

(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 1	テーマコード (参考)
C07F 9/6558 (2006.01)	C07F 9/6558 C S P	4C057
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	4C086
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4G169
C07H 19/10 (2006.01)	C07H 19/10	4HO39
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12	4HO50

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

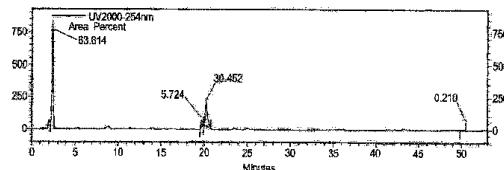
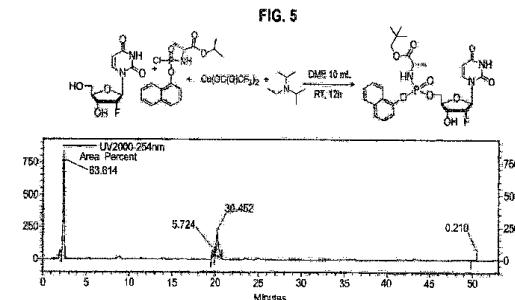
(21) 出願番号	特願2015-542357 (P2015-542357)	(71) 出願人	510170774 ユニバーシティ カレッジ カーディフ コンサルタンツ リミテッド イギリス国 カーディフ シエフ24 0デイイ, ニューポート ロード 30- 36, シックスス フロア
(86) (22) 出願日	平成25年11月15日 (2013.11.15)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85) 翻訳文提出日	平成27年7月14日 (2015.7.14)	(74) 代理人	100149010 弁理士 星川 亮
(86) 國際出願番号	PCT/GB2013/053018	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 國際公開番号	W02014/076490	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(87) 國際公開日	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	英國 (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	英國 (GB)		

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、Ciu、Fee、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、ヌクレオシドをホスホロクロリデートと混合するステップを含む。

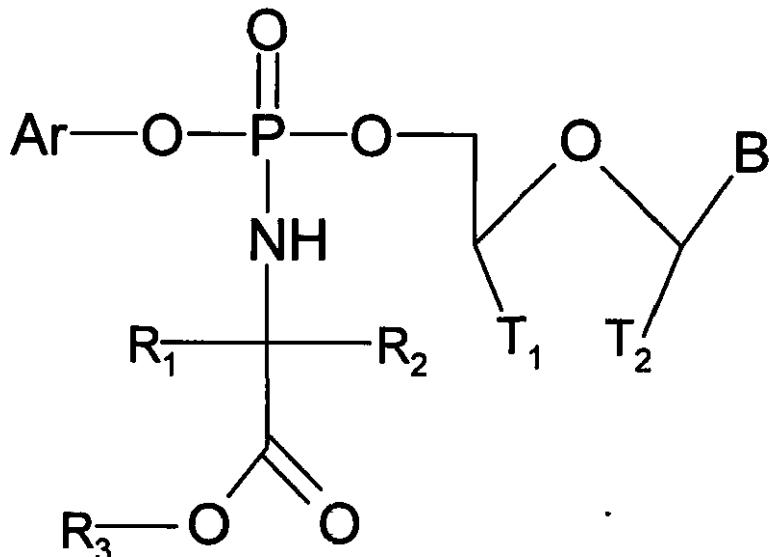


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I が、

## 【化 1 6】



10

20

30

40

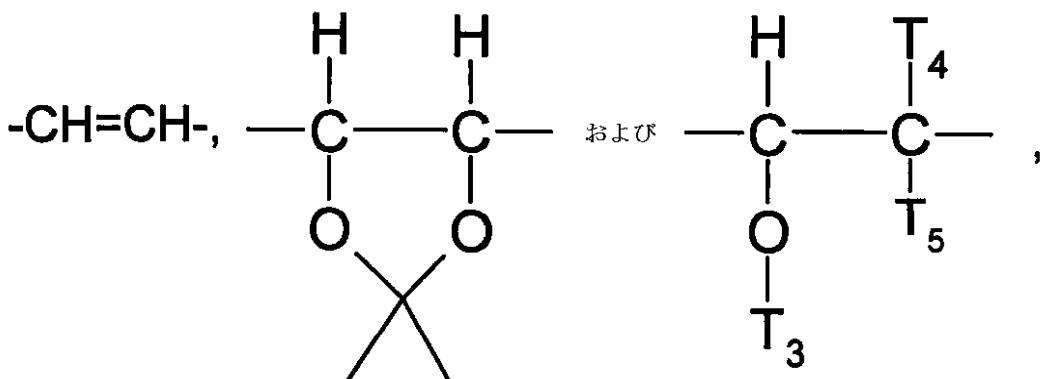
[ 式中、

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

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は、 $\text{H}$  ならびに $\text{C}_{1\sim 20}$  アルキル、 $\text{C}_{2\sim 20}$  アルケニル、 $\text{C}_{1\sim 20}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim 20}$  アルコキシ  $\text{C}_{1\sim 20}$  アルキル、 $\text{C}_{1\sim 20}$  アルコキシ  $\text{C}_{6\sim 30}$  アリール、 $\text{C}_{2\sim 20}$  アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 2}$ -シクロアルキル  $\text{C}_{6\sim 30}$  アリール、 $\text{C}_{6\sim 30}$  アリールオキシおよび $\text{C}_{5\sim 20}$  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；

$\text{T}_1$  および  $\text{T}_2$  は一緒にになって連結され、共に

## 【化 1 7】

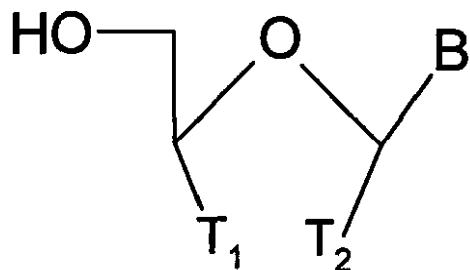


(式中、 $\text{T}_3$  は、 $\text{H}$  および $-\text{COOC}_{1\sim 6}$  アルキルからなる群から選択され、 $\text{T}_4$  および $\text{T}_5$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$  およびメチル ( $\text{CH}_3$ ) からなる群から独立に選択される) からなる群から選択され；

$\text{B}$  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、

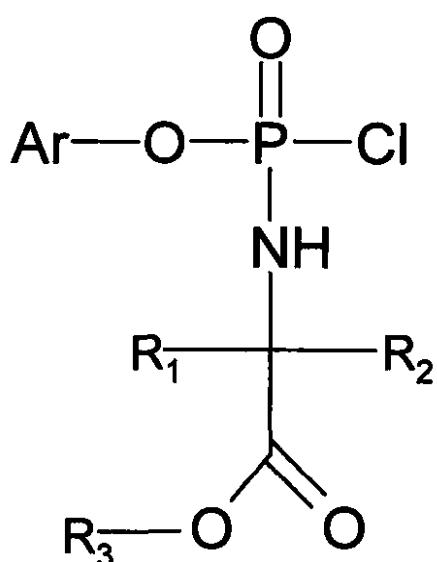
【化18】



10

(式中、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>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] ;  
(i i)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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>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(i i)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】

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)<sub>2</sub>、CuCl、CuBr、CuI、Cu(OAc)<sub>2</sub>およびCuSO<sub>4</sub>からなる群から選択され、好ましくは、Cu(OTf)<sub>2</sub>である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

触媒が、Cu(OAc)<sub>2</sub>およびCu(OC(=O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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

40

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、Cu(OTf)<sub>2</sub>、Yb(OTf)<sub>3</sub>、Fe(OTf)<sub>3</sub> および La(OTf)<sub>3</sub> からなる群から選択され、好ましくは、Cu(OTf)<sub>2</sub> 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子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

