加し、反応混合物を終夜撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を EtOAc およびブラインに溶かし、洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗物質は白色粉末であり、さらに精製することなく次のステップにおいて使用するには十分良好であった。

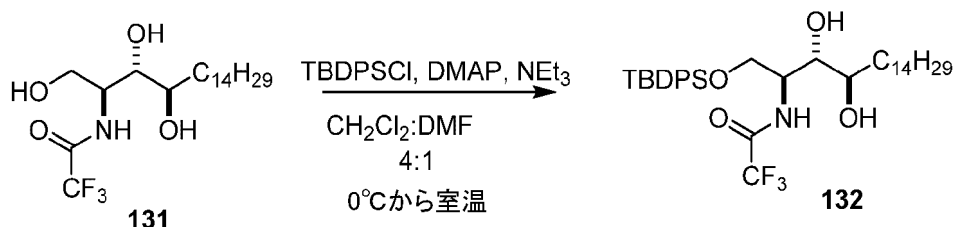
特性決定は文献：Synthesis、2011、867 と一致した。

【0991】

[実施例 107]

【0992】

【化 352】



10

【0993】

第一級アルコール (15.75 mmol)、DMAP (1.575 mmol) および NEt₃ (39.4 mmol) を CH₂Cl₂ および DMF の混合物に溶解し (0.18 M)、0°C に冷却した。TBDPSCI (19.69 mmol) を滴下添加し、次いで溶液を室温に加温し、終夜撹拌した。

20

【0994】

NH₄Cl 溶液を添加してクエンチした。反応混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水 (×2) で洗浄して DMF を除去した。次いで、これを乾燥し、濃縮した。カラムを 10–20% EtOAc/Hex で実行して、混合物を精製した。

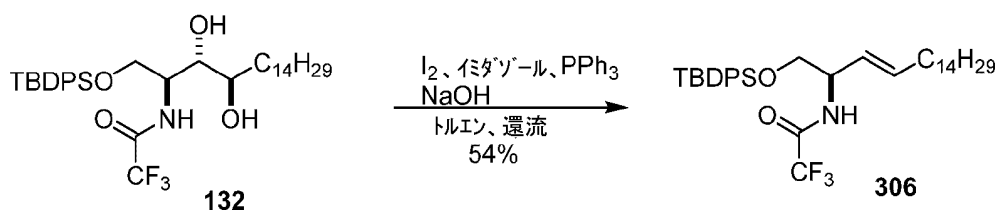
特性決定は文献：Synthesis、2011、867 と一致した。

【0995】

[実施例 108]

【0996】

【化 353】



30

【0997】

ジオール (12.58 mmol)、トリフェニルホスフィン (50.3 mmol) およびイミダゾール (50.03 mmol) をトルエンに溶解し、再加熱して還流させた。次いで、ヨウ素 (37.7 mmol) をゆっくりと添加し、反応混合物を撹拌還流し続けた。3 時間後、これを室温に冷却し、1 当量のヨウ素 (12.58 mmol) を添加し、続いて 8 当量の 1.5 M NaOH (100.64 mmol) を添加した。反応混合物を全ての固体が溶解するまで撹拌した。水層を分液漏斗内で除去し、有機層を Na₂S₂O₃ 溶液で洗浄し、次いで NaHCO₃ 溶液で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。これを乾燥し、濃縮した。カラムを 0–20% EtOAc/Hex で実行して混合物を精製し、シスおよびトランスの混合物を得たが、次のステップに持ち込んだ。

40

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.64 (ddt, J = 7.8, 3.8, 1.7 Hz, 4H)、7.51–7.35 (m, 6H)、6.68 (dd, J = 16.0, 8.2 Hz, 1H)、5.6–5.40 (m, 2H)、4.57–4.46 (m, 1H)、3.84–3.62 (m, 2H)、2.04 (q, J = 7.0 Hz, 1H)、1.28–1.21 (m, 24H)、1.15–0.98 (m, 9H)、0.90

50

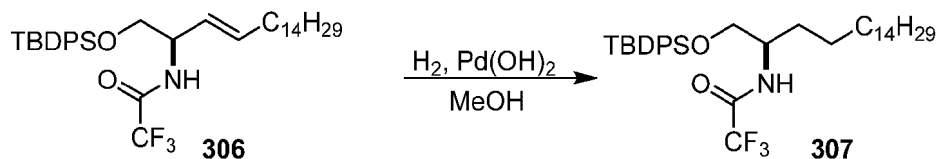
(t, J = 6.8 Hz, 3H)。
HRMS: 617.38759。

【0998】

[実施例109]

【0999】

【化354】



10

【1000】

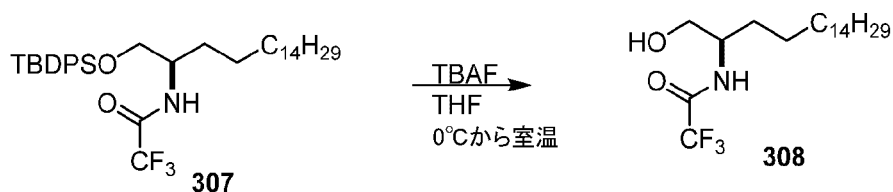
アルケン (2.91 mmol) を MeOH に溶解し (0.1 M)、Pd(OH)₂/C (0.146 mmol) を添加した。Parr 水素化装置を 40 psi にて使用した。パラジウム触媒をセライトに通して慎重に濾別し、EtOAc ですすいだ。粗物質を次のステップにおいて使用し、定量的収率を得た。

【1001】

[実施例110]

【1002】

【化355】



20

【1003】

シリルエーテルを THF に溶解し、0°C に冷却し、次いで TBAF を滴下添加した。1 時間攪拌した後、これを室温に加温した。2 時間後、NH₄Cl 溶液を添加し、これを EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。カラムを 10–50% EtOAc/Hex で実行した。

30

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.60 (tt, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H)、7.48–7.33 (m, 4H)、3.73–3.61 (m, 1H)、1.24 (d, J = 3.5 Hz, 18H)、1.05 (s, 6H)、0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。HRMS: 381.28546。

【1004】

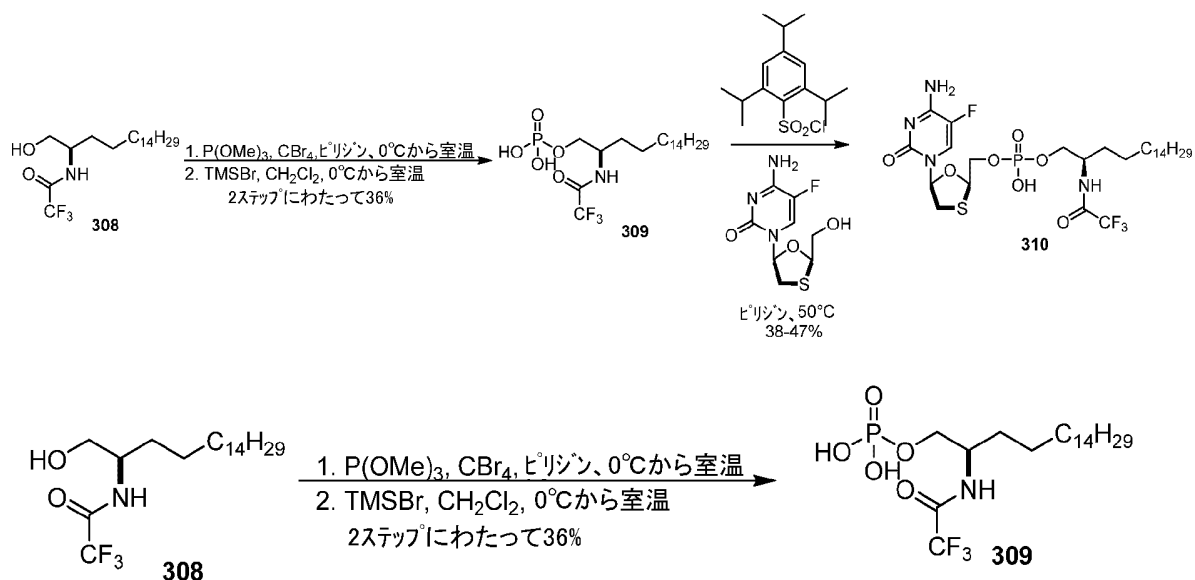
[実施例111]

2-アミノオクタデシル-FTC-5'-モノホスフェートコンジュゲートの合成

【1005】

40

【化 3 5 6】



10

【1006】

ステップ1:

アルコール (0.604 mmol) をピリジンに溶解し (0.1 M)、 $0^\circ C$ に冷却し、次いで CBr_4 (0.755 mmol) を添加し、続いて $P(OMe)_3$ (0.845 mmol) を1時間かけて滴下添加した。添加が完了したら、混合物を $0^\circ C$ にて1時間攪拌し、次いで室温に加温した。クエンチするために水を添加し、溶媒を真空中で除去した。残留物を EtOAc に溶解し、3% HCl ($\times 2$) で洗浄し、次いで $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。不良のエマルジョンが、特に $NaHCO_3$ 溶液で洗浄した後に発生した。次いで、これを乾燥し、濃縮した。反応が完了しなかったために若干の出発物質が存在しているのでカラムを実行することもできたが、粗物質を次のステップに持ち込んだ。ホスフェート形成を 31P NMR および 1H NMR により確認した。

20

1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、4.10 (dq, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 3H)、3.76 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 6H)、1.67–1.56 (m, 2H)、1.23–1.18 (m, 28H)、0.91–0.76 (m, 3H)。

30

HRMS: 489.28309。

【1007】

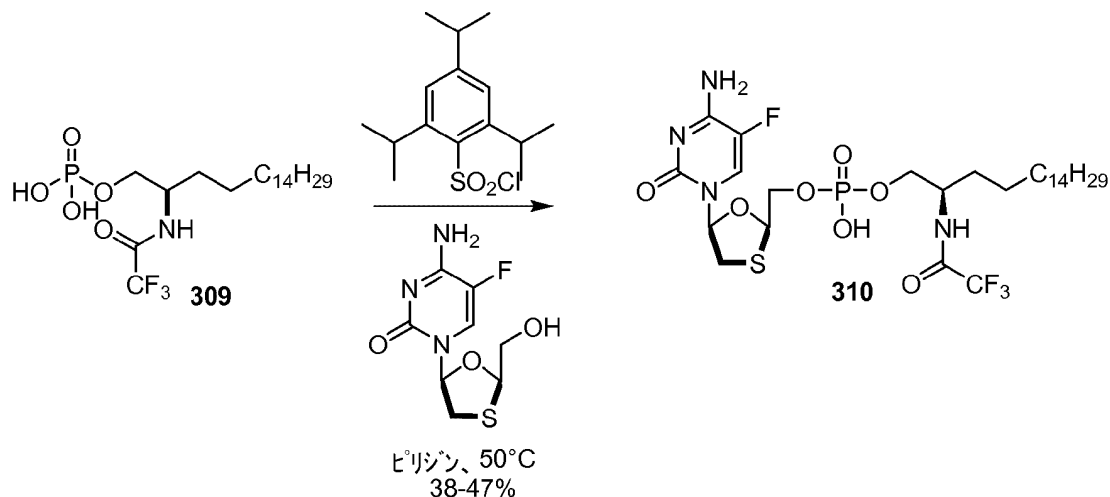
ステップ2:

リン酸ジメチル (0.291 mmol) を乾燥 CH_2Cl_2 に溶解し (0.1 M)、氷浴を用いて $0^\circ C$ に冷却し、次いで30分間にわたってシリンジポンプにより $TMSBr$ (1.454 mmol) で滴下処理した。混合物を室温に1時間加温した。これを4時間後に濃縮乾固し、次いで 3×50 mL の CH_2Cl_2 と共蒸発させた。粗残留物を氷浴中で冷却し、約1%の NH_4OH 水溶液 / THF の氷冷混合物で処理した。混合物を $4^\circ C$ にて10分間攪拌し、次いで濃縮乾固した。粗物質を 1H NMR および 31P NMR によって分析し、次いでメタノール / ACN とすり混ぜ、次いで濾過した。収集したオフホワイトの固体を乾燥アセトニトリルで洗浄した。

40

【1008】

【化 3 5 7】



10

【1 0 0 9】

FTC (0.155 mmol) およびホスフェート (0.155 mmol) をピリジンに溶解し (0.05 M)、トリシルクロリドを添加した。これを 50°C にて終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗物質を 5% - 50% MeOH / NH₄OH / CHCl₃ を用いるカラムにより精製した。

20

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.15-8.08 (m, 1H)、6.27-6.19 (m, 1H)、5.37 (t, J=4.0 Hz, 1H)、4.19-4.10 (m, 1H)、4.07 (td, J=7.7, 5.5, 3.1 Hz, 1H)、3.96-3.83 (m, 2H)、3.29 (s, 1H)、1.58-1.50 (m, 1H)、1.26-1.18 (m, 28H)、0.92-0.83 (m, 3H)。

HRMS: 690.28392。

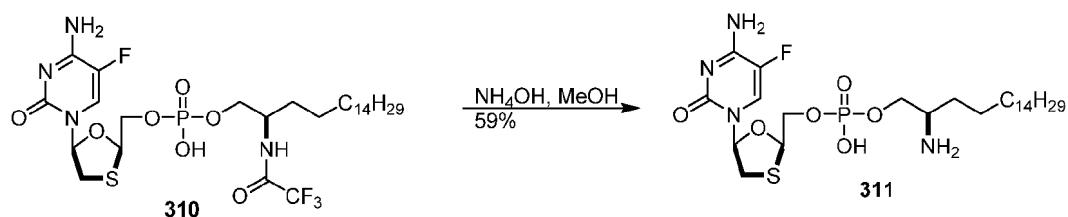
【1 0 1 0】

[実施例 1 1 2]

【1 0 1 1】

【化 3 5 8】

30



【1 0 1 2】

ホスフェートを、圧力チューブ内の MeOH (0.05 M) および NH₄OH に溶解し、40°C にて終夜攪拌した。この反応物は非常に反応しにくく、24 時間後に反応が完了していないことが 2 回以上あった。それらの場合、これをさらに 24 時間再度反応に供した。

40

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.10 (t, J=6.0 Hz, 1H)、6.24 (q, J=5.4 Hz, 1H)、5.49-5.42 (m, 1H)、5.38 (dt, J=9.2, 4.1 Hz, 1H)、4.26-4.10 (m, 2H)、4.07 (q, J=5.0, 4.6 Hz, 1H)、3.95-3.82 (m, 1H)、3.48 (dt, J=9.5, 4.6 Hz, 1H)、3.32 (d, J=3.6 Hz, 2H)、3.17 (dddd, J=12.3, 7.7, 4.3 Hz, 1H)、1.61 (dt, J=13.0, 7.2 Hz, 2H)、1.25 (d, J=9.1 Hz, 28H)、0.87 (t, J=5.7, 4.8 Hz, 3H)。

50

HRMS: 594.30162。

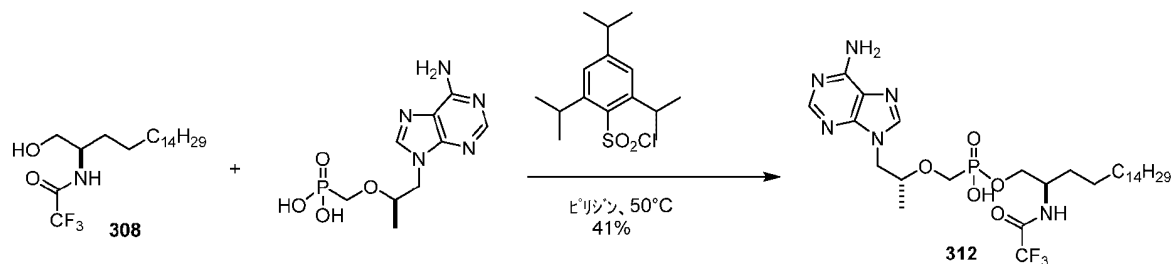
【1013】

[実施例113]

2-アミノ-オクタデシル-テノヒビル-5'-モノホスフェートコンジュゲートの合成

【1014】

【化359】



【1015】

テノヒビル (0.149 mmol) およびアルコール (0.149 mmol) をピリジンに溶解し (0.05 M)、トリシルクロリド (0.448 mmol) を添加した。これを 50 °C にて終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗物質を、5 % - 50 % MeOH / NH₄OH / CHCl₃ を用いるカラムにより精製した。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.3 (s, 1H)、8.2 (s, 1H)、4.4 - 3.2 (m, 8H)、1.6 (m, 2H)、1.4 - 1.1 (m, 3H)、0.9 (t, 3H)。HRMS: 650.35324。

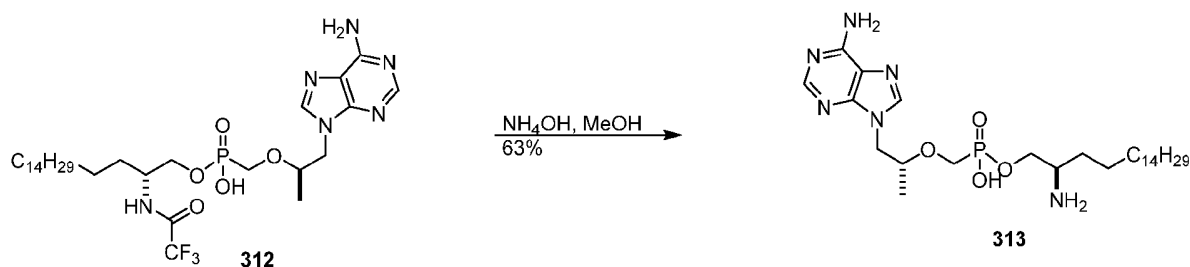
20

【1016】

[実施例114]

【1017】

【化360】



【1018】

ホスフェートを、圧力チューブ内の MeOH (0.05 M) および NH₄OH に溶解し、40 °C にて終夜攪拌した。この反応物は非常に反応しにくく、24 時間後に反応が完了していないことが 2 回以上あった。それらの場合、これをさらに 24 時間再度反応に供した。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、8.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、4.5 - 3.2 (m, 10H)、1.63 - 1.52 (m, 2H)、1.4 - 1.0 (m, 31H)、0.87 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

HRMS: 554.37094。

40

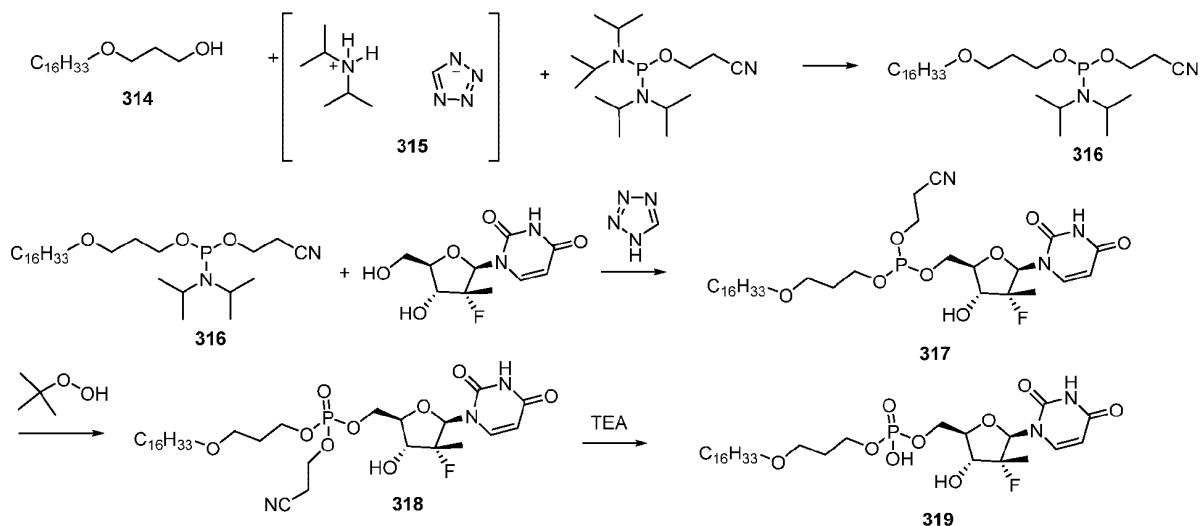
【1019】

[実施例115]

2'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-HDP-モノホスフェートコンジュゲートの合成

【1020】

【化 3 6 1】



【1 0 2 1】

化合物 3 1 4 は、文献の手順 (Bioorganic & Medicinal Chemistry 20 (2012) 3658-3665) に従って調製した。

【1 0 2 2】

化合物 3 1 5 :

1 H-テトラゾール (0.415 g、5.92 mmol) のエーテル 25 ml およびアセトニトリル 10 ml 中溶液に、ジイソプロピルアミン (0.93 ml、0.726 g、7.03 mmol) を添加した。沈殿物を濾別し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、ジイソプロピルアンモニウムテトラゾリドを得た。

【1 0 2 3】

化合物 3 1 6 :

3-(ヘキサデシルオキシ)プロパン-1-オール (0.301 g、1.00 mmol) およびジイソプロピルアンモニウムテトラゾリド (0.115 g、0.67 mmol) を、DCM-AcCN 混合物 (10:10) と 3 回共蒸発させた。乾燥した混合物を 7 ml の DCM に溶解し、3-(ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスフィノ)オキシプロパンニトリル (0.673 ml、2.120 mmol) を添加した。室温にて 1 時間攪拌した後、1 ml のメタノールを添加し、15 分間攪拌した。次いで、反応物を真空下で濃縮し；EtOAc 中 10% TEA 溶液 (100 ml) で希釈し、10% NaHCO₃ 溶液 (2×50 ml) および水 (2×50 ml) で洗浄し；無水 MgSO₄ で脱水し；濾別し、蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン:EtOAc:TEA (10:4:0.5) を用いるカラムクロマトグラフィーで精製した。

