

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-506371

(P2016-506371A)

(43) 公表日 平成28年3月3日 (2016. 3. 3)

| (51) Int. Cl.                       | F I                  | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| <b>C O 7 F 9/6558 (2006. 01)</b>    | C O 7 F 9/6558 C S P | 4 C O 5 7   |
| <b>A 6 1 P 35/02 (2006. 01)</b>     | A 6 1 P 35/02        | 4 C O 8 6   |
| <b>A 6 1 P 35/00 (2006. 01)</b>     | A 6 1 P 35/00        | 4 G 1 6 9   |
| <b>C O 7 H 19/10 (2006. 01)</b>     | C O 7 H 19/10        | 4 H O 3 9   |
| <b>A 6 1 P 31/12 (2006. 01)</b>     | A 6 1 P 31/12        | 4 H O 5 0   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く |                      |             |

(21) 出願番号 特願2015-542357 (P2015-542357)  
 (86) (22) 出願日 平成25年11月15日 (2013. 11. 15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年7月14日 (2015. 7. 14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2013/053018  
 (87) 国際公開番号 W02014/076490  
 (87) 国際公開日 平成26年5月22日 (2014. 5. 22)  
 (31) 優先権主張番号 1220666.0  
 (32) 優先日 平成24年11月16日 (2012. 11. 16)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 1307314.3  
 (32) 優先日 平成25年4月23日 (2013. 4. 23)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

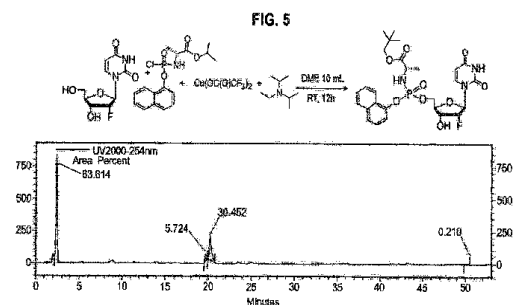
(71) 出願人 510170774  
 ユニバーシティ カレッジ カーディフ  
 コンサルタンツ リミテッド  
 イギリス国 カーディフ シイエフ24  
 Oデイイ, ニューポート ロード 30ー  
 36, シックスス フロアー  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100149010  
 弁理士 星川 亮  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヌクレオシドプロドラッグを調製する方法

## (57) 【要約】

リン原子 P の非対称のキラル中心を考慮する所望の鏡像異性体が強化された量で提供される、ヌクレオシドのホスホロアミデートを調製するための方法。本方法は、C i u、F e、L a および Y b の塩からなる群から選択される金属塩を含む触媒の存在下で、ヌクレオシドをホスホクロリデートと混合するステップを含む。

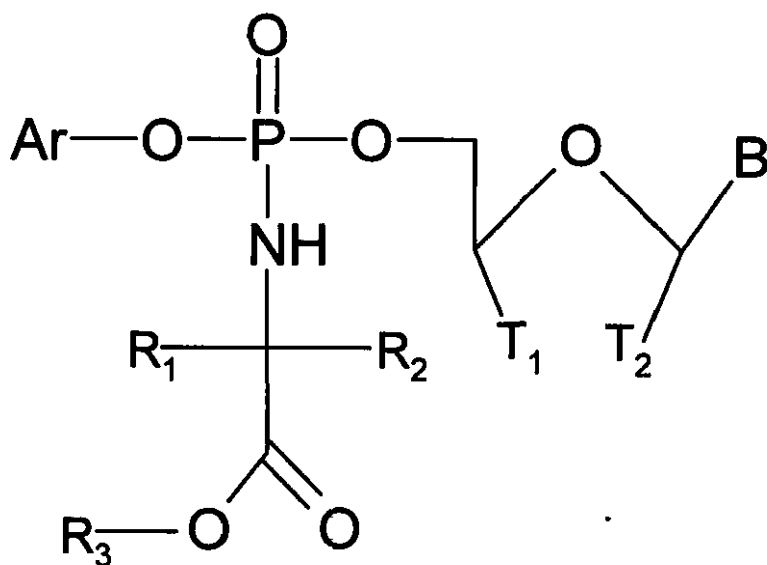


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I が、

## 【化 1 6】



10

20

〔式中、

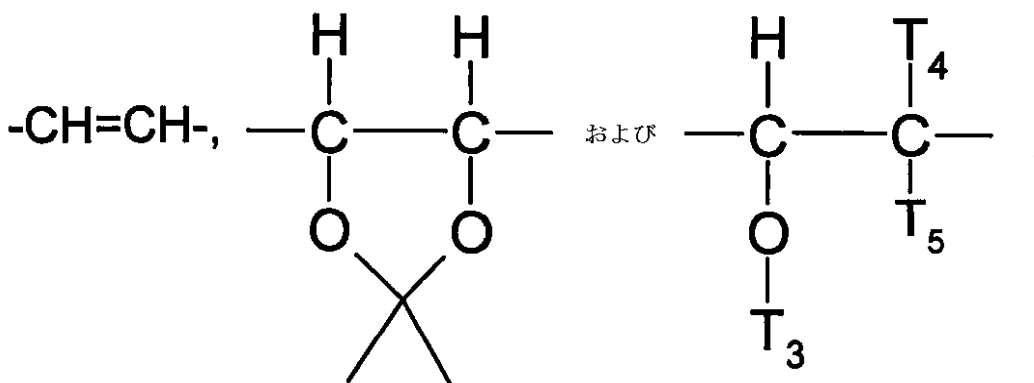
Ar は、 $C_{6-30}$  アリールおよび  $C_{6-30}$  ヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、場合によって置換されており；

$R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、H ならびに  $C_{1-20}$  アルキル、 $C_{2-20}$  アルケニル、 $C_{1-20}$  アルコキシ、 $C_{1-20}$  アルコシ  $C_{1-20}$  アルキル、 $C_{1-20}$  アルコシ  $C_{6-30}$  アリール、 $C_{2-20}$  アルキニル、 $C_{3-2}$  -シクロアルキル  $C_{6-30}$  アリール、 $C_{6-30}$  アリールオキシおよび  $C_{5-20}$  ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、そのうちいずれかは、場合によって置換されており；

$T_1$  および  $T_2$  は一緒になって連結され、共に

## 【化 1 7】

30



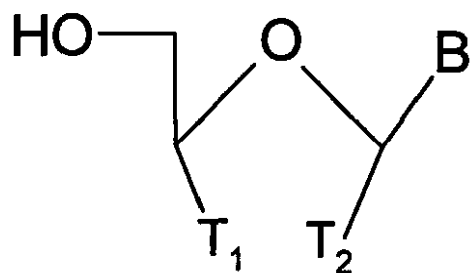
40

〔式中、 $T_3$  は、H および  $-COOC_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、 $T_4$  および  $T_5$  は、H、F、Cl、Br、I、OH およびメチル ( $CH_3$ ) からなる群から独立に選択される〕からなる群から選択され；

B は、プリン由来の複素環式部分およびピリミジン由来の複素環式部分からなる群から選択される〕であり；

(i) エーテル溶媒、アセトニトリルおよびそれらの混合物からなる群から選択される溶媒に、式 II の化合物を溶解し、溶解した式 II の化合物を塩基と混合するステップと〔式 II は、

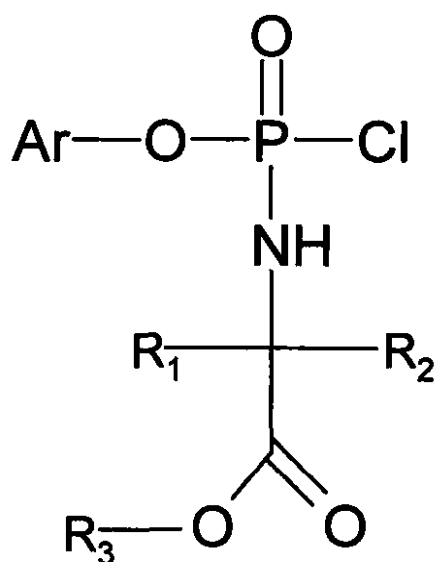
【化 18】



10

(式中、 $T_1$ 、 $T_2$  および  $B$  は、式 I に関して記載された意味と同じである)である] ;  
 (ii) ステップ (i) の生成物を式 III の化合物と混合するステップと [式 III は

【化 19】



20

30

(式中、 $Ar$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、式 I に関して記載された意味と同じである)である]を含み、

ステップ (ii) が、金属塩を含む触媒の存在下で行われ、金属塩が、 $Cu$ 、 $Fe$ 、 $La$  および  $Yb$  の金属塩からなる群から選択される、式 I の化合物を調製するための方法。

【請求項 2】

触媒が、ステップ (i) の溶媒に式 II の化合物を溶解する前に、式 II のヌクレオシド化合物と混合される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

40

触媒が銅塩である、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

触媒が、 $Cu(OTf)_2$ 、 $CuCl$ 、 $CuBr$ 、 $CuI$ 、 $Cu(OAc)_2$  および  $CuSO_4$  からなる群から選択され、好ましくは、 $Cu(OTf)_2$  である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

触媒が、 $Cu(OAc)_2$  および  $Cu(OC(O)CF_3)_2$  からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

触媒が、金属が 1 を超える酸化状態の金属塩である、請求項 1 または請求項 2 に記載の

50

方法。

【請求項 7】

金属塩が、OTf 塩である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

金属塩が、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  および  $\text{La}(\text{OTf})_3$  からなる群から選択され、好ましくは、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

触媒が金属塩を含み、その金属構成成分が、金属陽イオン構成成分が 1 つまたは複数の配位に配位した錯体の形態である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

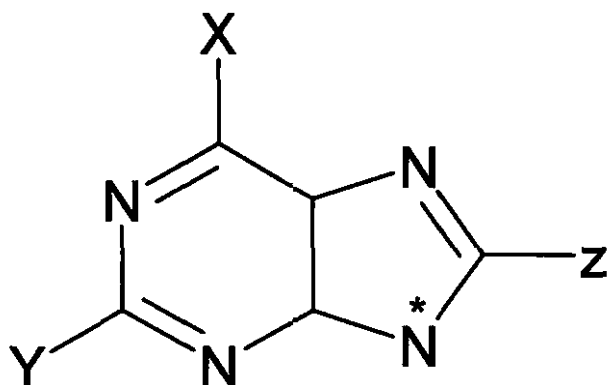
【請求項 10】

金属塩が、 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4 \cdot \text{CF}_3\text{SO}_3$  および  $\text{Cu}(\text{OTf}) \cdot \text{C}_6\text{H}_6$  からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

式 I および II の化合物の B が、プリン由来部分であり、\* と印付けされた N 原子が、糖部分の C 1 原子に直接連結する：

【化 20】



20

[ 式中、X および Z のそれぞれは、H、OH、F、Cl、Br、I、 $\text{OC}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルおよび  $\text{NR}_7\text{R}_8$  ( 式中、 $\text{R}_7$  および  $\text{R}_8$  のそれぞれは、H および  $\text{C}_{1-6}$  アルキルから独立に選択される ) から独立に選択され；

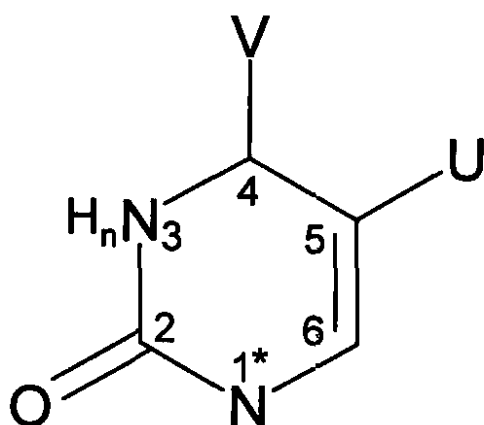
30

Y は、H、OH、 $\text{OC}_{1-6}$  アルキル、SH、 $\text{SC}_{1-6}$  アルキル、F、Cl、Br、I、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-8}$  アルキニルおよび  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$  ( 式中、 $\text{R}_9$  および  $\text{R}_{10}$  のそれぞれは、H および  $\text{C}_{1-6}$  アルキルから独立に選択される ) から選択される ]、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

式 I および II の化合物の B が、ピリミジン由来部分であり、\* と印付けされた N 原子が、糖部分の C 1 原子に直接連結する：

【化 2 1】



10

【式中、Uは、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、F、Cl、Br および I からなる群から選択され；

n は、0 または 1 であり

n が 0 であるとき、V は - NH<sub>2</sub> であり、二重結合が 3 位と 4 位との間に存在し、n が 1 であるとき、V は = O である】、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 13】

B が、NH 部分（N は、B の芳香環部分においてヘテロ原子である）からなる群から選択される 1 つまたは複数の員ならびに B の芳香環部分に直接連結される N、O、S および Cl からなる群から選択される 1 個または複数の環外ヘテロ原子を含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

式 I および II の化合物が、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> および T<sub>5</sub> を含む T<sub>1</sub> および T<sub>2</sub> を有する、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

式 I および III の化合物が、Ar をナフチルまたはフェニルとする、好ましくは、ナフチルである、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 16】

R<sub>1</sub> が、第三級アルキル部分およびベンジルからなる群から選択される、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> の少なくとも 1 つが、第二級または第三級アルキル部分である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

ステップ (i) に使用されるエーテル溶媒が、1,2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4 - ジオキサン、ジエチルエーテル、アニソール、ジメトキシベンゼンおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 19】

ステップ (i) に使用される塩基が、NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>（式中、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、C<sub>1</sub> - 3 アルキルおよび H からなる群から独立に選択され、ただし、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> の少なくとも 2 つが、独立に、C<sub>1</sub> - 3 アルキルであることを条件とする）；および 1,8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エンからなる群から選択される、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

溶媒を除去するステップと残留物をカラムクロマトグラフィーにかけるステップとをさ

50

らに含む、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

1 : 1 でない鏡像異性体の R<sub>p</sub> 対 S<sub>p</sub> 比を含む、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法の生成物。

【請求項 22】

1 を超えるまたは 1 未満、好ましくは 2 を超えるまたは 2 未満、より好ましくは 5 を超えるまたは 5 未満、さらにより好ましくは 7.5 を超えるまたは 7.5 未満の R<sub>p</sub> 鏡像異性体対 S<sub>p</sub> 鏡像異性体の比を含む、請求項 21 に記載の生成物。

【請求項 23】

薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤と共に請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の生成物を含む医薬組成物。

10

【請求項 24】

適当にはヒト (homo sapiens) において、がんまたはウイルス感染症の治療方法に用いるための、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

生成物が、HCV を治療するのに用いるための 2 - アミノ - 6 - メトキシ - 9 - ( 2' - C - メチル - D - リボフラノシル ) プリン 5' - O - [ - ナフチル - ( 2, 2 - ジメチルプロポキシ - L - アラニニル (ananyl) ) ] ホスフェートである、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

20

金属塩が Cu (OAc) である、請求項 1、2、3 のいずれか一項、および請求項 3 に従属する場合、請求項 11 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

1 : 1 でない鏡像異性体の R<sub>p</sub> 対 S<sub>p</sub> 比を含む、請求項 26 に記載の方法の生成物。

【請求項 28】

1 を超えるまたは 1 未満、好ましくは 2 を超えるまたは 2 未満、より好ましくは 5 を超えるまたは 5 未満、さらにより好ましくは 7.5 を超えるまたは 7.5 未満の R<sub>p</sub> 鏡像異性体対 S<sub>p</sub> 鏡像異性体の比を含む、請求項 27 に記載の生成物。