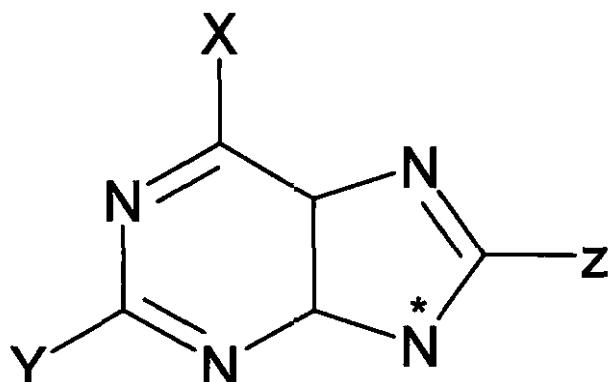
**【請求項 10】**

金属塩が、Cu(MeCN)<sub>4</sub> · CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> および Cu(OTf) · C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> 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、OC<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>1~6</sub> アルキルおよび NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> (式中、R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> のそれぞれは、H および C<sub>1~6</sub> アルキルから独立に選択される) から独立に選択され；

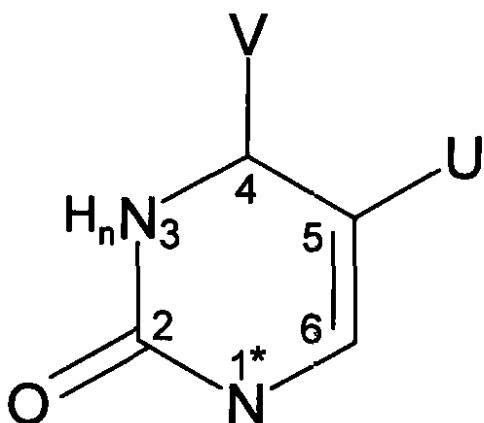
Y は、H、OH、OC<sub>1~6</sub> アルキル、SH、SC<sub>1~6</sub> アルキル、F、Cl、Br、I、C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>2~8</sub> アルキニルおよび NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> (式中、R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> のそれぞれは、H および C<sub>1~6</sub> アルキルから独立に選択される) から選択される]、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

30

**【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<sub>1</sub> 原子に直接連結する：

## 【化 2 1】



10

[式中、Uは、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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C<sub>1</sub>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。

30

## 【請求項15】

式IおよびII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。

## 【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>～<sub>3</sub>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>～<sub>3</sub>アルキルであることを条件とする)；および1,8-ジアザビシクロ[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 - リボフラノシリル ) 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 (ananimyl) ) ] 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】**

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。 20

**【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 - リボフラノシリル ) 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】**

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。 40

**【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32から34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36】**

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35に記載の医薬組成物。

**【請求項37】**

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-リボフラノシリル)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36に記載の医薬組成物。

10

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

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。

**【0002】**

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。

**【0003】**

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

**【0004】**

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

**【0005】**

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。

**【0006】**

本発明は、こうした必要性を満たす方法を提供する。

**【0007】**

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。

**【0008】**

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

**【0009】**

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<sub>P</sub>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<sub>P</sub>に標識される。

【0010】

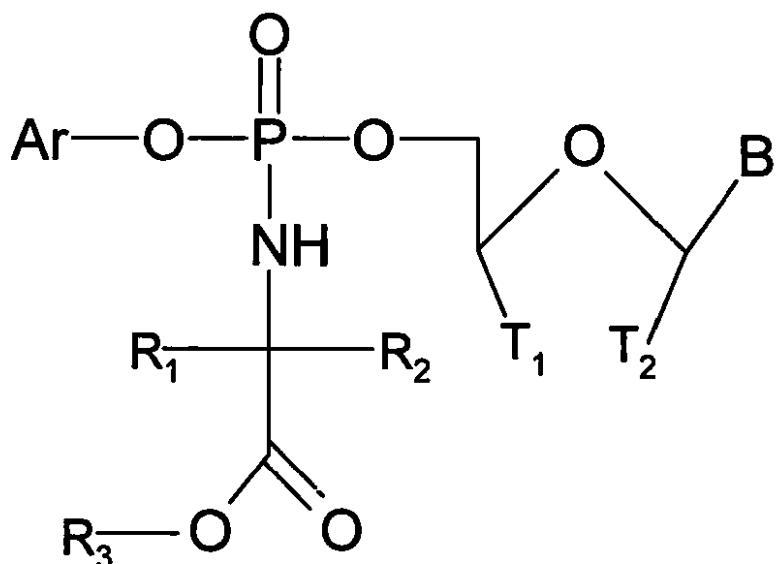
本発明によれば、式Iの化合物の調製のための方法を提供し、式Iは、

【0011】

【化1】

10

20



[式中、

Arは、C<sub>6</sub>～<sub>3</sub>0アリールおよびC<sub>6</sub>～<sub>3</sub>0ヘテロアリールから選択され、そのそれは、場合によって置換されており；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、HならびにC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>0アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>2</sub>0アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>0アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>0アルコキシC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>0アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>0アルコキシC<sub>6</sub>～<sub>3</sub>0アリール、C<sub>2</sub>～<sub>2</sub>0アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>2</sub>0シクロアルキルC<sub>6</sub>～<sub>3</sub>0アリール、C<sub>6</sub>～<sub>3</sub>0アリールオキシおよびC<sub>5</sub>～<sub>2</sub>0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；

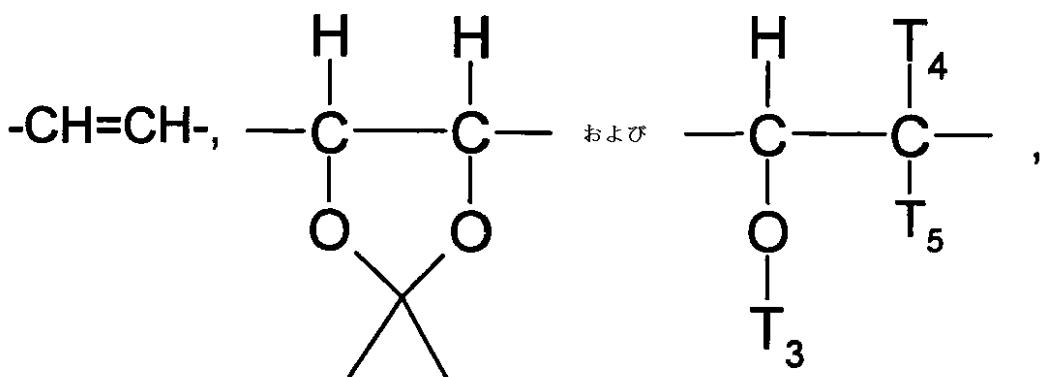
T<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>は、一緒にになって連結され、共に

【0012】

30

【化2】

40



(式中、T<sub>3</sub>は、Hおよび-COOOC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され、T<sub>4</sub>およ

50

び T<sub>5</sub> は、 H、 F、 Cl、 Br、 I、 OH およびメチル (CH<sub>3</sub>) 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;

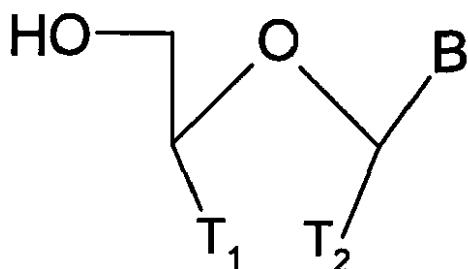
B は、プリン由来の複素環式部分およびピリミジン由来の複素環式部分からなる群から選択される] であり;

(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、

【0013】

【化3】

10

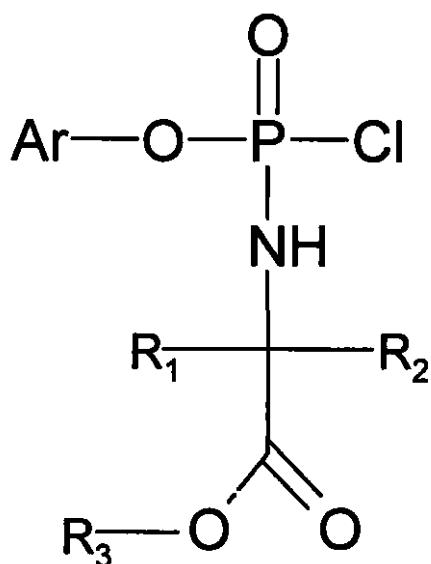


(式中、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> および B は、式 I に関して記載された意味と同じである) である];

20

【0014】

【化4】



30

(式中、Ar、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> 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(iii) 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。