¹H-NMR: 3.89-3.54 (m, 6H); 3.49 (t, 2H, J=6.4 Hz); 3.39 (t, 2H, J=6.4 Hz); 2.63 (dt, 2H, J=1.6, 6.4 Hz); 1.89-1.83 (m, 1H); 1.57-1.51 (m, 1H); 1.24 (s, 24H); 1.19-1.16 (m, 16H); 0.87 (t, 3H, J=6.4 Hz)。

【1 0 2 4】

化合物 3 1 7、3 1 8、3 1 9 :

アミドホスファイト (化合物 3) (0.114 g、0.228 mmol) および 1-(2R, 3R, 4R, 5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン (0.065 g、0.248 mmol) を、無水 DCM (4×10 ml) と共蒸発させることにより乾燥し、4 ml の DCM に溶解し、3% 1 H-テトラゾールのアセトニトリル中溶液 (0.75 ml、0.320 mmol) を添加した。室温にて 1 時間攪拌した

10

20

30

40

50

後、tert-ブチルペルオキシドの5.5M溶液(0.25ml、1.359mmol)を添加した。40分後、溶媒を蒸発させ、反応混合物をトルエンに溶解し、1mlのTEAを添加した。これを5時間攪拌した。全ての溶媒を蒸発させ、トルエン(2×2ml)と共蒸発させた。粗物質をカラムクロマトグラフィーで精製して、CHCl₃から出発し、CHCl₃:MeOH:NH₄OH(75:25:5)でゆっくりと極性を増加させて、化合物319を得た。

¹H-NMR:(CDCl₃-CD₃OD, 3:1) 1.024(t, 3H, 6.4Hz); 1.35-1.49(m, 27H); 1.55(d, 2H, 6.0Hz); 1.63-1.70(m, 2H); 2.011-2.067(m, 2H); 3.47-3.49(m, 2H); 3.54(q; 2H, J=4.8Hz); 3.65-3.70(m, 2H); 4.07-4.20(m, 3H); 4.23-4.42(m, 2H); 5.99(d, 1H, J=8.4Hz); 6.32(dd, 1H, J=19.2, 5.2Hz); 8.125(t, 1H, J=8.0Hz)。

³¹P-NMR:(CDCl₃-CD₃OD, 3:1) 17.95 ppm。

HRMS: 623.34722。

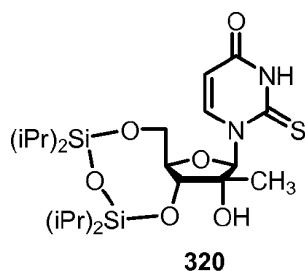
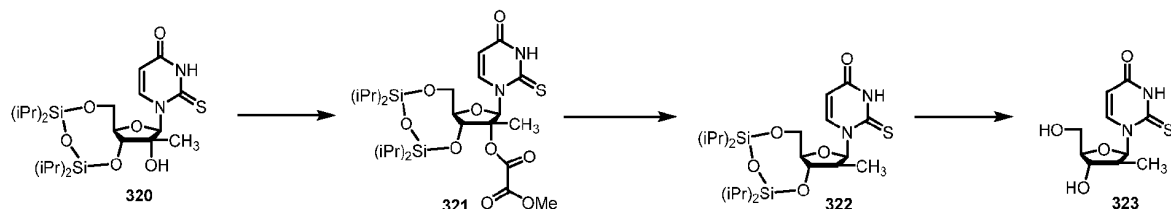
【1025】

[実施例116]

2'-デオキシ-2'-ベーターメチル-2-チオウリジンの合成

【1026】

【化362】



【1027】

ヌクレオシド(4.15g、15.13mmol)を、ピリジンに溶解し、揮発物を回転蒸発により除去する(3×50mL)ことにより、残留水を共沸させることによって乾燥した。残留物を窒素下で0℃にてピリジン(200mL)に攪拌しながら溶解し、1,3-ジクロロ-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン(5.81mL、18.2mmol)を5分間かけてシリンジにより滴下添加した。混合物を室温に加熱し、16時間攪拌した。次いで、混合物を回転蒸発により濃縮し、CH₂Cl₂(500mL)に溶かした。溶液を飽和NaHCO₃水溶液(2×500mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して、12gの粗物質を得た。混合物をCH₂Cl₂に溶かし、Combiflash上でのフラッシュクロマトグラフィー(120gのカラム、ヘキサン中5から30%のEtOAcの勾配)により、320(6.55g、84%)を白色粉末状固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.29(br s, 1H)、7.81(d, J=8.2Hz, 1H)、6.87(br s, 1H)、5.97(d, J=8.1Hz, 1H)、4.24(d, J=13.6Hz, 1H)、4.10(dd, J=9.1Hz, 2.6Hz, 1H)、4.02(dd, J=13.6Hz, 2.8Hz, 1H)

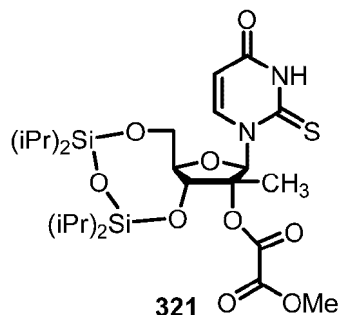
、3.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H)、1.33 (s, 3H)、1.14–1.05 (m, 28H)。

【1028】

[実施例117]

【1029】

【化363】



10

【1030】

窒素下室温の320 (6.25 g、12.09 mmol) および4-DMAP (2.95 g、24.19 mmol) のアセトニトリル (121 mL) 中攪拌溶液に、メチル-2-クロロ-2-オキソアセテート (1.67 mL、18.14 mmol) をシリンジにより滴下添加した。混合物を室温にて2時間攪拌し、次いでEtOAc (600 mL) で希釈した。この有機溶液を飽和NaHCO₃水溶液、水およびブライン (各1×120 mL) で順次洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。得られた粗製物を高真空中で終夜乾燥して、321 (7.60 g) を淡黄色固体として得た。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持ち込んだ。

20

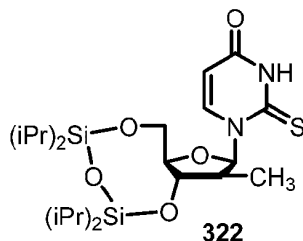
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz)、7.12 (s, 1H)、5.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、4.25–4.18 (m, 2H)、4.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、4.02 (dd, $J = 13.7$ Hz, 2.8 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、1.86 (s, 3H)、1.15–0.90 (m, 28H)。

【1031】

[実施例118]

【1032】

【化364】



40

【1033】

窒素下で還流させた粗製の321 (7.60 g) および水素化トリブチルスズ (4.89 mL、18.14 mmol) のトルエン (216 mL) 中攪拌溶液に、固体AIBN (0.397 g、2.42 mmol) を全て一度に添加した。混合物を2時間加熱還流し、次いで室温に冷却した。揮発物を回転蒸発により除去し、粗残留物を少量のPhMeに溶かした。Combiflash上でのフラッシュクロマトグラフィー (120 gのカラム、ヘキサン中1から30%のEtOAcの勾配) により、322 (5.30 g、収率約79%) を純度約90%の白色固体 (残部はトリブチルスズ残留物) として得た。NMR分析は、C₂'位での10:1のβ:α drを示した。このほとんど純粋な生成物の全体をさらに精製することなく次のステップに持ち込んだ。

50

主異性体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (br s, 1H)、7.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.01 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、5.96 (dd, $J=8.0$ Hz, 2.1 Hz, 1H)、4.17 (d, $J=13.2$ Hz, 1H)、4.03 (dd, $J=13.5$ Hz, 2.8 Hz, 1H)、3.98 (t, $J=9.6$ Hz, 1H)、3.78 (ddd, $J=8.8$ Hz, 2.8 Hz, 1.0 Hz)、2.74 (m, 1H)、1.15–0.95 (m, 3H)。副異性体のシグナルも ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) で見られた。 δ 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、4.38 (dd, $J=9.1$ Hz, 7.5 Hz, 1H)、4.24 (d, $J=12.9$ Hz, 1H)、2.53 (m, 1H)。

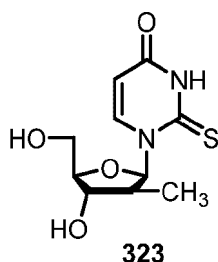
【1034】

[実施例119]

【1035】

【化365】

10



20

【1036】

窒素下0℃の322 (5.30 g、10.58 mmol) のTHF (106 mL) 中攪拌溶液に、TBAPFの溶液 (THF中1.0 M、21.17 mL) をシリンジにより滴下添加した。混合物を室温にし、2時間攪拌した。揮発物を回転蒸発により除去して、粗製の黄色油状物を得た。物質をEtOAcに溶かし、Combiflash上でのフラッシュクロマトグラフィー (330 gのカラム、DCM中0から5%のMeOHの勾配) により、2.8 gのほとんど精製された物質を白色固体として得た。この物質をメタノールに溶解し、セライト上に固定化し、次いで10% w/wのKF/シリカのカラムの頂部に装填した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc中10% MeOH) により、323 (3ステップにわたって1.96 g、収率63%) を白色固体として得た。 ^1H NMR分析は、 C_2' 位での13:1の β : α drを示した (メチル二重線の積分)。主異性体 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.04 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、5.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、3.93 (dd, $J=12.2$ Hz, 2.1 Hz, 1H)、3.89 (t, $J=8.2$ Hz, 1H)、2.64 (m, 1H)、0.99 (d, 7.1 Hz, 3H)。ES+APCI (70 eV) m/z : $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$ 302.9。

【1037】

[実施例120]

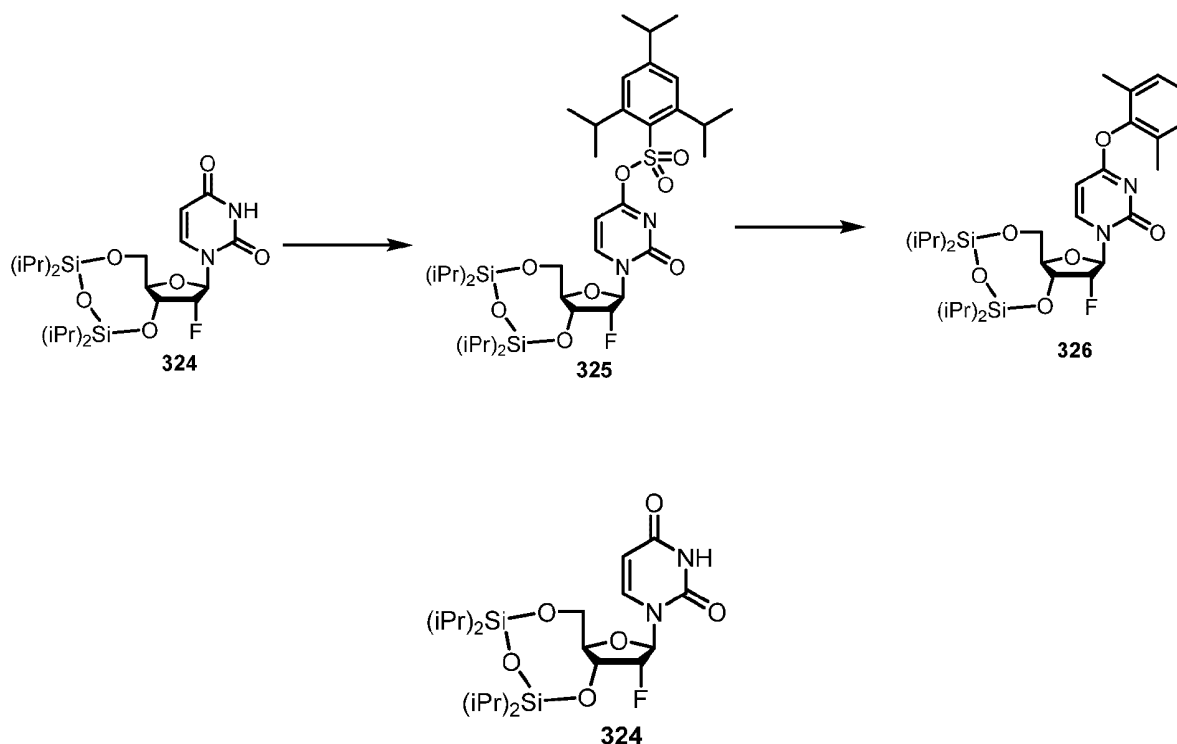
2'-デオキシ-2'-フルオロ-2-チオウリジンの合成

【1038】

30

40

【化 3 6 6】



10

20

【1 0 3 9】

2'-デオキシ-2'-フルオロウリジン (4.92 g、20.0 mmol) を、ピリジンに溶解し、揮発物を回転蒸発により除去する (3 × 50 mL) ことにより、残留水を共沸させることによって乾燥した。残留物を窒素下で 0℃ にてピリジン (100 mL) に攪拌しながら溶解し、1,3-ジクロロ-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン (7.68 mL、24.0 mmol) を 5 分間かけてシリンジにより滴下添加した。混合物を室温に加熱し、16 時間攪拌した。次いで、混合物を回転蒸発により濃縮し、CH₂Cl₂ (500 mL) に溶かした。溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 500 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して、324 (9.09 g、収率 93%) を NMR 分析によれば純度 > 95% の白色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (br s, 1H)、7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.90 (d, J = 16.2 Hz, 1H)、5.71 (dd, J = 8.2 Hz, 2.3 Hz, 1H)、4.90 (dd, J = 53.2 Hz, 3.4 Hz, 1H)、4.30 (ddd, J = 28.2 Hz, 9.6 Hz, 3.6 Hz, 1H)、4.29 (d, J = 14.3 Hz, 1H)、4.16 (d, J = 10.6 Hz, 1H)、4.02 (dd, J = 13.6 Hz, 2.5 Hz, 1H)、1.15–1.00 (m, 28H)。

【1 0 4 0】

[実施例 1 2 1]

【1 0 4 1】

40

Cl₃ (300 mL) に再溶解した。溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1×300 mL) およびブライン (2×300 mL) で順次洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して、粗製の赤色油状物を得た。Combiflash 上でのフラッシュクロマトグラフィー (330 g のカラム、ヘキサン中 5 から 20 % の EtOAc の勾配) により、326 (2 ステップにわたって 5.02 g、収率 85 %) をオフホワイトの固体泡状物として得た。

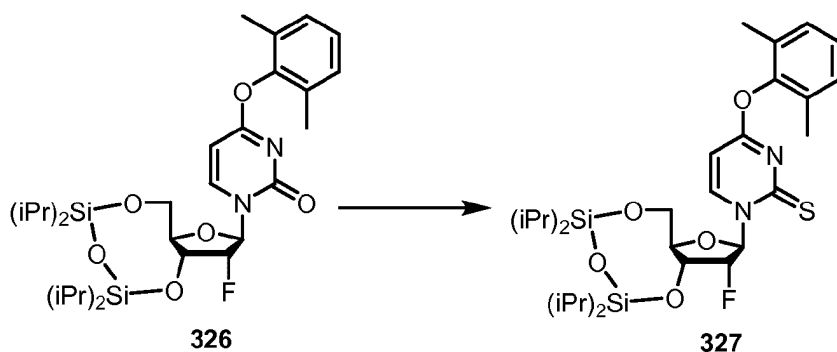
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、7.06 (s, 3H)、6.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、5.94 (d, J = 15.9 Hz, 1H)、5.02 (dd, J = 52.1 Hz, 3.1 Hz, 1H)、4.31 (d, J = 13.8 Hz, 1H)、4.32–4.18 (m, 2H)、4.03 (dd, J = 13.6 Hz, 2.0 Hz, 1H)、2.13 (s, 6H)、1.15–0.97 (m, 28H)。

【1046】

[実施例 123]

【1047】

【化 369】



【1048】

326 (4.50 g、7.59 mmol) の PhMe (76 mL) 中溶液を窒素下で攪拌しているところに、ローソン試薬 (4.61 g、11.39 mmol) を固体として全て一度に添加した。混合物を窒素下で攪拌しながら 2 時間還流させ、次いで室温に冷却した。混合物をセライトに通して濾過し、パッドを PhMe (2×30 mL) ですすいだ。合わせた濾液を回転蒸発により濃縮し、粗残留物を CH₂Cl₂ に溶かし、Combiflash 上でのフラッシュクロマトグラフィー (120 g のカラム、ヘキサン中 1 から 15 % の EtOAc の勾配) により、327 (2.80 g、収率 55 %) を綿毛状黄色固体として、¹H NMR 分析により測定したところ純度約 90 % で得た。

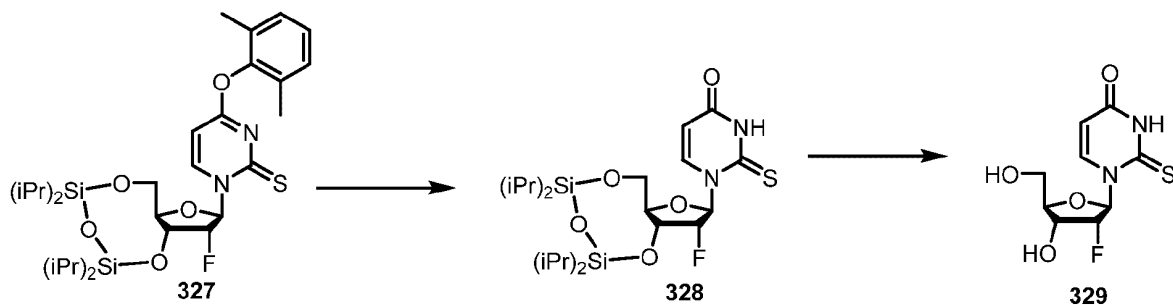
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.08 (s, 3H)、6.57 (d, J = 14.6 Hz, 1H)、6.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、5.23 (dd, J = 51.3 Hz, 3.4 Hz, 1H)、4.35–4.25 (m, 2H)、4.16 (ddd, J = 29.4 Hz, 10.3 Hz, 3.9 Hz, 1H)、4.03 (dd, J = 13.8 Hz, 2.5 Hz, 1H)、2.14 (s, 6H)、1.15–0.95 (m, 28H)。

【1049】

[実施例 124]

【1050】

【化 3 7 0】



10

【1 0 5 1】

窒素下室温の327 (2.70 g、4.43 mmol) のMeCN (44 mL) 中攪拌溶液に、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (1.67 mL、13.3 mmol) および (Z)-2-ニトロベンズアルデヒドオキシム (2.21 g、13.3 mmol) のMeCN (44 mL) 中溶液を5分間かけてシリンジにより滴下添加した。混合物を20時間攪拌し、次いでCHCl₃ (450 mL) で希釈した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (1×450 mL) およびブライン (1×450 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮した。Combiflash上でのフラッシュクロマトグラフィー (40 gのカラム、ヘキサン中1から25%のEtOAcの勾配) により、328およびニトロベンズアルデヒドオキシムの分離不能な混合物 (NMRによれば約5 : 3のモル比) を黄色油状物として得た。この生成物の全体をさらに精製することなく次のステップに持ち込んだ。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (br s, 1H)、8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.47 (d, J = 14.6 Hz, 1H)、5.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.03 (dd, J = 51.8 Hz, 3.4 Hz, 1H)、4.32 (d, J = 13.7 Hz, 1H)、4.24 (dt, J = 9.8 Hz, 1.8 Hz, 1H)、4.16 (ddd, J = 28.0 Hz, 9.7 Hz, 3.3 Hz, 1H)、4.02 (dd, J = 13.7 Hz, 2.3 Hz, 1H)、1.15–0.95 (m, 28H)。

【1 0 5 2】

窒素下0℃の328のTHF (44 mL) 中攪拌溶液に、TBAFの溶液 (8.86 mL、THF中1.0 M、8.86 mmol) を5分間かけてシリンジにより滴下添加した。混合物を室温に加熱し、1時間攪拌した。混合物を回転蒸発により濃縮し、粗残留物をEtOAcに溶かし、Combiflash上でのフラッシュクロマトグラフィー (80 gのカラム、EtOAc中10% MeOH) により、バルク不純物を除去して、1.8 gの不純生成物を得た。混合物をMeOHに再溶解し、セライト上に固定化した。2回目のCombiflash上でのフラッシュクロマトグラフィーカラム (80 g、EtOAc中1から10%のMeOHの勾配) により、329 (2ステップにわたって0.940 g、収率81%) を白色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H)、5.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.03 (dd, J = 52.0 Hz, 4.0 Hz, 1H)、4.24 (ddd, J = 24.2 Hz, 9.0 Hz, 4.1 Hz, 1H)、4.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、4.03 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、3.81 (dd, J = 12.6 Hz, 2.2 Hz, 1H)。

40

ES+APCI (70 eV) m/z : [M+H]⁺ 263.0。

【1 0 5 3】

[実施例125]