【請求項 29】

薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤と共に請求項 26 から 28 のいずれか一項に記載の生成物を含む医薬組成物。

30

【請求項 30】

適当にはヒト (homo sapiens) において、がんまたはウイルス感染症の治療方法に用いるための、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

生成物が、HCV を治療するのに用いるための 2 - アミノ - 6 - メトキシ - 9 - ( 2' - C - メチル - D - リボフラノシル ) プリン 5' - O - [ - ナフチル ] - ( 2, 2 - ジメチルプロポキシ - L - アラニニル ) ホスフェートである、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

40

金属塩が、トリス (アセチルアセトナト) 鉄 (III) およびビス (アセチルアセトナト) 鉄 (II) からなる群から選択される、請求項 1、2、6 のいずれか一項、および請求項 6 に従属する場合、請求項 11 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

1 : 1 でない鏡像異性体の R<sub>p</sub> 対 S<sub>p</sub> 比を含む、請求項 32 に記載の方法の生成物。

【請求項 34】

1 を超えるまたは 1 未満、好ましくは 2 を超えるまたは 2 未満、より好ましくは 5 を超えるまたは 5 未満、さらにより好ましくは 7.5 を超えるまたは 7.5 未満の R<sub>p</sub> 鏡像異性体対 S<sub>p</sub> 鏡像異性体の比を含む、請求項 33 に記載の生成物。

【請求項 35】

50

薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤と共に請求項 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の生成物を含む医薬組成物。

【請求項 3 6】

適当にはヒト (homo sapiens) において、がんまたはウイルス感染症の治療方法に用いるための、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

生成物が、H C V を治療するのに用いるための 2 - アミノ - 6 - メトキシ - 9 - ( 2 ' - C - メチル - - D - リボフラノシル ) プリン 5 ' - O - [ - ナフチル ] - ( 2 , 2 - ジメチルプロポキシ - L - アラニニル ) ] ホスフェートである、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、化合物を調製するための方法および本方法によって調製された化合物に関する。

【0 0 0 2】

キラル化合物を化学合成すると、通常、その化合物のラセミ混合物になり、R および S 鏡像異性体が同量で存在する。

【0 0 0 3】

しかしながら、多くの生物活性系には、キラル化合物のある特定の鏡像異性体またはジアステレオマーが関与する。かかるキラル生体系は、医薬用キラル化合物の異なる鏡像異性体またはジアステレオマーに別々に反応し得る。

20

【0 0 0 4】

キラル医薬化合物のラセミ混合物を患者に投与することは、化合物の唯一の鏡像異性体が、所望の治療反応に加わり得るということを意味し得る。キラル医薬化合物の合成には、所望の鏡像異性体で最終生成物を強化するためにラセミ混合物において行われる追加のおよび費用がかかるステップが含まれ得る。かかるステップには、例えば、キラルクロマトグラフィーが含まれる。したがって、過去の方法において、その中のほんの一部が有用に医薬活性があるラセミ混合物の調製によりまたは化合物をそれを必要とする患者に投与する前に、ラセミ混合物から所望でない鏡像異性体の少なくとも一部を除去するために行われる追加の方法ステップにより、必然的に出費を被る。

30

【0 0 0 5】

したがって、キラル化合物を治療用途に調製するためのさらに費用効果的な方法を提供する必要性が存在し、化合物は、所望の鏡像異性体の強化された少なくとも一部を含む。

【0 0 0 6】

本発明は、こうした必要性を満たす方法を提供する。

【0 0 0 7】

本発明はまた、本方法によって提供される化合物およびかかる化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0 0 0 8】

特に、本方法は、ヌクレオシドのホスホロアミデートを調製するための方法を提供し、リン原子 P の非対称のキラル中心を考慮する、所望の鏡像異性体は、強化された量で提供される。

40

【0 0 0 9】

本出願中、鏡像異性体の名称の R / S 系は、以下の通りである。リン原子 P を考慮するキラル中心は、ある系に従って R<sub>p</sub> または S<sub>p</sub> に標識化され、その系において、原子 P 上の置換基は、Cahn - Ingold - Prelog 優先規則 (CIP) に従って、原子番号に基づいた優先順にそれぞれ割り当てられる。CIP 規則に関する言及は、John Wiley & Sons により出版された J. March による「Advanced Organic Chemistry」(2007 年) および IUPAC Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry, Section E, Stereochem

50

istry (1974年) でなされている。CIP規則により、原子番号が最も小さいキラル中心 P における直接の置換基に、最も低い優先度を割り当てる。ホスホロアミデートの場合では、この置換基は N である。その場合、N 置換基が見る側から離れて向くように、中心 P を定める。次いで、存在する場合、P に直接連結する 3 個の O 原子に結合している原子または次に最も隣接する原子が、CIP規則に従って考慮される。時計回りに見たときに、これらの原子の原子番号が小さくなる場合、鏡像異性体は、 $R_p$  に標識される。これらの原子が、反時計回りに原子番号が小さくなる場合、鏡像異性体は、 $S_p$  に標識される。

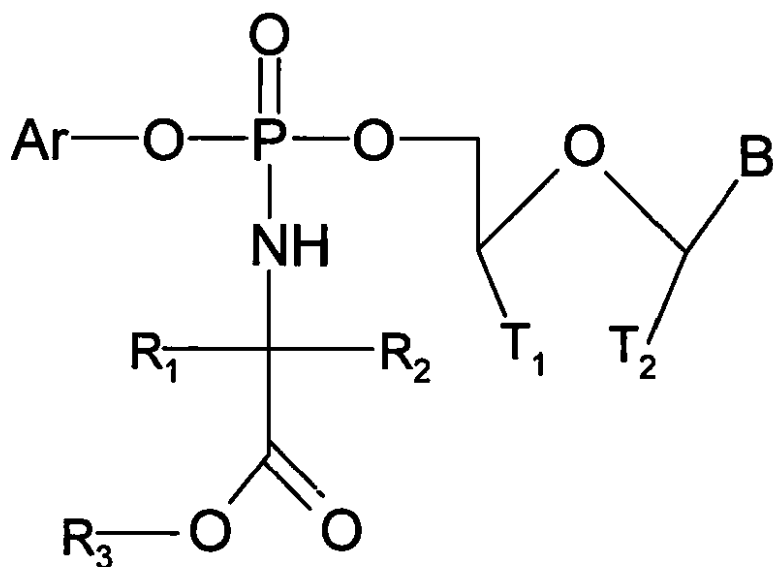
【0010】

本発明によれば、式 I の化合物の調製のための方法を提供し、式 I は、

【0011】

10

【化1】



20

[ 式中、

Ar は、 $C_{6-30}$  アリールおよび  $C_{6-30}$  ヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、場合によって置換されており；

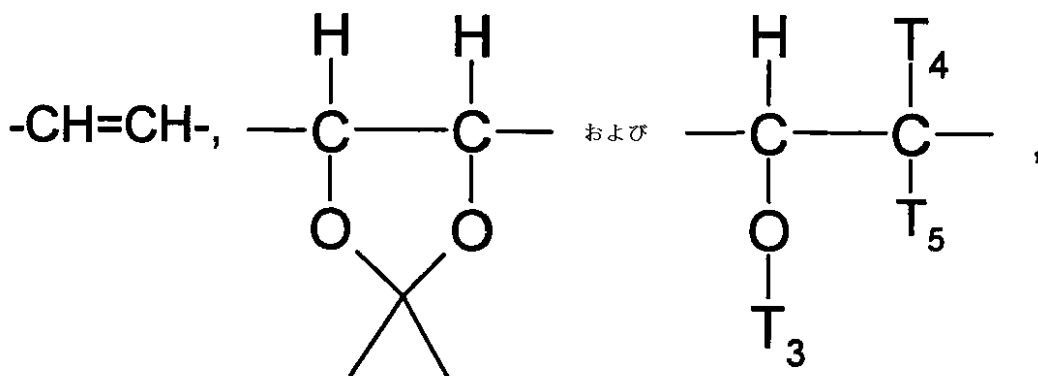
30

$R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、H ならびに  $C_{1-20}$  アルキル、 $C_{2-20}$  アルケニル、 $C_{1-20}$  アルコキシ、 $C_{1-20}$  アルコキシ  $C_{1-20}$  アルキル、 $C_{1-20}$  アルコキシ  $C_{6-30}$  アリール、 $C_{2-20}$  アルキニル、 $C_{3-2}$  -シクロアルキル  $C_{6-30}$  アリール、 $C_{6-30}$  アリールオキシおよび  $C_{5-20}$  ヘテロシクリルからなる群から独立に選択され、そのうちいずれかは、場合によって置換されており；

$T_1$  および  $T_2$  は、一緒になって連結され、共に

【0012】

【化2】



40

( 式中、 $T_3$  は、H および  $-COOC_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、 $T_4$  およ

50

び  $T_5$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$  およびメチル ( $CH_3$ ) からなる群から独立に選択される) からなる群から選択され;

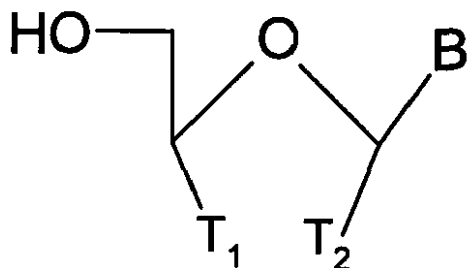
$B$  は、プリン由来の複素環式部分およびピリミジン由来の複素環式部分からなる群から選択される] であり;

(i) エーテル溶媒、アセトニトリルおよびそれらの混合物からなる群から選択される溶媒に、式 I I の化合物を溶解し、溶解した式 I I の化合物を塩基と混合するステップと [式 I I は、

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】

10



(式中、 $T_1$ 、 $T_2$  および  $B$  は、式 I に関して記載された意味と同じである) である];

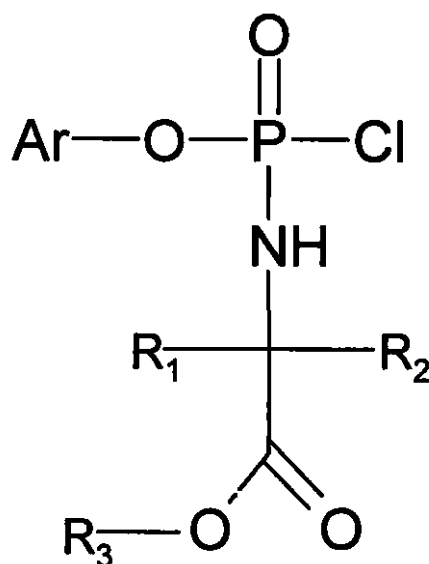
(ii) ステップ (i) の生成物を式 I I I の化合物と混合するステップと [式 I I I は

20

、

【 0 0 1 4 】

【 化 4 】



30

(式中、 $Ar$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、式 I に関して記載された意味と同じである) である] を含み、

ステップ (ii) は、 $Cu$ 、 $Fe$ 、 $La$  および  $Yb$  の塩からなる群から選択される金属塩を含む触媒の存在下で行われる。

40

【 0 0 1 5 】

適当には、エーテル溶媒は、ステップ (i) において使用される。

【 0 0 1 6 】

適当には、触媒は、ステップ (i) の溶媒に式 I I の化合物を溶解する前に、式 I I のヌクレオシド化合物と混合される。

【 0 0 1 7 】

50

適当には、式 I I I のホスホロクロリデートは、溶媒に溶解される。溶媒は、適当には、エーテル溶媒、アセトニトリルおよびそれらの混合物からなる群から選択される。適当には、溶媒は、エーテル溶媒である。

【0018】

溶媒を使用して、式 I I I のホスホロアミデートを溶解させる場合、ステップ ( i ) において式 I I の化合物を溶解させるために使用される溶媒と同じであっても異なってもよい。適当には、同じである。適当には、同じであり、エーテル溶媒である。

【0019】

本方法の反応は、適当には、不活性な雰囲気下、例えば、アルゴンまたは窒素の雰囲気下で行われる。

10

【0020】

本方法の反応は、適当には、乾燥雰囲気下で行われる。

【0021】

本方法の反応は、適当には、攪拌しながら行われる。

【0022】

本方法は、室温で行うことができる。室温は、本明細書で 15 ~ 25 であると定義される。

【0023】

本方法の反応は、HPLC ( 高速 / 高圧液体クロマトグラフィー ) によってモニターすることができる。

20

【0024】

本方法の反応が完了したとき、所望の化合物は、分離される。例えば、溶媒は、減圧下で蒸発させることができ、残留物は、カラムクロマトグラフィーによって精製することができる。

【0025】

望むなら、キラルカラムクロマトグラフィーなどの追加のステップを、上記の方法の生成物において行って、生成されたホスホロアミデートヌクレオシドの  $R_p : S_p$  比をさらに増強することができる。かかる追加のステップは、当業者に公知の標準的な技法、例えば、キラルHPLCカラムの使用を含むことができる。

【0026】

30

本方法によって生成された化合物が、2つ以上のキラル中心を有する場合、これらは、ジアステレオマーとしてさらに存在することができ、これらは、望むなら、分取クロマトグラフィーなどの従来の技法によって分離することができる。

【0027】

本発明に関して本明細書に開示される本方法ステップのいずれかまたはすべては、所望の通り、任意の組合せで使用することができる。

【0028】

本発明者らは任意の理論に縛られないことを望むが、ヌクレオシドが、選択されたジアステレオ特異的な方式で式 I I I のホスホロクロリデートと反応することを対象とするように、本方法には、金属塩が式 I I のヌクレオシドと相互作用する機序が関与することが考えられる。特に、式 I I のヌクレオシドの糖部分の O 環原子は、この機序を補助するために必要とされることが考えられる。本発明者らは任意の理論に縛られないことを望むが、NH部分 ( N は、B の芳香環部分においてヘテロ原子であり、かつ / または、B は、プリン由来の複素環式部分からなる ) の存在により、B の芳香環部分の 2 位に直接連結される N、O、S および C1 からなる群から選択され、好ましくは N である環外のヘテロ原子の存在により、例えば、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-6}$  アルキル、OH、 $OC_{1-6}$  アルキル、SH、 $SC_{1-6}$  アルキルまたは C1 から選択され、好ましくは、 $NH_2$  である置換基の 2 位での存在により、この機序は、補助されることもまた考えられる。

40

【0029】

本発明の使用によって、 $R_p$  および  $S_p$  鏡像異性体の混合物は、 $R_p : S_p$  が 1 に等し

50

くない比で調製することができる。

【0030】

適当には、 $R_p : S_p$  比が1を超え、より適当には、2.5を超え、より適当には、5を超え、さらにより適当には、7.5を超える場合、ホスホロアミデート化された (phosphoramidated) ヌクレオシドの混合物は、本方法により調製することができる。理想的には、 $R_p : S_p$  比に求められる上限は100 : 0である。実際には、上記の方法の使用により利用可能な  $R_p : S_p$  比の上限は、100 : 0未満となり得るが、非常に有用には、20 : 1と高くなり得る。望むなら、追加の方法ステップ、例えば、キラルカラムクロマトグラフィーを行って、望むなら、100 : 0の比になるように、本方法により生成される鏡像異性体の  $R_p : S_p$  比をさらに一層増強することができる。