【0015】

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。

【0016】

適当には、触媒は、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。

【0017】

40

50

適当には、式ⅠⅡⅢ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ⅠⅡⅢ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ⅠⅡ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いてもよい。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。

20

【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スクレオシドのR<sub>p</sub> : S<sub>p</sub>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。

30

【0026】

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、スクレオシドが、選択されたジアステレオ特異的な方式で式ⅠⅡⅢ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、本方法には、金属塩が式ⅠⅡのス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ⅠⅡのス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と考えられる。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、プリン由來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<sub>2</sub>、NHC<sub>1～6</sub>アルキル、OH、OC<sub>1～6</sub>アルキル、SH、SC<sub>1～6</sub>アルキルまたはC1から選択され、好ましくは、NH<sub>2</sub>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<sub>p</sub>およびS<sub>p</sub>鏡像異性体の混合物は、R<sub>p</sub> : S<sub>p</sub>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 I II 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、Ar、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> 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<sub>2</sub>、NHCO<sub>1~6</sub> アルキル、OH、OC<sub>1~6</sub> アルキル、SH、SC<sub>1~6</sub> アルキルまたは Cl、好ましくは NH<sub>2</sub> 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 I 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特に好ましい式 I II の化合物には、Ar がナフチルであり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> 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 I II の化合物であり、組合せとしては、Ar はナフチルであり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の 1 つは、第三級アルキルであり、R<sub>3</sub> は、第三級アルキルである。適当には、Ar は、代わりにフェニルとなり得、特に R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> 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 I II の化合物であり、組合せとしては、Ar はフェニルであり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の 1 つは、第三級アルキルであり、R<sub>3</sub> は、第三級アルキルである。本方法において用いるため特に好ましい式 I II の化合物には、Ar がナフチルであり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> 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 I II の化合物であり、組合せとしては、Ar はナフチルであり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の 1 つは、第三級アルキルであり、R<sub>3</sub> は、第三級アルキルである。適当には、Ar は、代わりにフェニルとなり得、特に、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> 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 I II の化合物であり、組合せとしては、Ar はフェニルであり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の 1 つは、第三級アルキルであり、R<sub>3</sub> は、第三級アルキルである。あるいは、好ましい式 I II 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<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の 1 つが第一級アルキルであり、かつ R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub>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IIIの好ましいホスホロ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)ホスホロクロリデート；  
 フェニル(オネオペンチル-L-アラニニル)ホスホロクロリデート；  
 ナフチル(ベンジル-D-アラニニル)ホスホロクロリデート；  
 ナフチル(ベンジル-L-バリニル)ホスホロクロリデート；  
 フェニル(ベンジル-L-アラニニル)ホスホロクロリデート；  
 ナフチル(イソプロピル-L-アラニニル)ホスホロクロリデート；および  
 フェニル(イソプロピル-L-アラニニル)ホスホロクロリデート

10

が含まれる。

#### 【0033】

ホスホロクロリデートは、本方法において、使用される式II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、使用されるホスホロクロリデートの量は、使用される式II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、ホスホロクロリデートの量は、本方法において、式II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ことができる。

#### 【0034】

「エーテル溶媒」がホスホロ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(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>))；THF(テトラヒドロフラン(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O))；1,4-ジオキサン(1,4-ジオキサシクロヘキサン(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>))；ジエチルエーテル(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)；ジフェニルエーテル(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)；アニソール(メトキシベンゼン(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-CH<sub>3</sub>))；およびジメトキシベンゼン(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)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。

#### 【0036】

触媒として用いるため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)<sub>2</sub>、CuCl、CuBr、CuI、Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>Oおよび無水CuSO<sub>4</sub>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)<sub>2</sub>、CuCl、CuBr、CuI、Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O、無水CuSO<sub>4</sub>およびCu(OOC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>が含まれる。特に好ましいのは、Cu(OTf)<sub>2</sub>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<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>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<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>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を超える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)<sub>2</sub>、Yb(OTf)<sub>3</sub>、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のホスホロ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とも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Iのヌクレオシドを溶解す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( $C_6H_4(C_2H_5)_2$ )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、 $C_{1-3}$ 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 $C_{1-3}$ 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、DIPPEA( $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン((i-Pr)<sub>2</sub>NEt))；(i-Pr)<sub>2</sub>NH；およびN(Et)<sub>3</sub>が含まれる。DIPPEAおよび(i-Pr)<sub>2</sub>NHが好ましい。DIPPEA、(i-Pr)<sub>2</sub>NHおよびN(Et)<sub>3</sub>が好ましい。あ

50

るいは、DBU 塩基 (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>) ) 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、使用されるホスホロ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、使用されるホスホロ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<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>について、T<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>は、適当には、上記に記載された通りT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>およびT<sub>5</sub>を含み、より適当には、T<sub>5</sub>と同じT<sub>4</sub>を含み、例えば、T<sub>4</sub>およびT<sub>5</sub>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<sub>4</sub>およびT<sub>5</sub>は同一でなく、例えば、T<sub>4</sub>はCH<sub>3</sub>またはHであり、T<sub>5</sub>はOHまたはFであり、特に好ましい例は、OHであるT<sub>5</sub>と組み合わせたCH<sub>3</sub>であるT<sub>4</sub>であり、FであるT<sub>5</sub>と組み合わせたHであるT<sub>4</sub>であり、OHであるT<sub>5</sub>と組み合わせたHであるT<sub>4</sub>である。適当に、存在するのであれば、T<sub>4</sub>およびT<sub>5</sub>のうち1つだけがOHである。適当には、T<sub>3</sub>は、特にT<sub>4</sub>およびT<sub>5</sub>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<sub>2</sub>tBuである。T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>およびT<sub>5</sub>の特に好ましい組合せには、HであるT<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>であるT<sub>4</sub>およびOHであるT<sub>5</sub>；HであるT<sub>3</sub>、HであるT<sub>4</sub>およびHであるT<sub>5</sub>；HであるT<sub>3</sub>、HであるT<sub>4</sub>およびFであるT<sub>5</sub>；HであるT<sub>3</sub>、HであるT<sub>4</sub>およびOHであるT<sub>5</sub>；HであるT<sub>3</sub>、OHであるT<sub>4</sub>およびHであるT<sub>5</sub>；およびCO<sub>2</sub>tBuであるT<sub>3</sub>、FであるT<sub>4</sub>およびFであるT<sub>5</sub>が含まれる。適当に、共にT<sub>3</sub>は、Hではなく、T<sub>4</sub>およびT<sub>5</sub>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<sub>3</sub>は、Hではなく、T<sub>4</sub>およびT<sub>5</sub>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)<sub>2</sub>またはCu(OTf)<sub>2</sub>、Yb(OTf)<sub>3</sub>、Fe(OTf)<sub>3</sub>およびLa(OTf)<sub>3</sub>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】

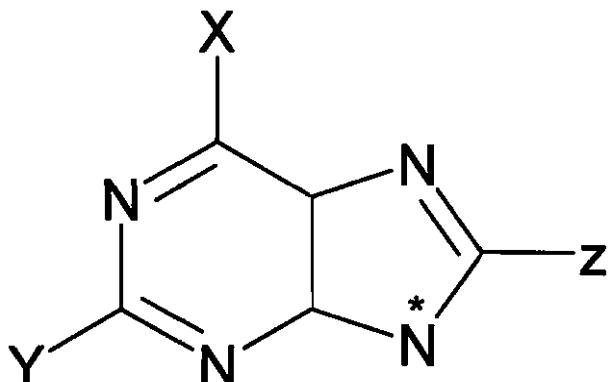
本方法を使用して、Bがプリン部分またはピリミジン部分に由来する式Iの化合物を調製することができる。

【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<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>アルキルおよびNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>(式中、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>のそれぞれは、HおよびC