α-ボラノトリホスフェート類似体の合成

【1 0 5 4】

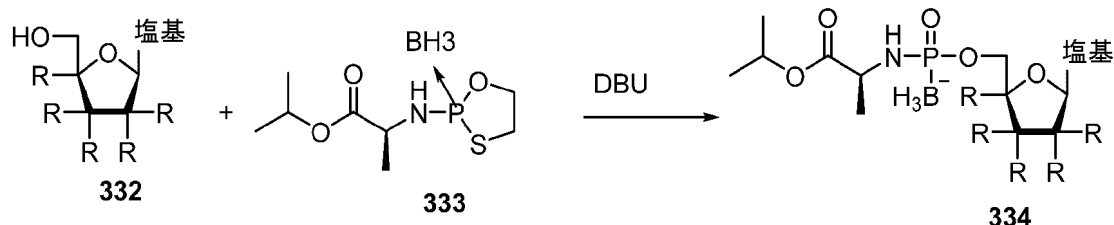
50

330 $\longrightarrow$ 331

変換のためのヌクレオシドを真空オープン内で60℃にて終夜乾燥した。乾燥したヌクレオシドを、アルゴン雰囲気下で乾燥フラスコ内の乾燥THF中に懸濁させた。次いで、懸濁液を2-クロロ-4H-1, 2, 3-ベンゾジオキサホスホリン-4-オンおよびトリブチルアミンで処理した。出発物質の消費後、DMFおよびトリブチルアミン中の0.5Mトリブチルアンモニウムピロホスフェート溶液を添加した。次に、THF中の2.0Mジメチルスルフィドボラン錯体を添加した。反応混合物をトリエチルアミン/水(3:2)混合物でクエンチした。所望の生成物を、重炭酸トリエチルアンモニウム溶液で溶出するDEAEカラム上で精製した。

ヌクレオチドアミノ酸ボラノホスホルアミデート類似体の合成

【化 3 7 2】

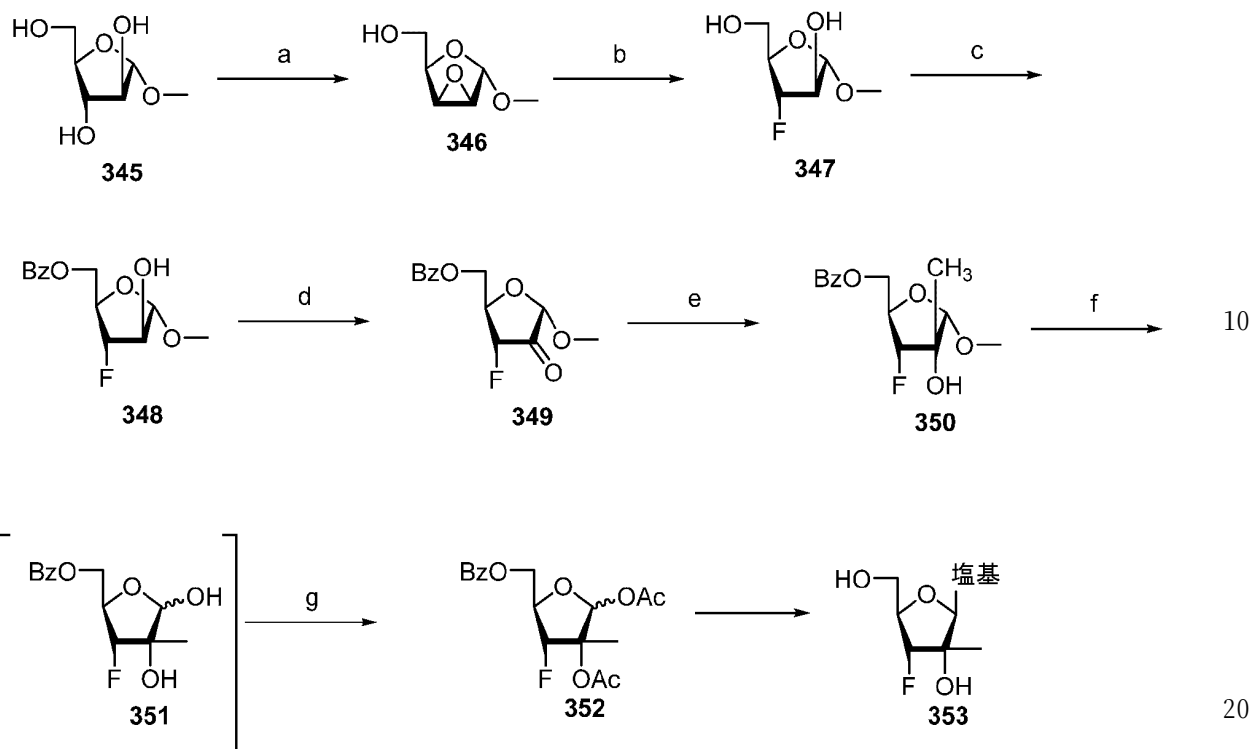


L-アラニンイソプロピルエステル塩酸塩 (0.5 mmol) を、アルゴン雰囲気下で乾燥フラスコ内の乾燥DCM中に懸濁させ、DIPEA (1 mmol) で処理した。透明溶液が形成された後、2-クロロ-1, 3, 2-オキサチアホスホラン 333 (0.55 mmol) を添加した。室温にて30分間攪拌した後、ボランジメチルスルフィド錯体 (2.5 mmol) を添加した。反応物をさらに30分間攪拌した。次に、乾燥アセトニトリル中のヌクレオシド (0.4 mmol) およびDBU (1.5-5 当量) を反応物に添加した。反応物を、攪拌しながらトリエチルアミン/水 (1:1 v/v) で15分間クエンチした。次いで、溶媒を減圧下で減少させた。次いで、残留物をエタノール (3 × 15 mL) と共蒸発させた。所望の生成物を、0.5% トリエチルアミンを含有するDCM中メタノール (3-15%) で溶出するシリカ上で精製した。

3'-フルオロ-2'-置換リボヌクレオシド類似体の合成

【 1 0 6 0 】

【化 3 7 3】

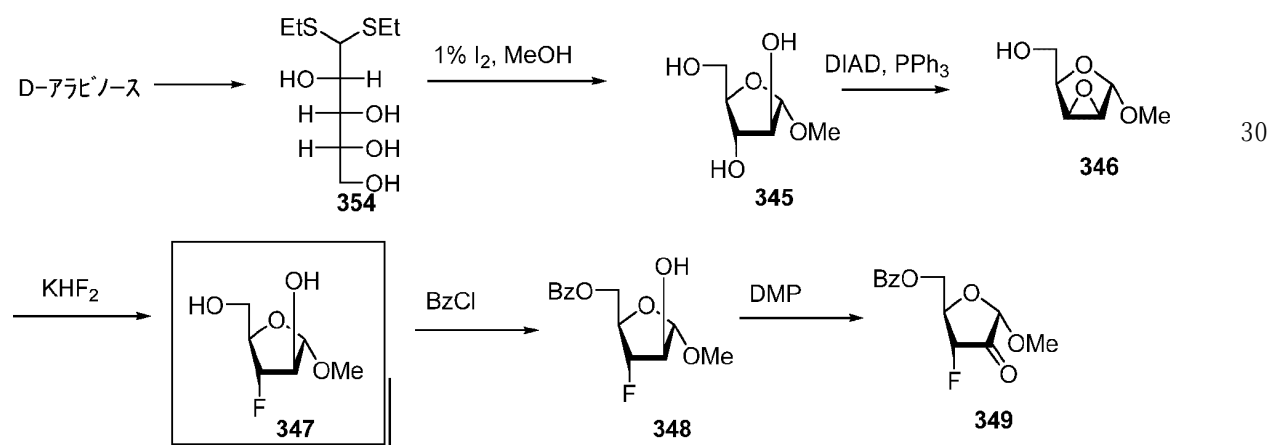


【1 0 6 1】

[実施例 1 2 8]

【1 0 6 2】

【化 3 7 4】



【1 0 6 3】

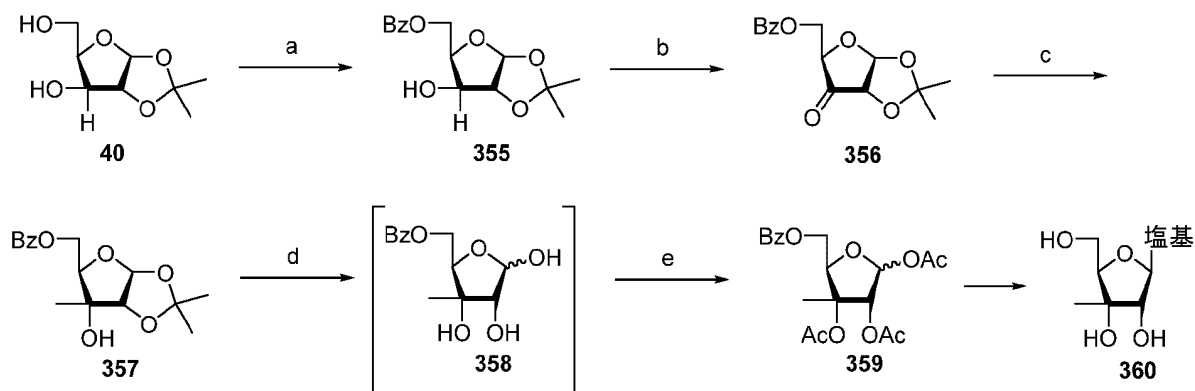
[実施例 1 2 9]

3'-置換リボヌクレオシド類似体の合成

【1 0 6 4】

40

【化 3 7 5】

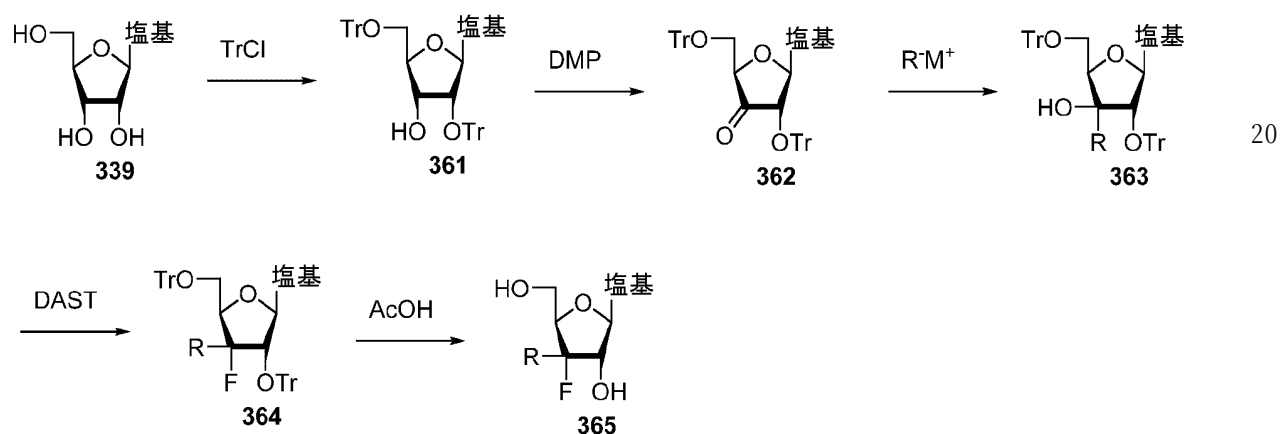


【1 0 6 5】

[実施例 1 3 0]

【1 0 6 6】

【化 3 7 6】

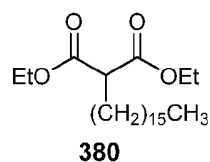


【1 0 6 7】

[実施例 1 3 1]

【1 0 6 8】

【化 3 7 7】



【1 0 6 9】

エタノール中の 3.4 g のナトリウムエトキシド溶液（21 重量％）に、マロン酸ジエチル（15 g）、次いで 1-ブロモヘキサデカン（31.5 g）を滴下添加した。8 時間還流させた後、エタノールを真空中で蒸発させた。残った懸濁液を氷水（200 ml）と混合し、ジエチルエーテル（3 × 200 ml）で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、粘性油状残留物を得た。この残留物を、移動相としてヘキサン／ジエチルエーテル（12：1）を用いるカラムクロマトグラフィー（シリカ：500 g）により精製して、主化合物を得た。

【1 0 7 0】

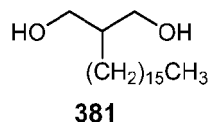
[実施例 1 3 2]

【1 0 7 1】

40

30

【化 3 7 8】



【1 0 7 2】

250 mL の丸底フラスコ内に、ジエチルエーテル（90 mL）中の水素化アルミニウムリチウム（2.503 g、66.0 mmol）があり、懸濁液を得た。この懸濁液に、ジエチル 2-ヘキサデシルマロネート（18.12 g、47.1 mmol）を滴下添加し、反応物を 6 時間還流させた。反応物を、乾燥剤として PMA および H₂SO₄ を用いて TLC により追跡した。過剰の水素化アルミニウムリチウムを 200 mL の氷水により分解した（destroyed）。150 mL の 10% H₂SO₄ を添加して、アルミニウム水和物を溶解した。反応混合物をジエチルエーテル（100 mL × 3）により抽出した。未溶解生成物を含む有機層を濾過した。収集した固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を、ヘキサン：EtOAc（3：1 から 1：1）で溶出するシリカ（100 g）カラム上で精製した。

10

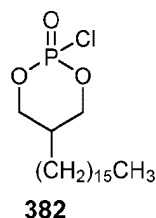
【1 0 7 3】

[実施例 1 3 3]

【1 0 7 4】

【化 3 7 9】

20



【1 0 7 5】

2-ヘキサデシルプロパン-1,3-ジオール（7.04 g、23.43 mmol）の 100 mL の DCM 中溶液に、20 mL の DCM に溶解した三塩化リン（3.59 g、23.43 mmol）を滴下添加し、続いてトリエチルアミン（6.53 mL、46.9 mmol）を滴下添加した。反応物を 1 時間還流させた。TLC 分析は、出発物質が消費され、2 つの新たなスポットが形成されたことを示した。混合物を濃縮乾固し、乾燥ジエチルエーテルに溶解し、濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物（8.85 g）を得、この粗生成物をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

30

【1 0 7 6】

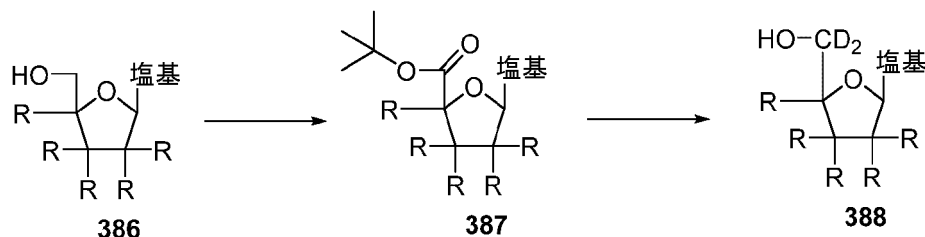
[実施例 1 3 4]

5'-重水素化ヌクレオシド類似体の合成

【1 0 7 7】

【化 3 8 0】

40



【1 0 7 8】

ヌクレオシドを塩化メチレン中に懸濁させた（40 mL、部分的に可溶性）。室温にて 30 分間攪拌した後、混合物を PDC、無水酢酸、次いで tert-ブタノールで順次処

50

理した。混合物を室温にて攪拌し続けた。T L C（D C M中5 %メタノール）およびL C M Sは、4時間の時点で少量の出発物質のみが残っていることを示した。混合物をシリカゲルのパッドに通して濾過し、このパッドを150 mLのフリット漏斗内に装填した。シリカを酢酸エチルで溶出した。収集した濾液を減圧下で濃縮した。粗製の暗色油状物を、2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルから酢酸エチルの勾配を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー（25 mm × 175 mm）により精製した。純粋な画分を収集し、濃縮して、白色ガム状物を得た。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において使用した。

【1079】

5'-保護ヌクレオシドを200プルーフエタノールに溶解し、次いで固体重水素化ホウ素ナトリウムで処理した。混合物は均一になり、次いでこれを80℃に加熱した。12時間後、白色／淡黄色沈殿物が形成された。混合物を室温に冷却した。T L C（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、氷浴を用いて0℃に冷却し、次いで酢酸（約1 mL）でゆっくりとクエンチした。透明溶液を室温に加温し、次いで酢酸エチル（30 mL）とブライン（3 mL）とに分配した。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るシリカゲルでのクロマトグラフィー（19 mm × 180 mm）により精製した。

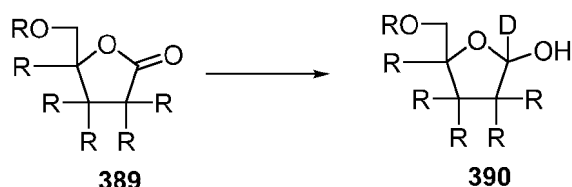
【1080】

[実施例135]

1'-重水素化ヌクレオシド類似体の合成

【1081】

【化381】



【1082】

ラクトン（0.0325 mol）をアルゴン雰囲気下の乾燥フラスコに添加し、次いで乾燥THF（250 mL）に溶解した。次いで、溶液を-78℃に冷却し、トルエン中のD I B A L-D溶液（0.065 mol）を滴下添加した。反応物を-78℃にて3-4時間攪拌した。次いで、反応物を、水（3 mL）をゆっくりと添加することでクエンチした。次いで、反応物を室温に加温しながら攪拌した。次いで、混合物を2容量のジエチルエーテルで希釈し、次いで同容量の飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液に注ぎ入れた。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン／酢酸エチルで溶出するシリカ上で精製した。

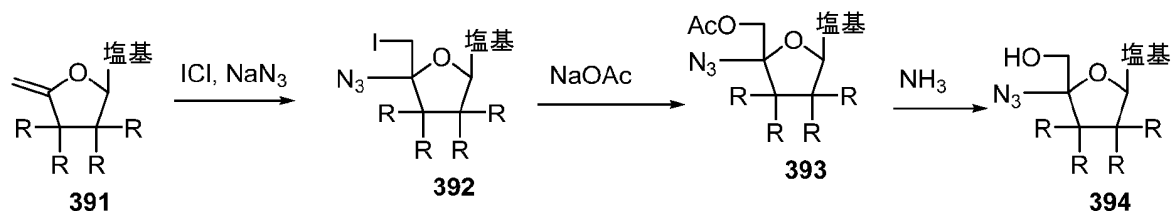
【1083】

[実施例136]

4'-置換ヌクレオシド類似体の合成

【1084】

【化382】

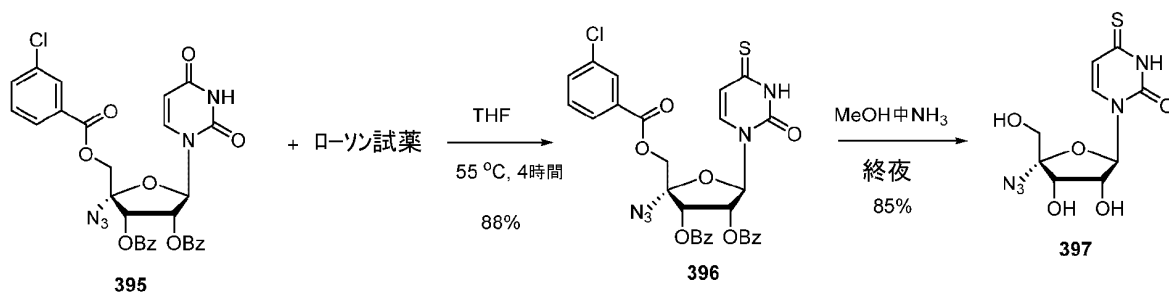


【1085】

[実施例137]

【1086】

【化383】



10

【1087】

1-(4'-アジド-5'-O-(3-クロロ)ベンゾイル-2', 3'-O-ジベンゾイル-β-D-リボフラノシル) 4-チオウラシル (396) :

ナシ型フラスコに、1-(4'-アジド-5'-O-(3-クロロ)ベンゾイル-2', 3'-O-ジベンゾイル-β-D-リボフラノシル) ウラシル (1.08 g、1.709 mmol)、ローソン試薬 (0.76 g、1.88 mmol)、THF (40 mL) を窒素雰囲気下に入れ、フラスコを55 °Cの油浴中に入れた。反応は、TLCによりモニターされ、約4時間後に完了した。次いで、混合物を回転蒸発により濃縮して、油状物を得、この油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中20-25% EtOAc) により精製して、1-(4'-アジド-5'-O-(3-クロロ)ベンゾイル-2', 3'-O-ジベンゾイル-β-D-リボフラノシル) 4-チオウラシル (1.04 g、94%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 9.51 (br s, 1 H)、8.04-7.91 (m, 5 H)、7.59-7.51 (m, 3 H)、7.41-7.30 (m, 6 H)、7.06 (d, J=7.6 Hz, 1 H)、6.40 (d, J=7.6 Hz, 1 H)、6.25 (d, J=7.6 Hz, 1 H)、5.97 (dd, J=2.4, 7.6 Hz, 1 H)、5.86 (d, J=2.4 Hz, 1 H)、4.82 (d, J=12.0 Hz, 1 H)、4.77 (d, J=12.0 Hz, 1 H)。

20

【1088】

1-(4'-アジド-β-D-リボフラノシル) 4-チオウラシル (397) :