10

【0031】

あるいは、本発明の使用は、ホスホロアミデート化されたヌクレオシドの混合物を生成することができ、 $R_p : S_p$  比は、1未満、適当には2.5未満、より適当には5未満、さらにより適当には7.5未満である。理想的には、 $R_p : S_p$  比に求められる下限は、0 : 100である。実際には、上記の方法の使用によって利用可能な  $R_p : S_p$  比の下限は、0 : 100を超えてもよいが、非常に有用には、1 : 20まで低くなり得る。望むなら、追加の方法ステップ、例えば、キラルクロマトグラフィーを行って、望むなら、0 : 100の比になるように、本方法によって生成される鏡像異性体の  $R_p : S_p$  比をさらに一層増強することができる。

20

【0032】

本方法は、式ⅠⅠⅠのホスホロクロリデートに適用可能である。しかしながら、本方法は、ホスホロクロリデートと共に使用するのに特に適しており、 $A_r$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  部分の1つまたは複数が、立体として比較的大きい部分を含むことが考えられる。特に、上記の通り、 $B$  は、その芳香環系の一部としてNH部分を有する、または $B$  は、プリン部分に由来し、その芳香環系に直接連結される $NH_2$ 、 $NHC_{1-6}$  アルキル、OH、 $OC_{1-6}$  アルキル、SH、 $SC_{1-6}$  アルキルまたはCl、好ましくは $NH_2$ を含む置換基など環外のヘテロ原子を2位に有する場合、かかるホスホロクロリデートは、好都合には、式ⅠⅠの化合物と相互作用することが考えられる。本方法において用いるための特に好ましい式ⅠⅠⅠの化合物には、 $A_r$  がナフチルであり、 $R_1$  および  $R_2$  の1つが第二級もしくは第三級アルキル基であり、かつ/または  $R_3$  が、第三級アルキル基またはベンジルであるものが含まれる。特に好ましいのは、式ⅠⅠⅠの化合物であり、組合せとしては、 $A_r$  はナフチルであり、 $R_1$  および  $R_2$  の1つは、第三級アルキルであり、 $R_3$  は、第三級アルキルである。適当には、 $A_r$  は、代わりにフェニルとなり得、特に  $R_1$  および  $R_2$  の1つは、第二級または第三級アルキル基、特に、第三級アルキル基であり、 $R_3$  は、第三級アルキル基でありまたはベンジルであり、特に第三級アルキル基である。特に好ましいのは、式ⅠⅠⅠの化合物であり、組合せとしては、 $A_r$  はフェニルであり、 $R_1$  および  $R_2$  の1つは、第三級アルキルであり、 $R_3$  は、第三級アルキルである。本方法において用いるための特に好ましい式ⅠⅠⅠの化合物には、 $A_r$  がナフチルであり、 $R_1$  および  $R_2$  の1つが、第二級もしくは第三級アルキル基であり、かつ/または  $R_3$  が、第二級アルキル基、第三級アルキル基またはベンジルであるものが含まれる。特に好ましいのは、式ⅠⅠⅠの化合物であり、組合せとしては、 $A_r$  はナフチルであり、 $R_1$  および  $R_2$  の1つは、第三級アルキルであり、 $R_3$  は、第三級アルキルである。適当には、 $A_r$  は、代わりにフェニルとなり得、特に、 $R_1$  および  $R_2$  の1つは、第二級または第三級アルキル基、特に第三級アルキル基であり、 $R_3$  は、第二級アルキル基、第三級アルキル基またはベンジルであり、特に第三級アルキル基である。特に好ましいのは、式ⅠⅠⅠの化合物であり、組合せとしては、 $A_r$  はフェニルであり、 $R_1$  および  $R_2$  の1つは、第三級アルキルであり、 $R_3$  は、第三級アルキルである。あるいは、好ましい式ⅠⅠⅠの化合物は、任意の組合せとしては、例えば、L-アラニニルまたはD-アラニニルにおいてと同様に、 $R_1$  および  $R_2$  の1つが第一級アルキルであり、かつ  $R_1$  および  $R_2$  の1つが水素であり、例えば、イソプロピルにおいてと同様に、 $R_3$  が、第二級アルキル基であり、例えば、

30

40

50

ネオペンチルまたはベンジルにおいてと同様に、 $R_3$  が、第三級アルキル基であり、 $Ar$  がナフチルまたはフェニルである。式 I I I の好ましいホスホクロリデートのある特定の例には、

ナフチル（オネオペンチル - L - アラニニル）ホスホクロリデート；  
 フェニル（オネオペンチル - L - アラニニル）ホスホクロリデート；  
 ナフチル（ベンジル - D - アラニニル）ホスホクロリデート；  
 ナフチル（ベンジル - L - バリニル）ホスホクロリデート；  
 フェニル（ベンジル - L - アラニニル）ホスホクロリデート；  
 ナフチル（イソプロピル - L - アラニニル）ホスホクロリデート；および  
 フェニル（イソプロピル - L - アラニニル）ホスホクロリデート  
 が含まれる。

10

#### 【0033】

ホスホクロリデートは、本方法において、使用される式 I I のヌクレオシド量に相当するモル当量で、適当に使用される。実際には、望むなら、使用されるホスホクロリデートの量は、使用される式 I I のヌクレオシドのモル当量が 0.5 ~ 1.5 の範囲、より適当には、0.75 ~ 1.25 の範囲となり得る。望むなら、ホスホクロリデートの量は、本方法において、式 I I のヌクレオシドのモル当量の 5 倍まで、好ましくは、3 倍までの量で使用する事ができる。

#### 【0034】

「エーテル溶媒」がホスホクロリデートを溶解させるために用いられる場合、「エーテル溶媒」は、1つまたは複数の - C - O - C 部分を含む、適当には3つ以下の - C - O - C 部分を含む、より適当には、2つ以下の - C - O - C 部分を含む有機溶媒を意味する。適当には、溶媒の分子は、最大C含有量が12である。かかる溶媒の好ましい例には、DME（1,2 - ジメトキシエタン（ $CH_3 - O - (CH_2)_2 - O - CH_3$ ））；THF（テトラヒドロフラン（ $C_4H_8O$ ））；1,4 - ジオキサン（1,4 - ジオキサシクロヘキサン（ $C_4H_8O_2$ ））；ジエチルエーテル（ $C_2H_5 - O - C_2H_5$ ）；ジフェニルエーテル（ $C_6H_5 - O - C_6H_5$ ）；アニソール（メトキシベンゼン（ $C_6H_5 - O - CH_3$ ））；およびジメトキシベンゼン（ $C_6H_4(OCH_3)_2$ ）が含まれる。単一のエーテル溶媒を用いても、エーテル溶媒の混合物を用いてもよい。

20

#### 【0035】

本方法に活性がある触媒は、金属の塩でなくてはならない。「酸化物」は、本出願において用いる場合、「塩」の定義から除外される。

30

#### 【0036】

触媒として用いるための特に好ましい金属塩は、銅塩であり、 $Cu(I)$  塩および  $Cu(II)$  塩の両方が本方法において有用であるが、 $Cu(II)$  塩が好ましい。本方法において用いることができる銅塩の特に好ましい例には、 $Cu(OTf)_2$ 、 $CuCl$ 、 $CuBr$ 、 $CuI$ 、 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$  および無水  $CuSO_4$  が含まれる。本方法において用いることができる銅塩の特に好ましい例には、 $Cu(OTf)_2$ 、 $CuCl$ 、 $CuBr$ 、 $CuI$ 、 $Cu(OAc)$ 、 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 、無水  $CuSO_4$  および  $Cu(OC(O)CF_3)_2$  が含まれる。特に好ましいのは、 $Cu(OTf)_2$  である。また、特に好ましいのは、 $Cu(OAc)$  である。B が、例えば、ゲムシタピン中に存在するピリミジン由来の複素環式部分である場合、 $Cu(OAc)$  が、特に適している。

40

#### 【0037】

本出願全体を通して、「OTf」は、陰イオン  $CF_3SO_3^-$  を意味し、これはトリフルオロメタンスルホン酸の陰イオンであり、「OAc」は、陰イオン  $CH_3CO_2^-$  を意味する。

#### 【0038】

本方法において用いることができる代替の触媒は、金属塩であり、金属は、1を超え3以下の酸化状態である。特に好ましいのは、OTfの金属塩であり、金属は、1を超える酸化状態である。かかる塩の好ましい例には、 $Cu(OTf)_2$ 、 $Yb(OTf)_3$ 、F

50

$e(O Tf)_3$ 、および  $La(O Tf)_3$  が含まれ、 $Cu(O Tf)_2$  が好ましい。本方法において触媒として用いるのに適した他の好ましい金属塩（金属は、1 を超える酸化状態である）には、トリス（アセチルアセトナト）鉄（III）（式： $Fe(C_5H_7O_2)_3$ ）およびビス（アセチルアセトナト）鉄（II）（式： $Fe(C_5H_7O_2)_2$ ）が含まれる。

#### 【0039】

触媒は、本方法において使用される式 III のホスホクロリデートのモル量に対して、0.05 ~ 1.5 モル当量の範囲、より適当には、0.05 ~ 1.25 モル当量の範囲、さらにより適当には、0.05 ~ 0.5 モル当量の範囲、さらにより適当には、0.075 ~ 0.25 モル当量の範囲の、さらにより適当には、モル当量 0.1 の濃度で適当に用いられる。

10

#### 【0040】

触媒の金属塩は、1 つまたは複数の陰イオンを含まなければならない。適当な陰イオンの例には、 $CF_3SO_3^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ 、 $CH_3CO_2^-$ 、 $SO_4^{2-}$  または  $CF_3CO_2^-$  が含まれる。適当な陰イオンのさらなる例は、式  $(O-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-O)^-$  を有するアセチルアセトナト陰イオンである。金属塩の金属構成成分は、上記で例示される通り、非配位性、または金属陽イオン構成成分が、1 つまたは複数の配位子に配位した錯体の形態で存在し得る。適当には、1、2、3 または 4 つの配位子は、錯体中の金属陽イオン構成成分に結合することができる。錯体中の金属陽イオン構成成分は、好ましくは、銅陽イオン構成成分である。適当な配位子の例には、 $MeCN$  および  $C_6H_6$  が含まれる。適当な錯体の例には、 $(Cu(MeCN)_4)^+$  および  $(CuC_6H_6)^+$  が含まれる。金属陽イオン構成成分が、1 つまたは複数の配位子に配位した錯体の形態で金属構成成分を含む適当な金属塩の例には、 $Cu(MeCN)_4 \cdot CF_3SO_3$  および  $Cu(C_6H_6) \cdot CF_3SO_3$  が含まれる。

20

#### 【0041】

適当には、本触媒の金属構成成分は、非配位性であり、触媒の金属構成成分は、1 つまたは複数の配位子に結合しない。触媒として作用するために、本触媒の金属構成成分は、より適当には非配位性であることが考えられる。本発明者らは任意の理論に縛られないことを望むが、配位子に結合しない金属構成成分は、上記で論じた通りヌクレオシドの糖部分の O 環原子、また、おそらく、B の NH 部分および / または環外のヘテロ原子部分とさらに容易に相互作用することができると考えられる。

30

#### 【0042】

式 II のヌクレオシドを溶解させるために本方法のステップ (i) において使用される溶媒がエーテル溶媒である場合、有機溶媒は、1 つまたは複数の C - O - C 部分、適当には、3 つ以下の C - O - C 部分、より適当には 2 つ以下の C - O - C 部分を含むものを意味する。適当には、エーテル溶媒の分子は、最大 C 含有量が 12 である。かかる溶媒の好ましい例には、DME（1,2 - ジメトキシエタン（ $CH_3-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ ））；THF（テトラヒドロフラン（ $C_4H_8O$ ））；1,4 - ジオキサン（1,4 - ジオキサシクロヘキサン（ $C_4H_8O_2$ ））；ジエチルエーテル（ $C_2H_5-O-C_2H_5$ ）；アニソール（メトキシベンゼン（ $C_6H_5-O-CH_3$ ））；およびジメトキシベンゼン（ $C_6H_4(CH_3)_2$ ）が含まれる。単一のエーテル溶媒を用いても、エーテル溶媒の混合物を用いてもよい。

40

#### 【0043】

本方法のステップ (i) において用いられる塩基は、好ましくは、 $NR_4R_5R_6$ （式中、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  は、 $C_1 \sim 3$  アルキルおよび H からなる群から独立に選択され、ただし、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  の少なくとも 2 つが独立に  $C_1 \sim 3$  アルキルであることを条件とする）からなる群から選択されるべきであると考えられる。かかる塩基の適当な例には、DIPEA（N,N - ジイソプロピルエチルアミン（ $(i-Pr)_2NEt$ ））； $(i-Pr)_2NH$ ；および  $N(Et)_3$  が含まれる。DIPEA および  $(i-Pr)_2NH$  が好ましい。DIPEA、 $(i-Pr)_2NH$  および  $N(Et)_3$  が好ましい。あ

50

るいは、DBU塩基（1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（ $C_{9}H_{16}N_2$ ））を使用することができる。

【0044】

本方法において使用される塩基は、使用されるホスホクロリデートの量と比べて、適当には、1～2モル当量の量で、より適当には、1.25～1.75モル当量の量で存在する。最も適当には、塩基は、使用されるホスホクロリデートの量の1.5モル当量の量で使用される。

【0045】

式IおよびII中の $T_1$ および $T_2$ に関して、 $T_1$ および $T_2$ は、適当には、上記に記載された通り $T_3$ 、 $T_4$ および $T_5$ を含み、より適当には、 $T_5$ と同じ $T_4$ を含み、例えば、 $T_4$ および $T_5$ は、両者ともFまたはHとなり得、あるいは、より適当には、 $T_4$ および $T_5$ は同一でなく、例えば、 $T_4$ は $CH_3$ またはHであり、 $T_5$ はOHまたはFであり、特に好ましい例は、OHである $T_5$ と組み合わせた $CH_3$ である $T_4$ であり、Fである $T_5$ と組み合わせたHである $T_4$ であり、OHである $T_5$ と組み合わせたHである $T_4$ である。適当に、存在するのであれば、 $T_4$ および $T_5$ のうち1つだけがOHである。適当には、 $T_3$ は、特に $T_4$ および $T_5$ について開示された前出の組合せのいずれかと組み合わせて、Hまたは $CO_2tBu$ である。 $T_3$ 、 $T_4$ および $T_5$ の特に好ましい組合せには、Hである $T_3$ 、 $CH_3$ である $T_4$ およびOHである $T_5$ ；Hである $T_3$ 、Hである $T_4$ およびHである $T_5$ ；Hである $T_3$ 、Hである $T_4$ およびFである $T_5$ ；Hである $T_3$ 、Hである $T_4$ およびOHである $T_5$ ；Hである $T_3$ 、OHである $T_4$ およびHである $T_5$ ；および $CO_2tBu$ である $T_3$ 、Fである $T_4$ およびFである $T_5$ が含まれる。適当に、共に $T_3$ は、Hではなく、 $T_4$ および $T_5$ のそれぞれは、Fではなく、Bは、4-アミノ-ピリミジン-2(1H)-オン（ピリミジン由来部分のN1原子は、糖部分のC1原子と直接連結される）ではない。適当には、共に $T_3$ は、Hではなく、 $T_4$ および $T_5$ のそれぞれは、Fではなく、Bは、4-アミノ-ピリミジン-2(1H)-オン（ピリミジン由来部分のN1原子は、 $Cu(OTf)_2$ または $Cu(OTf)_2$ 、 $Yb(OTf)_3$ 、 $Fe(OTf)_3$ および $La(OTf)_3$ のいずれかである触媒と組み合わせて、糖部分のC1原子と直接連結される）ではない。