10

20

30

40

50

<sub>1 ~ 6</sub> 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<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、SH、SC<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、F、Cl、Br、I、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、C<sub>2 ~ 8</sub> アルキニル、NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>(式中、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>のそれぞれは、HおよびC<sub>1 ~ 6</sub> 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<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(環状C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)、H、OH、F、Clから選択され; Yは、H、NH<sub>2</sub>、OH、F、ClおよびC<sub>2 ~ 8</sub> アルキニルから選択され; ZはHである。好ましい式IIの化合物には、Bがプリン由来であり: XがOCH<sub>3</sub>であり、YがNH<sub>2</sub>であり、ZがHであり; XがNH<sub>2</sub>であり、YがHであり、ZがHであり; XがNH(環状C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)であり、YがNH<sub>2</sub>であり、ZがHであり; XがNH<sub>2</sub>であり、YがC<sub>1</sub>であり、ZがHであり; XがC<sub>1</sub>であり、YがNH<sub>2</sub>であり、ZがHであり; XがNH<sub>2</sub>であり、YがFであり、ZがHであり; XがNH<sub>2</sub>であり、YがC<sub>2 ~ 8</sub> アルキニルであり、好ましくはC<sub>2 ~ 6</sub> アルキニルであり、ZがHであるものが含まれる。YがC<sub>2 ~ 8</sub> アルキニルである場合、好ましくは、Yは直鎖のC<sub>2 ~ 6</sub> 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

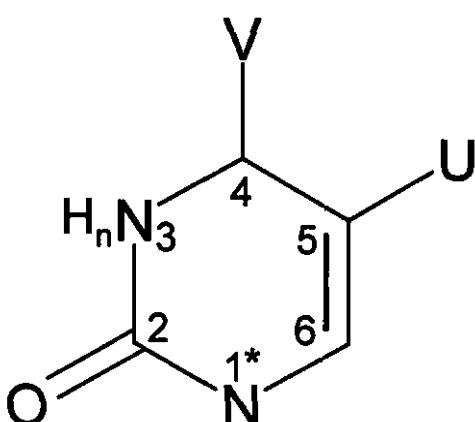
## 【0049】

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C<sub>1</sub>原子に直接連結する:

## 【0050】

## 【化6】

20



30

[式中、Uは、H、C<sub>1 ~ 6</sub> 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II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<sub>2</sub>であり; UがFであり、Vが=Oであり; UがCH<sub>3</sub>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IIの化合物は、上記に記載されたT<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>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II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' CMe<sub>6</sub>O Me G (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' i P r A ( 2' , 3' - イソプロピリデンアデノシン ) ;  
 ゲムシタビン ( 4 - アミノ - 1 - ( 2 - デオキシ - 2 , 2 - ジフルオロ - - D - エリトロ - ペントフラノシリル ) ピリミジン - 2 ( 1 H ) - オン ) ;  
 3' - b o c ゲムシタビン ( 4 - アミノ - 1 - ( 2 - デオキシ - 2 , 2 - ジフルオロ - 3' - t e r t - プトキシカルボニル - - D - エリトロ - ペントフラノシリル ) ピリミジン - 2 ( 1 H ) - 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 ] - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ) ;  
 d 4 T ( 1 - ( ( 2 R , 5 S ) - 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 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ) ;  
 10 クラドリビン ( 5 - ( 6 - アミノ - 2 - クロロ - ブリン - 9 - イル ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) オキソラン - 3 - オール ) ;  
 イソクラドリビン ( 2 - アミノ - 6 - クロロ - 2' - デオキシグアノシン ) ;  
 フルダラビン ( [ ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 R ) - 5 - ( 6 - アミノ - 2 - フルオロ - ブリン - 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 - ブリン - 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 ) ;  
 20 シタラビン ( 4 - アミノ - 1 - [ ( 2 R , 3 S , 4 R , 5 R ) - 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 - ( ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 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 ( 1 H ) - オン ) 。  
 【0054】

好ましくは、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の 1 つは M e であり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の 1 つは H であり、その結果 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> を有する C 原子が天然アラニンと同様にキラリティ - L を持つ。  
 30 【0056】

好ましくは、R<sub>3</sub> は、アルキルであり、より好ましくは、R<sub>3</sub> は、メチル、エチル、2 - プロピル、2 - プチル、- C H<sub>2</sub> - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> は、メチル ( - C H<sub>3</sub> ) およびベンジル ( - C H<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> ) からなる群から選択される。

#### 【0057】

A r が「C<sub>6</sub> ~ 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】

好みい A r 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。A r として特に好みいのは、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<sub>5</sub> N H<sub>4</sub> である。

#### 【0059】

A r 、 R<sub>1</sub> 、 R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> 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】

A r 上の置換基は、o r t h o - 、m e t a - 、p a r a - に位置し、そうでない場合、芳香族基に位置する。A r 上の置換基は、適当には、ヒドロキシ、アシリル、アシリルオキ

シ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>エステル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルデヒド、シアノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～<sub>11</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルケニル、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキニル、C<sub>5</sub>～<sub>11</sub>アリール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-C<sub>5</sub>～<sub>11</sub>アリール、C<sub>5</sub>～<sub>11</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>フルオロアルケニル、SO<sub>3</sub>H、SHおよびSR'（式中、R'は、R<sub>1</sub>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<sub>1</sub>上の好ましい置換基は、F、Cl、CF<sub>3</sub>およびNO<sub>2</sub>である。Ar<sub>1</sub>がフェニルである場合、好ましくは、F、Cl、CF<sub>3</sub>またはNO<sub>2</sub>である単一の置換基の好ましい位置は、para-である。  
10

## 【0061】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>上の置換基は、ヒドロキシ、アシリル、アシリルオキシ、ニトロ、アミノ、アミド、カルボキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>エステル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルデヒド、シアノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルケニル、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキニル、C<sub>5</sub>～<sub>11</sub>アリール、C<sub>5</sub>～<sub>11</sub>アリール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>～<sub>20</sub>ヘテロシクリル、SO<sub>3</sub>H、SHおよびSR'（式中、R'は、R<sub>1</sub>について本明細書に記載したも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。  
20

## 【0062】

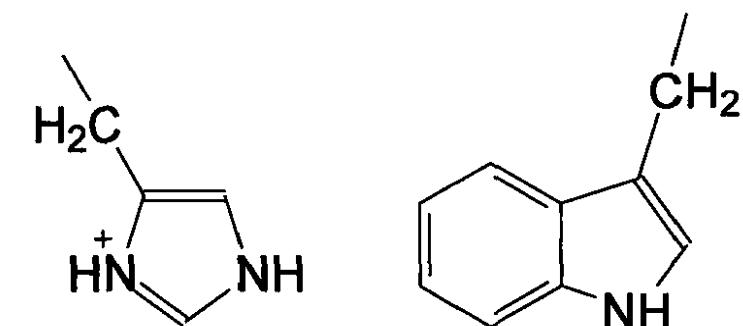
R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、適当には、H、C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルコキシ-C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>20</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>20</sub>シクロアルケニル、C<sub>4</sub>～<sub>20</sub>シクロアルキニル、およびC<sub>5</sub>～<sub>10</sub>ヘテロシクリルからなる群から独立に選択される。  
。

## 【0063】

R<sub>1</sub>および/またはR<sub>2</sub>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<sub>1</sub>および/またはR<sub>2</sub>は、H、CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>Ph-OH、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)(OH)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)O-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)O-、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、からなる群から好ましくは選択され、  
30

## 【0064】

## 【化7】



である。

【0065】

好ましくは、不斉中心 - C R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 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 - C R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = アルキルであるもの、または、それらが結合するC原子と一緒にになって、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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の化合物について、R<sub>3</sub>OCOCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>NH - 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<sub>3</sub> は、適当には、H、C<sub>1～10</sub>アルキル、C<sub>2～10</sub>アルケニル、C<sub>1～10</sub>アルコキシ、C<sub>1～10</sub>アルコキシ C<sub>1～10</sub>アルキル、C<sub>1～10</sub>アルコキシ C<sub>6～10</sub>アリール、C<sub>2～10</sub>アルキニル、C<sub>3～20</sub>シクロアルキル、C<sub>3～20</sub>シクロアルケニル、C<sub>4～20</sub>シクロアルキニル、および C<sub>5～20</sub>ヘテロシクリルからなる群から選択される。

20

【0068】

R<sub>3</sub> は、より適当には、H、C<sub>1～10</sub>アルキル、C<sub>3～20</sub>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。