30

0 °Cの1-(4'-アジド-5'-O-(3-クロロ)ベンゾイル-2', 3'-O-ジベンゾイル-β-D-リボフラノシル) 4-チオウラシル (1.04 g、1.605 mmol) のメタノール (32 mL) 中攪拌溶液に、メタノール性アンモニア (7 mL、MeOH中7 M) を添加した。混合物を室温に加温し、室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液：塩化メチレン中メタノール (5-8%) の段階的勾配] により精製して、純粋な1-(4'-アジド-β-D-リボフラノシル) 4-チオウラシル (410 mg、85%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ; δ 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1 H)、6.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H)、6.13 (d, J=5.2 Hz, 1 H)、4.38 (t, J=5.2 Hz, 1 H)、4.30 (d, J=5.2 Hz, 1 H)、3.67 (d, J=12.0 Hz, 1 H)、3.58 (d, J=12.0 Hz, 1 H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) ; δ 192.4、149.8、136.6、114.7、100.8、92.1、74.6、73.3、64.9。HRMS (ESI) C₉H₁₁O₅N₅NaS [M+Na]⁺ の計算値：324.0373。実測値：324.0372。

40

【1089】

[実施例138]

【1090】

10



30

40

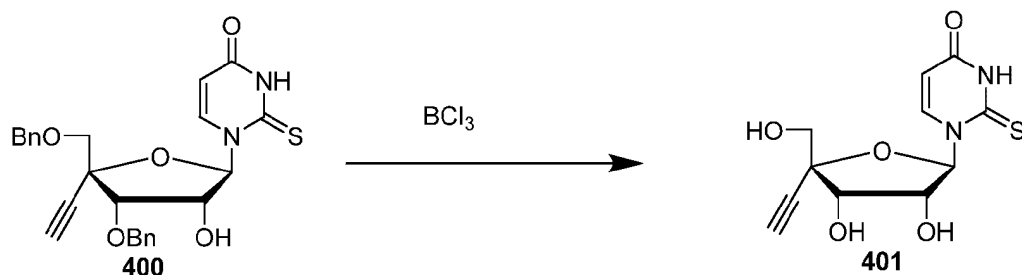
50

室温の399 (2.21 g、4.36 mmol) の1,4-ジオキサン (227 mL) および水 (38 mL) 中攪拌溶液に、1.0 M NaOH水溶液 (38 mL、38 mmol)

1) を全て一度に添加した。混合物を室温にて16時間攪拌し、AcOH (2.17 mL、38 mmol) の滴下添加により中和した。混合物を30分間攪拌し、次いで回転蒸発により濃縮した。残留物をEtOAcと水とに(各100 mL) 分配した。有機層を除去し、水層をEtOAc (1×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して、2.5 gの粗物質を得た。粗製物をDCMに溶かし、Combiflash上での自動フラッシュクロマトグラフィー(80 gのカラム、ヘキサン中5から50%のEtOAcの勾配)により、400 (1.57 g、77%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (br s, 1H)、7.91 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.45–7.30 (m, 8H)、7.20–7.15 (m, 2H)、6.72 (d, J=2.5 Hz, 1H)、5.37 (dd, J=8.2 Hz, 2.3 Hz, 1H)、4.79 (d, J=11.9 Hz, 1H)、4.70 (d, J=11.9 Hz, 1H)、4.45 (d, J=10.8 Hz, 1H)、4.41 (d, J=10.8 Hz, 1H)、4.28 (td, J=5.6 Hz, 2.6 Hz, 1H)、4.21 (d, J=5.6 Hz, 1H)、3.95 (d, J=10.6 Hz, 1H)、3.71 (d, J=10.7 Hz, 1H)、3.08 (d, J=5.7 Hz, 1H)、2.77 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 465.1 ([M+H]⁺)。 10

【1095】

【化386】



【1096】

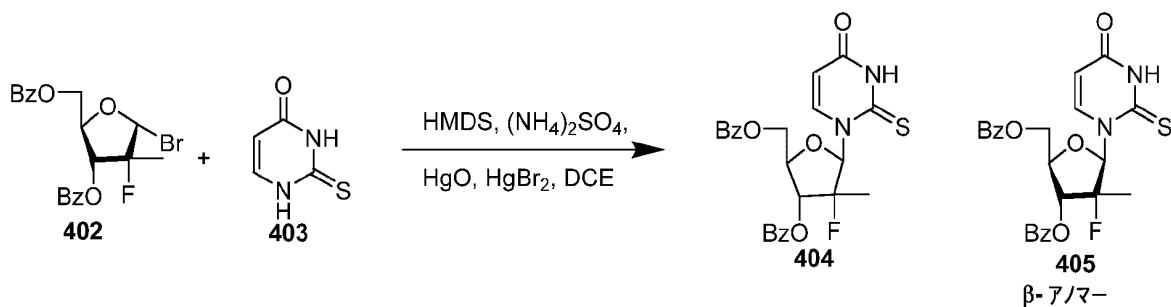
窒素下-78℃の400 (1.57 g、3.38 mmol) のDCM (68 mL) 中攪拌溶液に、BCl₃のDCM中1.0 M溶液 (16.9 mL、16.9 mmol) をシリ 30
 リンジにより滴下添加した。混合物を-78℃にて3時間攪拌し、次いで7:10 v/v
 のピリジン/MeOH混合物 (68 mL) をゆっくりと滴下添加することによりクエンチ
 した。混合物を攪拌しながら室温に加温し、回転蒸発により濃縮して、11 gの粗油状物
 を得た。粗製物を9:1 DCM:MeOHに溶かし、Combiflash上での自動
 フラッシュクロマトグラフィー (120 gのカラム、DCM中10から25%のMeOH
 の勾配) により、バルク不純物を除去した。所望生成物を含有する画分を収集し、濃縮し
 て、2 gの半純粋な生成物を得た。この粗製物をMeOHに溶かし、セライト上に固定化
 した。2回目のCombiflash上での自動フラッシュクロマトグラフィー (40 g
 のカラム、DCM中2.5から25%のMeOHの勾配) により、401 (0.622 g、
 65%) を粉末状白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H)、6.88 (d, J=3.3 Hz, 1H)、5.95 (d, J=8.1 Hz, 1H)、4.26 (d, J=6.0 Hz, 1H)、4.23 (dd, J=5.9 Hz, 3.4 Hz, 1H)、3.85 (d, J=12.2 Hz, 1H)、3.77 (d, J=12.2 Hz, 1H)、3.08 (s, 1H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 178.2、162.3、142.7、106.9、94.7、85.6、80.6、79.2、76.4、71.0、65.8。ESI-MS: m/z 285.0 ([M+H]⁺)。 40

【1097】

[実施例139]

【1098】

【化 3 8 7】



10

【1 0 9 9】

チオウラシル (3.48 g、27.2 mmol、2.2 当量) の HMDS 中攪拌懸濁液 (25.9 mL、1 M) を 10 mg の硫酸アンモニウムとともに、アルゴン下で加熱還流した。2 時間後、結果として生じた透明溶液を冷却し、濃縮して白色ペーストを得た。次いで、ブロモ糖 (5.4 g、12.35 mmol、1 当量) の DCE (40 mL) 中溶液を、2 × 10 mL の DCE 洗液でカニューレによりチオウラシルのフラスコに添加した。反応物に酸化水銀 (3.48 g、16 mmol、1.3 当量) を入れ、臭化水銀 (3.56 g、9.88 mmol、0.8 当量) を添加し、反応物に還流冷却器を取り付け、還流させた。16 時間後、冷却し、100 mL のメタノールと水との 3 : 1 混合物でクエンチした。30 分間攪拌した後、反応物を 300 mL の水中に希釈し、ジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗反応物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 2–10 % メタノール) により精製して、2.5 g のヌクレオシドを、正確な質量を有する 2 つの化合物の混合物として得た。さらなるシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 20–70 % 酢酸エチル) により、785 mg の化合物 404 (13 %) および 805 mg の化合物 405 (13 %) を得た。

20

【1 1 0 0】

化合物 404 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.03 (dd, $J = 3.4, 2.7$ Hz, 4H)、7.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)、7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、7.57–7.32 (m, 4H)、6.48 (d, $J = 21.7$ Hz, 1H)、6.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)、5.50 (dd, $J = 16.6, 8.1$ Hz, 1H)、4.87–4.48 (m, 4H)、1.71 (d, $J = 21.5$ Hz, 3H)。

30

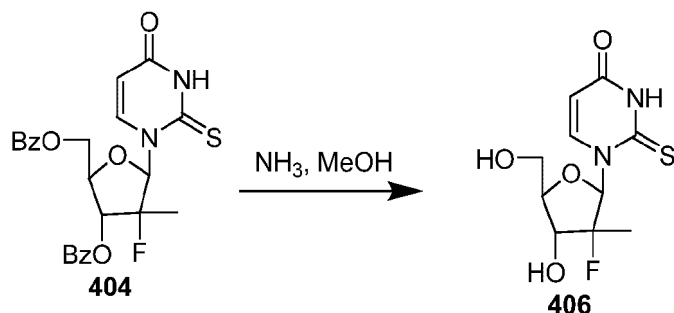
【1 1 0 1】

化合物 405 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.06 (dd, $J = 26.3, 8.0$ Hz, 5H)、7.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)、7.71–7.33 (m, 7H)、6.43 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H)、6.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)、5.69 (dd, $J = 21.8, 8.5$ Hz, 1H)、4.94–4.35 (m, 5H)、1.66 (d, $J = 22.1$ Hz, 3H)。

40

【1 1 0 2】

【化 3 8 8】



50

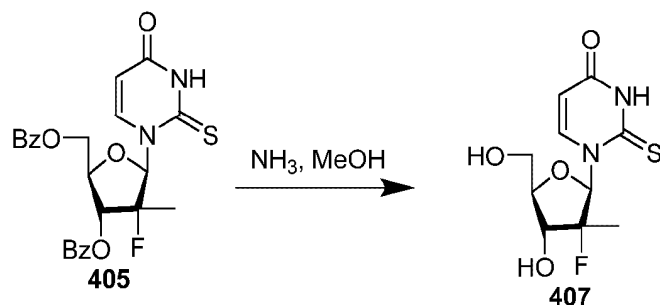
【1103】

化合物404 (785 mg、1.62 mmol) のメタノール中7 Mアンモニア中懸濁液 (16 mL、0.1 M) を調製した。16時間後、反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (dc m中5-20%メタノール) により精製して、220 mg のジオール (49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.85 (d, J=6.6 Hz, 1H)、6.38 (d, J=28.2 Hz, 1H)、6.19 (t, J=5.4 Hz, 1H)、4.13-3.91 (m, 2H)、3.85 (dd, J=12.6, 1.9 Hz, 1H)、3.64 (dd, J=12.5, 3.7 Hz, 1H)、1.62-1.42 (m, 3H)。LCMS C₁₀H₁₃FN₂O₄S の計算値276.06 実測値277.00 M+1; 274.90 M-1

10

【1104】

【化389】



20

【1105】

化合物405 (805 mg、1.62 mmol) のメタノール中7 Mアンモニア中懸濁液 (16 mL、0.1 M) を調製した。16時間後、反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (dc m中5-20%メタノール) により精製して、210 mg のジオール (46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.89 (d, J=6.6 Hz, 1H)、6.43 (d, J=18.3 Hz, 1H)、6.19 (d, J=6.6 Hz, 1H)、4.02-3.88 (m, 1H)、3.81 (dd, J=12.5, 2.1 Hz, 1H)、3.72-3.53 (m, 1H)、3.39-3.23 (m, 1H)、1.56 (d, J=22.3 Hz, 3H)。LCMS C₁₀H₁₃FN₂O₄S の計算値276.06 実測値274.90 M-1。化合物236のホスホルアミデートプロドラッグは実施例93の一般的手順を用いて合成することができ、化合物236のトリホスフェートは実施例98の一般的手順を用いて合成することができる。

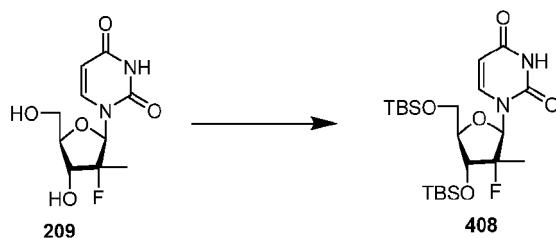
30

【1106】

[実施例140]

【1107】

【化390】



40

【1108】

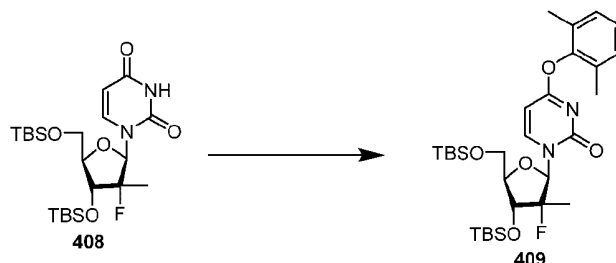
スクレオシド (190 mg、0.73 mmol) のジクロロメタン中攪拌懸濁液 (14 mL、0.05 M) に、DMAP (89 mg、0.73 mmol)、イミダゾール (124 mg、1.83 mmol) およびTBSCl (242 mg、1.61 mmol) を順次入れ、終夜攪拌した。18時間後、反応物を濃縮し、エーテル中に希釈し、濾過した。液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中5-50%酢酸エチル) によ

50

り精製して、200mg (57%) の所望のビスTBSヌクレオシドを得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.89 (d, J=8.1Hz, 1H)、6.18 (d, J=17.8Hz, 1H)、5.70 (d, J=8.1Hz, 1H)、4.17-3.90 (m, 3H)、3.87-3.64 (m, 1H)、1.31 (d, J=21.7Hz, 3H)、0.90 (d, J=10.2Hz, 18H)、0.10 (s, 12H)。

【1109】

【化391】



10

【1110】

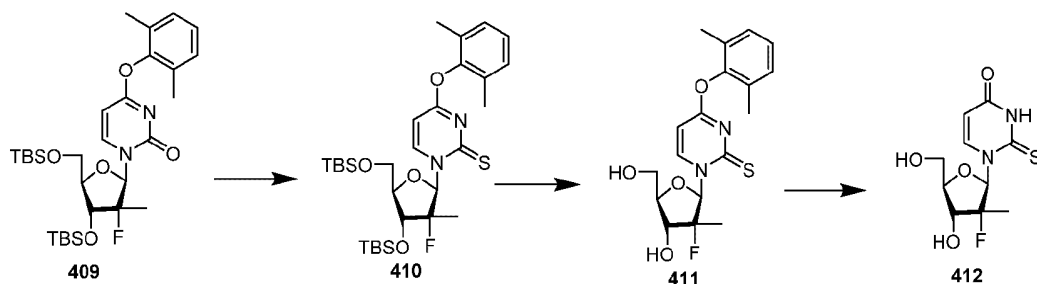
408 (200mg, 0.409mmol) のDCM (4mL) 中攪拌溶液に、DMA P (100mg, 0.818mmol) およびトリエチルアミン (120μl, 0.859mmol) を入れた。透明溶液を0℃に冷却し、次いで2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼン-1-スルホニルクロリド (248mg, 0.818mmol) を入れた。反応物を18時間攪拌し、次いで冷却して0℃に戻した。2, 6-ジメチルフェノール (150mg, 1.228mmol)、DABCO (9.18mg, 0.082mmol) およびトリエチルアミン (171μl, 1.228mmol) のDCM (4mL) 中0℃溶液を調製し、反応物に滴下添加した。反応物を3時間攪拌し、次いで冷たい50mLの飽和NaHCO₃ および100mLのDCMでクエンチした。分離した有機層をブラインで一度洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。得られた油状物をヘキサン中5-50% EtOAcで精製して、234mgのフェノールエーテルをガラス状物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (d, J=7.4Hz, 1H)、7.04 (s, 3H)、6.33 (d, J=17.8Hz, 1H)、6.08 (d, J=7.4Hz, 1H)、4.30-3.94 (m, 3H)、3.84 (d, J=12.0Hz, 1H)、2.13 (s, 6H)、1.32 (d, J=21.8Hz, 3H)、0.95 (d, J=27.3Hz, 18H)、0.15 (d, J=15.3Hz, 12H)。

20

30

【1111】

【化392】



40

【1112】

409 (200mg, 0.338mmol) のトルエン中攪拌溶液 (6.6mL, 0.05M) に、ローソン試薬 (204mg, 0.506mmol) を入れ、110℃に加熱した。3時間後、反応物を冷却し、1gのセライト上に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (1-20% EtOAc / ヘキサン) により精製して、少量のリン不純物を含む合計200mgの物質を得、この物質を持ち込んだ。¹H NMR (400MHz, ク

50

ロホルム-d) δ 8.42 (d, $J=7.4$ Hz, 1H)、7.41 (d, $J=18.2$ Hz, 1H)、7.03 (s, 3H)、6.28 (d, $J=7.4$ Hz, 1H)、4.34-3.95 (m, 4H)、2.11 (s, 6H)、1.44 (d, $J=21.6$ Hz, 3H)、1.06-0.82 (m, 18H)、0.14 (dd, $J=9.0$, 1.1 Hz, 12H)。

【1113】

410 (200 mg、約0.338 mmol) の THF 中攪拌溶液 (6.6 mL、0.5 M) に、TBAF (821 μ L、THF 中 1 M、0.821 mmol) を入れた。反応物を 18 時間攪拌し、1 g のセライト上に濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 2-7% メタノール) により精製して、少量のテトラブチルアンモニウム塩を含有する 100 mg (約 80%、2 ステップ) の物質を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.75 (dd, $J=7.5$, 1.7 Hz, 1H)、7.35 (dd, $J=18.2$, 1.7 Hz, 1H)、7.22-6.96 (m, 3H)、6.60-6.41 (m, 1H)、4.13-3.91 (m, 3H)、3.91-3.73 (m, 2H)、2.11 (s, 6H)、1.42 (dd, $J=22.2$, 1.6 Hz, 3H)。

10

【1114】

syn-o-ニトロベンズアルドキシム (131 mg、0.789 mmol) のアセトニトリル (2.6 mL) 中溶液に、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (99 μ L、0.789 mmol) を入れて、橙色溶液を得た。15 分後、得られた溶液を、411 (100 mg、0.63 mmol) のアセトニトリル (2.6 mL) 中攪拌溶液に滴下添加した。3 時間後、反応物を 500 mg のセライト上に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 2-20% メタノール) により精製して、45 mg の 412、62% を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.16 (d, $J=18.7$ Hz, 1H)、5.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、4.09-3.87 (m, 3H)、3.80 (dd, $J=12.5$, 1.9 Hz, 1H)、1.43 (d, $J=22.2$ Hz, 3H)。MS $C_{10}H_{13}FN_2O_4S$ [M-H⁺] ; 計算値: 277.1、実測値: 277.0。

20

【1115】

化合物 412 のトリホスフェートはデングウイルス感染に対する活性を有する。

30

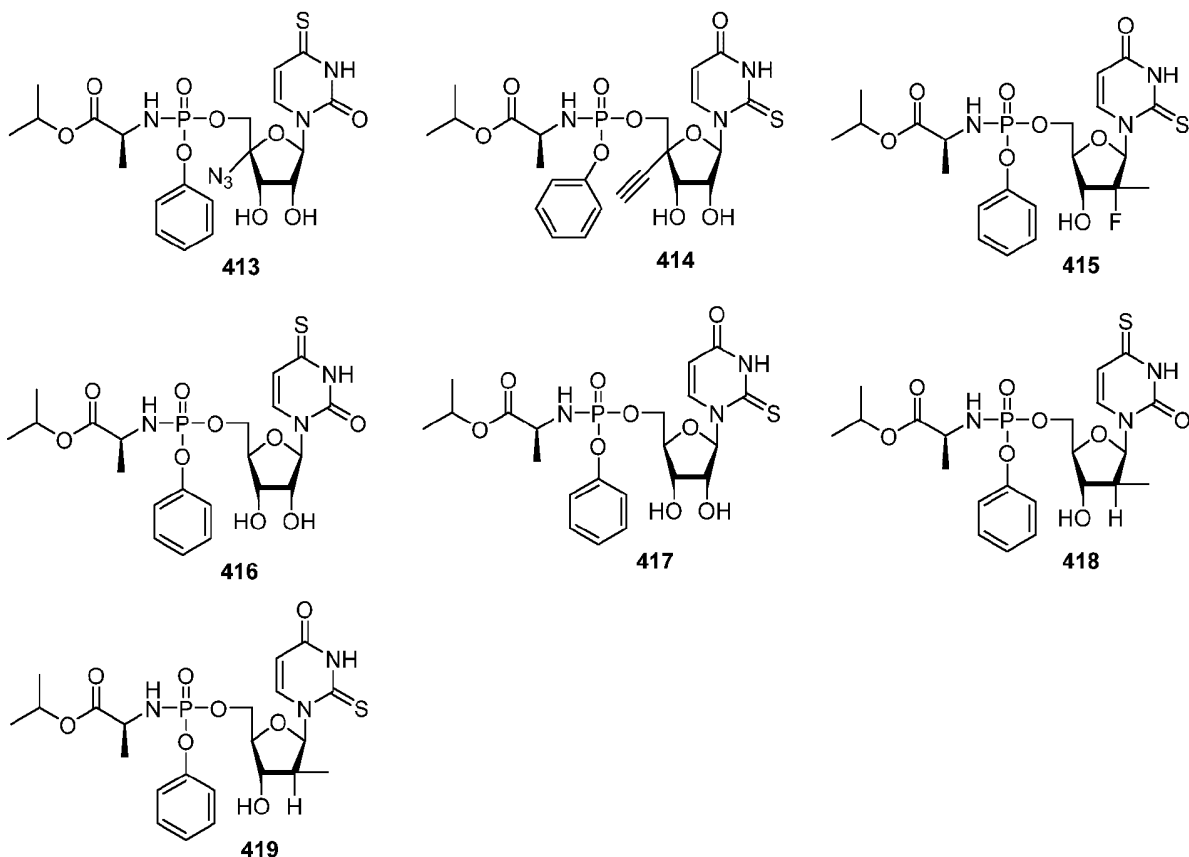
【1116】

[実施例 141]