【0046】

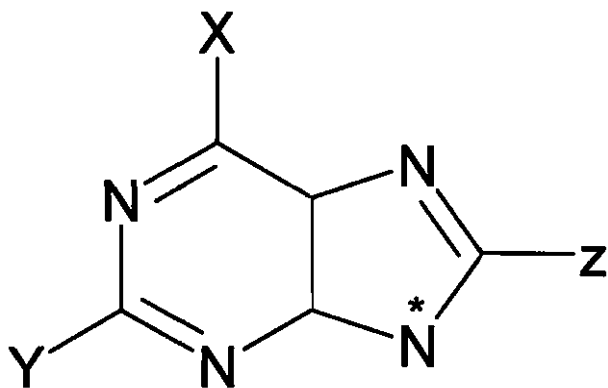
本方法を使用して、Bがプリン部分またはピリミジン部分に由来する式Iの化合物を調製することができる。

【0047】

Bがプリン部分に由来する場合、適当には、式IIの化合物のヌクレオシド部分のBは、次の通りであり、\*と印付けされたN原子は、糖部分のC1原子に直接連結する：

【0048】

【化5】



〔式中、XおよびZのそれぞれは、H、OH、F、Cl、Br、I、 $OC_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $NR_7R_8$ （式中、 $R_7$ および $R_8$ のそれぞれは、HおよびC

$1 \sim 6$  アルキルから独立に選択される) から独立に選択され; Y は、H、OH、OC $_1 \sim 6$  アルキル、SH、SC $_1 \sim 6$  アルキル、F、Cl、Br、I、C $_1 \sim 6$  アルキル、C $_2 \sim 8$  アルキニル、NR $_9$ R $_{10}$  (式中、R $_9$  および R $_{10}$  のそれぞれは、H および C $_1 \sim 6$  アルキルから独立に選択される) から選択される] である。より適当には、組合せとしては、X は、OCH $_3$ 、NH $_2$ 、NH (環状C $_3$ H $_5$ )、H、OH、F、Cl から選択され; Y は、H、NH $_2$ 、OH、F、Cl および C $_2 \sim 8$  アルキニルから選択され; Z は H である。好ましい式 I I の化合物には、B がプリン由来であり: X が OCH $_3$  であり、Y が NH $_2$  であり、Z が H であり; X が NH $_2$  であり、Y が H であり、Z が H であり; X が NH (環状C $_3$ H $_5$ ) であり、Y が NH $_2$  であり、Z が H であり; X が NH $_2$  であり、Y が Cl であり、Z が H であり; X が Cl であり、Y が NH $_2$  であり、Z が H であり; X が NH $_2$  であり、Y が F であり、Z が H であり; X が NH $_2$  であり、Y が C $_2 \sim 8$  アルキニルであり、好ましくは C $_2 \sim 6$  アルキニルであり、Z が H であるものが含まれる。Y が C $_2 \sim 8$  アルキニルである場合、好ましくは、Y は直鎖の C $_2 \sim 6$  アルキニルであり、好ましくは、Y は、位で 1 つの三重結合 C—C を含有する。

10

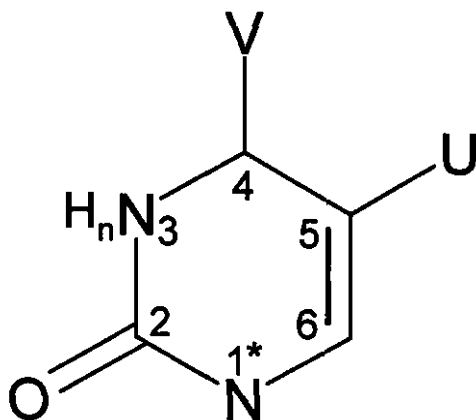
【0049】

B がピリミジン部分に由来する場合、適当には、式 I I の化合物のヌクレオシド部分の B は、次の通りであり、\* と印付けされた N 原子は、糖部分の C 1 原子に直接連結する:

【0050】

【化 6】

20



30

[ 式中、U は、H、C $_1 \sim 6$  アルキル、F、Cl、Br および I からなる群から選択され; n は 0 または 1 であり、n が 0 であるとき、V は -NH $_2$  であり、二重結合が 3 位および 4 位の間に存在し、n が 1 であるとき、V は =O である]。好ましい式 I I の化合物には、B がピリミジン由来であり、組合せとして、U が H であり、V が NH $_2$  であり; U が F であり、V が =O であり; U が CH $_3$  であり、V が =O であるものが含まれる。

【0051】

本方法において用いるのに特に適した式 I I の化合物は、上記に記載された T $_1$  および T $_2$  の好ましいオプションのいずれかを組み合わせた、上記に記載されたプリン部分由来またはピリミジン部分由来の B のそれぞれの好ましいオプションを有する化合物を含むことができる。

40

【0052】

本方法において用いるのに適した式 I I の化合物の特定の例には、次のヌクレオシドが含まれる (一般名を先に記載し、続いて、括弧に IUPAC 名を記載)。

【0053】

2'-CMe6OMeG (2 - (2 - アミノ - 6 - メトキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルオキソラン - 3, 4 - ジオール);  
ネララビン (2R, 3S, 4R, 5R - 2 - (2 - アミノ - 6 - メトキシ - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3, 4 - ジオール);

50

2', 3' iPrA (2', 3' - イソプロピリデンアデノシン) ;  
 ゲムシタピン (4 - アミノ - 1 - (2 - デオキシ - 2, 2 - ジフルオロ - D - エリト  
 ロ - ペントフラノシル) ピリミジン - 2 (1H) - オン) ;  
 3' - b o c ゲムシタピン (4 - アミノ - 1 - (2 - デオキシ - 2, 2 - ジフルオロ - 3  
 ' - t e r t - ブトキシカルボニル - D - エリトロ - ペントフラノシル) ピリミジン  
 - 2 (1H) - オン) ;  
 F U D R (5 - フルオロ - 1 - [ 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒド  
 ロフラン - 2 - イル] - 1H - ピリミジン - 2, 4 - ジオン) ;  
 d 4 T (1 - ((2R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 5 - ジヒドロフラン -  
 2 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン) ;  
 クラドリピン (5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 2 - (ヒドロキシ  
 メチル) オキソラン - 3 - オール) ;  
 イソクラドリピン (2 - アミノ - 6 - クロロ - 2' - デオキシグアノシン) ;  
 フルダラピン ([ (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - プリ  
 ン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - オキソラン - 2 - イル] メトキシホスホン酸)  
 ;  
 クロファラビン (5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ -  
 2 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 3 - オール) ;  
 フルオロデオキシウリジン (2' - フルオロ - 2' - デオキシウリジン) ;  
 シタラビン (4 - アミノ - 1 - [ (2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ -  
 5 - (ヒドロキシメチル) オキソラン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - オン) ;  
 シチジン (4 - アミノ - 1 - [ 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラ  
 ヒドロフラン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - オン) ; および  
 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - 2' - C メチルシチジン (4 - アミノ - 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 (1H) - オン)。

10

20

30

40

50

## 【0054】

好ましくは、 $R_1$  および  $R_2$  は、天然アミノ酸の側鎖に対応するように選択される。

## 【0055】

好ましくは、 $R_1$  および  $R_2$  の1つはMeであり、 $R_1$  および  $R_2$  の1つはHであり、  
 その結果  $R_1$  および  $R_2$  を有するC原子が天然アラニンと同様にキラリティーLを持つ。

## 【0056】

好ましくは、 $R_3$  は、アルキルであり、より好ましくは、 $R_3$  は、メチル、エチル、2  
 - プロピル、2 - ブチル、 $-CH_2-C(CH_3)_3$  およびベンジルからなる群から選択  
 され、さらにより好ましくは、 $R_3$  は、メチル ( $-CH_3$ ) およびベンジル ( $-CH_2C$   
 $_6H_5$ ) からなる群から選択される。

## 【0057】

Ar が「 $C_{6-30}$  ヘテロアリール」では、以下にさらに定義する通り、環系中で1個  
 または複数個のヘテロ原子を含有することができる6員~30員芳香環系を意味する。

## 【0058】

好ましいArの実体には、フェニル、ピリジル、ナフチルおよびキノリルが含まれ、そ  
 のそれぞれは、置換されても置換されなくてもよい。Arとして特に好ましいのは、ナフ  
 チルであり、特に非置換のナフチルである。ピリジルは、 $-C_5NH_4$  である。

## 【0059】

Ar、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  のそれぞれは、電子供与部分および電子吸引部分を含む基  
 から独立に選択される1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれ以上の置換基で置換する  
 ことができる。

## 【0060】

Ar上の置換基は、ortho-、meta-、para-に位置し、そうでない場合  
 、芳香族基に位置する。Ar上の置換基は、適当には、ヒドロキシ、アシル、アシルオキ

シ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、 $C_1 \sim 6$  エステル、 $C_1 \sim 6$  アルデヒド、シアノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$  ジアルキルアミノ、チオール、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ -  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ -  $C_5 \sim 10$  アリール、 $C_5 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 11$  シクロアルキル -  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_5 \sim 7$  シクロアルケニル、 $C_5 \sim 7$  シクロアルキニル、 $C_5 \sim 11$  アリール  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルキル  $C_5 \sim 11$  アリール、 $C_5 \sim 11$  アリール、 $C_1 \sim 6$  フルオロアルキル、 $C_2 \sim 6$  フルオロアルケニル、 $SO_3H$ 、 $SH$ および $SR'$ （式中、 $R'$ は、 $R_1$ について本明細書に記載するのと同じ群から独立に選択される）からなる群から独立に選択される。それぞれの置換基は、任意の他の置換基によって置換することができる。Ar上の好ましい置換基は、F、Cl、 $CF_3$ および $NO_2$ である。Arがフェニルである場合、好ましくは、F、Cl、 $CF_3$ または $NO_2$ である単一の置換基の好ましい位置は、para-である。

10

## 【0061】

$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ 上の置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、ニトロ、アミノ、アミド、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$  エステル、 $C_1 \sim 6$  アルデヒド、シアノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$  ジアルキルアミノ、チオール、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、 $C_5 \sim 7$  シクロアルキル、 $C_5 \sim 7$  シクロアルケニル、 $C_5 \sim 7$  シクロアルキニル、 $C_5 \sim 11$  アリール、 $C_5 \sim 11$  アリール  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_5 \sim 20$  ヘテロシクリル、 $SO_3H$ 、 $SH$ および $SR'$ （式中、 $R'$ は、 $R_1$ に関して本明細書に記載したものと同一群から独立に選択される）からなる群から独立に選択される。それぞれの置換基は、任意の他の置換基によって置換することができる。

20

## 【0062】

$R_1$ および $R_2$ は、適当には、H、 $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  アルコキシ  $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_1 \sim 10$  アルコキシ  $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_2 \sim 10$  アルキニル、 $C_3 \sim 20$  シクロアルキル、 $C_3 \sim 20$  シクロアルケニル、 $C_4 \sim 20$  シクロアルキニル、および $C_5 \sim 10$  ヘテロシクリルからなる群から独立に選択される。

## 【0063】

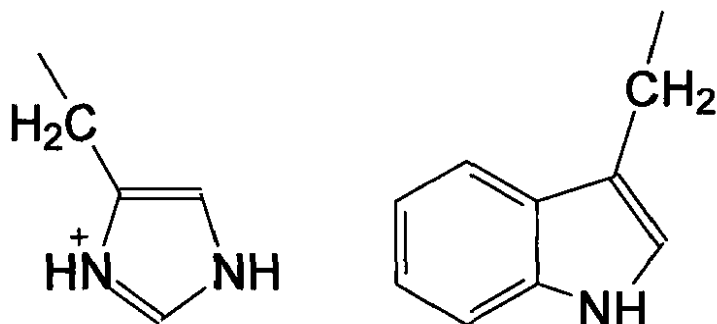
$R_1$ および/または $R_2$ は、好ましくは、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、セリン、トレオニン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、システインおよびメチオニンからなる群から選択される天然アミノ酸の側鎖である。特に、 $R_1$ および/または $R_2$ は、H、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2Ph-OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_3^+$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHC(=NH_2^+)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、からなる群から好ましくは選択され、

30

## 【0064】

## 【化7】

40



50

である。

【0065】

好ましくは、不斉中心 -  $CR_1R_2$  の立体化学は、L - アミノ酸に対応する。しかしながら、不斉中心 -  $CR_1R_2$  の立体化学は、D - アミノ酸に対応することもあり得る。あるいは、化合物の混合物は、L および D アミノ酸に対応する不斉中心を有するものを使用することができる。

【0066】

しかしながら、本発明は、天然に存在するアミノ酸に対応する部分を有する化合物に限定されない。本発明には、天然に存在しないアミノ酸に対応する部分を有する化合物、例えば、 $R_1 = R_2 =$  アルキルであるもの、または、それらが結合する C 原子と一緒にあって、 $R_1$  および  $R_2$  が環式部分を生成するものなどが特に含まれる。好ましくは、式 I の化合物に関して、 $R_3OCOCR_1R_2NH$  - 部分は、天然に存在しないアミノ酸に対応するまたはそれに由来する。

10

【0067】

$R_3$  は、適当には、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、 $C_{1-10}$  アルコキシ  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ  $C_{6-10}$  アリール、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-20}$  シクロアルキル、 $C_{3-20}$  シクロアルケニル、 $C_{4-20}$  シクロアルキニル、および  $C_{5-20}$  ヘテロシクリルからなる群から選択される。

【0068】

$R_3$  は、より適当には、H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-20}$  シクロアルキルおよびベンジルからなる群から選択される。

20

【0069】

本方法を行うための方法ステップについて本明細書に記載したすべての好ましいオプションと一緒にしたすべてのかかる組合せであるとき、Ar、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 、 $T_5$  および B のそれぞれについての好ましいオプションに対するすべてのあり得る組合せは、本明細書において開示される。

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」とは、指定された炭素原子の数を有し（または指定されない場合、非環式のアルキル基は、好ましくは、1 ~ 20 個、より好ましくは、1 ~ 6 個、より好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有し、環式アルキル基は、好ましくは、3 ~ 20 個、好ましくは 3 ~ 10 個、より好ましくは 3 ~ 7 個の炭素原子を有する）、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  上で存在し得る置換基に関して上記に記載の群から独立に選択された 1、2、3 つ以上の置換基で場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝状の飽和の一価の環式または非環式の炭化水素基を意味する。限定しない例として、適当なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニルおよびドデシルが含まれる。特に好ましいのは、t - ブチルおよび  $-CH_2-C(CH_3)_3$  を含めた、第三級アルキル基である。

30

【0071】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」とは、1 つまたは複数の  $C = C$  二重結合を有し、指定された炭素原子の数を有し（または指定されない場合、非環式のアルケニル基は、好ましくは 2 ~ 20 個、より好ましくは 2 ~ 6 個、より好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子を有し、環式アルケニル基は、好ましくは 4 ~ 20 個、より好ましくは 4 ~ 6 個の炭素原子を有する）、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  上で存在し得る置換基に関して上記に記載の群から独立に選択される 1、2、3 つ以上の置換基で場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝状の不飽和の一価の非環式または環式炭化水素基を意味する。限定しない例として、適当なアルケニル基には、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルが含まれる。

40

【0072】

本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」とは、1 つまたは複数の  $C \equiv C$  三重結