【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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 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。

30

【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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> 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<sub>2</sub> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> を含めた、第三級アルキル基である。

【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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> 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-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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>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「アリールオキシ」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、アシリル、アシリルオキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、シアノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>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、SO<sub>3</sub>H、SH、SR'（式中、R'は、R<sub>1</sub>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<sub>6</sub>~<sub>30</sub> ヘテロアリール」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。ヘテロアリー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ール基は、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<sub>5</sub>~<sub>20</sub>」または「C<sub>5</sub>~<sub>10</sub>」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-ジオキソラニル、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

【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<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>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、SO<sub>3</sub>H、SHおよびSR'(式中、R'は、R<sub>1</sub>と同じ群から独立に選択される)から独立に選択される。

30

【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

40

50

ノシリル)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て、上に挙げた好ましいホスホロ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ロ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<sub>P</sub>:S<sub>P</sub>比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<sub>P</sub>:S<sub>P</sub>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ロアミデート化されたヌクレオシドである。<sup>10</sup>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。

#### 【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により、医薬組成物を調製するために用いることができる。<sup>20</sup>

#### 【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、エシリル酸塩、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、ヘキシリレスルシネート(hexylresorcinate)、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ化物、イセチオノ酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシリル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナプシリル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩(diphosphate)、ポリガラクト酸塩、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、トリル酸塩およびトリエトヨジドが含まれるが、それに限定されない。<sup>30</sup>

#### 【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。

#### 【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態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。<sup>40</sup>

#### 【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

10

20

30

40

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、経膣および（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。適當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、コーンスタークおよびアルギン酸は、適當な崩壊剤である。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當な基剤を用いた坐剤として示すことができる。30

#### 【0095】

経膣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有する、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。適當な水性ビヒクルには、リング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润剤を含み得る。水性の懸濁液のための適當な保存剤には、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、リポソーム製剤として示すこともできる。

#### 【0098】

一般に、適當な用量は、レシピエントの体重1キログラム当たり1日0.1～300mgの範囲である。好みの低用量は、レシピエントの体重1キログラム当たり1日0.5mgであり、より好みの低用量は、レシピエントの体重1キログラム当たり1日1mgである。適當な用量は、好みは、体重1キログラム当たり1日1～50mgの範囲であり、より好みは体重1キログラム当たり1日1～10mgの範囲である。所望の用量は、1日を通して適當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。

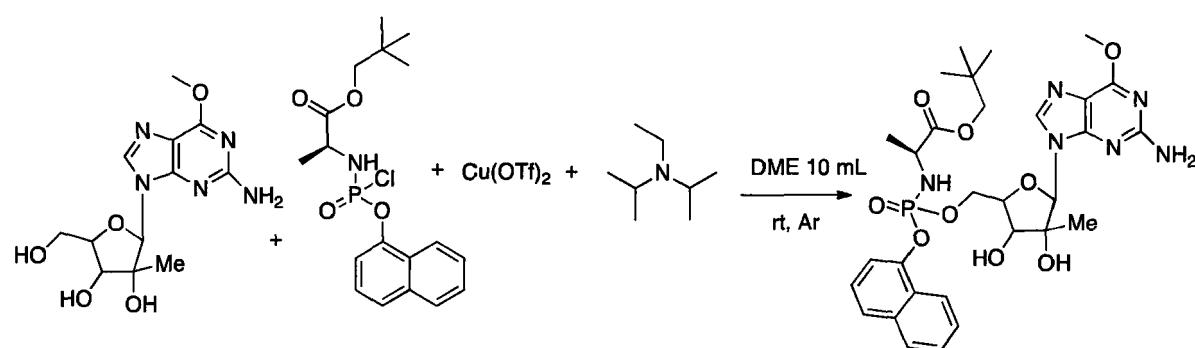
### 【0102】

実験手順

実施例

### 【0103】

### 【化8】



### 【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' CMe6OMeG) (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、乾燥アルゴンでバージする。無水の1,2-ジメトキシエタン (DME、10 mL) をシリングによって加え、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 (DIPEA) (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、シリング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

10

20

30

40

50

$H_2O / MeCN$  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、 $\lambda = 254 nm$  および  $\lambda = 280 nm$  )。収率 38 % およびジアステレオマー S p 対 R p 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 ( $3 \times 10 mL$ ) 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、白色固体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 p 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】

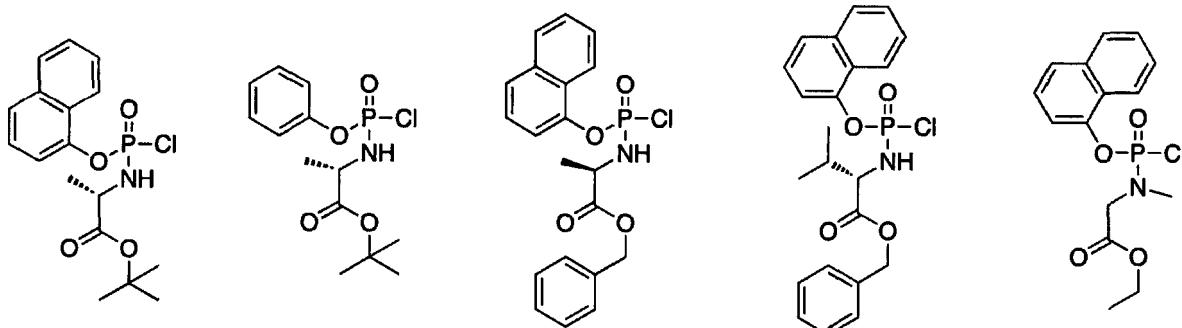
## 実施例 1 ~ 5

上記に記載された通り、ヌクレオシドとして 2' CMe<sub>6</sub>OMeG 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(O Tf)<sub>2</sub> 0.1 当量、DIPSEA 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 p : S p 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<sub>6</sub>OMeG」は、上記に記載された通り「2' CMe<sub>6</sub>OMeG」を意味する。

## 【0109】

【表1】

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

10

20

30

表1. ホスホロクロリデートの変形法

## 【0110】

## 実施例 6 ~ 12

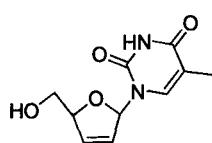
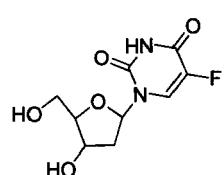
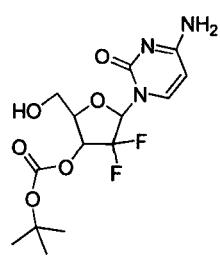
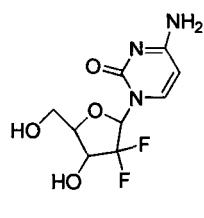
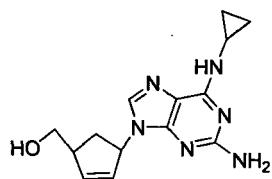
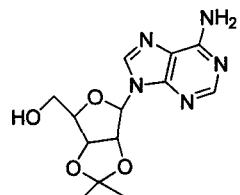
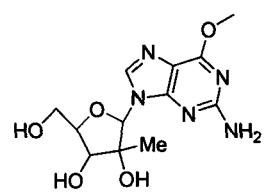
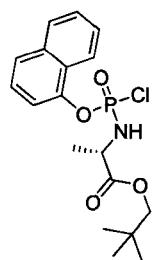
上記に記載の実験手順に従って、ヌクレオシドの範囲で、以下の条件下、すなわち、ヌクレオシド 100 mg、ホスホロクロリデート 1 当量、Cu(O Tf)<sub>2</sub> 0.1 当量、DIPA 1.5 当量、DME 10 mL、室温、12 ~ 18 時間で、ナフチル(オネオペンチル-L-アラニニル)ホスホロクロリデート 1 当量を反応させた。実施例 8 は、参照例である。

## 【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-アラニニル)ホスホロ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。