一般的手順を利用して合成した 5'-ホスホルアミデートプロドラッグ:

【1117】

【化 3 9 3】



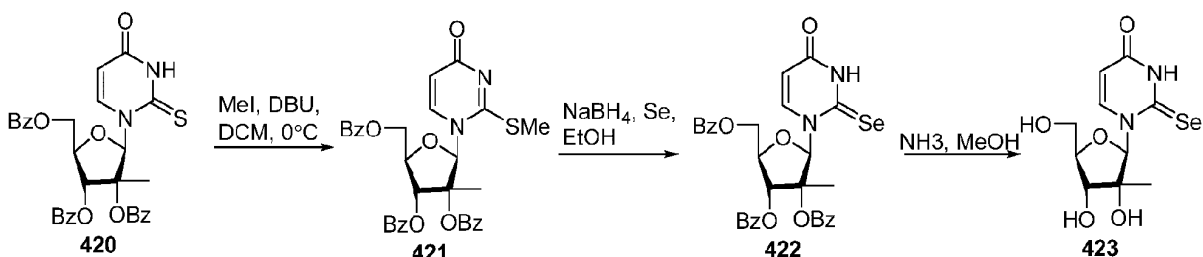
【1 1 1 8】

[実施例 1 4 2]

2'-メチル-2-セレノウリジンの合成：

【1 1 1 9】

【化 3 9 4】



【1 1 2 0】

4 2 1 の合成

(2R, 3R, 5R) - 5 - ((ベンゾイルオキシ) メチル) - 3 - メチル - 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジベンゾエート 4 2 0 (2. 8 9 9 g、4. 9 4 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (3 5 ml) 中攪拌溶液に、ヨードメタン (3. 0 8 ml、4 9. 4 mmol) を添加し、0℃に冷却した。次いで、DBU (1. 1 0 6 ml、7. 4 1 mmol) を滴下添加し、0℃にて1時間攪拌した。反応物を15mLの水の添加によりクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。水層を分離し、有機層を水 (2 × 1 5 mL) で洗浄し、水層を CH_2Cl_2 (2 5 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、油状物を得、この油状物を、ヘキサン中0-50% EtOAc の直線勾配を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、純粋な421を白色固体 (2. 6 7 8 g、収率90%) として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz, クロロホルム-d) δ 8. 1 1 - 7. 9 8 (m, 4 H)、7. 8 3 - 7. 7 9 (m, 2 H)、

7.67 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.65–7.53 (m, 2H)、7.53–7.32 (m, 5H)、7.32–7.16 (m, 2H)、6.63 (s, 1H)、5.95 (dd, $J=7.8$, 0.6 Hz, 1H)、5.64 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、5.00–4.63 (m, 3H)、2.63 (s, 3H)、1.68 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.7、166.2、165.5、165.3、162.9、138.5、134.0、133.9、130.1、129.9、129.8、129.6、129.4、129.3、128.9、128.8、128.6、128.4、109.6、91.21、85.5、80.5、77.5、77.2、76.9、74.7、62.6、19.4、15.4。

【1121】

10

422の合成

無水エタノール (10 mL) を 0℃ に冷却し、アルゴン を 15 分間通すことにより脱酸素し、この溶液を、氷浴中で冷却した灰色粉末のセレン (0.263 g、3.33 mmol) およびテトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.132 g、3.50 mmol) の混合物に添加した。30 分間攪拌した後、この溶液を 421 の脱酸素したニート固体 (1.000 g、1.665 mmol) に 0℃ にて慎重に添加し、0℃ にて 10 分間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。TLC (5% MeOH : CH_2Cl_2) は生成物 $R_f=0.71$ を示した。混合物をアルゴンで 1 時間バブリングさせて H_2Se を除去し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (15 mL) で洗浄し、続いてブライン (15 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (30 mL) で再抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、粗固体を得、この粗固体を、ジクロロメタン中メタノールの 0–10% 直線勾配を用いるシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、422 を淡黄色固体として得た。固体を、EtOAc およびヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより再精製して、少量の不純物を除去し、純粋な 422 を収率 99% で得た。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 10.25 (s, 1H)、8.07 (t, $J=8.4$ Hz, 4H)、7.81 (d, $J=6.0$ Hz, 2H)、7.77 (s, 1H)、7.71 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、7.67–7.36 (m, 7H)、7.30–7.19 (m, 2H)、5.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)、5.61 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)、5.01–4.59 (m, 3H)、1.77 (s, 3H)。

20

【1122】

30

423の合成

422 (0.950 g、1.500 mmol) のメタノール中 7N NH_3 (10 mL) 中溶液を、密封チューブ内で 40℃ にて終夜加熱した。TLC (10% MeOH : CH_2Cl_2) は、生成物 $R_f=0.2$ 、出発物質 $R_f=0.7$ で完全な変換を示した。反応混合物を濃縮し、得られた粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 CH_2Cl_2 中メタノールの 0–20% 直線勾配で溶出して、423 を淡黄色固体 (0.350 g、収率 72.7%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.10 (s, 1H)、6.08 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、4.62 (s, 1H)、4.08–3.69 (m, 4H)、1.28 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO) : 179.3、161.76、143.8、111.1、100.5、85.4、81.8、74.5、61.4、23.5 ; HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{NaSe}$ の計算値 : 344.99601、実測値 : 344.99632。

40

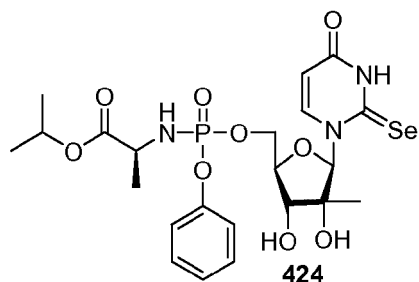
【1123】

[実施例 143]

一般的手順を利用して合成した 5'-ホスホルアミデートプロドラッグ：

【1124】

【化 3 9 5】



【1 1 2 5】

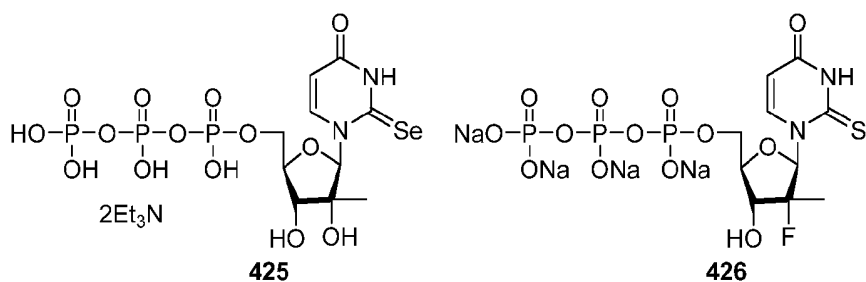
10

[実施例 1 4 4]

一般的手順を利用して合成した 5' - トリホスフェート：

【1 1 2 6】

【化 3 9 6】



20

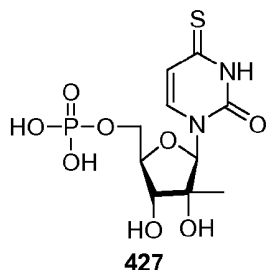
【1 1 2 7】

[実施例 1 4 5]

2' - メチルー 4 - チオウリジン - 5' - モノホスフェートの合成：

【1 1 2 8】

【化 3 9 7】



30

【1 1 2 9】

1 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 4 - チオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 0 5 g 、 0 . 7 4 7 m m o l) を入れた 1 0 m L の火炎乾燥したナシ型フラスコに、 $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (1 . 8 6 8 m l) を添加して、明黄色溶液を得た。これを 0 °C に冷却し、次いで POCl_3 (0 . 1 3 9 m l 、 1 . 4 9 5 m m o l) を滴下添加して、依然として明黄色の溶液を得た。0 °C にて 4 . 5 時間攪拌した後、TLC は出発物質がないことを示した。粗混合物を 3 0 m L の冷 DI 水に注ぎ入れた。5 分間攪拌した後、これを分液漏斗に移し、 CHCl_3 (3 0 m L) を添加した。水層を CHCl_3 (3 0 m L) でもう一度洗浄した。次いで、濃 NH_4OH を滴下添加することにより、水層をおよそ $\text{pH} = 7 . 2$ に中和した。混合物を CHCl_3 (3 0 m L) で一度再抽出した。水層を真空中で濃縮して、薄黄色固体を得た。固体を MeOH (6 0 m L) とともに 1 時間攪拌し、次いでこれを焼結ガラスに通して濾過した。濾液をセライトで処理し、真空中で濃縮した。粗物質を、1 0 0 % DCM から 1 0 0 % IPA、それから IPA / NH_4OH / $\text{H}_2\text{O} = 8 / 1 / 1$ から 7 / 2 / 1 で溶出する SiO_2 カラムクロマト

40

50

グラフィーにより精製して、生成物および若干の他の無機物（白色）を得た。次いで、物質をMeOHで希釈し、セライトを添加した。粗物質を真空中で濃縮し、100%IPAから、IPA/NH₄OH/H₂O=9/1/1から8/1/1から7/2/1により精製した。生成物を含有する画分をまとめ、真空中で濃縮し、MeOHと共蒸発させて、黄色油状物を得、この黄色油状物を水に溶解し、終夜凍結乾燥して、427(25mg)を黄色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ; δ 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H)、6.51 (d, J=7.6Hz, 1H)、5.93 (s, 1H)、4.29–4.25 (m, 1H)、4.14–4.09 (m, 1H)、4.03–3.94 (m, 2H)、1.18 (s, 3H)。¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) ; δ 192.3、150.2、136.7、114.8、93.2、83.1、80.3、73.0、63.3、20.3。³¹P NMR (400MHz, CD₃OD) ; δ 1.27。HRMS (ESI) C₁₀H₁₄O₈N₂PS [M-H]⁺の計算値：353.0214。実測値：353.0213。

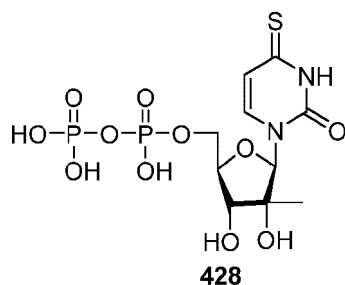
【1130】

[実施例146]

2'-メチル-4-チオウリジン-5'-ジホスフェートの合成：

【1131】

【化398】



【1132】

427(39mg, 110μmol)のDMF中攪拌溶液(1.1mL、0.1M)に、トリブチルアミン(262μL、1.1mmol)を入れた。反応物を25分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られたペーストをDMFに再溶解し(1.1mL、0.1M)、カルボニルジイミダゾール(89mg, 550μmol)を入れて、透明溶液を得た。24時間攪拌した後、メタノール(150μL、1.4mmol)を滴下添加した。2時間後、反応物にトリブチルアンモニウムホスフェート(12mL、DMF中0.5M、2.2mmol)を入れて、濁った溶液を得た。反応物を2時間攪拌し、次いで溶媒を除去し、粗製のペーストを、50–450mM TEABから溶出するDEAEカラム上に装填して、ジホスフェートのトリエチルアンモニウム塩を得た。ジホスフェートを0℃にてNa⁺Dowexのカラムに通して溶出してナトリウム塩に変換し、28mg、収率51%のジホスフェートのナトリウム塩を得た。

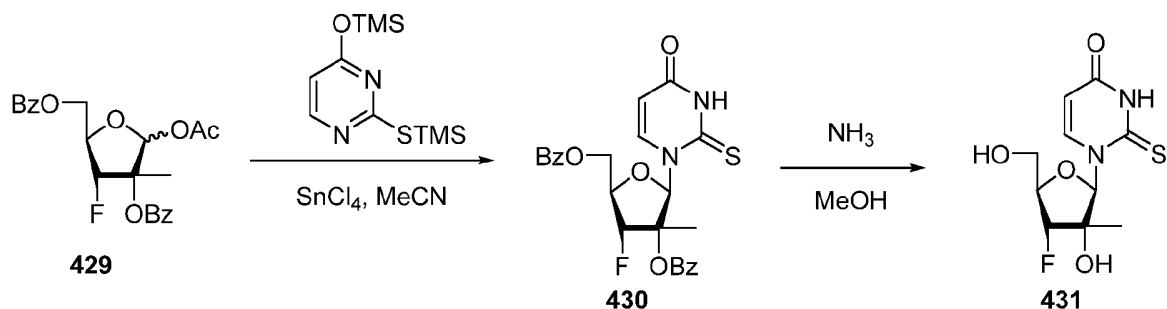
¹H NMR (400MHz, D₂O) 5.7.73 (d, J=7.6Hz, 1H)、6.53 (d, J=7.5Hz, 1H)、5.87 (s, 1H)、4.24–4.11 (m, 2H)、4.00 (d, J=2.1Hz, 2H)、1.08 (s, 3H)。³²P NMR (162MHz, D₂O) –6.55 (d, J=23.0Hz)、–11.02 (d, J=22.9Hz)。HRMS C₁₀H₁₆N₂O₁₁P₂S [M[–]] ; 計算値：432.995、実測値：432.988。

【1133】

[実施例147]

【1134】

【化 3 9 9】



10

【1 1 3 5】

ヘキサメチルジシラザン（16.77 mL、80.0 mmol）中の硫酸アンモニウム（0.053 g、0.400 mmol）と混合し、混合物を16時間加熱還流することにより、2-チオウラシル（1.025 g、8.0 mmol）をペルシリル化した。得られた薄青色溶液を室温に冷却し、揮発物を回転蒸発、続いて高真空により除去して、ペルシリル化2-チオウラシルを薄青色液体として得、これは¹H NMR分析によれば純度>95%であった。この物質の全体を次のステップにおいて直ちに使用した。

【1 1 3 6】

窒素下室温の、粗製の新たに調製したペルシリル-2-チオウラシル（8.0 mmol）の1, 2-ジクロロエタン（20.0 mL）中攪拌溶液に、429（1.666 g、4.00 mmol）の1, 2-ジクロロエタン中溶液を全て一度に添加した。攪拌溶液を0℃に冷却し、SnCl₄（0.94 mL、8.00 mmol）をシリンジにより滴下添加した。混合物を室温に加温し、終夜16時間攪拌した。次いで、混合物を0℃に再冷却し、飽和NaHCO₃水溶液（40 mL）で慎重にクエンチした。混合物を室温に加温し、1時間激しく攪拌した。混合物をEtOAc（2×150 mL）で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、回転蒸発により濃縮して、3.5 gの粗残留物を得た。粗残留物をDCMに溶かし、Combiflash上での自動フラッシュクロマトグラフィー（80 gのカラム、ヘキサン中5から50%のEtOAcの勾配）により、430（0.708 g、1.46 mmol、収率37%）を白色フレーク状固体として得た。

20

¹H NMR分析は純度約95%を示した；化合物の全体を次のステップにおいて直接使用した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.52（br s, 1H）、8.18（d, J=7.0 Hz, 2H）、8.06（d, J=7.0 Hz, 2H）、7.67–7.57（m, 2H）、7.59（d, J=8.3 Hz, 1H）、7.55–7.45（m, 5H）、5.96（dd, J=8.3 Hz, 2.1 Hz, 1H）、5.33（dd, J=52.0 Hz, 2.4 Hz, 1H）、4.84–4.68（m, 3H）、1.65（d, J=2.0 Hz, 3H）。

30

【1 1 3 7】

密封可能な圧力チューブに、攪拌子、430（0.708 g、1.461 mmol）およびMeOH中7Nアンモニア溶液（20 mL、140 mmol）を0℃にて入れた。チューブを密封し、室温に加温し、3日間室温にて攪拌した。次いで、チューブを45℃にて5時間加熱し、室温に再冷却し、回転蒸発により濃縮して、700 mgの粗製物を得た。粗製物をMeOHに溶解し、セライト上に固定化した。Combiflash上での自動フラッシュクロマトグラフィー（24 gのカラム、DCM中0から10%のMeOHの勾配）により、約450 mgの部分的に脱保護された2'-モノベンゾエート生成物を得た。この化合物を、攪拌子およびMeOH中7Nアンモニア溶液（20 mL、140 mmol）とともに、密封可能な圧力チューブに入れた。混合物を、反応が完了するまで、熱を徐々に増加させ、攪拌しながら加熱した：45℃にて24時間、55℃にて24時間、最後に75℃にて24時間。混合物を室温に冷却し、回転蒸発により濃縮して、500 mgの褐色油状物を得た。粗製物をMeOHに溶解し、セライト上に固定化した。Combiflash上での自動フラッシュクロマトグラフィー（24 gのカラム、DCM中0か

40

50

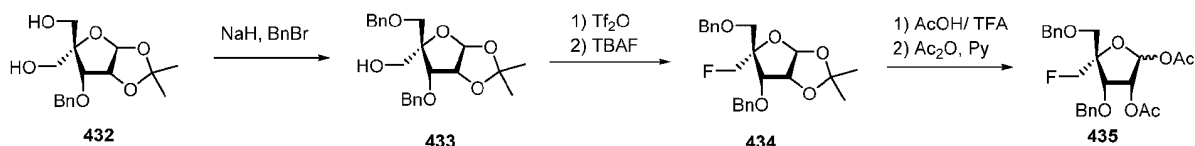
ら10%のMeOHの勾配)により、160mgのほとんど純粋な化合物を得た。これを再度MeOHに溶かし、セライト上に固定化した。2回目のCombiflash上での自動フラッシュカラム(12gのカラム、DCM中0から7%のMeOHの勾配)により、若干の溶媒を吸蔵した115mgの白色固体を得た。固体を水に溶解し、ドライアイス/アセトン浴中で凍結させ、凍結乾燥して、431(2ステップにわたって0.102g、0.369mmol、収率9.2%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.70(s, 1H)、8.03(d, J=8.2Hz, 1H)、6.85(d, J=2.5Hz, 1H)、6.02(d, J=8.2Hz, 1H)、5.86(s, 1H)、5.47(t, J=4.9Hz, 1H)、4.76(dd, J=52.9Hz, 8.7Hz, 1H)、4.20-4.10(br m, 1H)、3.85(dd, J=13.1Hz, 5.4Hz, 2.1Hz, 1H)、3.66(dd, J=12.8Hz, 4.9Hz, 2.5Hz, 1H)、1.20(s, 3H); ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 7.94(d, J=8.2Hz, 1H)、6.98(d, J=2.1Hz, 1H)、6.17(d, J=8.2Hz, 1H)、4.81(dd, J=52.4, 8.1Hz, 1H)、4.38-4.27(m, 1H)、4.04(dd, J=13.2Hz, 2.7Hz, 1H)、3.90(dd, J=13.2Hz, 3.6Hz, 1H)、1.34(s, 3H); ¹³C NMR(100MHz, D₂O) δ 176.5、162.2、141.8、106.9、94.2(d, J=3.8Hz)、91.3(d, J=190.6Hz)、79.9(d, J=24.3Hz)、78.6(d, J=14.2Hz)、59.0、19.5; ¹⁹F NMR(376MHz, D₂O) δ -212.37(dd, J=52.3Hz, 14.3Hz); HRMS C₁₀H₁₃FN₂O₄SNa [M+Na]⁺の計算値: 299.04723、実測値: 299.04743。

【1138】

[実施例148]

【1139】

【化400】



【1140】

3, 5-ジ-*O*-ベンジル-4-*C*-ヒドロキシメチル-1, 2-*O*-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース:

-5℃の3-*O*-ベンジル-4-*C*-ヒドロキシメチル-1, 2-*O*-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース(10.0g、32.2mmol)の無水DMF(50mL)中溶液に、NaHの懸濁液(鉱油中60%(w/w)、30分の間に2回に分けて、合計1.48g、37.1mmol)を添加した。臭化ベンジル(4.4mL、37.1mmol)を滴下添加し、室温での攪拌を3時間続け、それから氷冷水(50mL)を添加した。混合物をEtOAc(4×50mL)で抽出し、合わせた有機相を脱水した(Na₂SO₄)。蒸発させた後、残留物を、ヘキサン中15-20%EtOAc(v/v)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物、433(8.84g、69%)を無色液体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.25(m, 10H)、5.79(d, J=4.0Hz, 1H)、4.79(d, J=12.0Hz, 1H)、4.65(t, J=4.8Hz, 1H)、4.54(d, J=12.0Hz, 1H)、4.51(d, J=12.0Hz, 1H)、4.46(d, J=12.0Hz, 1H)、4.27(d, J=4.8Hz, 1H)、3.93(d, J=12.0Hz, 1H)、3.83(d, J=12.0Hz, 1H)、3.61(

d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H)、3.54 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H)、2.26 (br s, 1H)、1.64 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)。

【1141】

3, 5-ジ-*O*-ベンジル-4-*C*-フルオロメチル-1, 2-*O*-イソプロピリデン- α -D-リボフラノース:

433 (7.87 g, 19.65 mmol) の CH_2Cl_2 (190 mL) 中攪拌溶液に、ピリジン (2.37 mL, 29.5 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.64 mL, 21.62 mmol) を 0°C にて連続的に添加した。反応混合物を 0°C にて約 45 分間攪拌し、次いで TLC は、単一のより速やかに動く (faster moving) 化合物への反応の完了を示し、その後、混合物を水およびブラインで洗