50

合を有し、指定された炭素原子の数を有し（または指定されない場合、非環式のアルキニル基は、好ましくは2～20個、より好ましくは2～6個、より好ましくは2～4個の炭素原子を有し、環式アルキニル基は、好ましくは7～20個、より好ましくは8～20個の炭素原子を有する）、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  上で存在し得る置換基に関して上記に記載の群から独立に選択される1、2、3つ以上の置換基で場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝状の不飽和の一価の非環式または環式炭化水素基を意味する。

#### 【0073】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」とは、アルキル-O-基（アルキルは、本明細書で定義する通りであり、アルキル部分は、アルキルについて上記に記載された通り、1、2、3つ以上の置換基によって、場合によって置換することができる）を意味する。限定しない例として、適当なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシおよび1,2-ジメチルブトキシが含まれる。

10

#### 【0074】

本明細書で使用される場合、用語「アリーロキシ」とは、アリール-O-基（アリールは、本明細書で定義する通りであり、アリール部分は、 $Ar$  基に関して上記に記載された通り、1、2、3つ以上の置換基によって、場合によって置換することができる）を意味する。

#### 【0075】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシアルキル」とは、アルコキシ置換基を有するアルキル基を意味する。結合は、アルキル基を介してである。アルキル部分およびアルコキシ部分は、それぞれアルキルおよびアルコキシの定義に関して、本明細書で定義する通りである。アルコキシおよびアルキル部分はそれぞれ、アルキルの定義に関して上記に記載された通り、1、2、3つ以上の置換基によって置換することができる。

20

#### 【0076】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシアリール」とは、アルコキシ置換基を有するアリール基を意味する。結合は、アリール基を介してである。アルコキシ部分およびアリール部分は、それぞれアルコキシおよびアリールの定義に関して、本明細書で定義する通りである。アルコキシおよびアリール部分はそれぞれ、アルコキシおよびアリールそれぞれの定義に関して本明細書で定義する通り、1、2、3つ以上の置換基により置換することができる。

30

#### 【0077】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキルアリール」とは、環式アルキル置換基を有するアリール基を意味する。結合は、アリール基を介してである。シクロアルキル部分およびアリール部分は、シクロアルキルおよびアリールそれぞれの定義に関して、本明細書で定義する通りである。シクロアルキル部分およびアリール部分はそれぞれ、アルキルおよびアリールそれぞれの定義に関して本明細書で記載された通り、1、2、3つ以上の置換基によって、場合によって置換することができる。

#### 【0078】

本明細書で使用される場合、用語「アリール」とは、1、2、3、4、5または6つの環、好ましくは1、2、または3つの環を有し、これらが縮合されても二環式でもよい一価の不飽和の芳香族炭素環式基を意味する。アリール基は、 $Ar$  基上に存在し得る、場合による置換基に関して上記に記載された通り、1、2、3つ以上の置換基によって、場合によって置換することができる。好ましいアリール基は、6個の炭素原子を含む芳香族単環式環；7、8、9もしくは10個の炭素原子を含む芳香族二環式または縮合環系；または10、11、12、13もしくは14個の炭素原子を含む芳香族三環式環系である。アリールの限定しない例には、フェニルおよびナフチルが含まれる。好ましい置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、シアノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ、チオール、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、 $SO_3H$ 、 $SH$ 、 $SR'$ （式中、 $R'$  は、 $R_1$  と同じ群から独立に選択される）から

40

50

独立に選択される。

#### 【0079】

本明細書で使用される場合、用語「 $C_{6-30}$ ヘテロアリアル」とは、1、2、3、4、5または6つの芳香環、好ましくは1、2または3つの芳香環を有し、これらは縮合されても二環式でもよく、芳香環中で、N、OおよびSからなる群から独立に選択される、少なくとも1～6個、適当には3個までのヘテロ原子を含んでいる、一価の不飽和の芳香族複素環式の6～30員の基を意味する。ヘテロアリアル環系中の利用可能な炭素原子および/またはヘテロ原子は、Ar基上に存在し得る置換基に関して上記に記載された通り1つまたは複数の置換基でその環上で置換することができる。好ましいヘテロアリアル基は、6員を含み、そのうち少なくとも1員が、N、OまたはS原子であり、1、2または3個の追加のN原子を場合によって含む芳香族単環式環系；6員を有し、そのうち1、2または3員がN原子である芳香族単環式環；9員を有し、そのうち少なくとも1員が、N、OもしくはS原子であり、1、2もしくは3個の追加のN原子を場合によって含む芳香族二環式または縮合環；または10員を有し、そのうち1、2または3員がN原子である芳香族二環式環である。例としては、ピリジルおよびキノリルを含むが、それに限定されない。

10

#### 【0080】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」とは、1、2、3、4、5または6つの環、好ましくは1、2または3つの環を有し、これらは縮合されても二環式でもよく、1つまたは複数の環中で、N、OおよびSからなる群から独立に選択される、少なくとも1～6員まで、適当には3員までを含んでいる、飽和または部分的に不飽和の複素環式環系を意味する。ヘテロシクリルの前に用いられる接頭の「 $C_{5-20}$ 」または「 $C_{5-10}$ 」は、それぞれ5～20員または5～10員環系を意味し、その員のうち少なくとも1つは、N、OおよびSからなる群から選択される。好ましいヘテロシクリル系は、5員を有し、そのうち少なくとも1員が、N、OまたはS原子であり、1個の追加のO原子または1、2もしくは3個の追加のN原子を場合によって含む単環式環系；6員を有し、そのうち1、2または3員がN原子である単環式環；9員を有し、そのうち少なくとも1員がN、OまたはS原子であり、1、2または3個の追加のN原子を場合によって含む二環式環系；または10員を有し、そのうち1、2または3員がN原子である二環式環系である。例としては、ピロリニル、ピロリジニル、1,3-ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを含むが、それに限定されない。

20

30

#### 【0081】

上記に記載される「ヘテロシクリル」環系の利用可能な炭素原子および/またはヘテロ原子は、1個または複数のヘテロ原子でその環上で置換することができる。環が、1個または複数のヘテロ原子で置換される場合、ヘテロ原子置換基は、酸素、窒素、硫黄およびハロゲン(F、Cl、BrおよびI)から選択される。環が、1個のまたは複数のヘテロ原子で置換される場合、好ましくは、酸素、窒素および/またはハロゲンからなる群から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子置換基がある。好ましい置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ、チオール、クロロ、プロモ、フルオロ、ヨード、 $SO_3H$ 、SHおよび $SR'$ (式中、 $R'$ は、 $R_1$ と同じ群から独立に選択される)から独立に選択される。

40

#### 【0082】

本発明の方法によって調製される化合物は、乳がん、結腸がんまたは前立腺がんなどの固形がんの治療を含めたがんの治療および血液の悪性疾患である白血病の治療において、ならびに例えば、HIV、HBV、HCVおよびCMVに対する抗ウイルス薬として、ヒト(homo sapiens)および動物、好ましくはヒト(homo sapiens)の治療上の処置において有用となり得る。本発明の方法によって有益に調製することができる化合物のある特定の例としては、2-アミノ-6-メトキシ-9-(2'-C-メチル-D-リボフラ

50

ノシル)プリン5'-O-[ -ナフチル-(2,2-ジメチルプロボキシ-L-アラニ  
ニル(ananinyl))]ホスフェートであり、これは、HCVの治療に有用である。

【0083】

本発明の方法によって適当に調製することができる式Iの化合物のさらなる特定の例には、上に挙げた好ましいヌクレオシドの特定の例のいずれかである式IIの化合物と組み合わせ、上に挙げた好ましいホスホクロリデートの特定の例のいずれかである式IIIの化合物から調製されたホスホアミデート化されたヌクレオシドが含まれる。かかる化合物のある特定の例としては、以下の実施例に例示されたそれぞれの $R_p:S_p$ 比でおよび本発明の方法を満たす例示された方法の変法によって得られた $R_p:S_p$ 比で、以下の実施例1~4、6、7、10~14、16~21、23、26~27、29~37、39~42および44~46の生成物に対応するホスホアミデート化されたヌクレオシドである。かかる化合物の追加の特定の例は、イソプロピル(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソピリミジン-1-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ-フェノキシ-ホスホリル]アミノ]プロパネートである。

10

【0084】

本方法によって生成された化合物、または前記化合物の薬学的に許容される塩もしくはエステルもしくは溶媒和物は、化合物またはその塩もしくはエステルもしくは溶媒和物を、1種または複数の薬学的に許容される添加剤、賦形剤または担体と合わせることであり、医薬組成物を調製するために用いることができる。

20

【0085】

医薬品に用いる場合、本発明の化合物の塩は、無毒性の「薬学的に許容される塩」を意味する。FDAに承認済みの薬学的に許容される塩の形態(International J.Pharm.1986年, 33巻, 201~217頁; J.Pharm.Sci., 1977年, 1月, 66巻(1号)を参照のこと)には、薬学的に許容される酸性/陰イオン性または塩基性/陽イオン性の塩が含まれる。

【0086】

薬学的に許容される酸性/陰イオン性塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩(glyceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシネート(hexylresorcinate)、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、二リン酸塩(diphosphate)、ポリガラクトン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩およびトリエトヨードが含まれるが、それに限定されない。

30

【0087】

薬学的に許容される塩基性/陽イオン性塩には、アルミニウム、ベンザチン、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、リチウム、マグネシウム、カリウム、プロカイン、ナトリウムおよび亜鉛が含まれるが、それに限定されない。

40

【0088】

1つまたは複数の遊離ヒドロキシ基が薬学的に許容されるエステルの形態でエステル化される薬学的に許容されるエステル誘導体は、遊離ヒドロキシ基を有する本発明の化合物への生理的状态下での加溶媒分解により変換可能である特にプロドラッグエステルである。

【0089】

本方法によって生成された化合物、またはそれらの塩、エステルもしくは溶媒和化合物を取り込む医薬組成物は、活性がある化合物を薬学的に用いることができる調製物へと加

50

工しやすくする添加剤および助剤を含む、1種または複数の生理的に許容される担体を用いて、従来の方式で製剤化することができる。これらの医薬組成物は、それ自体公知である方式で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造 (dragee-making)、湿式粉碎、乳化、封入、閉じ込め (entrapping) または凍結乾燥方法によって製造することができる。適切な製剤化は、選ばれる投与経路に依存する。

【0090】

式 I を有する化合物または本発明による式 I を有する化合物を含む医薬組成物は、患者に投与することができ、患者は、適切であればヒト (homo sapiens) でも動物でもよい。かかる医薬品は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、気道 (エアゾール)、直腸、経膈および (口腔および舌下を含めた) 局所投与を含めて、経口または非経口経路によって投与することができる。

10

【0091】

経口投与の場合、医薬組成物は、錠剤もしくはカプセル剤の形態で、粉末もしくは顆粒剤として、または水溶液もしくは懸濁液として一般に提供することができる。

【0092】

経口使用のための錠剤は、不活性の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤などの薬学的に許容される添加剤と混合される有効成分を含んでもよい。適当な不活性の賦形剤には、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カルシウム、および乳糖が含まれ、コーンスターチおよびアルギン酸は、適当な崩壊剤である。結合剤は、デンプンおよびゼラチンを含むことができ、滑沢剤は、存在するのであれば、一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクとなる。望むなら、錠剤は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの材料でコーティングして、胃腸管中の吸収を遅延させることができる。

20

【0093】

経口使用のためのカプセル剤には、有効成分が固形の賦形剤と混合される硬ゼラチンカプセル剤および有効成分が水またはラッカセイ油、流動パラフィンまたはオリーブ油などの油と混合される軟ゼラチンカプセル剤が含まれる。

【0094】

直腸投与用の製剤は、例えば、カカオバターまたはサリチル酸塩を含む適当な基剤を用いた坐剤として示すことができる。

30

【0095】

経膈投与に適した製剤は、有効成分に加えて、適切であることが当技術分野で公知であるかかる担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー製剤として示すことができる。

【0096】

筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内使用の場合、本発明の化合物は、適切な pH および等張性に緩衝された無菌の水性の溶液または懸濁液の形態で一般に提供される。適当な水性ビヒクルには、リンゲル液および等張食塩水が含まれる。本発明による水性の懸濁液は、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよびトラガカントゴムなどの懸濁化剤ならびにレシチンなどの湿潤剤を含み得る。水性の懸濁液のための適当な保存剤には、エチルおよび n - プロピル p - ヒドロキシ安息香酸が含まれる。

40

【0097】

本発明の化合物は、リボソーム製剤として示すこともできる。

【0098】

一般に、適当な用量は、レシピエントの体重 1 キログラム当たり 1 日 0.1 ~ 300 mg の範囲である。好ましい低用量は、レシピエントの体重 1 キログラム当たり 1 日 0.5 mg であり、より好ましい低用量は、レシピエントの体重 1 キログラム当たり 1 日 1 mg である。適当な用量は、好ましくは、体重 1 キログラム当たり 1 日 1 ~ 50 mg の範囲であり、より好ましくは体重 1 キログラム当たり 1 日 1 ~ 10 mg の範囲である。所望の用量は、1 日を通して適切な間隔で投与される、2、3、4、5 もしくは 6 回またはそれ以

50

上の分割用量 (sub-dose) として好ましくは示される。これらの分割用量は、例えば、単位剤形当たりの有効成分 10 ~ 1500 mg、好ましくは 20 ~ 1000 mg、最も好ましくは 50 ~ 700 mg を含有する単位剤形として投与することができる。

【0099】

本発明は、ここで、以下の例および以下の図に関連して、例としてのみ記載される。

【図面の簡単な説明】

【0100】

【図1】実施例1の生成物のHPLCスペクトルを示す図である。

【図2】実施例42の生成物のHPLCスペクトルを示す図である。

【図3】実施例43の生成物の反応スキームおよびHPLCスペクトルを示す図である。

10

【図4】実施例44の生成物の反応スキームおよびHPLCスペクトルを示す図である。

【図5】実施例45の生成物の反応スキームおよびHPLCスペクトルを示す図である。

【図6】実施例46の生成物の反応スキームおよびHPLCスペクトルを示す図である。

【図7】実施例47の生成物のHPLCスペクトルを示す図である。

【図8】実施例48の生成物のHPLCスペクトルを示す図である。

【0101】

以下の例は、データが以下に記載される実施例のそれぞれにおいて使用された実験手順を示す。

【0102】

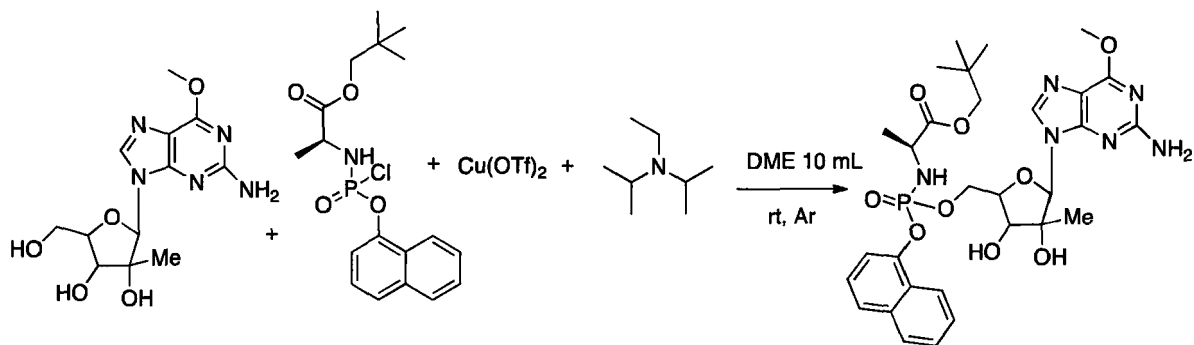
実験手順

20

実施例

【0103】

【化8】



30

【0104】

乾燥した丸底フラスコに、2'-Cメチル-6-O-メチルグアノシン (2'-CMe 6OMeG) (106.0 mg、0.34 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) の触媒量 (12.32 mg、0.34 mmol、0.1当量) を磁気攪拌棒を用いて充てんする。フラスコをゴムセプタムで密封し、乾燥アルゴンでパージする。無水の1,2-ジメトキシエタン (DME、10 mL) をシリンジによって加え、得られた淡青色の溶液を室温で5 ~ 10分間攪拌する。別々のバイアルにおいて、ナフチル (オネオペンチル-L-アラニニル) ホスホクロリデート (131 mg、0.34 mmol、1当量) の無水THF 2 ~ 3 mL 溶液を調製する。次いで、ヌクレオシド溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (62.3 mg、0.48 mmol、84.0 μL、1.5当量) を加え、続いて、前もって調製したホスホクロリデート溶液を滴加した。塩基を加えた後、溶液は、淡青色から暗緑色になり、白色沈殿物が出現した。ホスホクロリデート溶液を加えると、沈殿物が消失し、溶液の色が暗青色になる。次いで、混合物を室温で12時間攪拌する。以下のプロトコールに従ってHPLCによって反応をモニターする。溶液のアリコート0.1 ~ 0.2 mL をアルゴン下で、シリンジによってフラスコから取り除き、HPLC用メタノールで希釈し、ろ過し、アセトニトリル/水10 : 90の混合物でさらに希釈する。次いで、得られた溶液をHPLCに注入し、分析する (