## 【0112】

【化10】



10

20

【0113】

$R_P : S_P$  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。

【0114】

【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、ナフチル	1:8	38%
7	2',3'iPr A	L-Ala ネオペンチル、ナフチル	1:1.1	12%
8	アバカビル	L-Ala ネオペンチル、ナフチル	-	-
9	ゲムシタビン	L-Ala ネオペンチル、ナフチル	1:1	微量
10	Boc ゲムシタビン	L-Ala ネオペンチル、ナフチル	1:2.2	5%
11	FUDR	L-Ala ネオペンチル、ナフチル	1:2.5	30%
12	d4t	L-Ala ネオペンチル、ナフチル	1:1.8	50%

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、Cu(X)<sub>Y</sub> 0.1 当量、NEt<sub>3</sub> 1.5 当量、THF 20 mL、室温、12 ~ 18 時間で、Cu(OTf)<sub>2</sub> 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<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以下の表3に示す。

## 【0116】

10

20

30

40

【表3】

実施例	Cu塩(当量)	比(HPLC)	(HPLC收率)
13	$\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (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】

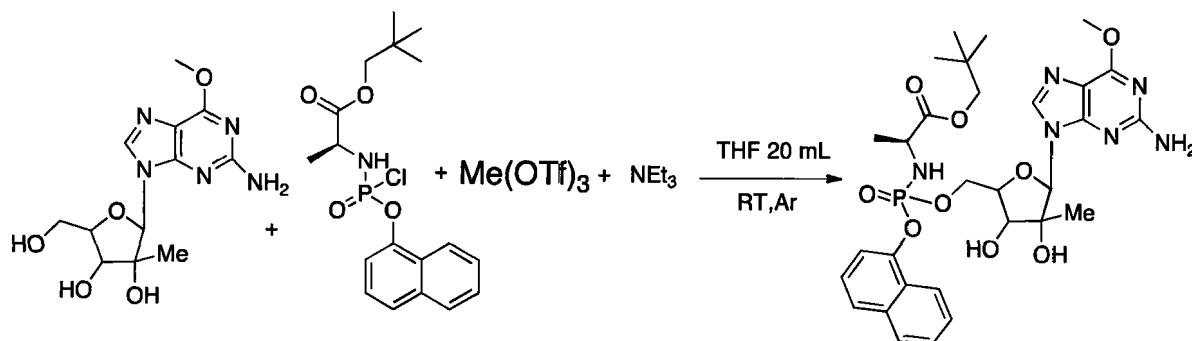
## 実施例 15 ~ 18

上記に記載の実験手順、ヌクレオシドとして 2'-CMe<sub>6</sub>O MeG、ホスホロクロリデートとしてナフチル(オネオベンチル-L-アラニニル)ホスホロ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 100 mg、ホスホロクロリデート 1 当量、 $\text{Me}(\text{OTf})_3$  0.1 当量、 $\text{NEt}_3$  1.5 当量、THF 20 mL、室温、N<sub>2</sub> 霧囲気、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<sub>P</sub> : S<sub>P</sub> 比および達成された收率に関する結果を、下記の表 4 に記載する。

## 【0120】

## 【表4】

実施例	$\text{Me}(\text{OTf})_2$ (当量)	異性体比	(收率%)
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	$\text{La}(\text{OTf})_3$ *	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<sub>P</sub>:S<sub>P</sub>比はわずかに変わった(2回の操作の結果)。

## 【0121】

さらに、TiCl<sub>4</sub> ならびに B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 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 で收率 11%)、一

50

方、トリス(ペントフルオロフェニル)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'CMe<sub>6</sub>O<sub>Me</sub>G、ホスホロクロリデートとしてナフチル(オネオベンチル-L-アラニニル)ホスホロ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；ホスホロクロリデート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。

10

【0123】

【表5】

実施例	Cu(OTf) <sub>2</sub> (当量)	塩基 (1.5当量)	比(収率)
19	0.1	DIPEA	1: 2.5 (47%)
20	0.1	(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)

20

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'CMe<sub>6</sub>O<sub>Me</sub>Gおよびホスホロクロリデートとしてナフチル(オネオベンチル-L-アラニニル)ホスホロ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；ホスホロクロリデート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。

30

【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

40

表6 溶媒スクリーニング

【0126】

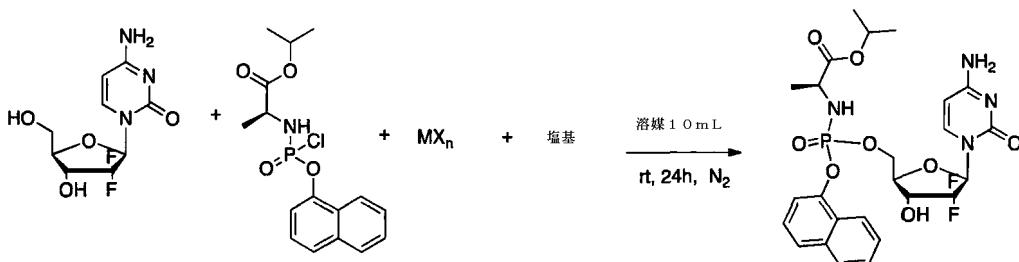
50

## 実施例 29 ~ 35

上記に記載の実験手順を用いて、ゲムシタビン (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) ホスホロクロリデート (phosphorochloridate) (1モル当量) を、ホスホロ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、-CNHCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-に対応するアミノ酸部分を示す。

【0127】

【化12】



【0128】

【表7】

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

表7 ヌクレオシドとしてのゲムシタビン

【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) ホスホロクロリデート (1モル当量) をホスホロ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】

10

20

30

40

【表8】

実施例	$M(X)_n$ (当量)	塩基 (1.5当量)	溶媒 10mL	異性体比 (収率%)
36	$CuSO_4$ (1)	NEt <sub>3</sub>	THF	1: 3 (50%)
37	$CuSO_4$ (1)	NEt <sub>3</sub>	THF	1: 2.6 (50%)
38	$CuSO_4$ (1)	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	/
39	$Cu(MeCN)_4 \cdot CF_3 SO_3$ (0.5)	DIPEA	DME	1: 2.3 (56%)
40	$Cu(OTf)_2 \cdot C_6H_6$ (0.5)	DIPEA	DME	1: 2.1 (34%)
41	Ti(OiPr) <sub>4</sub>	DIPEA	DME	
42	Cu(I)OAc (0.5)	DIPEA	DME	1: 5.6 (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(オネオベンチル-L-アラニニル)ホスホロクロリデート(1モル当量)をホスホロ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、THF 10ml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】

ホスホロ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性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(100mg)をヌクレオシドとして使用し、ナフチル(オネオベンチル-L-アラニニル)ホスホロクロリデート(1モル当量)をホスホロ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、THF 10ml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】

ホスホロ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性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】

## 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(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)をホスホロクロリデートとして使用した。Cu(OOC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.2モル当量を、触媒として使用した。NEt<sub>3</sub> 1.5モル当量を、塩基として使用した。DME 10 mL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】

ホスホロアミデート化された2' - デオキシ - 2' - フルオロウリジン(fluorouridine)反応生成物は、収率35%で生成され、鏡像異性体R<sub>P</sub> : S<sub>P</sub>比1 : 5.3を含んだ。

## 【0140】

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ゲムシタビン(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)をホスホロクロリデートとして使用した。Cu(OOC(O)CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.2モル当量を、触媒として用いた。NEt<sub>3</sub>(1.5当量)を塩基として使用した。DME 50 mL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】

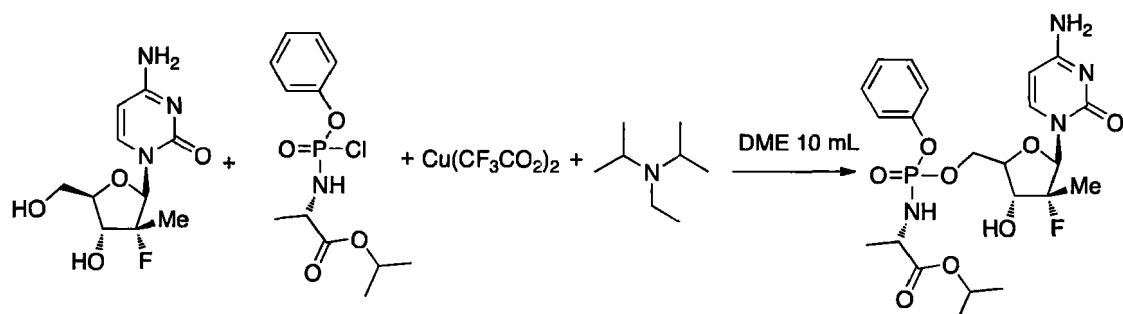
ホスホロアミデート化されたゲムシタビン反応生成物は、収率9%で生成され、鏡像異性体R<sub>P</sub> : S<sub>P</sub>比1 : 9を含んだ。