10

【1142】

前ステップから得た固体をアセトニトリル (100 mL) に溶解した。テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 中 1 M 溶液 (78 mL, 78.0 mmol) を添加し、反応混合物を約 50°C にて終夜攪拌した。溶媒の減圧下での除去、および暗色油状残留物のシリカゲルクロマトグラフィー [ヘキサン中 10–15% EtOAc] により、434 (4.3 g, 55%) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ; δ 7.34–7.26 (m, 10H)、5.77 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H)、4.87 (dd, $J = 10.0$, 48.8 Hz, 1H)、4.73 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H)、4.63–4.47 (m, 5H)、4.26 (dd, $J = 1.6$, 4.8 Hz, 1H)、3.61 (dd, $J = 1.6$, 10.4 Hz, 1H)、3.55 (dd, $J = 1.6$, 10.4 Hz, 1H)、1.63 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) ; δ –28.46 (t, $J = 48.8 \text{ Hz}$)。

20

【1143】

1, 2-ジ-*O*-アセチル-3, 5-ジ-*O*-ベンジル-4-*C*-フルオロメチル-D-リボフラノース:

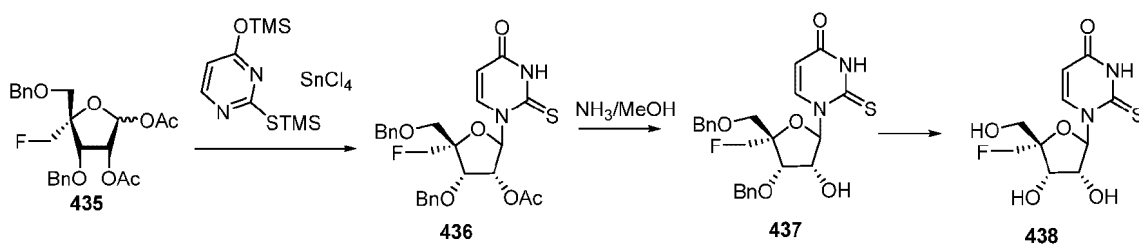
434 の 70% 酢酸 (73 mL) 中攪拌溶液に TFA (7.3 mL) を入れ、 40°C に加熱した。4 時間後、反応物を濃縮し、トルエンと共蒸発させた。次いで、ペーストをピリジン (27 mL) に溶解し、無水酢酸 (10.57 mL, 112 mmol) を入れた。終夜攪拌した後、反応物を濃縮し、酢酸エチル中に引き上げ、水で洗浄した。脱水したもの (Na_2SO_4) を濾過し、濃縮して油状物を得、この油状物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5–20% 酢酸エチル) により精製して、435 (3.54 g, 71%) を無色液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ; δ 7.35–7.25 (m, 10H)、6.18 (s, 1H)、5.35 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H)、4.73–4.66 (m, 1H)、4.60–4.48 (m, 5H)、4.43 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H)、3.68 (dd, $J = 1.6$, 10.4 Hz, 1H)、3.51 (dd, $J = 1.6$, 10.4 Hz, 1H)、2.11 (s, 3H)、1.90 (s, 3H)。

30

【1144】

【化401】

40



【1145】

1-(2'-*O*-アセチル-3', 5'-ジ-*O*-ベンジル-4'-*C*-フルオロメチル

50

ーβ-D-リボフラノシル) 2-チオウラシル:

2-チオウラシル (600 mg、4.68 mmol) および硫酸アンモニウム (30 mg、0.23 mmol) のヘキサメチルジシラザン (4.9 mL、23.41 mmol) およびクロロベンゼン (10 mL) 中攪拌混合物を、窒素下で3-4時間、全ての固体が溶解し、薄青色溶液が形成されるまで加熱還流した。混合物を室温に冷却し、回転蒸発、続いて高真空により濃縮して、若干の白色固体を内部に有する青色液体を得た。粗製品の全体を直ちに次のステップに持ち込んだ。

【1146】

窒素下0℃の435 (950 mg、2.13 mmol) およびビス-シリル化2-チオウラシルの1, 2-DCE (10.0 mL) 中濁った攪拌溶液に、塩化スズ (IV) (0.5 mL、4.26 mmol) を添加した。混合物は直ちに黄色に変化し、混合物は濁りが少なくなった。混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。室温にて15時間攪拌した後、混合物を25 mLのDCMで希釈し、各1.0 gの固体NaHCO₃ およびセライトを、激しく攪拌した反応混合物に慎重に添加した。混合物を0℃に冷却し、激しく攪拌しながら、飽和NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) を滴下添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。混合物を小型のセライトパッドに通して濾過し、次いでこのパッドをDCM (20 mL) ですすいだ。合わせた濾液を濃縮して油状物を得、この油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中30-35%酢酸エチル) により精製して、436 (890 mg、81%) を無色泡状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ 10.11 (br s, 1H)、8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.40-7.19 (m, 10H)、6.81 (d, J=2.8 Hz, 1H)、5.49 (dd, J=3.2, 4.8 Hz, 1H)、5.38 (d, J=8.0 Hz, 1H)、4.73-4.59 (m, 3H)、4.50-4.35 (m, 4H)、3.95 (d, J=10.0 Hz, 1H)、3.57 (d, J=10.4 Hz, 1H)、2.15 (s, 3H)。¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ -28.22 (t, J=50.8 Hz)。

【1147】

1-(3', 5'-ジ-オ-ベンジル-4'-C-フルオロメチル-β-D-リボフラノシル) 2-チオウラシル:

0℃の436 (890 mg、1.73 mmol) のメタノール (29 mL) 中攪拌溶液に、メタノール性アンモニア (6.2 mL、MeOH中7M) を添加した。混合物を40℃に加温し、終夜攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中25-30%酢酸エチル) により精製して、437 (800 mg、89%) を無色泡状固体として得た。

【1148】

1-(4'-C-フルオロメチル-β-D-リボペントフラノシル) 2-チオウラシル:

437 (800 mg、1.693 mmol) を入れた50 mLのナシ型フラスコ内に、乾燥DCM (20.0 mL) をN₂ 下で添加した。これを-78℃に冷却し、次いでBCl₃ (11.8 mL、11.8 mmol、DCM中1.0M) を滴下添加した。反応物を-78℃にて15分間攪拌し、次いで-40℃までゆっくりと加温し、TLCは出発物質がないことを示し、次いでMeOH (5 mL) を滴下添加し、-40℃にて攪拌した。その後、溶媒を真空中で除去し、粗物質を、DCM中5-7%MeOHで溶出するSiO₂ カラムクロマトグラフィーにより精製して、438 (340 mg、69%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ; δ 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H)、6.96 (d, J=5.6 Hz, 1H)、5.98 (d, J=8.0 Hz, 1H)、4.67 (d, J=0.8 Hz, 1H)、4.56 (d, J=2.0 Hz, 1H)、4.34-4.30 (m, 2H)、3.81-3.78 (m, 2H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) ; δ 178.9、162.4、143.0、107.3、93.3、88.9、88.8、85.3、83.6、76.7、72.3、63.5。¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) ; δ -30.18 (t, J=50.8 Hz)。

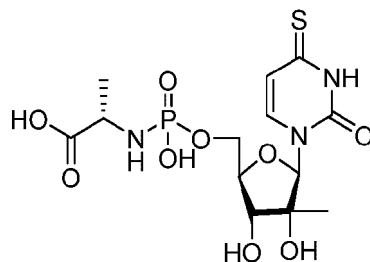
8 Hz)。HRMS (ESI) $C_{10}H_{13}O_5N_2FNaS$ $[M+Na]^+$ の計算値：315.0421。実測値：315.0424。

【1149】

[実施例149]

【1150】

【化402】



439

10

【1151】

260 (300 mg、0.552 mmol) を入れた100 mLのナシ型フラスコに、 H_2O (8.00 mL) および Et_3N (8 mL) を添加した。これを35℃ (油浴温度) に加熱した。4:50 pmに開始および9 amに停止。終夜攪拌した後、TLCは出発物質がないことを示した。次いで、溶媒を真空中で除去し、次いでセライトを添加し、混合物を真空中で濃縮した。粗物質を、 $iPrOH$ (3 CV) から $iPrOH/NH_4OH/H_2O = 8/1/1$ で溶出する SiO_2 カラムクロマトグラフィーにより精製して、439 (0.18 g、収率77%) を黄色固体として得た。

20

1H NMR (400 MHz, D_2O) ; δ 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、5.98 (s, 1H)、4.23–4.11 (m, 2H)、4.03–3.96 (m, 2H)、3.62–3.55 (m, 1H)、1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、1.21 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) ; δ 190.4、180.4、149.0、136.2、113.7、91.7、80.7、79.0、71.6、61.9、51.0、20.4、18.8。

^{31}P NMR (400 MHz, D_2O) ; δ 7.67。HRMS (ESI) $C_{13}H_{19}O_9N_3PS$ $[M-H]^+$ の計算値：424.0585。実測値：424.0584。

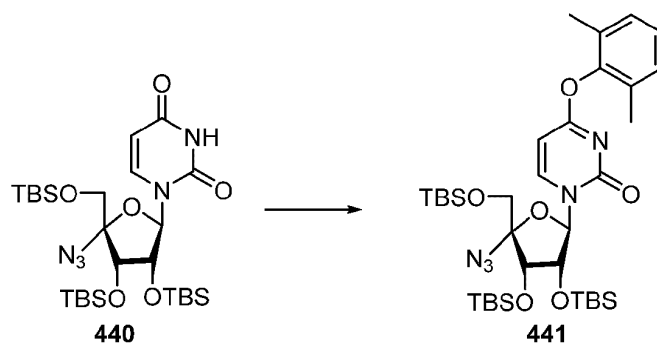
30

【1152】

[実施例150]

【1153】

【化403】



440

441

40

【1154】

1-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-アジド-3, 4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(6.

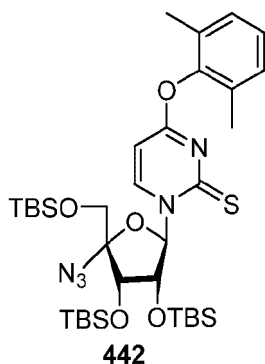
50

4 g、10.19 mmol)を入れた250 mLのナシ型フラスコに、アルゴン下で乾燥DCM (85 mL)を添加して無色溶液を得た。これをN, N-ジメチルピリジン-4-アミン (2.490 g、20.38 mmol) およびトリエチルアミン (2.98 mL、21.40 mmol) で処理して、依然として無色の溶液を得た。フラスコを0℃に冷却し、次いで2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼン-1-スルホニルクロリド (6.17 g、20.38 mmol) を添加した。1時間後、氷水浴を取り外した。17時間攪拌した後、反応物は褐色がかった溶液になった。これを0℃に冷却し、次いで2, 6-ジメチルフェノール (3.73 g、30.6 mmol)、DABCO (0.229 g、2.038 mmol) およびトリエチルアミン (4.26 mL、30.6 mmol) の乾燥DCM (21.23 mL) 溶液を滴下添加した。添加後、氷水浴を取り外した。5時間攪拌した後、これを50 mLのNaHCO₃でクエンチし、有機層を分離し、50 mLの水で一度、50 mLのブラインで一度再度洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質をDCMに溶解し、30分間でヘキサン中100%から20%のEtOAcで溶出するISCOカラムクロマトグラフィー (120 g、各50 mL) により精製して (生成物はヘキサン中約4.5% EtOAcで出現した。)、生成物を得、この生成物をヘキサンとすり混ぜて、441 (4.7 g、6.42 mmol、収率63.0%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, J=7.4 Hz, 1H)、7.04 (d, J=1.6 Hz, 3H)、6.14 (d, J=3.7 Hz, 1H)、6.10 (d, J=7.4 Hz, 1H)、4.37-4.29 (m, 1H)、4.26 (d, J=4.7 Hz, 1H)、3.86 (d, J=11.3 Hz, 1H)、3.64 (d, J=11.3 Hz, 1H)、2.14 (s, 6H)、0.99 (s, 8H)、0.96 (s, 8H)、0.92 (s, 8H)、0.18 (d, J=7.1 Hz, 6H)、0.14 (d, J=3.1 Hz, 6H)、0.08 (d, J=0.5 Hz, 5H)。

【1155】

【化404】

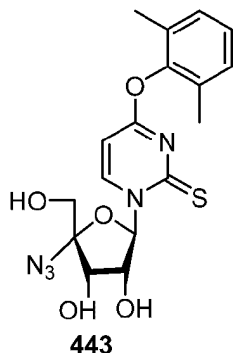


【1156】

441 (12.7 g、17.35 mmol)を入れた500 mLの丸底フラスコ (rbf) に、乾燥トルエン (173 mL) をアルゴン下で添加した。次いで、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン2, 4-ジスルフィド (10.52 g、26.0 mmol) を添加した。この混合物を110℃に5時間加熱し、粗物質を真空中で濃縮し、粗物質を、100%ヘキサンから、ヘキサン中5% EtOAcからヘキサン中10% EtOAcで溶出するSiO₂カラムクロマトグラフィーにより精製して、442 (10 g、13.37 mmol、収率77%) をガラス状固体として得、この442は若干の不純物含有しているが、次のステップに直接使用した。

【1157】

【化 4 0 5】



10

【1158】

442 (0.14 g, 0.187 mmol) (黄色固体)を入れた200 mLのナシ型フラスコに、乾燥THF (1.871 mL)を添加して、黄色溶液を得た。これを真空化し、アルゴンを充填した。フラスコを0℃に冷却し、次いでTBAF (0.599 mL、0.599 mmol)を滴下添加し、続いて氷AcOH (0.034 mL、0.599 mmol)を滴下添加した。3分後、氷水浴を取り外した。1.5時間後、TLCは出発物質がないことを示した。次いで、粗混合物をCHCl₃で希釈し、これを分液漏斗に注ぎ入れた。次いで、飽和NaHCO₃を添加した。水層をCHCl₃で一度再抽出し、合わせた有機層をブラインで一度洗浄した。再度、水層をDCMで再抽出した。合わせた有機層を脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、100%DCM (75 mL、3 CV)から、DCM中1%MeOH (100 mL)からDCM中2%MeOH (200 mL)で溶出するSiO₂カラムクロマトグラフィーにより精製して、443 (70 mg, 0.173 mmol、収率92%)をオフホワイトの固体として得た。

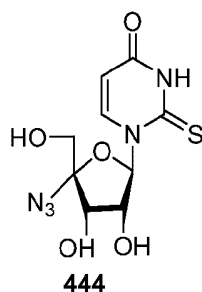
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.9 (s, 3H)、6.60 (s, 1H)、6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.39–4.26 (m, 3H)、4.05–3.90 (m, 2H)、3.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、2.14 (s, 6H)。

【1159】

30

【化 4 0 6】



【1160】

40

443 (70 mg, 0.173 mmol)を入れた10 mLのナシ型フラスコに、乾燥CH₃CN (1.7 mL)を添加して、薄黄色溶液を得た。次いで、syn-ortho-nitrobenzaldehyde (86 mg, 0.518 mmol)を入れた別の10 mLのフラスコに、乾燥CH₃CN (1.7 mL)を添加し、続いて1, 1, 3, 3-tetramethylguanidine (0.065 mL, 0.518 mmol)を添加して、橙色溶液を得た。これを前のフラスコに滴下添加して、最後に橙色溶液を得た。室温にて2時間攪拌した後、TLCは出発物質がないことを示した。次いで、シリカゲルを添加し、粗物質を真空中で濃縮した。粗物質を、DCM中5%MeOHからDCM中7.5%MeOHで溶出するSiO₂カラムクロマトグラフィーにより精製して、444 (38 mg、収率73%)をオフホワイトの固体として得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.06 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)、5.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、4.34–4.27 (m, 2H)、3.68 (dd, $J=38.4, 12.0$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) ; δ 178.5、162.4、142.4、107.3、101.1、95.2、75.8、72.4、64.2。HRMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_5\text{NaS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の計算値：324.0373。実測値：324.0370。

【1161】

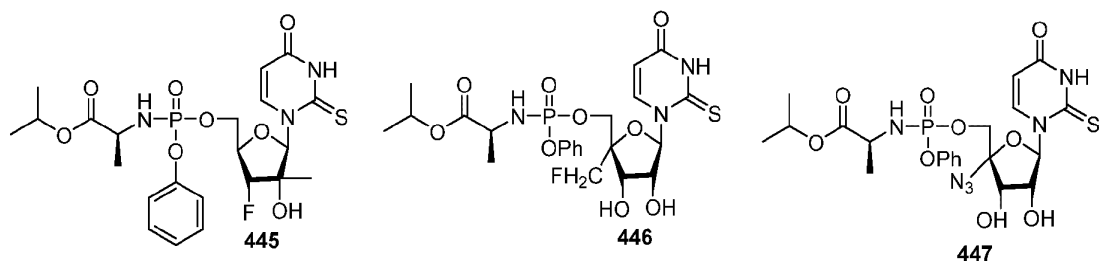
[実施例151]

一般の手順を利用して合成した5'-ホスホルアミデートプロドラッグ：

10

【1162】

【化407】



20

【1163】

[実施例152]

アッセイプロトコル

(1) DENV、JEV、POWV、WNV、YFV、PTV、RVFV、CHIKV、EEEV、VEEV、WEEV、TCRV、PCV、JUNV、MPRLVについてのスクリーニングアッセイ

一次細胞変性効果 (CPE) 低減アッセイ。4濃度CPE阻害アッセイを実施する。96ウェルの使い捨てマイクロプレート中のコンフルエントなまたはコンフルエントに近い細胞培養単層を調製する。各細胞株に必要なとされる通りにFBSが補充されたMEMまたはDMEM中に、細胞を維持する。抗ウイルスアッセイには、同じ培地を使用するが、FBSは2%以下に低減され、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のゲンタマイシンが補充される。試験化合物を、4つの $\log_{10}$ 最終濃度、通常0.1、1.0、10および100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または μM で調製する。ウイルス対照および細胞対照のウェルが、あらゆるマイクロプレート上にある。並行して、試験化合物のために適用されるのと同じ方法を使用して、公知の活性薬物を陽性対照薬物として試験する。陽性対照を各試験の実行とともに試験する。細胞の96ウェルプレートから成長培地を最初に除去することによって、該アッセイを開始する。次いで、試験化合物を、0.1 mlの体積にてウェルに2X濃度で適用する。ウイルスを、通常には<100の50%細胞培養感染用量 (CCID₅₀) で0.1 mlの体積にて、ウイルス感染のために指定されたそれらのウェルに入れる。ウイルスがない培地を、毒性対照ウェルおよび細胞対照ウェルに入れる。ウイルス対照ウェルをウイルスと同様に処理する。最大CPEがウイルス対照ウェル中で観察されるまで、プレートを37℃にて5% CO_2 でインキュベートする。プレートを次いで、0.011%のニュートラルレッドを用いておよそ2時間の間37℃にて5%の CO_2 インキュベーターにおいて染色する。ニュートラルレッド培地を完全吸引によって除去し、細胞をリン酸緩衝溶液 (PBS) で1X濯ぐことで、残留の染料を除去することができる。PBSを完全に除去し、取り込まれているニュートラルレッドを50%のSorensenクエン酸緩衝液/50%のエタノール (pH 4.2) で少なくとも30分間溶出する。ニュートラルレッド染料は生細胞中に浸透し、したがって、赤色が激しいほど、ウェル中に存在する生細胞の数が大きい。各ウェル中の染料含有量を、540 nmの波長で96ウェル分光光度計を使用して定量化する。Microsoft Excelコンピューターベースのスプレッドシートを

30

40

50

使用して、各セットのウェル中の染料含有量を、未処理の対照ウェル中に存在する染料の百分率に変換する。50%有効な (EC_{50} 、ウイルス阻害性) 濃度および50%細胞毒性 (CC_{50} 、細胞阻害性) 濃度を次いで線形回帰分析によって算出する。 EC_{50} で割った CC_{50} の商は選択性指標 (SI) 値を示す。

【1164】

二次CPE／ウイルス収率低減 (VYR) アッセイ。このアッセイは、細胞の96ウェルマイクロプレートを使用する前段落に記載されているものと同様の方法論に關与する。差異はこのセクションに注記されている。阻害剤の8つの半 $\log_{10}$ 濃度を、抗ウイルス活性および細胞毒性について試験する。十分なウイルス複製が発生した後、上清の試料を各感染ウェルから採取し (3つの複製ウェルをプールする。)、必要ならば、この試験のVYR分のために保持する。代わりに、別のプレートを調製することができ、該プレートをVYRアッセイのために凍結することができる。最大CPEが観察された後、生存可能なプレートをニュートラルレッド染料で染色する。取り入れられた染料含有量を、上に記載されている通りに定量化する。試験のこの部分から発生するデータは、ニュートラルレッド EC_{50} 、 CC_{50} 、およびSI値である。上記で活性であると観察された化合物を、VYRアッセイによってさらに評価する。VYR試験は、試験化合物がウイルス複製をどのくらい阻害するかを直接的決定である。試験化合物の存在下で複製されたウイルスを滴定し、未処理の感染対照からのウイルスと比較する。プールされたウイルス試料 (上に記載されている通りに回収された。) の滴定を、エンドポイント希釈によって実施する。これは、エンドポイント希釈による細胞の新鮮な単層上の希釈ごとに3つまたは4つのマイクロウェルを使用してウイルスの $\log_{10}$ 希釈を滴定することによって達成される。明確なCPE (ニュートラルレッド取り込みによって測定された。) が観察された後に、ウイルスの存在または非存在についてウェルをスコア化する。各濃度で生成されたウイルスの $\log_{10}$ と対比して阻害剤濃度の $\log_{10}$ をプロットすることは、線形回帰による90% (1つの $\log_{10}$) 有効濃度の算出を可能にする。アッセイのパート1で得られた CC_{50} で EC_{90} を割ることで、この試験のSI値を得る。