40

50

H<sub>2</sub>O / MeCNで30分で90 / 10から0 / 100まで溶出する逆相C - 18カラム、流量 = 1 mL / 分、 $\lambda = 254 \text{ nm}$ および $\lambda = 280 \text{ nm}$ 。収率38%およびジアステレオマーS<sub>p</sub>対R<sub>p</sub>の比1 : 8を、生成物および出発原料ピークの積分により推定する。反応が完了するとき、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによってDCM : MeOH 98 : 2 ~ 94 : 6の勾配溶離で残留物を精製する。カラムからの残留物をジクロロメタンで溶解し、0.5 M HCl (3 × 10 mL) で洗浄する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、蒸発させて、白色固形物として表題化合物を得る (単離した収率 : 40 mg、20%)。図1に示されるように純粋な化合物のHPLCから判断すると、得られた異性体比は、1 : 5であり、R<sub>p</sub>異性体が有利であった。

10

## 【0105】

以下の例において、上記で概説した手順を手本として行った。

## 【0106】

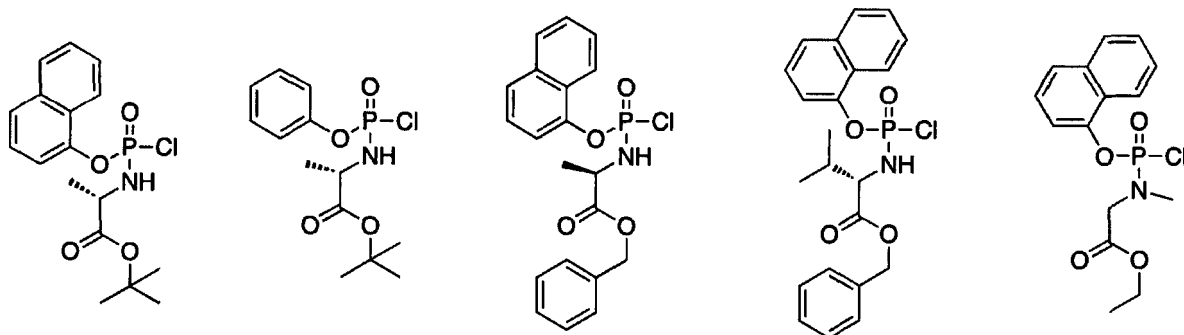
## 実施例1 ~ 5

上記に記載された通り、ヌクレオシドとして2' CMe 6 OMe Gおよび構造を真下に記載し、実施例1 ~ 実施例5の順に配置した各ホスホロクロリデート、および以下の実験条件を使用して、すなわち、ヌクレオシド100 mg、ホスホロクロリデート1当量、Cu(OTf)<sub>2</sub> 0.1当量、DIPEA 1.5当量、DME 10 mL、室温、12 ~ 18時間で、上記の手順に従った。実施例5は、参照例である。

20

## 【0107】

## 【化9】



30

## 【0108】

単離した鏡像異性体R<sub>p</sub> : S<sub>p</sub>比に関する調製用プロセスの結果および達成されたHPLC収率を、下記の表1に示す。表1中の「2' CMe G」は、上記に記載された通り「2' CMe 6 OMe G」を意味する。

## 【0109】

【表 1】

| 実施例 | ヌクレオシド | ホスホクロリデート         | 比     | 収率  |
|-----|--------|-------------------|-------|-----|
| 1   | 2'CMcG | L-Ala ネオペンチル、ナフチル | 1:8   | 38% |
| 2   | 2'CMcG | L-Ala ネオペンチル、フェニル | 1:3   | 32% |
| 3   | 2'CMcG | D-Ala ベンジル、ナフチル   | 1:1.1 | 8%  |
| 4   | 2'CMcG | L-Val ベンジル、ナフチル   | 1:7.5 | 41% |
| 5   | 2'CMcG | サルコシンエチル、ナフチル     | -     | 微量  |

10

20

表1. ホスホクロリデートの変形法

【0110】

実施例 6 ~ 12

上記に記載の実験手順に従って、ヌクレオシドの範囲で、以下の条件下、すなわち、ヌクレオシド 100 mg、ホスホクロリデート 1 当量、Cu(OTf)<sub>2</sub> 0.1 当量、DIPEA 1.5 当量、DME 10 mL、室温、12 ~ 18 時間で、ナフチル(オネオペンチル-L-アラニル)ホスホクロリデート 1 当量を反応させた。実施例 8 は、参照例である。

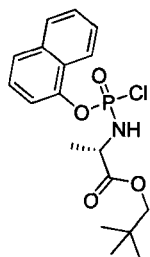
【0111】

実施例 6 ~ 実施例 12 の順に配置したナフチル(オネオペンチル-L-アラニル)ホスホクロリデートの構造およびヌクレオシドの構造を以下に示す。

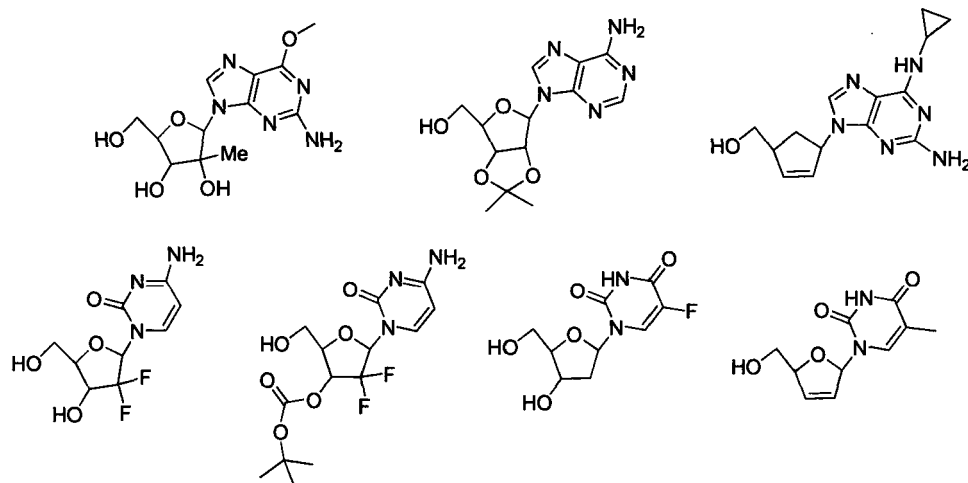
30

【0112】

【化 1 0】



10



20

【 0 1 1 3】

$R_P : S_P$  比および達成された収率に関する結果を下記の表 2 に示す。

【 0 1 1 4】

【表 2】

| 実施例 | ヌクレオシド         | ホスホクロリデート             | 比     | 収率  |
|-----|----------------|-----------------------|-------|-----|
| 6   | 2'CMcG         | L-Ala ネオペンチル、ナフ<br>チル | 1:8   | 38% |
| 7   | 2',3'iPr A     | L-Ala ネオペンチル、ナフ<br>チル | 1:1.1 | 12% |
| 8   | アバカビル          | L-Ala ネオペンチル、ナフ<br>チル | -     | -   |
| 9   | ゲムシタビン         | L-Ala ネオペンチル、ナフ<br>チル | 1:1   | 微量  |
| 10  | Boc ゲムシタビ<br>ン | L-Ala ネオペンチル、ナフ<br>チル | 1:2.2 | 5%  |
| 11  | FUDR           | L-Ala ネオペンチル、ナフ<br>チル | 1:2.5 | 30% |
| 12  | d4t            | L-Ala ネオペンチル、ナフ<br>チル | 1:1.8 | 50% |

10

20

30

表2. ヌクレオシド変形法

【0115】

実施例 13 ~ 14

銅触媒

上記に記載の実験手順および以下の実験条件に従って、すなわち、ヌクレオシド 100 mg、ホスホクロリデート 1 当量、 $\text{Cu}(X)_Y$  0.1 当量、 $\text{NEt}_3$  1.5 当量、THF 20 mL、室温、12 ~ 18 時間で、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  の代わりに他の銅塩を触媒として試験した。使用された銅塩および鏡像異性体の  $R_p : S_p$  比に関する結果および達成された収率を以下の表 3 に示す。

40

【0116】

【表 3】

| 実施例 | Cu塩(当量)  | 比(HPLC) | (HPLC収率) |
|-----|--|---------|----------|
| 13  | $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.1) | 1:2.1   | (34%)    |
| 14  | $\text{CuI}$ (0.1)                                       | 1: 3.2  | (22%)    |

表3. 銅塩のスクリーニング

10

【0117】

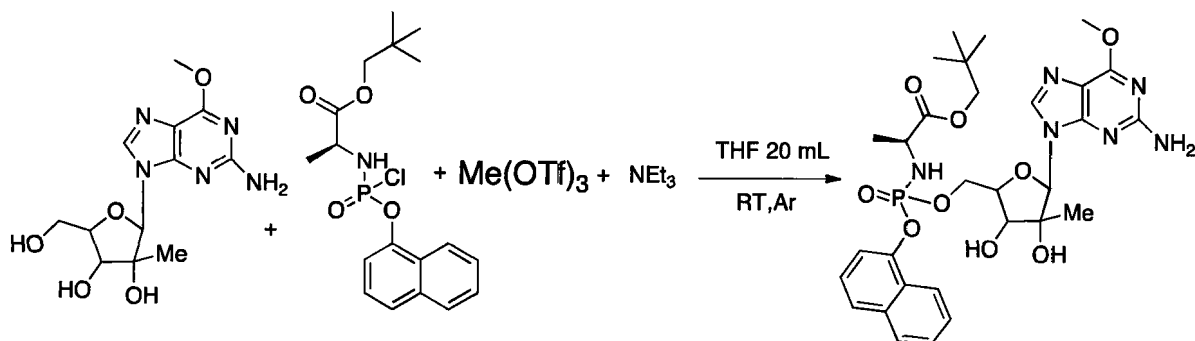
実施例 15 ~ 18

上記に記載の実験手順、ヌクレオシドとして2'-CMe6OMeG、ホスホクロリデートとしてナフチル(オネオペンチル-L-アラニル)ホスホクロリデートおよび以下の実験条件を用いて、すなわち、ヌクレオシド100mg、ホスホクロリデート1当量、 $\text{Me}(\text{OTf})_3$  0.1当量、 $\text{NEt}_3$  1.5当量、THF 20mL、室温、 $\text{N}_2$  雰囲気、12~18時間で、銅トリフレート以外の金属トリフレートをスクリーニングした。反応を以下に記載する。実施例15は、参照例である。

【0118】

【化11】

20



30

【0119】

達成された鏡像異性体の $R_p : S_p$ 比および達成された収率に関する結果を、下記の表4に記載する。

【0120】

【表 4】

| 実施例 | $\text{Me}(\text{OTf})_3$ (当量)    | 異性体比  | (収率%) |
|-----|-----------------------------------|-------|-------|
| 15  | $\text{Ag}(\text{OTf})$ 1当量       | /     | 反応なし  |
| 16  | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.1)   | 1: 2  | 22%   |
| 17  | $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (0.1)   | 1: 2  | 13%   |
| 18  | $\text{La}(\text{OTf})_3$ (0.1) * | 1.1:1 | 19%   |

40

表4. 他の金属トリフレートのスクリーニング;\*異性体 $R_p:S_p$ 比はわずかに変わった(2回の操作の結果)。

【0121】

さらに、 $\text{TiCl}_4$ ならびに $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ も触媒として試験した。四塩化チタンの場合、ジアステレオ選択性は観察されず(2つの異性体間の比が1:1で収率11%)、一

50

方、トリス（ペンタフルオロフェニル）ホウ素の場合、反応は観察されなかった。

【0122】

実施例19～22

上記に記載の実験手順、ヌクレオシドとして2' CMe6OMeG、ホスホクロリデートとしてナフチル（オネオペンチル-L-アラニニル）ホスホクロリデートおよび以下の実験条件を用いて、すなわち、ヌクレオシド：100mg、1当量；Cu(OTf)<sub>2</sub> 0.1当量；ホスホクロリデート1当量；塩基1.5当量；THF 20mL、室温、12時間で、異なる塩基をスクリーニングした。用いた塩基および鏡像異性体R<sub>p</sub>：S<sub>p</sub>比に関して達成された結果および達成された収率を下記の表5に記載する。実施例22は、塩基としてDMAP（4-ジメチルアミノピリミジン）を用い、参照例である。

【0123】

【表5】

| 実施例 | Cu(OTf) <sub>2</sub><br>(当量) | 塩基<br>(1.5当量)                   | 比(収率)          |
|-----|------------------------------|---------------------------------|----------------|
| 19  | 0.1                          | DIPEA                           | 1: 2.5 (47%)   |
| 20  | 0.1                          | ( <i>i</i> -pr) <sub>2</sub> NH | 1: 2.9 (42%)   |
| 21  | 0.1                          | DBU                             | B. 1: 3.3 (5%) |
| 22  | 0.1                          | DMAP                            | 微量(1:2.5)      |

表5. 塩基の変形法

【0124】

実施例23～28

溶媒スクリーニング

上記の実験手順に従っておよびヌクレオシドとして2' CMe6OMeGおよびホスホクロリデートとしてナフチル（オネペンチル-L-アラニニル）ホスホクロリデートおよび以下の実験条件を用いて、すなわち、ヌクレオシド：100mg、1当量；Cu(OTf)<sub>2</sub> 0.1当量；ホスホクロリデート1当量；NEt<sub>3</sub> 1.5当量；溶媒20mL、室温、12時間で、ヌクレオシド化合物を溶解させるためにステップ(i)に用いるための様々な溶媒媒体および金属塩触媒を調べた。鏡像異性体R<sub>p</sub>：S<sub>p</sub>比に関する結果および達成された収率を下記の表6に記載する。実施例24、25、27および28は、参照例である。「DCM」は、ジクロロメタン（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）を意味する。