## 【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】



## 【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(100 mg)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)ホスホロクロリデート(150 mg) 2モル当量をホスホロクロリデートとして使用した。Cu(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 0.5モル当量(30 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、DME 10 mLを溶媒として使用した。室温で24時間反応を行った。

## 【0146】

本例の反応スキームを以下に記載する。

## 【0147】

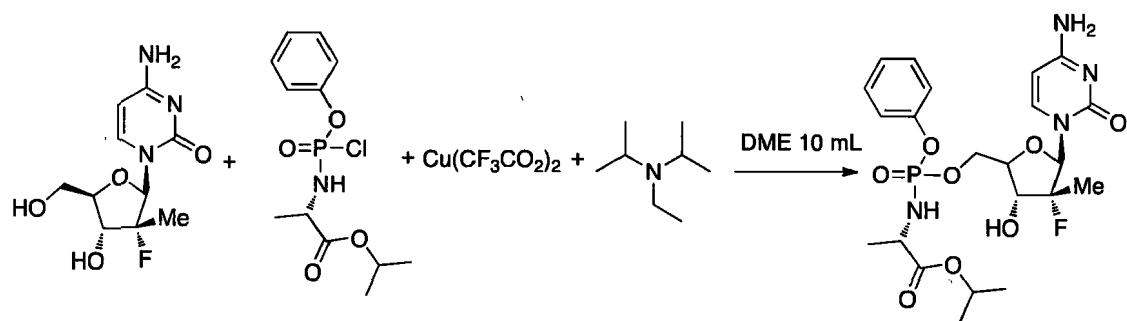
10

20

30

40

## 【化14】



## 【0148】

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。

## 【0149】

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。

## 【0150】

## 実施例48

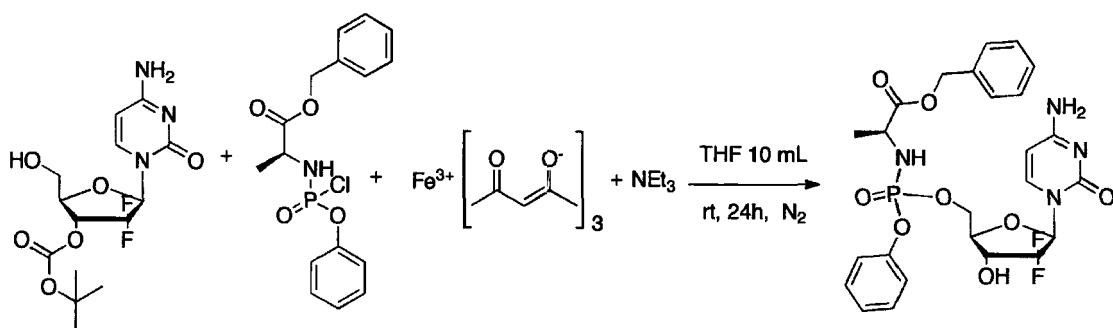
上記に記載の実験手順を用いて、3'-boycゲムシタビン(100mg)をヌクレオシドとして使用し、フェニル(ベンジル-L-アラニニル)ホスホロアミデート2モル当量(150mg)をホスホロクロリデート(phosphorchloridate)として使用した。トリス(アセチルアセトナト)FeIII 0.5モル当量(56mg)を触媒として使用した。DIPPE 1.5モル当量(55マイクロリットル)を塩基として使用し、THF 10mLを溶媒として使用した。室温で窒素下で24時間反応を行った。