【1165】

[実施例153]

(2) ラッサ熱ウイルス (LASV) についてのスクリーニングアッセイ

一次ラッサ熱ウイルスアッセイ。12ウェルの使い捨て細胞培養プレート中のコンフルエントなまたはコンフルエントに近い細胞培養単層を調製する。10%のFBSが補充されたDMEM中に、細胞を維持する。抗ウイルスアッセイには、同じ培地を使用するが、FBSは2%以下に低減され、1%のペニシリン／ストレプトマイシンが補充される。試験化合物を4つの $\log_{10}$ 最終濃度、通常0.1、1.0、10および100 $\mu g/ml$ または μM で調製する。ウイルス対照および細胞対照を各試験化合物と並行して実行する。さらに、ウイルスおよび細胞対照について記載されているのと同じ実験設定を使用して、公知の活性薬物を陽性対照薬物として試験する。陽性対照を各試験の実行とともに試験する。細胞の12ウェルプレートから成長培地を最初に除去すること、および0.01 MOIのLASV菌株Josiahを細胞に感染させることによって、該アッセイを開始する。細胞を90分間インキュベートする：500 μl 種菌／M12ウェル、37℃で、5%のCO₂、一定の穏やかな振動を用いる。種菌を除去し、細胞を培地で2X洗浄する。次いで、試験化合物を培地の合計体積1mlで適用する。組織培養上清 (TCS) を適切な時点で回収する。次いでTCSを使用して、ウイルス複製に対する化合物阻害効果を決定する。試験化合物の存在下で複製されたウイルスを滴定し、未処理の感染対照からのウイルスと比較する。TCSの滴定のため、系列10倍希釈を調製および使用して、細胞の新鮮な単層に感染させる。10%FBSおよび1%ペニシリンが補充された2XのMEMと1:1で混合された1%のアガロースで細胞をオーバーレイし、プラークの数を決定する。各濃度で生成されたウイルスの $\log_{10}$ と対比して阻害剤濃度の $\log_{10}$ をプロットすることは、線形回帰による90% (1つの $\log_{10}$) 有効濃度の算出を可能にする。

10

20

30

40

50

【1166】

二次ラッサ熱ウイルスアッセイ。二次アッセイは、細胞の12ウェルプレートを使用する前段落に記載されているものと同様の方法論に関与する。差異はこのセクションに注記されている。細胞を上に記載されている通りに感染させているが、今回は、2XのMEMで1:1に希釈された1%アガロースでオーバーレイし、2%のFBSおよび1%のペニシリン/ストレプトマイシンを補充し、対応する薬物濃縮物を補充する。細胞を37℃にて5%のCO₂で6日間インキュベートする。オーバーレイを次いで除去し、0.05%のクリスタルバイオレットを用いて10%の緩衝液で処理したホルマリン中にておよそ20分間室温でプレートを染色する。プレートを次いで洗浄し、乾燥し、プラークの数をカウントする。各セットの化合物希釈におけるプラークの数を、未処理のウイルス対照に対する百分率に変換する。50%有効な（EC₅₀、ウイルス阻害性）濃度を次いで線形回帰分析によって算出する。

10

【1167】

[実施例154]

(3) エボラウイルス（EBOV）およびニパウイルス（NIV）についてのスクリーニングアッセイ

一次エボラ/ニパウイルスアッセイ。4濃度プラーク低減アッセイを実施する。12ウェルの使い捨て細胞培養プレート中のコンフルエントなまたはコンフルエントに近い細胞培養単層を調製する。10%のFBSが補充されたDMEM中に、細胞を維持する。抗ウイルスアッセイには、同じ培地を使用するが、FBSは2%以下に低減され、1%のペニシリン/ストレプトマイシンが補充される。試験化合物を4つのlog₁₀最終濃度、通常0.1、1.0、10および100μg/mlまたはμMで調製する。ウイルス対照および細胞対照を各試験化合物と並行して実行する。さらに、ウイルスおよび細胞対照について記載されているのと同じ実験設定を使用して、公知の活性薬物を陽性対照薬物として試験する。陽性対照を各試験の実行とともに試験する。細胞の12ウェルプレートから成長培地を最初に除去することによって、該アッセイを開始する。次いで、試験化合物を0.1mlの体積にてウェルに2Xの濃度で適用する。ウイルスを、通常にはおよそ200のプラーク形成単位で0.1mlの体積にて、ウイルス感染について指定されたそれらのウェルに入れる。ウイルスがない培地を毒性対照ウェルおよび細胞対照ウェルに入れる。ウイルス対照ウェルをウイルスと同様に処理する。プレートを37℃にて5%のCO₂で1時間の間インキュベートする。ウイルス-化合物種菌を除去し、細胞を洗浄し、2XのMEMで1:1に希釈した1.6%のトラガカントでオーバーレイし、2%のFBSおよび1%のペニシリン/ストレプトマイシンを補充し、対応する薬物濃縮物を補充する。細胞を37℃にて5%のCO₂で10日間インキュベートする。オーバーレイを次いで除去し、プレートを、10%緩衝液で処理されたホルマリン中の0.05%クリスタルバイオレットで、およそ20分間室温で染色する。プレートを次いで洗浄し、乾燥し、プラークの数をカウントする。各セットの化合物希釈におけるプラークの数を、未処理のウイルス対照に対する百分率に変換する。50%有効な（EC₅₀、ウイルス阻害性）濃度を次いで、線形回帰分析によって算出する。

20

30

【1168】

VYR構成成分を用いる二次エボラ/ニパウイルスアッセイ。二次アッセイは、細胞の12ウェルプレートを使用する前段落に記載されているものと同様の方法論に関与する。差異はこのセクションに注記されている。阻害剤の8つの半log₁₀濃度を、抗ウイルス活性について試験する。評価される化合物1バッチごとに、1つの陽性対照薬物を試験する。このアッセイのため、細胞をウイルスに感染させる。細胞を上に記載されている通りに感染させているが、今回は、2%のFBSおよび1%のペニシリン/ストレプトマイシンが補充されているとともに対応する薬物濃縮物が補充されているDMEMでインキュベートする。細胞を10日間37℃にて5%のCO₂でインキュベートし、緑色蛍光細胞の数について顕微鏡下で毎日観察する。感染細胞からの上清のアリコットを毎日採取し、3つの複製ウェルをプールする。プールした上清を次いで使用して、ウイルス複製に対す

40

50

る化合物阻害効果を決定する。試験化合物の存在下で複製されたウイルスを滴定し、未処理感染対照からのウイルスと比較する。プールしたウイルス試料の滴定のため、系列10倍希釈を調製および使用して、細胞の新鮮な単層に感染させる。細胞をトラガカントでオーバーレイし、プラークの数を決定する。各濃度で生成されたウイルスの $\log_{10}$ と比較して阻害剤濃度の $\log_{10}$ をプロットすることは、線形回帰による90% (1つの $\log_{10}$) 有効濃度の算出を可能にする。

【1169】

[実施例155]

抗デング熱ウイルス細胞保護アッセイ：

細胞調製—BHK 21細胞（シリアンゴールデンハムスター腎臓細胞、ATCCカタログ番号CCL-10）、ベロ細胞（アフリカミドリザル腎臓細胞、ATCCカタログ番号CCL-81）、またはHu h-7細胞（ヒト肝細胞癌腫）を、抗ウイルスアッセイにおける使用の前に、T-75フラスコ内にて、10%のFBS、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリンおよび100 μ g/mLのストレプトマイシンが補充されたDMEM中で継代した。アッセイの前日、細胞を1:2にスプリットすることで、それらが感染の時に指数成長相中にあることを確保した。血球計およびトリパンブルー染料排除を使用して、合計の細胞および生存率定量化を実施した。細胞生存率は、アッセイに利用されるべき細胞について95%超であった。細胞を組織培養培地中に1ウェル当たり 3×10^3 （ベロ細胞およびHu h-7細胞については 5×10^5 ）細胞で再懸濁し、100 μ Lの体積で平底マイクロタイタープレートに添加した。プレートを37°C/5%のCO₂で終夜インキュベートすることで、細胞付着を可能にした。単層はおよそ70%コンフルエントであることが観察された。

【1170】

ウイルス調製—デングウイルス2型New Guinea C菌株をATCC（カタログ番号VR-1584）から得て、ストックウイルスプールの生成のためのLLC-MK2（アカゲザル腎臓細胞；カタログ番号CCL-7.1）細胞中で成長させた。BHK 21細胞において予備滴定されたウイルスのアリコットを冷凍庫（-80°C）から除去し、生物学的安全キャビネットにおいて室温にゆっくり解凍させた。100 μ Lの体積で各ウェルに添加されたウイルスの量が、感染後6日で85%から95%の細胞死滅を得ると決定される量であるように、ウイルスをアッセイ培地（2%の熱失活FBS、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリンおよび100 μ g/mLのストレプトマイシンが補充されたDMEM）中に再懸濁および希釈した。

【1171】

プレートフォーマット—各プレートは、細胞対照ウェル（細胞のみ）、ウイルス対照ウェル（細胞プラスウイルス）、化合物ごとに三連の薬物毒性ウェル（細胞プラス薬物のみ）、ならびに三連実験ウェル（薬物プラス細胞プラスウイルス）を含有する。

【1172】

効力および毒性XTT—5%のCO₂インキュベーターにおける37°Cでのインキュベーションに続いて、試験プレートをテトラゾリウム染料XTT（2, 3-ビス（2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル）-5-[(フェニルアミノ)カルボニル]-2H-テトラゾリウムヒドロキシド）で染色した。XTT-テトラゾリウムを代謝活性細胞のミトコンドリア酵素によって可溶性ホルマゼン生成物に代謝して、抗ウイルス試験物質によってウイルス誘発性細胞死滅の阻害の迅速な定量分析を可能にした。XTT溶液をRPMI 1640中1mg/mLのストックとして毎日調製した。フェナジンメトサルフェート（PMS）溶液をPBS中0.15mg/mLで調製し、暗所にて-20°Cで貯蔵した。XTT溶液1ml当たりPMS 40 μ Lを添加することによって、XTT/PMSストックを使用直前に調製した。XTT/PMS 50マイクロリットルをプレートの各ウェル添加し、プレートを4時間の間37°Cで再インキュベートした。プレートを接着プレートシールで密封し、穏やかに振盪するまたは数回反転することで可溶性ホルマゼン生成物を混合し、Molecular Devices Vmaxプレートリーダーを用

10

20

30

40

50

いて450/650nmでプレート分光光度的に読んだ。

【1173】

データ分析—生データをSoftmax Pro 4.6ソフトウェアから回収し、分析のためのMicrosoft Excelスプレッドシートにインポートした。未処理のウイルス対照と比較したウイルス細胞変性効果におけるパーセント低減を、各化合物について算出した。パーセント細胞対照値を各化合物について算出して、培地において単独で薬物処理非感染細胞を非感染細胞と比較した。

【1174】

[実施例156]

抗RSV細胞保護アッセイ：

細胞調製—HEp2細胞（ヒトの上皮細胞、ATCCカタログ番号CCL-23）を、抗ウイルスアッセイにおける使用の前に、T-75フラスコ内にて、10%のFBS、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシン、1mMのピルビン酸ナトリウムおよび0.1mMのNEAAが補充されたDMEM中で継代した。アッセイの前日、細胞を1:2にスプリットすることで、それらが感染の時に指数成長相中であることを確保した。血球計およびトリパンブルー染料排除を使用して、合計の細胞および生存率定量化を実施した。細胞生存率は、アッセイに利用されるべき細胞について95%超であった。細胞を組織培養培地中に1ウェル当たり 1×10^4 細胞で再懸濁し、100μLの体積にて平底マイクロタイタープレートに添加した。プレートを37℃/5%のCO₂で終夜インキュベートすることで、細胞付着を可能にした。ウイルス調製—RSV菌株LongおよびRSV菌株9320をATCC（それぞれ、カタログ番号VR-26およびカタログ番号VR-955）から得て、ストックウイルスプールの生成のためのHEp2細胞中で成長させた。ウイルスの予備滴定アリコットを冷凍庫（-80℃）から除去し、生物学的安全キャビネットにおいて室温にゆっくり解凍させた。100μLの体積にて各ウェルに添加されたウイルスの量は、感染後6日で85%から95%の細胞死滅を得ると決定される量であるように、ウイルスを、アッセイ培地（2%の熱失活FBS、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシン、1mMのピルビン酸ナトリウムおよび0.1mMのNEAAが補充されたDMEM）中に再懸濁および希釈した。効力および毒性XTTプレートを、 Deng熱細胞保護アッセイについてすでに記載されている通りに染色および分析した。

【1175】

[実施例157]

抗インフルエンザウイルス細胞保護アッセイ：

細胞調製—MOCK細胞（イヌ腎臓細胞、ATCCカタログ番号CCL-34）を、抗ウイルスアッセイにおける使用の前に、T-75フラスコ内にて、10%のFBS、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシン、1mMのピルビン酸ナトリウムおよび0.1mMのNEAAが補充されたDMEM中で継代した。アッセイの前日、細胞を1:2にスプリットすることで、それらが感染の時に指数成長相中であることを確保した。血球計およびトリパンブルー染料排除を使用して、合計の細胞および生存率定量化を実施した。細胞生存率は、アッセイに利用されるべき細胞について95%超であった。細胞を組織培養培地中に1ウェル当たり 1×10^4 細胞で再懸濁し、100μLの体積にて平底マイクロタイタープレートに添加した。プレートを37℃/5%のCO₂で終夜インキュベートすることで、細胞付着を可能にした。

【1176】

ウイルス調製—A型インフルエンザ/PR/8/34（ATCC番号VR-95）、A/CA/05/09（CDC）、A/NY/18/09（CDC）およびA/NWS/33（ATCC番号VR-219）の菌株をATCCまたはCenter of Disease Controlから得て、ストックウイルスプールの生成のためのMDCK細胞中で成長させた。ウイルスの予備滴定アリコットを冷凍庫（-80℃）から除去し、生物学的安全キャビネットにおいて室温にゆっくり解凍させた。100μLの体積にて各ウェ

10

20

30

40

50

ルに添加されたウイルスの量が、感染後4日で85%から95%の細胞死滅を得ると決定される量であるように、ウイルスを、アッセイ培地（0.5%BSA、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシン、1mMのピルビン酸ナトリウム、0.1mMのNEAAおよび1μg/mLのTPCK処理トリプシンが補充されたDMEM）中に再懸濁および希釈した。効力および毒性XTTプレートを、デング熱細胞保護アッセイについてすでに記載されている通りに染色および分析した。

【1177】

[実施例158]

抗C型肝炎ウイルスアッセイ：

細胞培養—Dr. Ralf Bartenschlager (Department of Molecular Virology, Hygiene Institute, University of Heidelberg, Germany) からImQuest Biosciencesによって特定のライセンス契約を介して、レポーター細胞株Huh-luc/neo-ETを得た。この細胞株は、ET組織培養適応突然変異（E1202G、T12081およびK1846T）を含有するホタルルシフェラーゼ遺伝子—ユビキチン—ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ融合タンパク質およびEMCVIRES駆動NS3-5B HCVコード配列を含有する持続複製性のluc-ubiquitin-NS3-3'ETレプリコンを保有する。Huh-luc/neo-ETのストック培養を、10%のFCS、2mMのグルタミン、ペニシリン（100μU/mL）／ストレプトマイシン（100μg/mL）および1Xの非必須アミノ酸プラス1mg/mLのG418が補充されたDMEMにおける培養によって拡張した。細胞を1：4にスプリットし、同じ培地プラス250μg/mLのG418において2継代の間培養した。細胞をトリプシンで処理し、トリパンブルーで染色することによって数え上げ、1ウェル当たり 7.5×10^3 細胞の細胞培養密度で96ウェル組織培養プレートに播種し、37℃、5%のCO₂で24時間の間インキュベートした。24時間のインキュベーションに続いて、培地を除去し、同じ培地マイナスG418プラス試験化合物と三連で置き換えた。各プレートにおける6つのウェルが、非処理対照として単独で培地を受容した。細胞を追加の72時間37℃、5%のCO₂でインキュベートし、次いで、抗HCV活性をルシフェラーゼエンドポイントによって測定した。二連のプレートを、XTT染色による細胞毒性の判定のため、並行して処理およびインキュベートした。

【1178】

細胞生存率—処理細胞からの細胞培養単層をテトラゾリウム染料XTTで染色して、該化合物の存在下でのHuh-luc/neo-ETレポーター細胞株の細胞生存率を評価した。

【1179】

ウイルス複製の測定—レプリコンアッセイ系からのHCV複製を、製造業者の使用説明書（Perkin Elmer, Shelton, CT）に従ってbriteliteプラス発光レポーター遺伝子キットを使用するルシフェラーゼ活性によって測定した。簡潔には、briteliteプラス凍結乾燥基質の1つのバイアルをbritelite再構成緩衝液10mL中に可溶化し、反転によって穏やかに混合した。室温で5分のインキュベーション後、briteliteプラス試薬を1ウェル当たり100μLで96ウェルプレートに添加した。プレートを接着性フィルムで密封し、室温でおよそ10分間インキュベートすることで、細胞を溶解した。ウェル含有物を白色の96ウェルプレートに移し、発光を15分以内にWallac 1450 Micro beta Trilux液体シンチレーションカウンターを使用して測定した。データを、50%ウイルス阻害濃度（EC₅₀）の決定のため、カスタマイズしたMicrosoft Excel 2007スプレッドシートにインポートした。

【1180】

[実施例159]

抗パラインフルエンザ-3細胞保護アッセイ：

細胞調製-H E p 2細胞（ヒト上皮細胞、ATCCカタログ番号CCL-23）を、抗ウイルスアッセイにおける使用の前に、T-75フラスコ中にて、10%のFBS、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシン、1mMのピルビン酸ナトリウムおよび0.1mMのNEAAが補充されたDMEM中で継代した。アッセイの前日、細胞を1：2にスプリットすることで、それらが感染の時に指数成長相中であることを確保した。血球計およびトリパンブルー染料排除を使用して、合計の細胞および生存率定量化を実施した。細胞生存率は、アッセイに利用されるべき細胞について95%超であった。細胞を組織培養培地中に1ウェル当たり 1×10^4 細胞で再懸濁し、100μLの体積にて平底マイクロタイタープレートに添加した。プレートを37℃/5%のCO₂で終夜インキュベートすることで、細胞付着を可能にした。

10

【1181】

ウイルス調製-パラインフルエンザウイルス3型SF4菌株をATCC（カタログ番号VR-281）から得て、ストックウイルスプールの生成のためのHEp2細胞中で成長させた。ウイルスの予備滴定アリコットを冷凍庫（-80℃）から除去し、生物学的安全キャビネットにおいて室温にゆっくり解凍させた。100μLの体積にて各ウェルに添加されたウイルスの量が、感染後6日で85%から95%の細胞死滅を得ると決定される量であるように、ウイルスをアッセイ培地（2%の熱失活FBS、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリンおよび100μg/mLのストレプトマイシンが補充されたDMEM）中に再懸濁および希釈した。

20

【1182】

プレートフォーマット-各プレートは、細胞対照ウェル（細胞のみ）、ウイルス対照ウェル（細胞プラスウイルス）、化合物ごとに三連の薬物毒性ウェル（細胞プラス薬物のみ）、ならびに三連の実験ウェル（薬物プラス細胞プラスウイルス）を含有する。効力および毒性XTT-5%のCO₂インキュベーターにおける37℃でのインキュベーションに続いて、試験プレートをテトラゾリウム染料XTT（2,3-ビス（2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル）-5-〔（フェニルアミノ）カルボニル〕-2H-テトラゾールヒドロキッド）で染色した。XTT-テトラゾリウムを代謝活性細胞のミトコンドリア酵素によって可溶性ホルマザン生成物に代謝して、抗ウイルス試験物質によるウイルス誘発性細胞死滅の阻害の迅速な定量分析を可能にした。XTT溶液をRPMI 1640中1mg/mLのストックとして毎日調製した。フェナジンメトサルフェート（PMS）溶液をPBS中0.15mg/mLで調製し、暗所にて-20℃で貯蔵した。XTT溶液1ml当たりPMS40μLを添加することによって、XTT/PMSストックを使用直前に調製した。XTT/PMS50マイクロリットルをプレートの各ウェルに添加し、プレートを4時間の間37℃で再インキュベートした。プレートを接着剤プレートシーラーで密封し、穏やかに振盪するまたは数回反転することで可溶性ホルマザン生成物を混合し、Molecular Devices Vmaxプレートリーダーを用いて450/650nmでプレートを分光光度的に読んだ。

30

【1183】

データ分析-生データをSoftmax Pro 4.6ソフトウェアから回収し、分析のためのMicrosoft Excelスプレッドシートにインポートした。未処理のウイルス対照と比較したウイルス細胞変性効果におけるパーセント低減を、各化合物について算出した。パーセント細胞対照値を各化合物について算出して、培地において単独で薬物処置非感染細胞を非感染細胞と比較した。

40

【1184】

[実施例160]