【0125】

【表6】

| 実施例 | Cu(OTf) <sub>2</sub> (当量) | 溶媒(20mL)  | 比(収率)       |
|-----|---------------------------|-----------|-------------|
| 23  | 0.1                       | DME       | 1:5 (14%)   |
| 24  | 0.1                       | DCM       | 微量          |
| 25  | 0.1                       | エチレングリコール | 反応なし        |
| 26  | 0.1                       | 1,4ジオキサン  | 1:2.5 (38%) |
| 27  | 0.1                       | トルエン      | 1:1.5(微量)   |
| 28  | 0.1                       | ピリジン      | 反応なし        |

表6 溶媒スクリーニング

【0126】

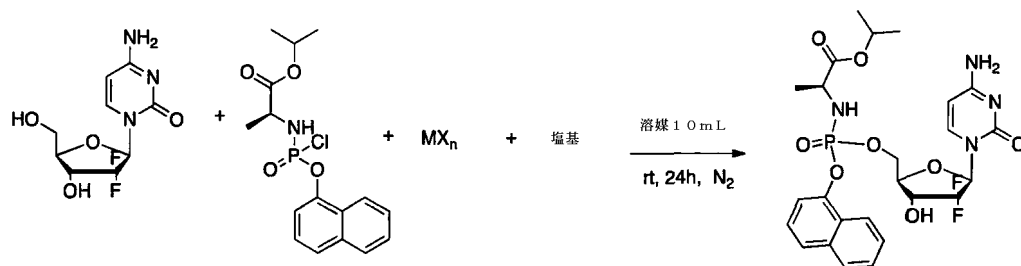
## 実施例 29 ~ 35

上記に記載の実験手順を用いて、ゲムシタピン (100 mg) を、ヌクレオシドとして使用し、ナフチル (イソプロピル - L - アラニニル) ホスホクロリデート (phosphorochloridate) (1 モル当量) を、ホスホクロリデートとして使用した。それぞれの例について、反応スキームおよび下記の表 7 に記載する通り、触媒 (MX)、塩基および溶媒を使用した。実施例 29 は、THF 10 mL および MeCN 2 mL を使用した。表 7 は、それぞれの例について、全収率および達成された鏡像異性体  $R_P : S_P$  比を示す。触媒として  $Ti(OiPr)_4$  を使用する実施例 31 は、参照例である。表 7 中、AA は、 $-C(NHCR_1R_2CO_2)-$  に対応するアミノ酸部分を示す。

【0127】

10

【化 12】



【0128】

20

【表 7】

| 実施例 | AA OR <sub>3</sub> | MX<br>(当量)            | 塩基<br>1.5当量      | 溶媒                     | 収率<br>(%) | $R_P:S_P$ 比 |
|-----|--------------------|-----------------------|------------------|------------------------|-----------|-------------|
| 29  | L-Ala iPr          | Cu(I)OAc<br>(0.2)     | NEt <sub>3</sub> | THF/2mL<br>MeCN        | 10        | 1:5         |
| 30  | L-Ala iPr          | Cu(I)OAc<br>(0.2)     | NEt <sub>3</sub> | MeCN                   | 4-5       | 1: 2.8      |
| 31  | L-Ala iPr          | Ti(OiPr) <sub>4</sub> | NEt <sub>3</sub> | MECN                   | 2         | 1:3.5       |
| 32  | L-Ala iPr          | Cu(I)OAc<br>(0.2)     | NEt <sub>3</sub> | THF/ MeCN<br>1:1       | 10        | 1:4.1       |
| 33  | L-Ala iPr          | Cu(I)OAc<br>(0.6)     | NEt <sub>3</sub> | DME                    | 10        | 1:5.2       |
| 34  | L-Ala iPr          | Cu(I)OAc<br>(0.2)     | DIPEA            | THF/MeCN<br>10 mL/2 mL | 12        | 1:8.4       |
| 35  | L-Ala iPr          | Cu(I)OAc<br>(0.5)     | NEt <sub>3</sub> | THF                    | 4         | 1:5.3       |

30

表7 ヌクレオシドとしてのゲムシタピン

40

【0129】

## 実施例 36 ~ 42

上記に記載の実験手順を用いて、2' デオキシ - 2' フルオロウリジン (100 mg) をヌクレオシドとして使用し、ナフチル (イソプロピル - L - アラニニル) ホスホクロリデート (1 モル当量) をホスホクロリデートとして使用した。それぞれの例についての触媒、塩基および溶媒を、下記の表 8 に記載する。それぞれの場合において、窒素下で室温で 24 時間反応を行った。実施例 38 および 41 は参照例である。

【0130】

【表 8】

| 実施例 | M(X) <sub>n</sub><br>(当量)                                       | 塩基<br>(1.5当量)                   | 溶媒<br>10mL | 異性体比<br>(収率%)   |
|-----|---|---------------------------------|------------|-----------------|
| 36  | CuSO <sub>4</sub><br>(1)  | NEt <sub>3</sub>                | THF        | 1: 3<br>(50%)   |
| 37  | CuSO <sub>4</sub><br>(1)  | NEt <sub>3</sub>                | THF        | 1: 2.6<br>(50%) |
| 38  | CuSO <sub>4</sub><br>(1)  | Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | THF        | /               |
| 39  | Cu(MeCN) <sub>4</sub> ·CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub><br>(0.5) | DIPEA                           | DME        | 1: 2.3<br>(56%) |
| 40  | Cu(OTf)·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub><br>(0.5)                  | DIPEA                           | DME        | 1: 2.1<br>(34%) |
| 41  | Ti(OiPr) <sub>4</sub>   | DIPEA                           | DME        |                 |
| 42  | Cu(I)OAc<br>(0.5)   | DIPEA                           | DME        | 1: 5.6<br>(36%) |

表8 ヌクレオシドとしての2'デオキシ-2'フルオロウリジン

【0131】

実施例42の生成物についてのHPLCスペクトルを図2に示す。

【0132】

実施例43

上記に記載の実験手順を用いて、ネララビンをヌクレオシド(100mg)として使用し、ナフチル(オネオペンチル-L-アラニニル)ホスホクロリデート(1モル当量)をホスホクロリデートとして使用した。Cu(OTf)<sub>2</sub>(0.1当量)を触媒として使用した。NEt<sub>3</sub>(1.5当量)を塩基として使用し、THF10mLを溶媒として使用した。室温でアルゴン下で12時間反応を行った。

【0133】

ホスホアミデート化されたネララビン反応生成物は、収率80%で生成され、鏡像異性体R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub>比3.6:1を含んだ。

【0134】

本例のネララビンに関する金属触媒作用によるプロチウム化物のジアステレオ選択的な合成についての反応スキームおよび反応生成物のHPLCを、図3に記載する。図3中のA/Bは、R<sub>p</sub>/S<sub>p</sub>を意味する。

【0135】

実施例44

上記の実験手順を用いて、クロファラビンをヌクレオシドとして使用し、ナフチル(オネオペンチル-L-アラニニル)ホスホクロリデート(1モル当量)をホスホクロリデートとして使用した。Cu(OTf)<sub>2</sub>(0.1当量)を触媒として使用した。NEt<sub>3</sub>(1.5当量)を塩基として使用し、THF10mLを溶媒として使用した。室温でアルゴン下で12時間反応を行った。

【0136】

ホスホアミデート化されたクロファラビン反応生成物は、収率約40%になり、鏡像異性体R<sub>p</sub>:S<sub>p</sub>比1:1.5を含んだ。

【0137】

本例のクロファラビンに関する金属触媒作用によるプロチウム化物のジアステレオ選択的な合成についての反応スキームおよび反応生成物のHPLCスペクトルを、図4に記載する。図4中のA/Bは、R<sub>p</sub>/S<sub>p</sub>を意味する。

【0138】

10

20

30

40

50

## 実施例 4 5

上記に記載の実験手順を用いて、2'-デオキシ-2'-フルオロウリジン(100mg)をヌクレオシドとして使用し、ナフチル(イソプロピル-L-アラニニル)ホスホクロリデート(1モル当量)をホスホクロリデートとして使用した。 $\text{Cu}(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$  0.2モル当量を、触媒として使用した。 $\text{NEt}_3$  1.5モル当量を、塩基として使用した。 $\text{DME}$  10mLを、溶媒として使用した。室温で窒素下で12時間反応を行った。

【0139】

ホスホアミデート化された2'-デオキシ-2'-フルオロウリジン(fluoruridine)反応生成物は、収率35%で生成され、鏡像異性体 $R_p:S_p$ 比1:5.3を含んだ。

【0140】

10

本例の反応スキームおよび反応生成物のHPLCスペクトルを図5に記載する。

【0141】

## 実施例 4 6

上記に記載の実験手順を用いて、Bocゲムシタピン(100mg)をヌクレオシドとして使用し、ナフチル(イソプロピル-L-アラニニル)ホスホクロリデート(1モル当量)をホスホクロリデートとして使用した。 $\text{Cu}(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$  0.2モル当量を、触媒として用いた。 $\text{NEt}_3$  (1.5当量)を塩基として使用した。 $\text{DME}$  50mLを溶媒として使用した。窒素下で室温で24時間反応を行った。

【0142】

ホスホアミデート化されたゲムシタピン反応生成物は、収率9%で生成され、鏡像異性体 $R_p:S_p$ 比1:9を含んだ。

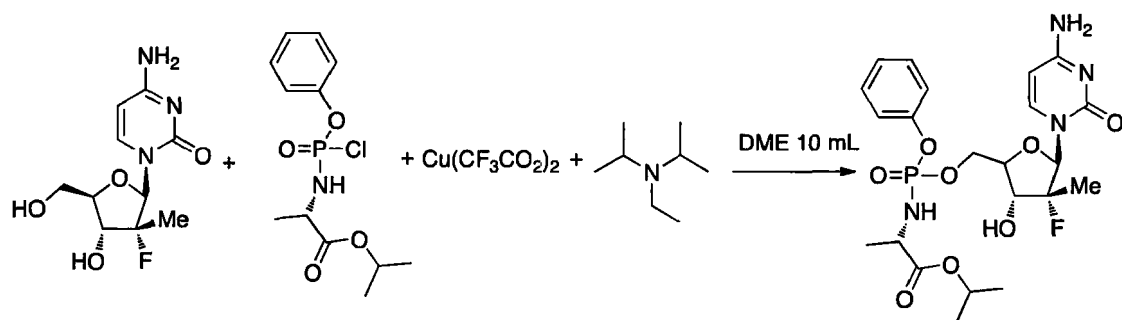
20

【0143】

本例の反応スキームおよび反応生成物のHPLCスペクトルを、図6に記載する。

【0144】

【化13】



30

【0145】

## 実施例 4 7

上記に記載の実験手順を用いて、4-アミノ-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(1H)-オン(100mg)をヌクレオシドとして使用し、フェニル(イソプロピル-L-アラニニル)ホスホクロリデート(150mg)2モル当量をホスホクロリデートとして使用した。 $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$  0.5モル当量(30mg)を触媒として使用した。 $\text{DIPEA}$  1.5モル当量(55マイクロリットル)を塩基として使用し、 $\text{DME}$  10mLを溶媒として使用した。室温で24時間反応を行った。

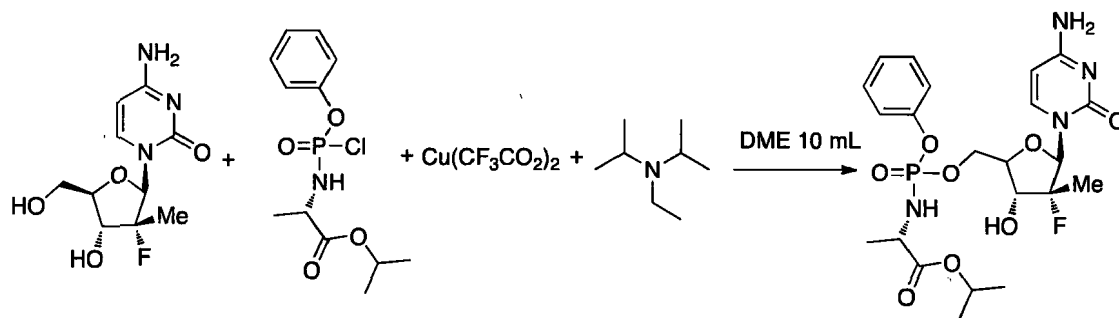
40

【0146】

本例の反応スキームを以下に記載する。

【0147】

## 【化 1 4】



10

## 【0 1 4 8】

ホスホロアミデート化された反応生成物は、収率 20 % で生成され、鏡像異性体 R<sub>p</sub> : S<sub>p</sub> 比 1 : 66 を含んだ。

## 【0 1 4 9】

ホスホロアミデート化された反応生成物の HPLC を、図 7 に記載する。

## 【0 1 5 0】

## 実施例 4 8

上記に記載の実験手順を用いて、3'-boc ゲムシタピン (100 mg) をヌクレオシドとして使用し、フェニル (ベンジル-L-アラニル) ホスホロアミデート 2 モル当量 (150 mg) をホスホロクロリデート (phosphorochloridate) として使用した。トリス (アセチルアセトナト) Fe III 0.5 モル当量 (56 mg) を触媒として使用した。DIPEA 1.5 モル当量 (55 マイクロリットル) を塩基として使用し、THF 10 ml を溶媒として使用した。室温で窒素下で 24 時間反応を行った。

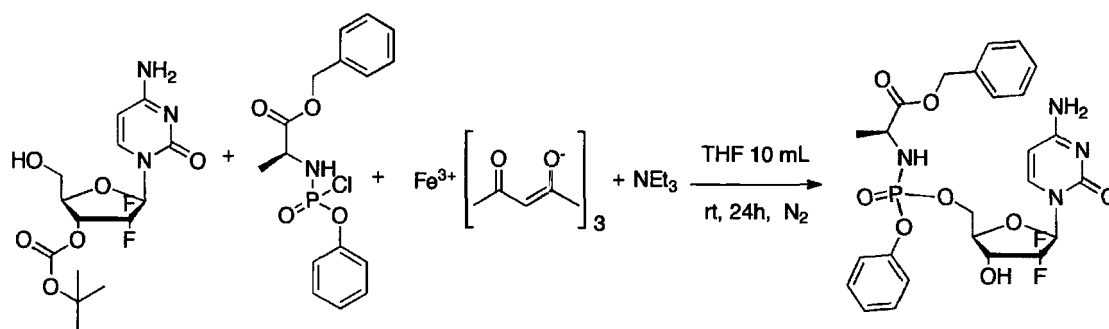
20

## 【0 1 5 1】

本例の反応スキームを以下に記載する。

## 【0 1 5 2】

## 【化 1 5】



30

## 【0 1 5 3】

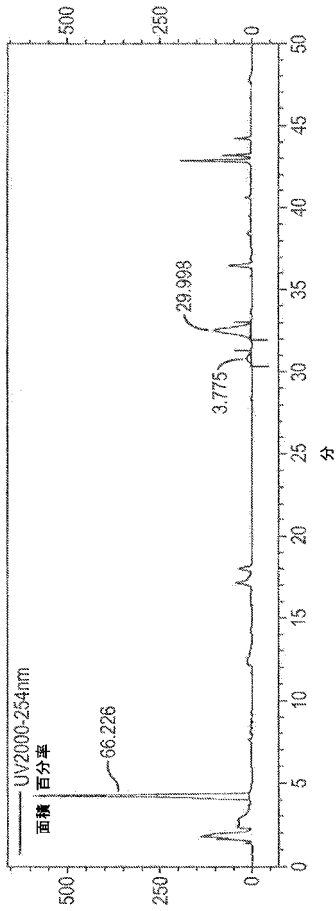
ホスホロアミデート化された反応生成物は、収率 45 % で生成され、鏡像異性体 R<sub>p</sub> : S<sub>p</sub> 比 3 : 1 を含んだ。