## 【0151】

本例の反応スキームを以下に記載する。

## 【0152】

## 【化15】



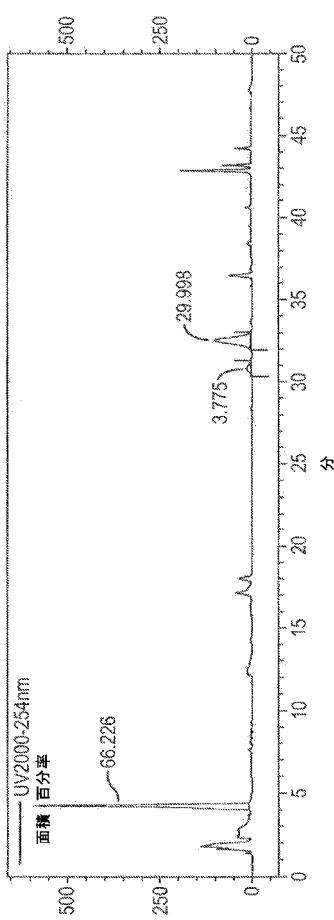
## 【0153】

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。

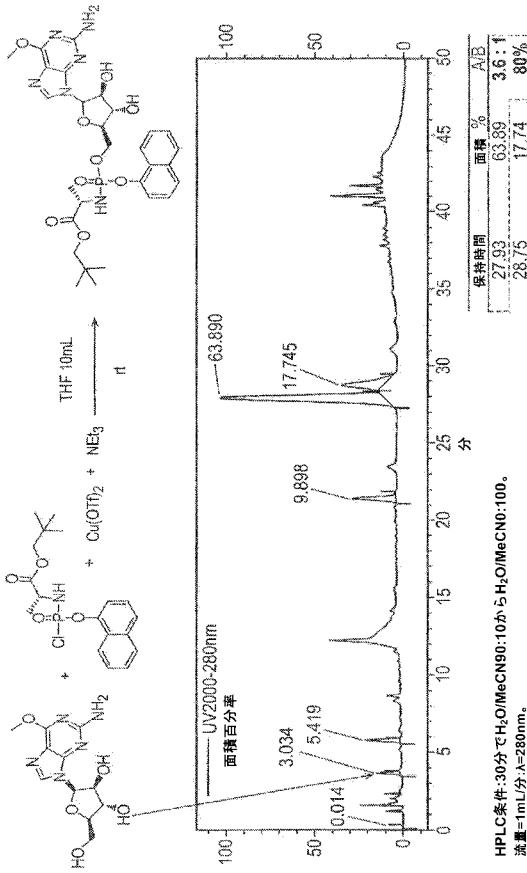
## 【0154】

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。

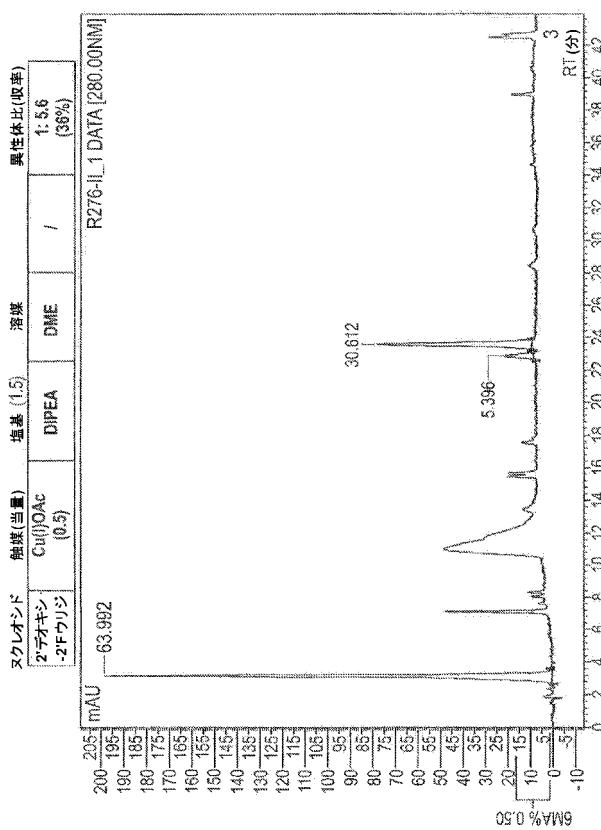
【図1】



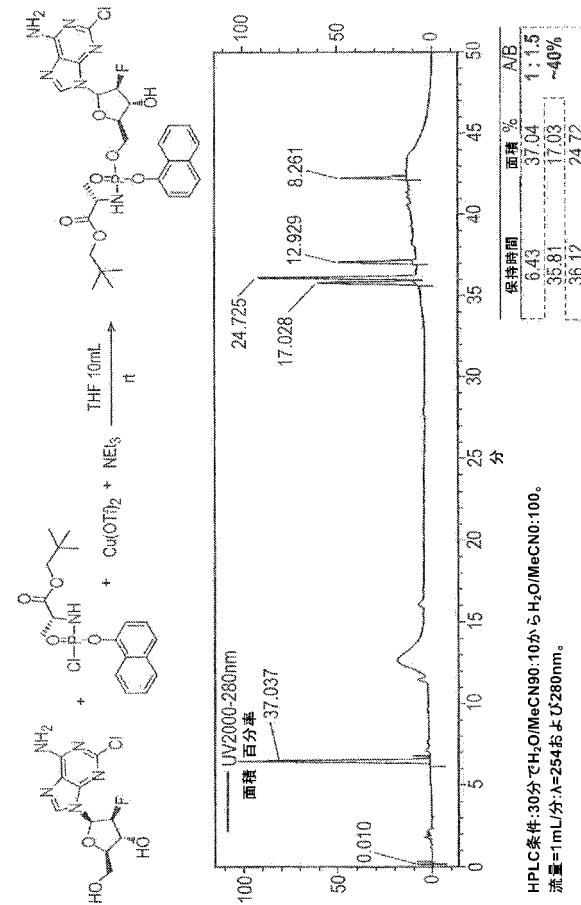
【図3】



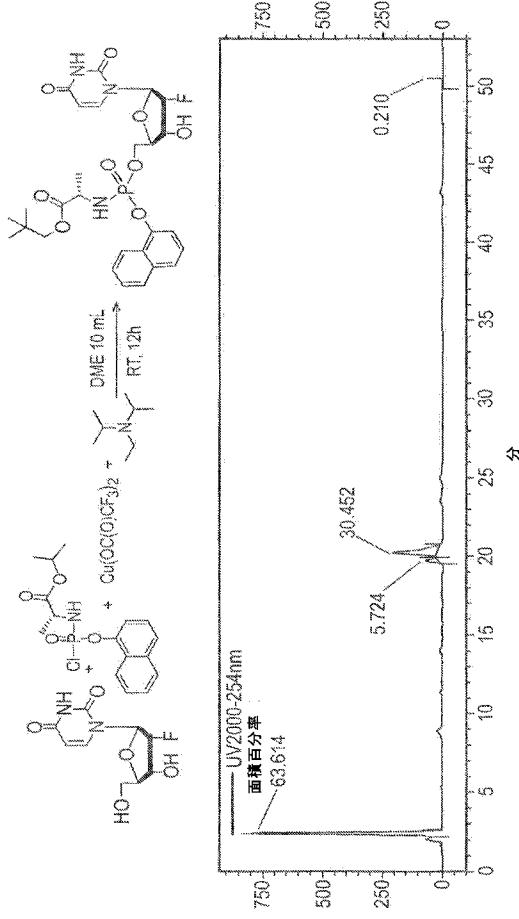
【図2】



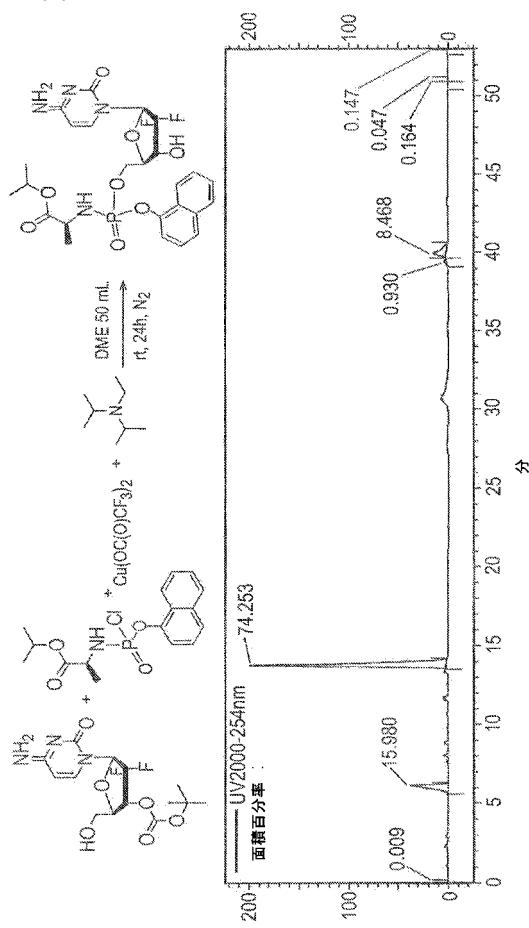
【図4】



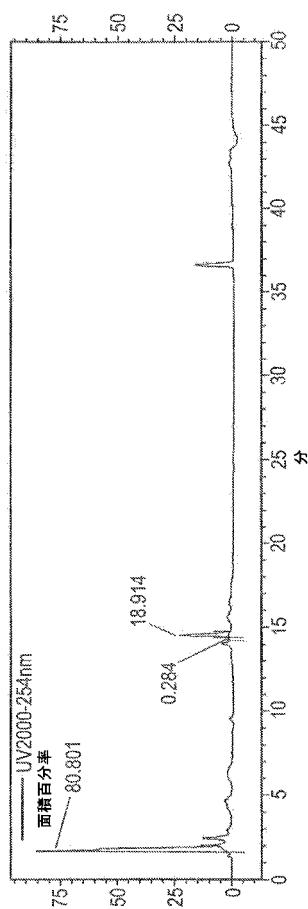
【図5】



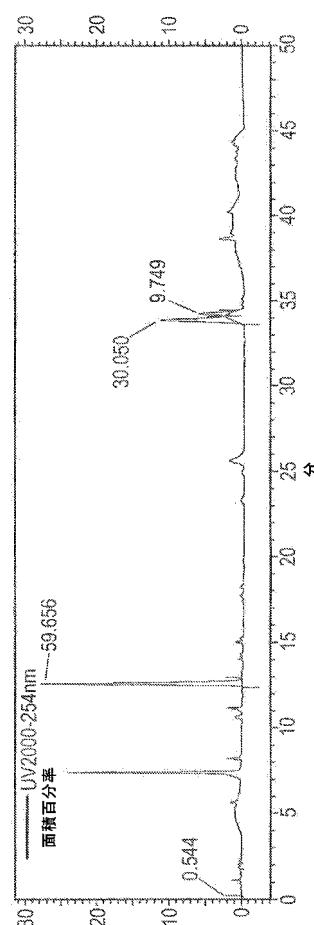
【図6】



【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	JONG HYUN CHO ET AL: "Efficient synthesis of nucleoside aryloxy phosphoramidate prodrugs utilizing benzylloxycarbonyl protection", TETRAHEDRON, vol. 67, no. 30, 1 July 2011 (2011-07-01), pages 5487-5493, XP055092851, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.046 the whole document	21-25, 27-31, 33-37
A	----- -----	1-20, 26, 32

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------

* Special categories of cited documents :
-------------------------------------------

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family
-----------------------------------------------

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
-----------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

12 December 2013	20/12/2013
------------------	------------

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------

Klein, Didier
---------------

1

## 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 the whole document	21-25, 27-31, 33-37
A	-----	1-20,26, 32
X	WO 2011/123672 A1 (PHARMASSET INC [US]; CHANG WONSUK [US]; NADUTHAMBI DEVAN [US]; NAGARAT) 6 October 2011 (2011-10-06)	21-25, 27-31, 33-37
A	the whole document	1-20,26, 32
	-----	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2013/053018

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication 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,R,S,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,H,R,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 , フアブリジオ

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 , バーン 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