インフルエンザポリメラーゼ阻害アッセイ：

ウイルス調製-精製されたインフルエンザウイルスA/PR/8/34（1ml）を、Advanced Biotechnologies, Inc.（Columbia, MD）から得て、解凍し、5つのアリコットに分注し、使用まで-80℃で貯蔵した。アッ

50

セイ開始の日、2.5%のTriton N-101 20 μ Lを、精製されたウイルス180 μ Lに添加した。0.25%のTritonおよびPBSを含有する溶液中に、破壊されたウイルスを1:2に希釈した。破壊は、インフルエンザRNA依存性RNAポリメラーゼおよびテンプレートRNAを含有するインフルエンザリボ核タンパク質(RNP)の供給源を提供した。試料は、アッセイにおける使用まで氷上で貯蔵した。

【1185】

ポリメラーゼ反応—各50 μ Lのポリメラーゼ反応は以下を含有していた：5 μ Lの破壊されたRNP、100mMのトリス-HCl (pH 8.0)、100mMのKCl、5mMのMgCl₂、1mMのジチオスレイトール、0.25%のTriton N-101、5 μ Ciの[α -³²P]GTP、100 μ MのATP、各々50 μ M (CTP、UTP)、1 μ MのGTP、および200 μ Mのアデニル(3'-5')グアノシン。阻害剤を試験するため、反応物は阻害剤を含有しており、陽性対照(2'-デオキシ-2'-フルオログアノシン-5'-トリホスフェート)を含有する反応に対して同じことが行われた。他の対照には、RNP+反応混合物、およびRNP+1%のDMSOが含まれていた。ApGプライマーおよびNTPのない反応混合物を30℃で20分間インキュベートした。ApGおよびNTPを反応混合物に添加すると、試料を30℃で1時間の間インキュベートし、次いで、その後直ちにガラス繊維フィルタープレートへの反応物の移動および後続の10%のトリクロロ酢酸(TCA)の沈殿が続いた。次いでプレートを5%のTCAで5回洗浄し、その後95%エタノールでの1回の洗浄が続いた。フィルターが乾燥すると、液体シンチレーションカウンター(Micro beta)を使用して[α -³²P]GTPの取り込みを測定した。

【1186】

プレートフォーマット—各試験プレートは、RNP+反応混合物(RNP単独で)、RNP+1%のDMSO、および反応混合物単独で(RNPなし)の三連試料に加えて、3種の化合物(6つの濃度)の三連の試料を含有していた。

【1187】

データ分析—生データをMicro Betaシンチレーションカウンターから回収した。放射活性のあるGTPの取り込みは、ポリメラーゼ活性のレベルと直接相関する。「パーセント阻害値」は、各試験化合物の平均値をRNP+1%のDMSO対照で割ることによって得られた。2DFGTPの各濃度で得られた平均を、RNP+反応対照と比較した。データを次いでMicrosoft Excelスプレッドシートにインポートし、線形回帰分析によってIC₅₀値を算出した。

【1188】

[実施例161]

HCVポリメラーゼ阻害アッセイ：

前に記載されている方法(Lamら、2010、Antimicrobial Agents and Chemotherapy 54(8):3187-3196)を使用して、HCVポリメラーゼの阻害のための化合物の活性を評価した。HCV NS5Bポリメラーゼアッセイを、96ウェル反応プレート中で20 μ Lの体積にて実施した。各反応物は、50mMのHEPES緩衝液(pH 7.5)中における、40 ng/ μ Lの精製された組換えNS5B Δ 22遺伝子型-1bポリメラーゼ、HCV遺伝子型-1b相補IRESテンプレート20 ng/ μ L、4種の天然リボヌクレオチドの各々1 μ M、1 U/mLのOptizyme RNase阻害剤(Promega、Madison、WI)、1mMのMgCl₂、0.75mMのMnCl₂、および2mMのジチオスレイトール(DTT)を含有していた。反応混合物を2つのステップにおいて氷上に構築した。ステップ1は、ポリメラーゼ反応混合物における天然ヌクレオチドおよび標識UTPを除く全ての反応構成成分を組み合わせることから成っていた。ポリメラーゼ混合物10マイクロリットル(10 μ L)を、氷上の96ウェル反応プレートの個々のウェルに分注した。NS5Bポリメラーゼのないポリメラーゼ反応混合物が酵素なし対照として含まれた。試験および対照化合物、2'-O-メチル-CTPおよび2'-O-メチル-GTP (Tri

link、San Diego、CA) の系列半対数希釈を水中で調製し、系列希釈化合物または水単独 (化合物なし対照) 5 μ L を、ポリメラーゼ混合物を含有するウェルに添加した。ヌクレオチドミックス (天然ヌクレオチドおよび標識UTP) 5 マイクロリットルを次いで反応プレートウェルに添加し、プレートを27°Cで30分間インキュベートした。反応物を80 μ L のストップ溶液 (12.5 mM のEDTA、2.25 M のNaCl、および225 mM のクエン酸ナトリウム) の添加でクエンチし、ドットブロット器具を使用して、RNA生成物をHybond-N+膜 (GE Healthcare、Piscataway、N. J) に真空圧下で適用した。膜をドットブロット器具から除去し、4XのSSC (0.6 M のNaCl、および60 mM のクエン酸ナトリウム) で4回洗浄し、次いで、水で1回および100%エタノールで1回濯いだ。膜を風乾し、ホスホイメージングスクリーンに曝露し、Typhoon 8600 Phosphorイメージャを使用して画像を捕捉した。画像の捕捉に続いて、膜をシンチレーション流体と一緒にMicro betaカセットに入れ、各反応物におけるCPMをMicro beta 1450上でカウントした。CPMデータを、化合物IC₅₀の決定のためのカスタムExcelスプレッドシートにインポートした。

10

【1189】

[実施例162]

NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ反応条件

HCV GT-1b Con-1からのNS5B- δ 21の阻害について、化合物をアッセイした。反応物には、精製された組換え酵素、1 u/ μ Lのマイナス鎖HCV IR ES RNAテンプレート、および [³²P]-CTPまたは [³²P]-UTPのいずれかを含めた1 μ MのNTP基質が含まれた。アッセイプレートをクエンチ前に27°Cで1時間の間インキュベートした。巨大分子生成物への [³²P] 取り込みを、フィルター結合によって判定した。

20

【1190】

[実施例163]

ヒトDNAポリメラーゼ阻害アッセイ：

ヒトDNAポリメラーゼアルファ (カタログ番号1075)、ベータ (カタログ番号1077)、およびガンマ (カタログ番号1076) をCHIMERx (Madison、WI) から購入した。ベータおよびガンマDNAポリメラーゼ活性の阻害を、マイクロタイタープレート中にて、50 mMのトリス-HCl (pH 8.7)、KCl (ベータには10 mMおよびガンマには100 mM)、10 mMのMgCl₂、0.4 mg/mLのBSA、1 mMのDTT、15%のグリセロール、0.05 mMのdCTP、dTTPおよびdATP、10 uCiの [³²P]-アルファ-dGTP (800 Ci/mmol)、20 μ gの活性化仔ウシ胸腺DNA、ならびに表示濃度での試験化合物を含有する50 μ Lの反応混合物中でアッセイした。アルファDNAポリメラーゼ反応混合物は、試料ごとに50 μ Lの体積で以下の通りであった：20 mMのトリス-HCl (pH 8)、5 mMの酢酸マグネシウム、0.3 mg/mLのBSA、1 mMのDTT、0.1 mMのスペルミン、0.05 mMのdCTP、dTTPおよびdATP、10 uCiの [³²P]-アルファ-dGTP (800 Ci/mmol)、20 μ gの活性化仔ウシ胸腺DNA、ならびに表示濃度での試験化合物。各アッセイのため、酵素反応を30分間37°Cで進行させておき、その後、ガラス繊維フィルタープレート上への移動および後続の10%トリクロ酢酸 (TCA) での沈殿が続いた。次いでプレートを5%のTCAで洗浄し、その後、95%のエタノールでの1回の洗浄が続いた。フィルターが乾燥すると、液体シンチレーションカウンター (Micro beta) を使用して放射活性の取り込みを測定した。

30

40

【1191】

[実施例164]

HIV感染PBMCアッセイ：

新鮮なヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を市販供給源 (Biological Spe

50

cialty) から得て、H I V および H B V について血清陰性であると決定した。入手したドナー血液の体積に依存して、白血球除去血液細胞を P B S で数回洗浄した。洗浄した後、白血球除去血液を D u l b e c c o リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) で 1 : 1 に希釈し、15 mL の F i c o l l - H y p a q u e 密度勾配で 50 mL の円錐遠心チューブ中で層状にした。これらのチューブを 30 分間 600 g で遠心分離した。バンド形成 P B M C を、結果として得られた境界面から穏やかに吸引し、P B S で 3 回洗浄した。最終洗浄後、細胞数をトリパンブルー染料排除によって決定し、15% のウシ胎児血清 (F B S)、2 mmol / L の L - グルタミン、2 ug / mL の P H A - P、100 U / mL のペニシリンおよび 100 ug / mL のストレプトマイシンを用いる R P M I 1640 中に 1×10^6 細胞 / mL で細胞を再懸濁し、48 - 72 時間の間 37 °C でインキュベートさせた。インキュベーション後、P B M C を遠心分離し、組織培養培地中に再懸濁した。3 日毎に新鮮な I L - 2 含有組織培養培地を用いる半体積培養変化によって、培養を使用まで維持した。P H A - P 刺激後 72 時間で P B M C を用いて、アッセイを開始した。

【1192】

ドナー変動による効果を最小化するため、アッセイに用いられた P B M C は、3 人のドナーから誘導された細胞の混合物であった。使用の直前に、標的細胞を新鮮組織培養培地中に 1×10^6 細胞 / mL で再懸濁し、96 ウェル丸底マイクロタイタープレートの内部ウェル中にて 50 uL / ウェルで平板培養した。次いで、化合物含有培地の 2 X 濃度 100 uL を、培地 50 uL 中に細胞を含有する 96 ウェルプレートに移した。A Z T を内部アッセイ標準として用いた。

【1193】

ウェルへの試験化合物の添加に続いて、所定希釈の H I V ウイルス 50 uL (最終の所望のインウェル濃度 4 X から調製された) を添加し、よく混合した。感染のため、各ウイルス 50 - 150 T C I D₅₀ をウェルごとに添加した (最終 M O I およそ 0.002)。P B M C をウイルスに三連で曝露し、96 ウェルマイクロタイタープレート中に上に記載されている通りの変動する濃度で試験材料の存在または非存在において培養した。培養において 7 日後、H I V - 1 複製を逆転写酵素 (R T) 活性の測定によって組織培養上清中で定量化した。細胞およびウイルスがあるウェルだけがウイルス対照として役立った。薬物細胞毒性研究のためのウイルスを用いずに、別のプレートを同一に調製した。

【1194】

逆転写酵素活性アッセイ標準的放射活性取り込み重合アッセイを使用して、細胞フリーの上清中で、逆転写酵素活性を測定した。トリチウム化チミジントリホスフェート (T T P ; New England Nuclear) を 1 Ci / mL で購入し、酵素反応ごとに 1 uL を使用した。蒸留水中で 0.5 mg / mL のポリ r A および 1.7 U / mL のオリゴ d T を混合することによって、r A d T ストック溶液を調製し、-20 °C で貯蔵した。R T 反応緩衝液を毎日新しく調製し、これは、1 mol / L の E G T A 125 uL、d H₂ O 125 uL、20% の T r i t o n X - 100 125 uL、1 mol / L のトリス (pH 7.4) 50 uL、1 mol / L の D T T 50 uL、および 1 mol / L の M g C l₂ 40 uL からなる。各反応のため、T T P 1 uL、d H₂ O 4 uL、r A d T 2.5 uL、および反応緩衝液 2.5 uL を混合した。この反応混合物 10 マイクロリットルを丸底マイクロタイタープレートに入れ、ウイルス含有上清 15 uL を添加し、混合した。プレートを 37 °C にて加湿インキュベーター中で 90 分間インキュベートした。インキュベーションに続いて、反応体積の 10 uL を、適切なプレートフォーマットにおける D E A E フィルターマット上にスポットし、5% のリン酸ナトリウム緩衝液中で 5 回 (各 5 分)、蒸留水中で 2 回 (各 1 分)、70% エタノール中で 2 回 (各 1 分) 洗浄し、次いで風乾した。乾燥させたフィルターマットをプラスチックスリーブに置き、O p t i - F l u o r O 4 mL をスリーブに添加した。W a l l a c 1450 M i c r o b e t a T r i l u x 液体シンチレーションカウンターを利用して、取り込まれた放射活性を定量化した。

【1195】

[実施例165]

HBV:

10%ウシ胎児血清を有するRPMI 1640培地中におけるHepG2. 2. 15細胞(100 μ L)を、96ウェルプレートの全てのウェルに1ウェル当たり 1×10^4 細胞の密度で添加し、プレートを37℃にて5%のCO₂の環境で24時間の間インキュベートした。インキュベーションに続いて、10%ウシ胎児血清を有するRPMI 1640培地中で調製された試験化合物の6つの10倍系列希釈をプレートの個々のウェルに三連で添加した。プレートにおける6つのウェルは、ウイルスのみの対照として培地を単独で受けた。プレートを6日間37℃にて5%のCO₂の環境でインキュベートした。培養培地は表示濃度の各化合物を含有する培地で3日目に変化した。上清100マイクロリットルを、qPCRによるウイルスDNAの分析のため各ウェルから回収し、細胞毒性を第6日目に細胞培養単層のXTT染色によって評価した。

10

【1196】

第6日目に回収した細胞培養上清の10マイクロリットルをqPCR希釈緩衝液(40 μ g/mLの剪断されたサケ精子DNA)中で希釈し、15分間煮沸した。Applied Biosystems 7900HT Sequence Detection Systemおよび支援用SDS 2.4ソフトウェアを使用して386ウェルプレート中で、定量的リアルタイムPCRを実施した。Platinum Quantitative PCR SuperMix-UDG (Invitrogen)および特定の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')、HBV-AD38-qR1 (5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT3')、およびHBV-AD38-qP1 (5'-FAM CCG TGT GCA /ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3' BHQ1)を使用して、15 μ Lの総反応体積における各プライマーについて0.2 μ Mの最終濃度で、各試料のための煮沸DNAの5マイクロリットル(5 μ L)および定量的なDNA標準の系列10倍希釈をリアルタイムQ-PCRにかけた。各試料におけるHBV DNAコピー数をSDS 2.4ソフトウェアによって標準曲線から補間し、データを分析のためのExcelスプレッドシートにインポートした。

20

【1197】

処理された組織培養プレートにおけるテトラゾリウム染料XTTの低減を測定することによって、試験材料についての50%細胞毒性濃度を導き出す。XTTをミトコンドリア酵素NADPHオキシダーゼによって代謝活性細胞中の可溶性ホルマジン生成物に代謝する。XTT溶液をPBS中の1mg/mLのストックとして毎日調製した。フェナジンメトサルフェート(PMS)ストック溶液をPBS中0.15mg/mLで調製し、暗所にて-20℃で貯蔵した。XTT溶液1mL当たりPMS 40 μ Lを添加することによって、XTT/PMS溶液を使用直前に調製した。XTT/PMS 50マイクロリットルをプレートの各ウェルに添加し、プレートを2-4時間の間37℃でインキュベートした。2-4時間のインキュベーションは、各アッセイについて表示数の細胞を用いるXTT染料低減のための線形応答範囲内であると経験的に決定されている。接着剤プレートシーラーを蓋の代わりに使用し、密封プレートを数回反転することで可溶性ホルマジン生成物を混合し、Molecular Devices SpectraMax Plus 384分光光度計を用いて450nm(650nmの基準波長)で、プレートを読んだ。データをSoftmax 4.6ソフトウェアによって回収し、分析のためのExcelスプレッドシートにインポートした。

30

40

【1198】

[実施例166]

Dengue熱RNA依存性RNAポリメラーゼ反応条件

1. 5mLのチューブにおける100 μ Lの反応ミックスを使用して30℃で、RNAポリメラーゼアッセイを実施した。最終反応条件は、50mMのHepes (pH7.0

50

)、2 mMのDTT、1 mMの $MnCl_2$ 、10 mMの KCl 、100 nMのUTR-Poly A (自己アニーリングプライマー)、10 μM のUTP、26 nMのRdRp酵素であった。異なる化合物(阻害剤)との反応ミックスを30℃で1時間の間インキュベートした。ポリメラーゼ反応中に発生したピロホスフェートの量を判定するため、ポリメラーゼ反応ミックス30 μl をルシフェラーゼカップリング酵素反応ミックス(70 μl)と混合した。ルシフェラーゼ反応の最終反応条件は、5 mMの $MgCl_2$ 、50 mMのトリス-HCl (pH 7.5)、150 mMの $NaCl$ 、200 μU のATPスルフィラーゼ、5 μM のAPS、10 nMのルシフェラーゼ、100 μM のD-ルシフェリンであった。反応試料(100 μl)を含有する白色プレートを、光シグナルの検出のためのルミノメーターVeritas (Turner Biosystems、CA)に直ちに移動した。

10

【図1】

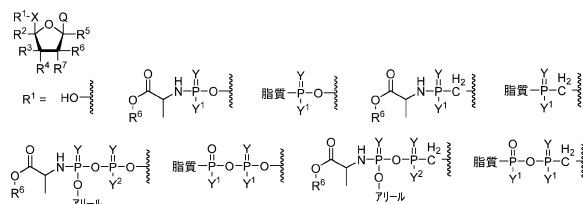


FIG. 1

【図2】

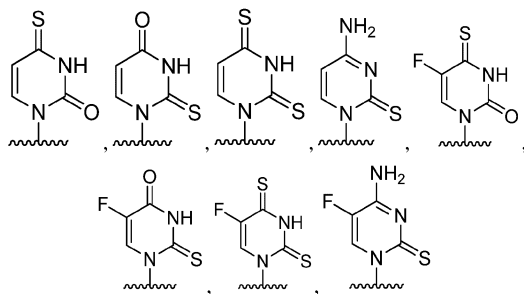


FIG. 2

【図3】



FIG. 3

【図4】

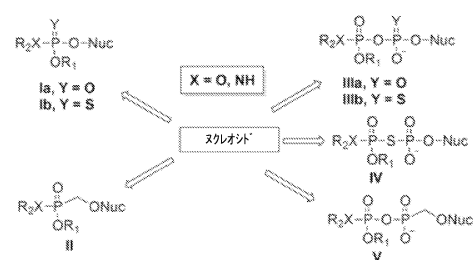
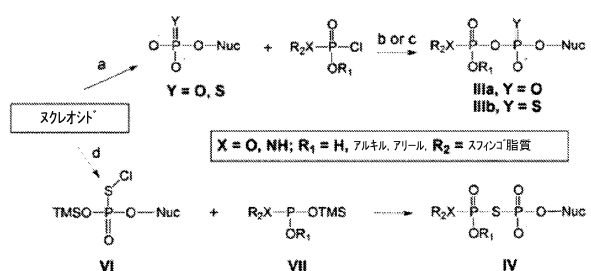


FIG. 4

【図5】



a), $P(O)Cl_3$ または $P(S)Cl_3$, $P(O)(OMe)_3$, H_2O b) DCC, N-モルホリン, その後、スフィンゴ脂質ホスフェート/1H-テトラゾール($R_1=H$ について); c) Et_3N , MeCN($R_1=$ アルキル, アリールについて)

FIG. 5

【図 6】

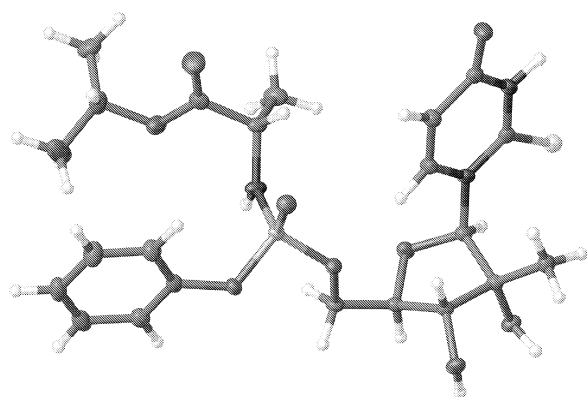


FIG. 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/22		
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127		
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18		

(31)優先権主張番号 61/986,577

(32)優先日 平成26年4月30日(2014.4.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(72)発明者 ペインター, ジョージ・アール
アメリカ合衆国、ジョージア・30326、アトランタ、ピーチツリー・ロード・ノースイースト・3630、ナンバー・2801

(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、ジョージア・30058、リソニア、シャドー・レイクス・ドライブ・748

(72)発明者 デ・ラ・ロサ, アベル
アメリカ合衆国、ジョージア・30005、アルファレッタ、リッジフィールド・ドライブ・6580

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2005-504087 (JP, A)
特表2005-536440 (JP, A)
特表2004-510698 (JP, A)
特表2004-533401 (JP, A)
特表2004-513083 (JP, A)
ポーランド国特許発明第197669 (PL, B1)
国際公開第2002/051425 (WO, A1)
国際公開第2007/083173 (WO, A2)
Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 1999年, Vol.10, No.4, pp.195-209
Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2003年, Vol.22, No.10, pp.1867-1897
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008年, Vol.16, No.12, pp.6319-6332
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008年, Vol.16, No.12, pp.6319-6332
Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 1991年, Vol.2, No.4, pp.249-253

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 1/00- 99/00
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
A61K 9/00- 9/72
A61K 47/00- 47/69
CAplus/REGISTRY (STN)