40

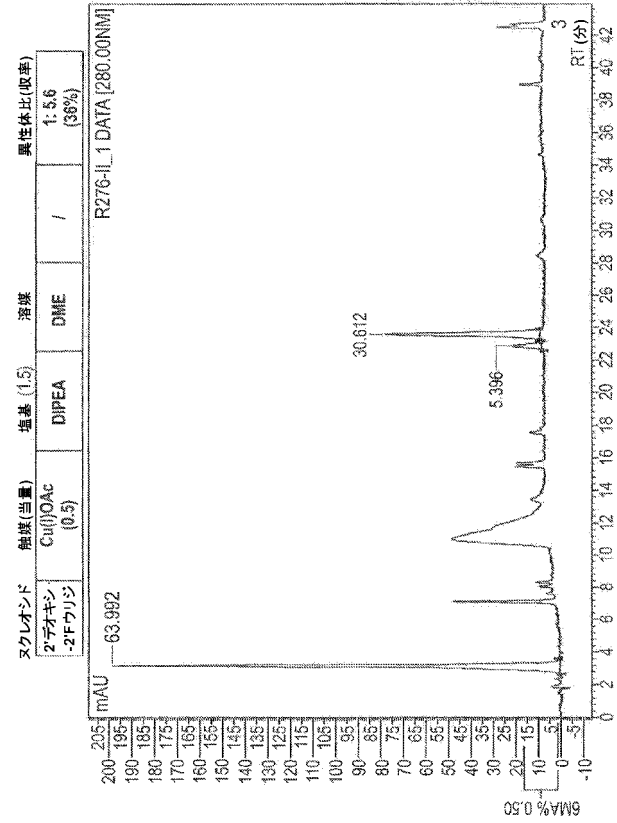
## 【0 1 5 4】

ホスホロアミデート化された反応生成物の HPLC を、図 8 に記載する。

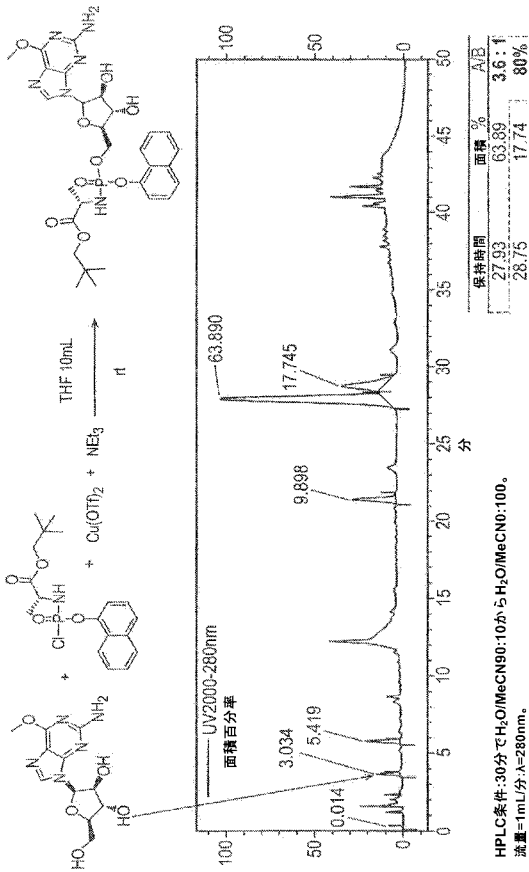
【図 1】



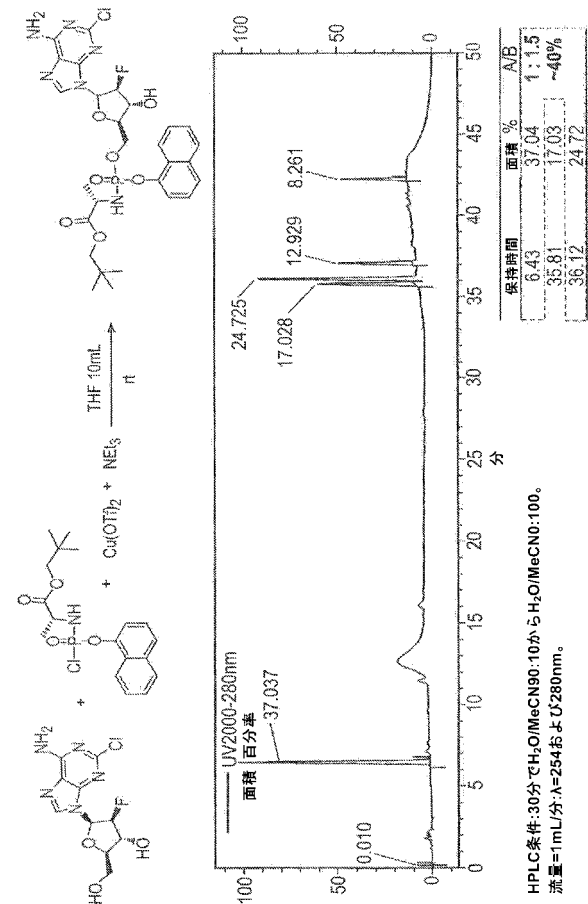
【図 2】



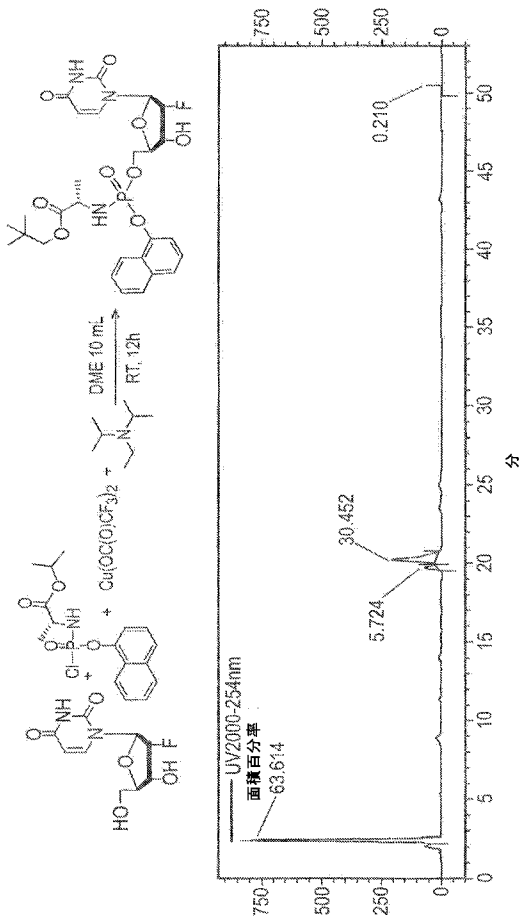
【図 3】



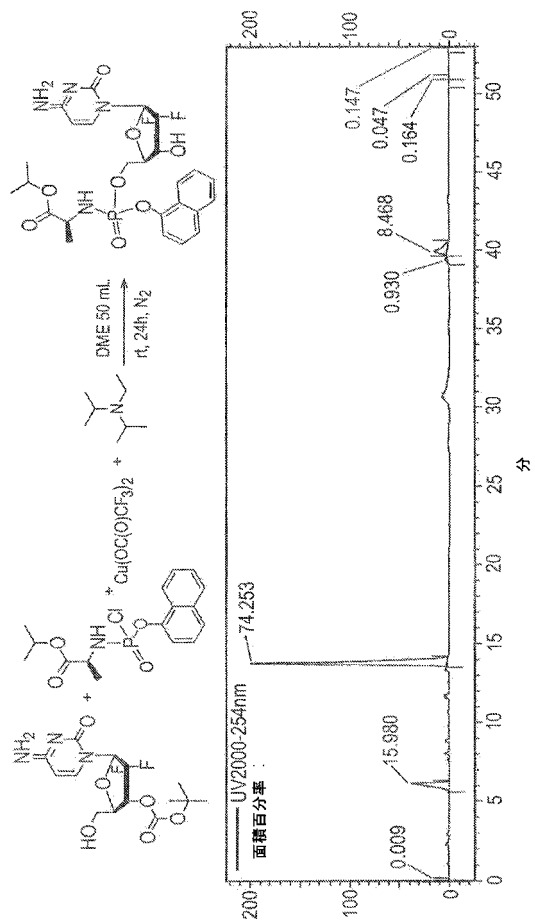
【図 4】



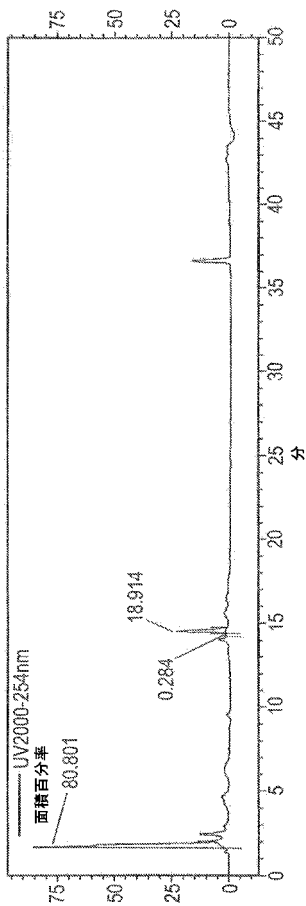
【図 5】



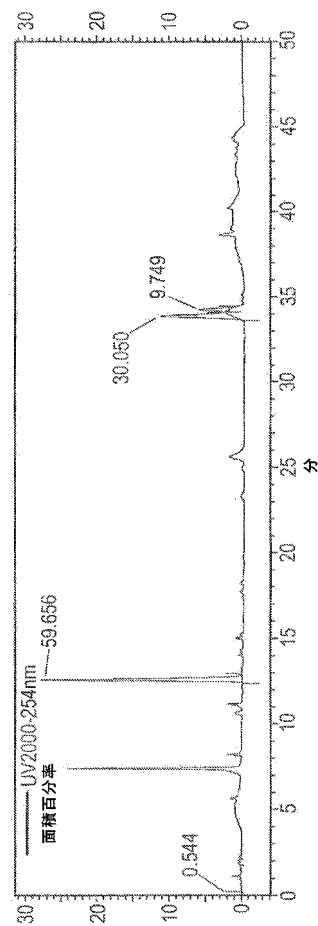
【図 6】



【図 7】



【図 8】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2013/053018

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H1/00 C07H19/06 C07H19/16  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.   |
|--|---|---|
| X<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>A | JONG HYUN CHO ET AL: "Efficient synthesis of nucleoside aryloxy phosphoramidate prodrugs utilizing benzyloxycarbonyl protection",<br>TETRAHEDRON,<br>vol. 67, no. 30, 1 July 2011 (2011-07-01),<br>pages 5487-5493, XP055092851,<br>ISSN: 0040-4020, DOI:<br>10.1016/j.tet.2011.05.046<br>the whole document<br><br>-----<br>-/-- | 21-25,<br>27-31,<br>33-37<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>1-20,26,<br>32 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2013

Date of mailing of the international search report

20/12/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, Didier

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2013/053018

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                           |
|--|--|---------------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.     |
| X  | JONG HYUN CHO ET AL: "Efficient Synthesis of Exo- N -carbamoyl Nucleosides: Application to the Synthesis of Phosphoramidate Prodrugs", ORGANIC LETTERS, vol. 14, no. 10, 18 May 2012 (2012-05-18), pages 2488-2491, XP055092853, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/o1300777p | 21-25,<br>27-31,<br>33-37 |
| A  | the whole document   | 1-20,26,<br>32            |
| X  | WO 2011/123672 A1 (PHARMASSET INC [US]; CHANG WONSUK [US]; NADUTHAMBI DEVAN [US]; NAGARAT) 6 October 2011 (2011-10-06)   | 21-25,<br>27-31,<br>33-37 |
| A  | the whole document   | 1-20,26,<br>32            |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2013/053018

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2011123672 A1                          | 06-10-2011          | EP 2552933 A1              | 06-02-2013          |
|   |                     | EP 2609923 A2              | 03-07-2013          |
|   |                     | JP 2013525277 A            | 20-06-2013          |
|   |                     | TW 201136945 A             | 01-11-2011          |
|   |                     | UY 33310 A                 | 31-10-2011          |
|   |                     | UY 33312 A                 | 31-10-2011          |
|   |                     | WO 2011123672 A1           | 06-10-2011          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. |         | F I       |         | テーマコード (参考)   |
|-------------|---------|-----------|---------|---------------|
| A 6 1 P     | 31/18   | (2006.01) | A 6 1 P | 31/18         |
| A 6 1 P     | 31/14   | (2006.01) | A 6 1 P | 31/14         |
| A 6 1 P     | 31/20   | (2006.01) | A 6 1 P | 31/20         |
| A 6 1 P     | 31/22   | (2006.01) | A 6 1 P | 31/22         |
| A 6 1 K     | 31/7076 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/7076       |
| A 6 1 K     | 31/7068 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/7068       |
| A 6 1 K     | 31/7072 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/7072       |
| C 0 7 H     | 19/20   | (2006.01) | C 0 7 H | 19/20         |
| A 6 1 K     | 31/664  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/664        |
| C 0 7 F     | 9/6561  | (2006.01) | C 0 7 F | 9/6561        |
| B 0 1 J     | 31/02   | (2006.01) | B 0 1 J | 31/02 1 0 3 Z |
| B 0 1 J     | 31/04   | (2006.01) | B 0 1 J | 31/04 Z       |
| B 0 1 J     | 27/122  | (2006.01) | B 0 1 J | 27/122 Z      |
| B 0 1 J     | 27/055  | (2006.01) | B 0 1 J | 31/02 1 0 1 Z |
| B 0 1 J     | 31/22   | (2006.01) | B 0 1 J | 27/055 Z      |
| C 0 7 B     | 61/00   | (2006.01) | B 0 1 J | 31/22 Z       |
|             |         |           | C 0 7 B | 61/00 3 0 0   |

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

(72)発明者 マクギガン, クリストファー  
イギリス国 ピーターソン スーパー イーリー シーエフ 5 6 エルジー, リーウィン グラス  
(72)発明者 ペルトウサティ, ファブリジオ  
イギリス国 ウェールズ, カーディフ シーエフ 5 2 アールワイ, ダネスコート, パーン ジョ  
ーンズ クローズ 4

F ターム(参考) 4C057 AA23 BB02 CC01 CC02 DD03 LL09 LL10 LL12 LL18 LL19  
LL21 LL29 LL34 LL40 LL41 LL42  
4C086 AA01 AA03 AA04 DA38 EA17 EA18 GA02 GA08 GA16 MA01  
MA04 NA15 ZB26 ZB33  
4G169 AA02 AA06 BA21A BA21B BA27A BA27B BB08A BB08B BB10A BB10B  
BC31A BC31B BC42A BC42B BC44A BC44B BC66A BC66B BD12A BD12B  
BD13A BD13B BD14A BD14B BE08A BE08B BE11A BE11B BE18A BE18B  
BE22A BE22B BE34A BE34B BE37A BE37B CB25 CB57 CB61 DA05  
4H039 CA90 CD20 CD30  
4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 BA05 BA08 BA17 BA32 BA37 WA15  
WA23